

## Editorial

Fenómeno de *no-reflow* en el IAMCEST: más allá de un buen resultado angiográfico

## No-reflow phenomenon in STEMI: beyond a good angiographic result

Rafael Cobas Paz\*, Berenice Caneiro Queija y Andrés Íñiguez Romo

Servicio de Cardiología, Hospital Álvaro Cunqueiro, Vigo, Pontevedra, España



Historia del artículo:

On-line el 14 de abril de 2022

La intervención coronaria percutánea (ICP) es el tratamiento de elección en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST). El objetivo fundamental de la ICP es reducir el tamaño del infarto. A pesar del desarrollo y la generalización de este procedimiento, de la optimización de los tiempos de actuación y del tratamiento antitrombótico, la mortalidad de los pacientes con IAMCEST en nuestro medio se sitúa en torno al 8% en los primeros 30 días<sup>1</sup>. El tamaño del infarto depende del área de irrigación de la arteria coronaria ocluida (área en riesgo), la duración del estado de hipoperfusión, la demanda metabólica miocárdica y el flujo intracoronario residual tras la angioplastia<sup>2</sup>. Por lo tanto, la revascularización epicárdica no es sinónimo de reperfusión miocárdica. La recanalización de una arteria coronaria epicárdica se asocia con un deterioro secundario de la microcirculación coronaria mediante mecanismos como el edema endotelial, la obstrucción luminal, la hemorragia intersticial o la embolización distal<sup>3</sup> (figura 1). Este daño microvascular contribuye a la ausencia de reperfusión (fenómeno de *no-reflow* [FNR]), que se define como la imposibilidad de obtener en una región previamente isquémica una reperfusión efectiva tras la recanalización de la arteria culpable del infarto. Angiográficamente, el FNR se caracteriza por una reducción del flujo coronario anterógrado (definido como un flujo *Thrombolysis In Myocardial Infarction* [TIMI]  $\leq 2$ ) en ausencia de una obstrucción mecánica o como un grado de opacificación miocárdica (*myocardial blush grade* [MBG]) entre 0 y 1<sup>4</sup>. La incidencia del FNR en pacientes con IAMCEST varía del 5 al 50% en función del método angiográfico de evaluación empleado<sup>5</sup>. El FNR podría contrarrestar los beneficios de la ICP en el infarto agudo de miocardio al contribuir a la aparición de complicaciones durante la hospitalización y un peor pronóstico tras el alta<sup>6</sup>. Por ello, con el objetivo de mejorar los resultados, en las últimas décadas se han desarrollado y analizado diversas estrategias destinadas a mejorar el flujo coronario tras la recanalización de la arteria culpable del infarto. Con la técnica de tromboaspiración se ha demostrado una reducción de la incidencia del FNR, aunque su beneficio a medio-largo plazo, desde un punto de vista pronóstico, no ha podido confirmarse en ensayos aleatorizados de gran tamaño como el TASTE<sup>7</sup> o el TOTAL<sup>8</sup>. Por

otro lado, esta técnica se ha asociado con un aumento discreto, aunque no significativo, del riesgo de ictus<sup>9</sup>. Además, en el TASTE y el TOTAL, el análisis por subgrupos tampoco demostró un claro beneficio de la tromboaspiración manual en pacientes con alta carga trombótica. Resultados similares se han observado con el empleo conjunto de tromboaspiración y fármacos antitrombóticos intracoronarios. En el ensayo clínico INFUSE-AMI, la administración intracoronaria de abciximab (inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa) se asoció con una disminución del tamaño del infarto a los 30 días, a diferencia de los sometidos solo a tromboaspiración, si bien estos resultados no se tradujeron en una reducción de eventos adversos cardiovasculares mayores (MACE) durante el seguimiento en ninguno de los grupos de tratamiento<sup>10</sup>. Sin embargo, en un análisis combinado de 11 ensayos clínicos, la combinación de tromboaspiración con abciximab intracoronario se relacionó con una reducción significativa del tamaño del infarto, así como con una reducción de los MACE al año de seguimiento<sup>11</sup>. Este posible efecto beneficioso parece depender de la administración intracoronaria del fármaco antitrombótico, y se diluye con su administración endovenosa<sup>12</sup>. Por último, hay evidencia contradictoria en lo que respecta al beneficio de fármacos vasodilatadores como la adenosina, el verapamilo o el nitroprusiato intracoronario en la prevención y el tratamiento del FNR, especialmente en lo que respecta a su impacto clínico<sup>13,14</sup>. En un trabajo de Nazir et al., el nitroprusiato sódico y la adenosina no se asociaron con una reducción del tamaño del infarto o una mejoría significativa de la microcirculación coronaria estimada mediante resonancia magnética cardíaca; la adenosina incluso se asoció con una mayor tasa de efectos adversos (especialmente hipotensión y bradicardia sintomática)<sup>15</sup>.

