

Il fenomeno del no-reflow: significato clinico e aspetti diagnostici e terapeutici

Nicola Cosentino, Gregory A. Sgueglia, Marcello Marino, Cristina Spaziani, Eleonora Russo, Giampaolo Niccoli, Filippo Crea

Istituto di Cardiologia, Università Cattolica del Sacro Cuore - Roma

Riassunto

La rapida riapertura, farmacologica o meccanica, dell'arteria epicardica rappresenta il gold standard nel trattamento dell'infarto miocardico acuto. Nonostante la ricanalizzazione del vaso, alterazioni del microcircolo possono ridurre significativamente il flusso miocardico in una proporzione variabile di pazienti. Tale fenomeno è conosciuto come no-reflow miocardico. Esso si associa ad una ridotta frazione di eiezione del ventricolo sinistro, ad un rimodellamento ventricolare negativo e ad una prognosi non buona. Il fenomeno del no-reflow presenta un'eziopatogenesi multifattoriale, comprendendo l'embolizzazione distale di materiale aterotrombotico, il danno da ischemia-riperfusion e la suscettibilità individuale al danno del microcircolo. Diversi indici angiografici e tecniche di immagine non invasive consentono una rapida e sensibile identificazione del fenomeno. Infine, vari sistemi meccanici ed approcci farmacologici sono stati proposti nel tentativo di prevenire e trattare il no-reflow. Questa rassegna discute i meccanismi patogenetici del fenomeno, esamina le tecniche per la sua corretta diagnosi ed analizza le principali opzioni terapeutiche.

Summary

The rapid restoration of coronary flow has become the gold standard therapy for patients with acute myocardial infarction. Despite an open infarct-related artery, alterations in the microvasculature can significantly reduce antegrade myocardial blood flow in a variable proportion of patients. This phenomenon is known as myocardial no-reflow. Of note, no-reflow is associated with reduced left ventricular ejection fraction, adverse left ventricular remodeling and poor clinical outcomes. The phenomenon has a multifactorial pathogenesis, including: distal embolization, ischemia-reperfusion injury, and individual predisposition of coronary microcirculation to injury. In addition, no-reflow can be evaluated by several methods, including angiographic indexes and non invasive imaging modalities. Various mechanical devices and pharmacological approaches have been proposed to prevent and treat the phenomenon. This review will discuss the postulated mechanisms of the phenomenon, examine the modalities for the correct diagnosis, and address the main treatment options.

Parole chiave: Fenomeno del no-reflow, Infarto miocardico

Key words: Myocardial no-reflow, Myocardial infarction

Definizione di no-reflow

L'obiettivo primario della terapia dell'infarto miocardico acuto (IMA) è la precoce, completa e stabile ricanalizzazione del vaso coronarico con un'adeguata perfusione tissutale miocardica. L'angioplastica coronarica transluminale percutanea primaria (pPTCA), con successivo impianto di stent, rappresenta, pertanto, il gold standard attuale della terapia dell'IMA¹.

Tuttavia, un sempre maggior numero di evidenze sperimentali e cliniche indica che la pPTCA nell'IMA non sempre ottiene un'efficace ripercuzione

miocardica nonostante la ricanalizzazione del vaso epicardico. Tale fenomeno è indicato come "no-reflow" ed è caratterizzato da un'incompleta o non uniforme ripercuzione microvascolare².

L'esistenza del fenomeno del no-reflow interessa fino al 50% dei pazienti con IMA. Questo dato è estremamente variabile tra gli studi disponibili e dipende dal contesto clinico, dal tipo di lesione e di vaso trattati e dalla metodica utilizzata per l'analisi del fenomeno³. Soprattutto quest'ultimo parametro tende ad essere responsabile di un'eventuale sotto-stima del fenomeno. Le attuali tecnologie consentono, infatti, di valutare anche gradi minori di danno

