

Diseño de Estudio ¿La Inhibición de la Vía Final Común de la Agregación Plaquetaria Reduce el Fenómeno de *no-reflow* Durante la Intervención Coronaria Percutánea Primaria? Tirofiban en el Infarto Agudo de Miocardio y la no Reperusión (TIARA)

Igor Matos Lago¹, J. Antonio Marin-Neto¹, Moyses de Oliveira Lima-Filho¹, Antonio Pazin Filho²,
Geraldo Luiz Figueiredo¹, Jorge Luis Haddad¹, Roberto Botelho³, Ricardo Barbosa⁴,
Ulisses Marques Gianechini⁴, Breno de Siqueira⁴

RESUMEN

Introducción: La intervención coronaria percutánea primaria es actualmente el método preferencial de reperusión para el abordaje de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. En gran parte de estos casos se da el fenómeno de *no reflow*, que es la incapacidad de que una región del miocardio se reperfunda luego del restablecimiento de la permeabilidad de una arteria coronaria epicárdica previamente ocluida. El beneficio de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, bloqueando la vía final común de la agregación plaquetaria, ha sido sugerido en estudios de síndromes coronarios agudos, pero persisten puntos oscuros con respecto a su real eficacia, en el contexto del *no reflow*, en pacientes tratados con intervención coronaria percutánea primaria. **Métodos:** Investigación multicéntrica que evaluó el impacto de la administración precoz del inhibidor de la glicoproteína IIb/IIIa de bajo peso molecular tirofiban, de manera doble ciega, controlada por placebo, sobre la ocurrencia de *no reflow*, empleando métodos angiográficos y electrocardiográficos para documentar (1) el flujo coronario epicárdico, por el puntaje TIMI, y el microcirculatorio, por el puntaje MBG de opacificación y drenaje miocárdico; (2) la resolución del supradesnivel del segmento ST, como índice final del éxito de la reperusión. **Conclusiones:** Si se comprueba la reducción de la incidencia de *no reflow* tanto 90 minutos como 24 horas luego de la intervención coronaria percutánea primaria, este estudio piloto debe orientar la implementación de un estudio más amplio, para investigar el posible impacto del bloqueo

ABSTRACT

Does the Inhibition of the Final Common Pathway of Platelet Aggregation Reduce the No-Reflow Phenomenon During Primary Percutaneous Coronary Intervention? Tirofiban no Infarto Agudo do miocárdio e a no reperusão (TIARA)

Background: Primary percutaneous coronary intervention is currently the preferred method to treat patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. The no-reflow phenomenon, which is the inability to reperfuse a region of the myocardium after restoration of patency of a previously occluded epicardial coronary artery, is observed in a considerable proportion of these patients. The benefit of IIb/IIIa glycoprotein inhibitors, blocking the final common pathway of platelet aggregation, has been suggested in studies of acute coronary syndromes, but their actual efficacy in the context of no-reflow in patients treated with primary percutaneous coronary intervention remains unclear. **Methods:** The aim of this multicenter, double-blinded, placebo controlled study is to assess the impact of the early administration of the low molecular weight glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban on the incidence of no-reflow using angiographic and electrocardiographic methods to determine: (1) the epicardial coronary flow, using the TIMI score, and the microcirculatory flow, using the MBG score of opacification and myocardial flow; (2) the resolution of the ST segment elevation, as the final index of the success of reperfusion. **Conclusions:** If the decrease in no-reflow incidence at 90

¹ Laboratorios de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista, Hospital de Clínicas, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

² Unidad de Emergencia, Departamento de Clínica Médica, Facultad de Medicina de Ribeirão Preto, Universidad de San Pablo, Ribeirão Preto, SP, Brasil.

³ Instituto del Corazón del Triângulo Mineiro, Uberlândia, MG, Brasil.

⁴ Fundación Santa Casa de Misericordia de Franca; Hospital del Corazón, Franca, SP, Brasil.

Correspondencia: Igor Matos Lago. Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de San Pablo. Campus Universitario, s/n - Monte Alegre - CEP: 14048-900 - Ribeirão Preto, SP, Brasil.