Por todo lo comentado, las guías de práctica clínica no recomiendan el empleo sistemático de la tromboaspiración y/o la inyección intracoronaria de fármacos vasodilatadores y anti-trombóticos para los pacientes sometidos a ICP de emergencia en el contexto de un IAMCEST con el objetivo de prevenir el FNR. Sin embargo, aunque no existe evidencia científica sólida, podrían emplearse como estrategia de rescate en situaciones en las que el resultado inicial es insatisfactorio o en caso de complicaciones durante el procedimiento (clase de recomendación IIb, nivel de evidencia C)<sup>16</sup>.

En un trabajo muy interesante publicado recientemente en *Revista Española de Cardiología*, Hamza y Elgendy analizan el impacto de una estrategia basada en tromboaspiración seguida de una inyección intracoronaria distal con eptifibatida (inhibidor de la

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

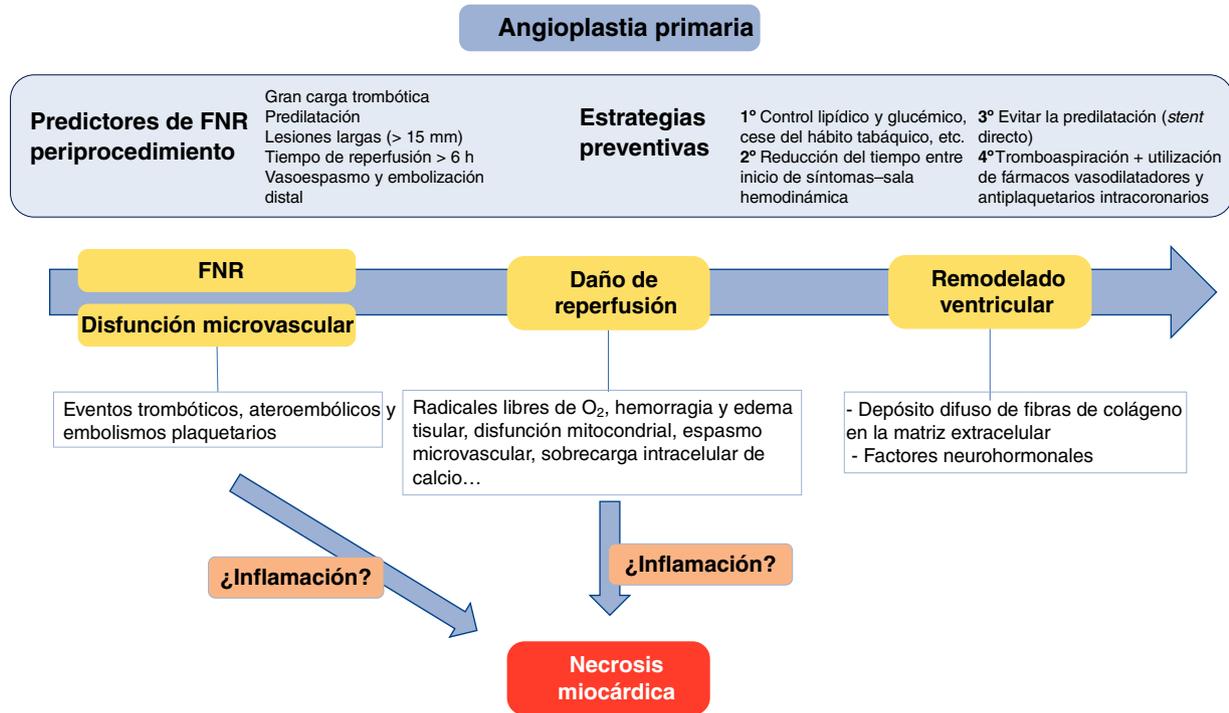
<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.024>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro, Clara Campoamor 341, 36212 Vigo, Pontevedra, España.

Correo electrónico: [rafacobaspaz@gmail.com](mailto:rafacobaspaz@gmail.com) (R. Cobas Paz).

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.02.018>

0300-8932/© 2022 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.