del microcircolo e ridotto flusso miocardico (Fig. 1). La notevole incidenza di tale fenomeno in corso di pPTCA ha portato, inoltre, nel tempo a ridefinire i criteri di un'ottimale ripercuzione che includono oltre alla pervietà della coronaria responsabile della necrosi, anche una microvascolarizzazione miocardica intatta ed una normalizzata perfusione tissutale⁴. Il fenomeno del no-reflow miocardico può essere "sostenuto" o "reversibile". Il primo, molto probabilmente, è il risultato di cambiamenti anatomici irreversibili del microcircolo coronarico; il secondo, invece, può essere considerato come il risultato di cambiamenti funzionali, e quindi reversibili, del microcircolo. Interessante è evidenziare come i pazienti con no-reflow sostenuto subiscano un rimodellamento ventricolare sfavorevole; mentre i pazienti con no-reflow reversibile tendano a conservare inalterati nel tempo i volumi ventricolari⁵. L'evidenza che il no-reflow possa essere spontaneamente reversibile apre uno scenario nuovo nello studio della patogenesi del fenomeno, con importanti implicazioni terapeutiche.

Meccanismi eziopatogenetici del no-reflow

Il fenomeno del no-reflow miocardico fu descritto per la prima volta da Kloner e collaboratori nel 1974 su modello sperimentale⁶. Essi dimostrarono, mediante microscopia elettronica, come l'ischemia pro-

lungata (90 min) e la successiva ricanalizzazione dell'arteria epicardica siano in grado di determinare un significativo danno microvascolare.

I meccanismi patogenetici del no-reflow, tuttavia, non sono, a tutt'oggi, ancora completamente conosciuti ma appare chiaro come tale fenomeno presenti un'eziopatogenesi multifattoriale. Nell'uomo, la variabile combinazione di 4 componenti patogenetiche sembra svolgere un ruolo chiave nel determinare l'insorgenza del fenomeno:

- 1) embolizzazione distale di materiale aterotrombotico;
- 2) danno da ischemia;
- 3) danno da ripercuzione;
- 4) suscettibilità individuale al danno del microcircolo coronarico (Fig. 2).

L'ischemia prolungata, in particolare, è responsabile del rigonfiamento e della protrusione intraluminale delle cellule endoteliali⁷⁻⁸. L'edema delle cellule miocardiche, l'edema interstiziale ed il rigonfiamento delle cellule endoteliali determinano una compressione dei capillari ed una stasi del microcircolo, facilitando la formazione locale di aggregati piastrinici e di leucociti, soprattutto neutrofili. Questo processo patologico può essere accelerato dalla ripercuzione miocardica dopo angioplastica, con la successiva liberazione di radicali liberi di ossigeno, chinine e sostanze vasocostrittrici che aggravano il danno, contribuendo al progressivo declino del flus-

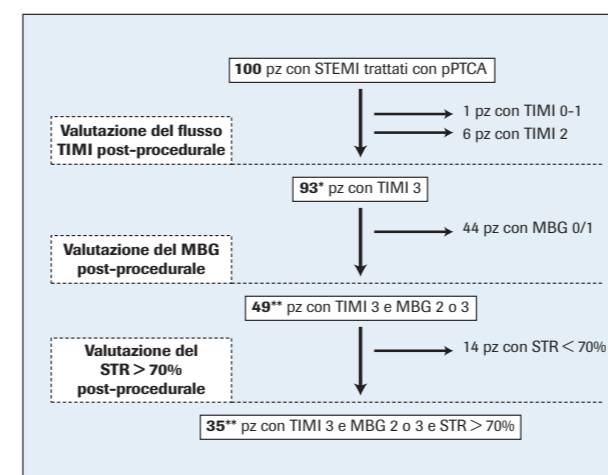


Fig. 1 - Stima del numero di pazienti che ricevono una ripercuzione ottimale in base al flusso Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI), al myocardial blush grade (MBG) e alla risoluzione del tratto ST (STR) su 100 pazienti non in shock cardiogeno trattati con angioplastica primaria (pPTCA).

* Stima derivata da 20 studi clinici randomizzati che confrontano la PTCA standard con la trombectomia o la protezione distale (rif. 27).