E-mail: igormatoslago@gmail.com

Recibido el: 13/2/2014 • Aceptado el: 1^o/4/2014

sistemático de la vía final común de la agregación plaquetaria, sobre la mortalidad de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.

DESCRIPTORES: Infarto de miocardio. Intervención coronaria percutánea. Reperfusión miocárdica. Terapia trombolítica. Resultado del tratamiento.

La intervención coronaria percutánea primaria (ICPp), usualmente con implante de stent, es considerada la estrategia preferencial de reperfusión, debido a su asociación con altas tasas de recanalización de la arteria ocluida, de reducción de la progresión del daño miocárdico isquémico y, lo más importante, de la reducción de la mortalidad en el infarto con elevación del segmento ST (IMCEST).¹ De todas formas, este restablecimiento de la permeabilidad de una arteria epicárdica previamente ocluida no siempre se acompaña de reperfusión adecuada del miocardio que depende de ella.² Este fenómeno de no reperfusión (FNR), o *no reflow*, ocurre en una proporción variable de pacientes (5 a 50%) y tiene repercusiones negativas sobre los reconocidos beneficios de la ICPp, a saber: (a) complicaciones precoces en el postinfarto (arritmias, derrame pericárdico, taponamiento cardíaco e insuficiencia cardíaca); (b) remodelamiento ventricular izquierdo adverso; (c) reinternaciones tardías por insuficiencia cardíaca; (d) aumento de mortalidad.^{2,3} El *no reflow* es un proceso complejo y dinámico, que implica varios componentes fisiopatológicos, como embolización aterotrombótica distal, lesión isquémica, lesión de reperfusión, y susceptibilidad intrínseca de la microcirculación coronaria a los efectos combinados de la isquemia y lesión de reperfusión.^{3,4} Este fenómeno puede ser reversible o no, dependiendo de las alteraciones funcionales y/o anatómicas de la microcirculación coronaria, y de la conducta terapéutica utilizada para su prevención y tratamiento.

Puede diagnosticarse en diversas fases y por diferentes métodos, entre los que se destacan la angiografía coronaria, el electrocardiograma y los métodos no invasivos de diagnóstico por imágenes, como la ecocardiografía miocárdica con contraste y la resonancia magnética.^{5,6}

Con la angiografía coronaria de contraste se suele evaluar el *no reflow* durante la ICPp por medio de la clasificación del flujo epicárdico *Thrombolysis In Myocardial Infarction* (TIMI) - TIMI-0 indica ausencia de perfusión (ausencia de flujo después de la lesión coronaria); TIMI-1 corresponde a la mínima perfusión (el contraste traspasa la lesión, pero no opacifica el vaso por completo); TIMI-2 indica perfusión parcial (el contraste traspasa la lesión y opacifica el vaso distalmente, aunque con menor velocidad que los vasos adyacentes); TIMI-3 ocurre en casos de perfusión completa (el contraste traspasa la lesión a la misma velocidad que en los vasos

minutes and 24 hours after primary percutaneous coronary intervention is confirmed, this pilot study should guide the implementation of a larger study to investigate the possible impact of the systematic inhibition of the final common pathway of platelet aggregation on the mortality of ST-segment elevation acute myocardial infarction patients.

DESCRIPTORS: Myocardial infarction. Percutaneous coronary intervention. Myocardial reperfusion. Thrombolytic therapy. Treatment outcome.

adyacentes); de la gradación del aspecto de la opacificación y del drenaje del miocardio por el puntaje *Myocardial Blush Grade* (MBG) - MBG-0 cuando no hay opacificación ni drenaje miocárdico; MBG-1 indica leve opacificación y drenaje miocárdico lento; MBG-2 corresponde a moderada opacificación y drenaje miocárdico menos lento, aunque menor que el verificado en otra arteria sin lesiones; MBG-3 cuando la opacificación es normal y el drenaje miocárdico es comparable al verificado en otra arteria sin lesiones.^{7,8}