**Figura 1.** Predictores y estrategias preventivas del fenómeno de ausencia de reperusión (*no-reflow* [FNR]) en la angioplastia primaria, así como los principales mecanismos que intervienen en el daño miocárdico agudo y convergen en la necrosis miocárdica y el remodelado ventricular adverso. Modificada con permiso de Fordyce et al.<sup>3</sup>.

glucoproteína IIb/IIIa) y vasodilatadores intracoronarios (verapamilo y nitroglicerina)<sup>17</sup>. Al grupo de comparación se le practicó únicamente tromboaspiración manual. Se trata de un ensayo clínico multicéntrico que aleatorizó en bloque a 413 pacientes incluidos entre diciembre de 2016 y mayo de 2019, todos ellos con diabetes mellitus y sometidos a ICP de emergencia en el contexto de un IAMCEST de evolución < 12 h y con una alta carga trombótica (TIMI  $\geq$  3). En caso de tromboaspiración inefectiva, y según el criterio del operador, estaba permitida la predilatación con balón. El objetivo primario fue analizar el resultado angiográfico mediante parámetros como el MBG, el flujo TIMI final y el recuento de fotogramas TIMI. Como objetivo secundario, se analizaron los MACE a los 6 meses de seguimiento. Además, se realizó un estudio ecocardiográfico al alta y al final del seguimiento con el objetivo de valorar cambios en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). Se obtuvieron 2 grupos de tratamiento bien equilibrados en lo que respecta no solo a factores epidemiológicos o clínicos, sino también a factores anatómicos, como la existencia de enfermedad multivascular, o factores relacionados con el procedimiento, como el tiempo síntomas-balón. Los autores observaron que el grupo que recibió eptifibatida y vasodilatadores intracoronarios, además de tromboaspiración, obtuvo resultados significativamente mejores en todos los objetivos angiográficos primarios. Estos resultados concuerdan con otras observaciones que resultaron favorables en el grupo de intervención, como la mejoría de la FEVI hospitalaria y a los 6 meses, así como una menor positividad, en números absolutos, de creatincinasa MB (CK-MB) y un menor tiempo en alcanzar el pico de CK-MB. El impacto pronóstico de ambas estrategias, desde un punto de vista clínico, se analizó como objetivo secundario. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en lo que respecta a MACE durante los primeros 6 meses de seguimiento.

Este trabajo<sup>17</sup> tiene una serie de limitaciones que destacar. En primer lugar, una de las ideas a partir de la cuales se elaboró este

estudio radica en las mayores disponibilidad y efectividad de los fármacos antitrombóticos y vasodilatadores tras su administración a través del catéter de tromboaspiración, distal a la lesión culpable del infarto, en comparación con la administración intracoronaria a través de un catéter guía, donde gran parte del fármaco se lavará a través del flujo coronario epicárdico del resto de vasos no culpables. En este sentido, es importante destacar que este ensayo clínico no se controló con placebo. Las diferencias observadas en el MBG, el recuento de fotogramas y el flujo TIMI podrían estar influidas por diferencias en el tiempo transcurrido entre la tromboaspiración y la evaluación angiográfica de ambos grupos. En segundo lugar, los autores justifican en parte el impacto neutro de la estrategia de intervención en los eventos clínicos por el pequeño tamaño muestral y el corto periodo de seguimiento. Sin embargo, es llamativo que no se encontraran diferencias en la normalización del segmento ST entre ambos grupos de tratamiento. En pacientes con IAMCEST, la normalización del segmento ST tras la reperusión es un parámetro muy relacionado con la reperusión efectiva, el área miocárdica en riesgo y el índice de miocardio salvado estimados mediante resonancia magnética cardíaca<sup>2</sup>. Además, un segmento ST persistentemente elevado se ha asociado con un peor pronóstico durante el seguimiento<sup>18</sup>. Sin embargo, es necesario destacar que los largos tiempos de isquemia comunicados en ambos grupos podrían contribuir a estos hallazgos. Otro factor en gran relación inversa con la reperusión efectiva es el remodelado adverso del ventrículo izquierdo<sup>19</sup>. En este sentido, en este trabajo sí se observó una mejoría de la FEVI durante la hospitalización y el seguimiento; sin embargo, la FEVI se evaluó al final del seguimiento, una vez analizados los resultados clínicos (MACE). Por último, debido al diseño del estudio, no es posible establecer si la mejora de los datos angiográficos se debe a la combinación de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa y vasodilatadores o si el efecto depende únicamente de uno de los dos tratamientos.