** Stima derivata dall'analisi dello studio CADILLAC (rif. 20).

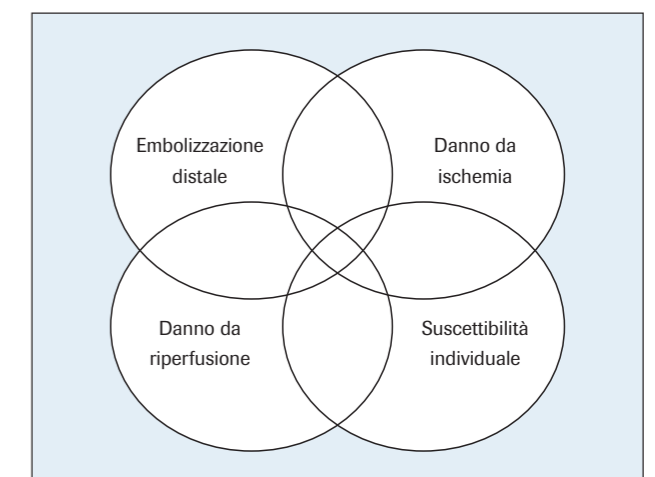


Fig. 2 - Quattro meccanismi (embolizzazione distale, danno correlato all'ischemia, danno correlato alla ripercuzione e suscettibilità individuale al danno microvascolare) risultano essere responsabili del fenomeno del no-reflow. Il contributo individuale alla patogenesi del no-reflow varia da paziente a paziente.

so coronarico ed all'irreversibilità del fenomeno⁹⁻¹⁰. L'embolizzazione distale di microparticelle (15-100 micron) costituite da piastrine, corpi ialini e cristalli di colesterolo derivati dalla placca, contribuiscono al mantenimento del no-reflow in quanto determinano sia un'ostruzione meccanica capillare, sia una reazione infiammatoria che peggiora la disfunzione endoteliale e la vasocostrizione¹¹. In questo contesto, la pPTCA potenzialmente accelera il processo patologico responsabile di piccoli infarti periprocedurali¹². Le tecniche di rivascularizzazione possono, quindi, causare danni addizionali rappresentati da mionecrosi ad opera di detriti ateromasici mobilizzati durante la procedura e da insulti da ischemia/riperfusion associati alla ricanalizzazione stessa.

Infine, nella patogenesi del no-reflow sembra emergere una nuova componente rappresentata dalla suscettibilità individuale al danno del microcircolo. La predisposizione può essere genetica e/o acquisita. In particolare, il diabete è stato associato con una peggiore riperfusion microvascolare dopo pPTCA¹³ e l'ipercolesterolemia, nel modello animale, aggrava il danno da riperfusion aumentando lo stress ossidativo endoteliale¹⁴.

Infine, i maggiori determinanti del no-reflow indicati in letteratura sono: la durata dell'occlusione vascolare, l'entità della necrosi miocardica e la durata della riperfusion³.

La comprensione dei meccanismi cellulari e molecolari responsabili dell'insorgenza del no-reflow miocardico risulta fondamentale in quanto consentirà l'uso di appropriate strategie per prevenire o trattare ognuna di queste componenti nel tentativo di ridurre la prevalenza del no-reflow, in particolare di quello sostenuto.

Diagnosi del no-reflow

Il fenomeno del no-reflow può essere valutato mediante indici angiografici e diverse metodiche strumentali. L'angiografia coronarica e gradi di flusso Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) sono stati utilizzati ampiamente per valutare la qualità del flusso coronarico e la riuscita della riperfusion¹⁵. Storicamente, un flusso TIMI 0/1 è considerato come un fallimento della riperfusion; un flusso TIMI 2/3 identifica, invece, pazienti con efficace riperfusion. Non sempre però al raggiungimento di un flusso TIMI 3, corrisponde un'effettiva riperfusion

tissutale. Un altro indice angiografico utilizzato per valutare il fenomeno del no-reflow è rappresentato dall'analisi del myocardial blush grade (MBG)¹⁶. Tale parametro è un buon predittore di un'efficace microperfusion e di un conseguente recupero miocardico e la sua rilevazione in corso di pPTCA fornisce al cardiologo interventista uno strumento immediato di valutazione. Un MBG 0-1 è suggestivo di no-reflow e tale evenienza si osserva in circa il 50% dei pazienti con flusso TIMI 3¹⁶⁻¹⁷. Considerando entrambi gli indici, il no-reflow angiografico può essere definito come un flusso TIMI < 3 o un flusso TIMI 3 con MBG 0-1.