Con el electrocardiograma, el *no reflow* se infiere por el análisis de la razón del supradesnivel del segmento ST pre y pos tratamiento y su resolución completa (> 70%), que aleja la presencia del FNR. Los grados menores de resolución del segmento ST caracterizan la presencia del FNR, siendo habitual observar la reperfusión en grados moderado (30 a 70%) y grave (< 30%).^{9,10}

Estas informaciones integradas proporcionan la estratificación de estos pacientes en grados variables de *no reflow*. Angiográficamente, se define *no reflow* si el TIMI epicárdico ≤ 2 o si, incluso con TIMI epicárdico igual a 3, el grado de opacificación y de drenaje miocárdico por el MBG no alcanza el grado ≥ 2 . Estos aspectos, además de diagnósticos, tienen implicación pronóstica, ya que varios estudios demuestran que los pacientes con TIMI-3, MBG 2 a 3 y resolución de ST > 70% tienen mejor evolución, comparados con quienes tienen TIMI < 3, MBG 0 a 1 y resolución del ST < 70%.¹⁰⁻¹²

Se han utilizado varias estrategias terapéuticas para el abordaje del FNR en la ICPp, entre las que figuran el uso de fármacos como los inhibidores de la vía final común de la agregación plaquetaria (abciximab, tirofiban y eptifibatide), vasodilatadores (dinitratos y trinitratos, adenosina, verapamil y nitroprusiato de sodio), antiinflamatorios (estatinas), antitrombóticos (heparinas y bivalirudina), inhibidores metabólicos (nicorandil) y dispositivos mecánicos, como los catéteres de protección por filtrado distal y los aspiradores de trombo. Estas investigaciones muestran resultados inconsistentes o apenas promisorios, debido, probablemente, a que la fisiopatología de este fenómeno es multivariada y con diversos elementos determinantes en cada situación clínica.^{3,13-19}

En realidad, tal como se verificó en el contexto de los pacientes con infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, el uso de los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa (IGP IIb/IIIa), en vigencia de doble bloqueo plaquetario con ácido acetilsalicílico y clopidogrel, no pareció generar un efecto benéfico en cuanto a la reducción de eventos graves, además de aumentar el riesgo de sangrado.²⁰

Del mismo modo, para el caso de los pacientes con IMCEST, el empleo de estos agentes bloqueadores de la vía final común de agregación plaquetaria se encuentra todavía desprovisto de bases científicas sólidas. De todos modos, también hay que mencionar que el uso de los IGP IIb/IIIa con bajo peso molecular (tirofiban y eptifibatide) en el IMCEST ha aumentado en los últimos años, luego de estudios que mostraron resultados alentadores y equivalentes a los obtenidos previamente con el inhibidor de alto peso molecular abciximabe. Además, el tirofiban y el eptifibatide presentan, como ventaja oportuna, una reversibilidad más rápida de la inhibición de la agregación plaquetaria después de la interrupción de su administración y un costo menor.¹²⁻¹⁴

El uso genérico de este grupo de antiplaquetarios tiene indicación Clase IIa o IIb en los más recientes consensos (norteamericano y europeo) sobre IMCEST y ICPp. De acuerdo con el último consenso norteamericano sobre IMCEST, los IGP IIb/IIIa tienen indicación Clase IIa, ya que se considera aceptable iniciar el tratamiento con abciximabe, tirofiban o eptifibatide como adyuvantes a la ICPp, con o sin clopidogrel o implante de stent, en pacientes que se encuentren recibiendo heparina no fraccionada. El mismo consenso recomienda, como Clase IIb, su uso en ámbitos previos al laboratorio de Cardiología Intervencionista, (ambulancia y salas de emergencia) en pacientes con IMCEST que serán sometidos a la ICPp.²¹⁻²³