En resumen, no existe suficiente evidencia para respaldar el empleo sistemático de la tromboaspiración combinada con la administración de fármacos antitrombóticos y/o vasodilatadores como tratamiento preventivo del FNR en el contexto del IAMCEST. Aunque la mayoría de los trabajos disponibles apuntan hacia una mejora de los parámetros angiográficos inmediatos, los resultados son predominantemente negativos en lo que respecta a su efectividad en la mejora de los datos indirectos relacionados con la reperusión efectiva, así como en la reducción de MACE durante el seguimiento. El trabajo de Hamza et al. aporta nueva evidencia que indica un efecto beneficioso de este tratamiento en un grupo poblacional específico, como son los pacientes diabéticos, que se caracteriza por mayor reactividad plaquetaria, peor función microvascular y, por tanto, mayor carga trombótica y mayores tasas de FNR. Sin embargo, son necesarios nuevos ensayos clínicos, con un mayor tamaño muestral y más tiempo de seguimiento, que evalúen el impacto pronóstico de la combinación de estas estrategias tanto en pacientes diabéticos como en otros grupos poblacionales con alto riesgo.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo no ha contado con financiación.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores no tienen conflictos de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

- Pascual I, Avanzas P, Almendárez M, et al. STEMI, primary percutaneous coronary intervention and recovering of life expectancy: insights from the SurviSTEMI study. *Rev Esp Cardiol.* 2021;74:829–837.
- Masci PG, Ganame J, Strata E, et al. Myocardial salvage by CMR correlates with LV remodeling and early ST-segment resolution in acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:45–51.
- Fordyce CB, Gersh BJ, Stone GW, Granger CB. Novel therapeutics in myocardial infarction: Targeting microvascular dysfunction and reperfusion injury. *Trends Pharmacol Sci.* 2015;36:605–616.
- Durante A, Camici PG. Novel insights into an 'old' phenomenon: The no reflow. *Int J Cardiol.* 2015;187:273–280.
- Durante A, Laricchia A, Benedetti G, et al. Identification of high-risk patients after ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2017;10:e005841.
- Cenko E, Ricci B, Kedev S, et al. The no-reflow phenomenon in the young and in the elderly. *Int J Cardiol.* 2016;222:1122–1128.
- Fröbert O, Lagerqvist B, Gudnason T, et al. Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia (TASTE trial). A multicenter, prospective, randomized, controlled clinical registry trial based on the Swedish angiography and angioplasty registry (SCAAR) platform. Study design and rationale. *Am Heart J.* 2010;160:1042–1048.
- Jolly SS, Cairns JA, Yusuf S, et al. Randomized trial of primary PCI with or without routine manual thrombectomy. *N Engl J Med.* 2015;372:1389–1398.
- Elgendy IY, Huo T, Bhatt DL, Bavry AA. Is aspiration thrombectomy beneficial in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention meta-analysis of randomized trials. *Circ Cardiovasc Interv.* 2015;8:1–8.
- Stone GW, Maehara A, Witzenbichler B, et al. INFUSE-AMI Investigators. Intracoronary abxiximab and aspiration thrombectomy in patients with large anterior myocardial infarction: The INFUSE-AMI randomized trial. *JAMA.* 2012;307:1817–1826.
- Burzotta F, De Vita M, Gu YL, et al. Clinical impact of thrombectomy in acute ST-elevation myocardial infarction: An individual patient-data pooled analysis of 11 trials. *Eur Heart J.* 2009;30:2193–2203.
- Gu YL, Kampinga MA, Wieringa WG, et al. Intracoronary versus intravenous administration of abxiximab in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention with thrombus aspiration: The comparison of intracoronary versus intravenous abxiximab administration during emergency reperfusion of ST-segment elevation myocardial infarction (CICERO) trial. *Circulation.* 2010;122:2709–2717.
- Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:281–292.
- Su Q, Li L, Liu Y. Short-term effect of verapamil on coronary no-reflow associated with percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Cardiol.* 2013;36:E11–E16.
- Nazir SA, McCann GP, Greenwood JP, et al. Strategies to attenuate micro-vascular obstruction during P-PCI: The randomized reperfusion facilitated by local adjunctive therapy in ST-elevation myocardial infarction trial. *Eur Heart J.* 2016;37:1910–1919.
- Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI Focused Update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: An update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2016;67:1235–1250.
- Hamza M, Elgendy IY. Intracoronary eptifibatid with vasodilators to prevent no-reflow in diabetic STEMI with high thrombus burden. A randomized trial. *Rev Esp Cardiol.* 2022. <http://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.10.024>.
- Fabiszak T, Kasprzak M, Kozłowski M, Kubica J. Assessment of selected baseline and post-PCI electrocardiographic parameters as predictors of left ventricular systolic dysfunction after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *J Clin Med.* 2021;10:5445.
- Rodríguez-Palomares JF, Gavara J, Ferreira-González I, et al. Prognostic value of initial left ventricular remodeling in patients with reperfused STEMI. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2019;12:2445–2456.