Un altro metodo ampiamente usato nella pratica clinica ed anche negli studi clinici è la misurazione della risoluzione del tratto ST (STR) 60 o 90 minuti dopo pPTCA. La mancata risoluzione del tratto ST di almeno il 50% o il 70% è considerata come marker di no-reflow¹⁸. Interessante è che circa un terzo dei pazienti con flusso TIMI 3 e MBG 2-3 non mostrano risoluzione del tratto ST¹⁹. Numerose evidenze scientifiche dimostrano che l'integrazione del MBG e della STR consentono una migliore stratificazione del rischio del paziente con IMA. In particolare, pazienti con MBG 2-3 e STR > 70% presentano un outcome marcatamente migliore rispetto a pazienti con MBG 0-1 e STR < 70%; mentre, la prognosi appare intermedia in quei pazienti con risultati discordanti tra gli indici angiografici ed elettrocardiografici di no-reflow¹⁹⁻²⁰. TIMI, MBG e STR sono poco costosi, facilmente accessibili e aggiungono informazioni prognostiche, pertanto la loro determinazione dovrebbe entrare nella pratica clinica corrente.

Queste modalità diagnostiche, però, non consentono una diretta misurazione della riperfusion microvascolare. L'ecocontrastografia (MCE), al contrario, è una tecnica di imaging non invasiva, estremamente sensibile, che permette la valutazione dei difetti di perfusione microvascolare consentendo l'individuazione di gradi minori di ostruzione microvascolare e ridotto flusso miocardico²¹. Infine, la risonanza magnetica cardiaca con gadolinio rappresenta un'altra modalità per misurare la perfusione cardiaca regionale e l'edema associato all'ischemia prolungata²².

Impatto clinico del fenomeno del no-reflow

Il no-reflow può essere clinicamente silente o manifestarsi con angina, instabilità emodinamica e/o tur-

be della conduzione. Numerosi studi scientifici hanno indagato l'impatto clinico di tale fenomeno che risulta essere associato ad un danno miocardico maggiore, fino ad annullare il potenziale beneficio della pPTCA²³.

La presenza del no-reflow predice l'insorgenza di complicanze acute dopo IMA. I pazienti con no-reflow rappresentano, infatti, il sottogruppo di pazienti sottoposti a pPTCA a più alto rischio di scompenso cardiaco congestizio precoce e sostenuto, aritmie ventricolari, rottura di cuore, e morte²⁴. Inoltre, i pazienti con no-reflow hanno una ridotta funzione contrattile del ventricolo sinistro con ridotta frazione d'eiezione. La presenza di no-reflow determina, di fatto, un'espansione della zona infartuata ed una precoce dilatazione ventricolare sinistra, con maggiore probabilità di sviluppare un ventricolo sinistro aneurismatico²⁵. È stato chiaramente dimostrato che l'ostruzione microvascolare evidenziata alla risonanza magnetica cardiaca predice un rimodellamento negativo post-infartuale del ventricolo sinistro ed uno scarso recupero funzionale²⁶. I meccanismi con cui il fenomeno del no-reflow influenzi il rimodellamento ventricolare non sono ancora del tutto conosciuti.

In conclusione, i pazienti con no-reflow hanno una maggior prevalenza di:

- 1) complicanze post-infartuali precoci (aritmie, versamento pericardico, tamponamento cardiaco, scompenso cardiaco precoce);
- 2) rimodellamento avverso del ventricolo sinistro;
- 3) re-ospedalizzazione tardiva per scompenso cardiaco;
- 4) mortalità²³⁻²⁶.