En contraposición, el último consenso europeo sobre IMCEST recomienda como Clase IIa el uso de los IGP IIb/IIIa solamente como terapia opcional en pacientes con alta carga trombótica, flujo lento o ausencia de flujo. En este consenso, permanece restringida la indicación (apenas como Clase IIb) de los IGP IIb/IIIa para uso de rutina en pacientes sin contraindicaciones y que usen heparina no fraccionada. Análogamente, también tuvo indicación Clase IIb el uso *up-stream* de dichos fármacos, es decir antes del ámbito de la Cardiología Intervencionista, en pacientes de alto riesgo destinados a ICPp.²²

En un reciente trabajo, con más de 300 mil pacientes con IMCEST sometidos a ICPp, el uso de IGP IIb/IIIa fue mayor del 70% y, coincidentemente, la incidencia de FNR fue muy baja (2,3%), aunque su diagnóstico haya sido hecho solamente por el criterio angiográfico del flujo epicárdico TIMI.²⁴

Hay que recordar que, en estudios observacionales iniciales, así como en recientes estudios randomizados,

el tirofiban presentó bajas tasas de complicaciones, como sangrado y trombocitopenia.¹³

En síntesis, la administración de un IGP IIb/IIIa es usualmente recomendada para tratar el FNR cuando es detectado angiográficamente. Por otra parte, persisten importantes interrogantes sobre el real valor y el significado de su uso precoz (antes o justamente al comienzo del procedimiento de ICPp) para prevenir la aparición del no reflow, principalmente en pacientes ya tratados con doble inhibición de la activación plaquetaria (por uso combinado de ácido acetilsalicílico y clopidogrel, conforme la práctica vigente).

MÉTODOS

Se trata de un estudio multicéntrico, prospectivo, randomizado y doble ciego (durante las fases de procedimientos y de análisis de los resultados), con inclusión de pacientes destinados a recibir infusión de tirofiban o de placebo por vía endovenosa, que tengan el diagnóstico de IMCEST y que estén destinados a la ICPp.

El proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de Investigaciones del Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina de Ribeirão Preto de la Universidad de San Pablo, expediente 2.495/2010. Posteriormente, la aprobación del Comité de Ética de Investigaciones fue extendida a los Hospitales São Joaquim y Santa Casa, ambos en Franca (SP), y al Instituto del Corazón del Triângulo Mineiro, en Uberlândia (MG). A los pacientes que se encuadren en los criterios de inclusión aquí definidos, se les ofrecerá un Formulario de consentimiento libre e informado, que deberá ser firmado por los mismos o por sus representantes legales.

Son criterios de inclusión: edad > 18 años; dolor torácico > 20 minutos con elevación de segmento ST \geq 1 mm en dos derivaciones contiguas, o con bloqueo de rama izquierda presumiblemente nuevo, según electrocardiograma; período de hasta 12 horas de inicio de los síntomas para implementación de ICPp.

Son criterios de exclusión: shock cardiogénico, infarto de miocardio previo en la misma área; diátesis hemorrágica; uso de fibrinolíticos; coma post anoxia cerebral; trombocitopenia o leucopenia conocida; disfunción hepática severa; insuficiencia renal grave (creatinina > 3,0 mg/dL); contraindicación al uso de ácido acetilsalicílico, tienopiridínicos o heparina; expectativa de vida < 1 año; cirugía mayor < 3 meses; accidente vascular encefálico < 30 días; antecedente de enfermedad intracerebral (aneurisma y malformación arteriovenosa); traumatismo grave < 6 semanas; uso de anticoagulante oral; participación en otro protocolo de investigación.

En la randomización de estos pacientes y antes de iniciar la administración del fármaco del protocolo, se harán exámenes de sangre de rutina (hemograma completo, coagulograma completo, glicemia, hemoglobina - Hb -

glicosilada, creatinina, urea, perfil lipídico completo, potasio, sodio, CK-MB y troponina).

El *endpoint* del estudio será el diagnóstico del FNR, fundamentado secuencialmente por métodos angiográficos (análisis de la cinecoronariografía y de la ICPp por los puntajes TIMI y MBG) y por el método electrocardiográfico (análisis cuantitativo del supradesnivel del segmento ST antes de la ICPp, a los 90 minutos luego de la ICPp, y transcurridas 24 horas del procedimiento).