Prevenzione e trattamento del fenomeno del no-reflow

Il no-reflow è un fenomeno multifattoriale, le cui cause principali sono solo parzialmente prevedibili. Tutto ciò rende particolarmente difficoltoso un approccio preventivo e terapeutico standardizzato e costituisce

il razionale per la sperimentazione e l'utilizzo di sistemi farmacologici e/o meccanici di prevenzione.

In caso di infarto acuto, l'incidenza del no-reflow può essere ridotta **iniziando precocemente il trattamento riperfusivo**, farmacologico o meccanico. La riapertura precoce del vaso epicardico riduce le dimensioni della necrosi miocardica e previene la dilatazione del ventricolo, favorendo la cicatrizzazione della zona infartuata.

Per il trattamento di lesioni particolarmente trombotiche o ad elevato contenuto di placca è stato recentemente proposto l'**uso della trombo-aspirazione**, allo scopo di minimizzare l'embolizzazione di quella quota di placca e/o trombo che, in forma di microframmenti, può migrare distalmente durante la procedura interventistica ed ostruire il microcircolo²⁷.

Un approccio tecnico promettente nel prevenire il no-reflow durante la riperfusion meccanica è rap-

presentato, inoltre, dall'uso di **filtri di protezione distale** che sembrano avere un ruolo particolarmente utile nel trattamento dei grafts venosi²⁸.

Fondamentale risulta, anche, essere la gestione del danno correlato alla riperfusion tramite diverse **strategie farmacologiche**.

In particolare, i pazienti ad alto rischio di no-reflow possono essere trattati tra-

mite la somministrazione intracoronarica od endovenosa di farmaci, con l'intento di contrastare l'attivazione endoteliale, piastrinica e neutrofila²⁹.

Uno di questi approcci è basato sulla possibilità di ridurre la proliferazione leucocitaria ed il rilascio di radicali liberi di ossigeno con l'uso degli **inibitori delle glicoproteine antirecettore IIb/IIIa** (abciximab), caratterizzati, inoltre, da azioni antiaggregante³⁰. È stato ormai definitivamente dimostrato, infatti, che nei pazienti sottoposti ad angioplastica coronarica vi è una significativa riduzione degli eventi cardiaci avversi (morte, IMA, reintervento, bypass di emergenza, o impianto di stent) quando sono trattati con inibitori delle glicoproteine antirecettore IIb/IIIa.

Altri potenziali approcci farmacologici sono basati sull'uso di **farmaci con attività vasodilatante**, come l'adenosina, il nitroprussiato, il nicorandil e il verapamil²⁹. Futuri studi randomizzati, condotti su

Il no reflow:

- indica l'impossibilità di raggiungere una riperfusion miocardica uniforme dopo prolungata ma reversibile occlusione coronaria epicardica;
- nega i vantaggi prognostici dell'angioplastica primaria;
- ha una eziopatogenesi multifattoriale;
- può essere evidenziato in modo non invasivo;
- può essere spontaneamente reversibile, anche in assenza di farmaci;
- esistono approcci farmacologici e meccanici utili nella prevenzione e nel trattamento del fenomeno.

Fig. 3 - Sinossi del no-reflow.

larga scala, sono, comunque, necessari per poter confermare il beneficio clinico dei farmaci citati in pazienti con no-reflow ed individuare un loro corretto dosaggio.

Conclusioni

Nonostante i benefici clinici di una precoce rivascolarizzazione epicardica nei pazienti con IMA siano indiscussi, in una percentuale variabile di pazienti persiste una ipoperfusione miocardica a causa del fe-

nomeno del no-reflow. Tale fenomeno presenta una eziopatogenesi multifattoriale; è dovuto ad un'alterazione del microcircolo coronarico ed è associato ad una prognosi peggiore. I diversi indici angiografici e metodiche non invasive consentono attualmente una sua precoce e sensibile identificazione. Infine, la prevenzione ed il trattamento del fenomeno del no-reflow è indispensabile e si avvale di approcci meccanici e farmacologici. Riconoscere, prevenire e trattare il no-reflow miocardico rappresenta, quindi, un passaggio fondamentale nel trattamento dei pazienti con IMA sottoposti a pPTCA (**Fig. 3**).

Bibliografia

1. Keeley EC, Boura JA, Grines CI. Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet* 2003; 361: 13-20.
2. Madsen JK, Grande P, Saunamäki K, et al. Danish multicenter randomized study of invasive versus conservative treatment in patients with inducible ischemia after thrombolysis in acute myocardial infarction (DANAMI). Danish trial in Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 1997; 96: 748-755.
3. Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 950-957.
4. Roe MT, Ohman EM, Maas AC, et al. Shifting the openartery hypothesis downstream: the quest for optimal reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 2001; 7: 9-18.
5. Galiuto L, Lombardo A, Maseri A, et al. Temporal Evolution and Functional Outcome of No-Reflow: Sustained and Spontaneously Reversible Patterns Following Successful Coronary Recanalization. *Heart* 2003; 89: 731-737.
6. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in dogs. *J Clin Invest* 1974; 54: 1496-1508.
7. Ambrosio G, Weisman HF, Mannisi JA, Becker LC. Progressive impairment of regional myocardial perfusion after initial restoration of post-ischemic blood flow. *Circulation* 1989; 80: 1846-1861.
8. Trantum-Jensen J, Janse MJ, Fiolet WT, Krieger WJ, D'Alnoncourt CN, Durrer D. Tissue osmolality, cell swelling, and reperfusion in acute regional myocardial ischemia in the isolated porcine. *Circ Res* 1981; 49: 364-381.
9. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007; 357: 1121-1135.
10. Reffelmann T, Kloner RA. The no-reflow phenomenon: A basic mechanism of myocardial ischemia and reperfusion. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 359-372.
11. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 373-382.
12. Limbruno U, De Carlo M, Pistoletti S, et al. Distal embolization during primary angioplasty: histopathologic features and predictability. *Am Heart J* 2005; 150: 102-108.
13. Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005; 2: 136-143.
14. 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: 292-298.
15. The Thrombolysis in Myocardial Infarction [TIMI] trial, phase I findings: TIMI study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.
16. 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: 2302-2306.
17. Bertomeu-Gonzales V, Bodi V, Sanchis J, et al. Limitations of Myocardial Blush grade in the evaluation of myocardial perfusion in patients with acute myocardial infarction and TIMI grade 3 flow. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 575-581.
18. Schröder R. Prognostic Impact of Early ST-Segment Resolution in Acute ST-elevation Myocardial Infarction. *Circulation* 2004; 110: e506-e510.
19. Giugliano RP, Sabatine MS, Gibson CM, 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: 1362-1367.
20. Sorajja P, Gersh BJ, Costantini C, 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: 667-674.
21. Iliceto S, Marangelli V, Marchese A, Amico A, Galiuto L, Rizzon P. Myocardial contrast echocardiography in acute myocardial infarction. Pathophysiological background and clinical applications. *Eur Heart J* 1996; 17: 344-353.
22. Albert TS, Kim RJ, Judd RM. Assessment of no-reflow regions using cardiac MRI. *Basic Res Cardiol* 2006; 101: 383-390.
23. Ito H. No-reflow phenomenon and prognosis in patients with acute myocardial infarction. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2006; 3: 499-506.
24. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, 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.
25. Galiuto L, Garramone B, Scarà A, et al.; AMICI Investigators. The extent of microvascular damage during myocardial contrast echocardiography is superior to other known indexes of post-infarct reperfusion in predicting left ventricular remodeling: results of the multicenter AMICI study. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 552-559.
26. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 765-772.
27. Burzotta F, Tsta L, Giannico F, et al. Adjunctive devices in primary or rescue PCI: a meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2008; 123: 313-321.
28. Gorog DA. The role of distal myocardial protection devices during percutaneous coronary interventions. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9: 52-59.
29. Fischell TA. Pharmaceutical interventions for the management of no-reflow. *J Invasive Cardiol* 2008; 20: 374-379.
30. Montalescot G, Antoniucci D, Kastrati A, et al. Abciximab in primary coronary stenting of ST-elevation myocardial infarction: a European meta-analysis on individual patients' data with long-term follow-up. *Eur Heart J* 2007; 28: 443-449.