En un banco de datos propio de este estudio, se registrarán siempre las características demográficas, clínicas, angiográficas y del procedimiento de intervención terapéutica percutánea y sus resultados: edad, género, etnia, peso, altura, índice de masa corporal, antecedentes de *diabetes mellitus*, hipertensión arterial sistémica, dislipemia, *status* de tabaquismo (actual; previo - si > 1 mes; o nunca), obesidad, historia familiar de enfermedad coronaria, infarto previo, intervención percutánea anterior en otra arteria, revascularización miocárdica quirúrgica antigua, infarto actual de pared anterior, insuficiencia cardíaca previa, insuficiencia cardíaca actual; los tempos de síntoma-primera atención médica, de síntoma-atención médica en esta institución, de síntoma-administración de fármacos, de síntoma-cateterismo diagnóstico, de síntoma-balón, de atención médica institucional-balón, de procedimiento diagnóstico, de procedimiento terapéutico; el uso previo de ácido acetilsalicílico, betabloqueador, inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, estatina, nitrato, drogas ilícitas; o antecedente de enfermedad coronaria conocida; presión arterial sistólica < 100 mmHg, frecuencia cardíaca > 100 lpm, clasificación de Killip-Kimball, acceso vascular (radial, braquial o femoral), arteria asociada al IMCEST actual (coronaria derecha, circunfleja, descendente anterior y tronco coronaria izquierda), probable arteria asociada con lesión < 50%; *escore* de flujo TIMI-0, 1, 2 e 3, pre procedimiento y post procedimiento; puntaje de opacificación miocárdica y drenaje MBG-0, 1, 2 e 3; tipo de lesión A, B o C; presencia de enfermedad uniarterial, biarterial o triarterial; presencia angiográfica de no reperusión; uso de fármacos intracoronarios para tratar el FNR en el laboratorio de hemodinámica (trinitrato, adenosina, verapamil y nitroprusiato de sodio); resolución aceptable del *no reflow*; uso de aspirador manual de trombos; dolor persistente al final del procedimiento (1 a 10); uso de morfina; uso de stent (uno, dos o tres), tipo y dimensiones del stent, implante directo de stent, pre dilatación con balón, post dilatación con balón, presión de liberación del stent, presión del balón post stent, intervención solamente con balón (sin stent); pico de CK-MB, troponina, fracción de eyección ventricular izquierda; procedimiento no exitoso; desvío del segmento ST pre y post procedimiento (mm); y ocurrencia de sangrado grave, moderado y mínimo. Se adoptará el criterio de definición TIMI para los sangrados: (1) sangrado grave, cuando hay hemorragia intracerebral, o

cuando hay cuadro clínico debido a sangrado con caída de Hb > 5 g/dL o hematocrito (Hto) > 15%; (2) sangrado moderado, si el cuadro clínico de hemorragia presenta caída de Hg de 3 a 5 g/dL y caída de Hto de 9 a 15%; (3) sangrado mínimo, cuando hay cuadro clínico de hemorragia con caída de Hg < 3 g/dL o caída de Hto < 9%; trombocitopenia moderada y severa.

Durante la fase inicial del cateterismo cardíaco diagnóstico, se implementará la infusión endovenosa periférica de suero fisiológico sin (placebo) o con tirofiban, de acuerdo con el resultado de la ubicación aleatoria del paciente en uno de los dos grupos experimentales. La administración intravenosa de tirofiban se hará de la siguiente forma: dosis de ataque de 25 µg/kg, y dosis de mantenimiento por 12 horas de 0,15 µg/kg/min. La heparina no fraccionada intravenosa se administrará de forma inicial en dosis de 100 U/kg de peso corporal, cuando la infusión sorteada sea de placebo, y en dosis de 70 U/kg de peso corporal, cuando la infusión sea de tirofiban. Este procedimiento de ajuste de la dosis de heparina también se realizará de forma doble ciega tanto para los médicos como a pacientes, siendo la responsabilidad del equipo de enfermería que se puedan cumplir los requisitos de un estudio doble ciego. El ácido acetilsalicílico, en dosis de ataque de 300 mg, y el clopidogrel, en dosis inicial de 600 mg, se usarán de manera rutinaria, antes del procedimiento de ICPp. Los demás medicamentos antiisquémicos (nitratos y betabloqueadores) se usarán de la manera habitual. Queda a discreción de los responsables de la ICPp, en el propio laboratorio de cardiología intervencionista, el uso de otros fármacos para tratar el FNR, cuando se verifique angiográficamente (nitroglicerina, adenosina, verapamil y nitroprusiato de sodio). Igualmente quedará subordinado a decisión del responsable el uso de dispositivos de aspiración manual de trombos.

Cálculo de la muestra

Para el cálculo la muestra adoptamos como premisa la estimación, basada en la literatura, de que el FNR, en pacientes con IMCEST sometidos a la ICPp, ocurre con una incidencia del orden de 70%. La hipótesis de este estudio es la de una reducción del orden del 50% de dicha incidencia en el grupo tirofiban, es decir, la disminución de la presencia del FNR al 35%. En síntesis tenemos:

- hipótesis de este estudio: reducción del 50% de esta incidencia en el grupo activo (con tirofiban);
- Grupo Placebo: incidencia estimada de FNR = 70% representada por P_1 ;
- Grupo Tirofiban: incidencia estimada de FNR = 35% representada por P_2 ;
- α = 5%; corresponde a la probabilidad de resultado falso positivo (0,05);
- β = 20%; corresponde a la probabilidad de resultado falso negativo (0,20);

• $f(\alpha, \beta)$ es a constante resultante de los valores arbitrarios conferidos a a y b y tiene el valor 7,9, según la tabla estadística;

Con $P_1 = 70\%$; $P_2 = 35\%$; $f(\alpha, \beta) = 7,9$, se procede al cálculo de la muestra con la fórmula:

$$N = \frac{P_1 \times (100 - P_1) + P_2 \times (100 - P_2) \times f(\alpha, \beta)}{(P_1 - P_2)^2}$$

El cálculo de la muestra dio por resultado 28 pacientes en cada rama del estudio, para un número global de 56 pacientes.²⁵ Por lo tanto:

$$N = \frac{[(70 \times 30) + (35 \times 65)] \times 7,9}{(70 - 35)^2}$$

CONCLUSIONES

Por lo previamente expuesto, es de potencial relevancia clínica la investigación sistematizada de los efectos de la administración precoz del inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa de bajo peso molecular tirofiban (único disponible en nuestro medio para aplicación clínica) en el contexto del abordaje de los pacientes con infarto con elevación del segmento ST, y su relación con la aparición y los desdoblamientos del fenómeno de *no reflow*.

De esta manera, la propuesta de este estudio es evaluar si la inhibición sistemática precoz de la vía final común de la agregación plaquetaria con el agente inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa de bajo peso molecular tirofiban reduce la aparición del fenómeno de *no reflow* durante y después de la intervención coronaria percutánea primaria en pacientes con infarto con elevación del segmento ST. Para el logro de este objetivo, un grupo inicial de cerca de 60 pacientes será dividido en grupo experimental (con tirofiban) y grupo placebo, de forma aleatoria. De forma inédita, la presencia del fenómeno de *no reflow* será evaluada tanto luego de 90 minutos después de la intervención coronaria percutánea primaria, como transcurridas 24 horas del término del procedimiento, por la aplicación sucesiva de criterios angiográficos y electrocardiográficos.

Este estudio podrá orientar la implementación futura de otra investigación multicéntrica, más amplia, que trate de determinar si la eventual prevención de la aparición del fenómeno de *no reflow* después del tratamiento con intervención coronaria percutánea primaria de pacientes con infarto con elevación del segmento ST, con la administración del inhibidor de glicoproteína IIb/IIIa tirofiban, redundará en un beneficio de supervivencia a mediano y largo plazo.

CONFLICTO DE INTERESES

No hay.

FUENTE DE FINANCIAMIENTO

No hay.

REFERENCIAS

1. 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(9351):13-20.
2. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2008;72(7):950-7.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 54(4):281-92.
4. Gibson CM, Cannon CP, Murphy SA, Marble SJ, Barron HV, Braunwald E; TIMI Study Group. Relationship of the TIMI myocardial perfusion grades, flow grades, frame count and percutaneous coronary intervention to long-term outcomes after thrombolytic administration in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2002;105(16):1909-13.
5. Hayat SA, Senior R. Myocardial contrast echocardiography in ST elevation myocardial infarction: ready for prime time? *Eur Heart J*. 2008;29(3):299-314.
6. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol*. 2006;101(5):383-90.
7. The TIMI Study Group. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med*. 1985;312(14):932-6.
8. Van't Hof AW, Liem A, Surypranata H, Hoorntje JC, de Boer MJ, Zijlstra F.; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Angiographic assessment of myocardial reperfusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: myocardial blush grade. *Circulation*. 1998;97(23):2302-6.
9. Schroder R. Prognostic impact of early ST-segment resolution in acute ST-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004; 110(21):e506-10.
10. 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(7):667-74.
11. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, Roe MT, Harrington RA, Murphy SA, et al. Combined assessment of thrombolysis in myocardial infarction flow grade, myocardial perfusion grade, and ST-segment resolution to evaluate epicardial and myocardial reperfusion. *Am J Cardiol*. 2004;93(11):1362-7.
12. McLaughlin MG, Stone GW, Aymong E, Gardner G, Mehran R, Lansky AJ, et al. Prognostic utility of comparative methods for assessment of ST-segment resolution after primary angioplasty for acute myocardial infarction: the Controlled Abciximab and Device Investigation to Lower Late Angioplasty Complications (CADILLAC) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1215-23.
13. De Luca G, Ucci G, Cassetti E, Marino P. Benefits from small molecule administration as compared with abciximab among patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary angioplasty: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2009; 53(18):1668-73.
14. Burzotta F, Testa L, Giannico F, Biondi-Zoccai GG, Trani C, Romagnoli E, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol*. 2008; 123(3):313-21.
15. Galiuto L, Garramone B, Burzotta F, Lombardo A, Barchetta S, Rebuzzi AG, et al.; REMEDIA Investigators. Thrombus aspiration reduces microvascular obstruction after primary coronary intervention: a myocardial contrast echocardiography substudy of the REMEDIA trial. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1355-60.

16. 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(9628):1915-20.
17. Ross AM, Gibbons RJ, Stone GW, Kloner RA, Alexander RW. 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(11):1775-80.
18. Pasceri V, Pristipino C, Pelliccia F, Granatelli A, Speciale G, Roncella A, et al. Effects of the nitric oxide donor nitroprus-side on no-reflow phenomenon during coronary interventions for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2005;95(11):1358-61.
19. Ono H, Osanai T, Ishizaka H, Hanada H, Kamada T, Onodera H, et al. Nicorandil improves cardiac function and clinical outcome in patients with acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention: role of inhibitory effect on reactive oxygen species formation. *Am Heart J*. 2004;148(4):E15.
20. Bromberg-Marin G, Marin-Neto JA, Parsons LS, Canto JG, Rogers WJ; National Registry of Myocardial Infarction-4. Effectiveness and safety of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and clopidogrel alone and in combination in non-ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Registry of Myocardial Infarction-4). *Am J Cardiol*. 2006;98(9):1125-31.
21. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58(24):e44-122.
22. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2012;33(20):2569-619.
23. Ogara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, Lemos JA, et al.; American College of Emergency Physicians; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. ACCF/AHA Guideline for the management of ST - elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61(4):e78-140.
24. Harrison RW, Aggarwal A, Ou FS, Klein LW, Rumsfeld JS, Roe MT, et al. Incidence and outcomes of no-reflow phenomenon during percutaneous coronary intervention among patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2013;111(2):178-84.
25. Pocock S. *Clinical trials: a practical approach*. Chichester: Wiley; 1983.