

## Editorial

## Daño microvascular tras un infarto agudo de miocardio. Foco en el laboratorio de hemodinámica



## Microvascular injury after acute myocardial infarction. Focus on the catheterization laboratory

César Ríos-Navarro<sup>a</sup>, José Gavara<sup>b</sup> y Vicente Bodí<sup>a,c,d,e,\*</sup><sup>a</sup> INCLIVA – Instituto de Investigación Sanitaria, Valencia, España<sup>b</sup> Centro de Biomateriales e Ingeniería Tisular, Universidad Politécnica de Valencia, Valencia, España<sup>c</sup> Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España<sup>d</sup> Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España<sup>e</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Valencia, España

Historia del artículo:

On-line el 4 de mayo de 2022

Hasta principios del siglo xx, la oclusión trombótica aguda de una arteria coronaria se consideraba una condición que se asociaba con una muerte prácticamente inmediata<sup>1</sup>. En 1919, James B. Herrick trató por primera vez este paradigma y publicó unos pocos casos de pacientes con trombosis aguda en las arterias coronarias, muy probablemente con infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST), que sobrevivieron unas horas o días<sup>1</sup>. El último siglo y fundamentalmente los últimos 60 años han sido testigos de uno de los más apasionantes viajes que ha hecho la medicina moderna. El desarrollo del desfibrilador externo, las unidades coronarias, los avances en prevención primaria y secundaria y, sobre todo, los tratamientos de perfusión coronaria (primero la fibrinólisis y luego la generalización de la angioplastia primaria y los *stents* intracoronarios) han permitido reducir drásticamente la mortalidad aguda del IAMCEST hasta valores en torno al 10%.

Durante las últimas 2 décadas se ha producido una desaceleración de esta tendencia y se ha detectado una estabilización en la caída de la curva de mortalidad de los pacientes con IAMCEST. Más aún, ya desde el inicio de la perfusión mediante angioplastia primaria, la comunidad científica constató que en un número considerable de pacientes seguían produciéndose infartos extensos y que ello puede conducir a insuficiencia cardíaca y muerte. Un factor decisivo para entender estas observaciones es que, a pesar de la perfusión epicárdica aparentemente exitosa de la arteria culpable en el laboratorio de hemodinámica, se puede producir un daño microvascular grave en la compleja y extensa red microvascular<sup>2,3</sup>.

Este fenómeno, descrito por primera vez por Kloner et al. en un modelo animal<sup>4</sup> y después documentado en pacientes, consiste en un estado de hipoperfusión tisular a pesar del restablecimiento del flujo coronario epicárdico. Si bien la embolización distal de material trombótico ejerce un papel relevante, este no es el único factor determinante ni (probablemente) el más importante. La

fisiopatología es multifactorial y en ella también intervienen decisivamente, entre otros mecanismos, la pérdida de integridad endotelial (tanto microvascular como arterial), el daño por isquemia-reperusión, la vasoconstricción, la respuesta inflamatoria descontrolada y la compresión microvascular por el edema y la hemorragia tisular consecuencia de la mayor permeabilidad endotelial<sup>3</sup>.

La resonancia magnética cardíaca (RMC) ha sido fundamental para una mejor comprensión y mayor detección del daño microvascular tras el infarto y ha contribuido decisivamente a transformar este concepto desde una materia de interés en la investigación básica a un factor que tener muy en cuenta en el abordaje clínico de los pacientes con IAMCEST<sup>2,3,5</sup>. El daño microvascular detectado mediante RMC se conoce como obstrucción microvascular (OMV). Hasta un 50% del total de los pacientes con IAMCEST reperfundidos y hasta un 30% de aquellos con perfusión angiográfica de la arteria epicárdica aparentemente normal, con flujo *Thrombolysis in Myocardial Infarction* (TIMI) grado 3, presentan OMV, lo cual tiene efectos estructurales y pronósticos deletéreos<sup>2</sup>. Estudios recientes han demostrado de manera contundente que la presencia de daño microvascular extenso en pacientes con IAMCEST tratados con estrategias de revascularización coronaria es uno de los predictores más potentes de remodelado adverso, insuficiencia cardíaca y muerte<sup>2,3,5</sup>.

El diagnóstico y el tratamiento de la perfusión coronaria del IAMCEST ha pivotado durante las últimas 3 décadas en el laboratorio de hemodinámica. En un reciente artículo publicado en *Revista Española de Cardiología*, Shin et al. presentan un interesante estudio en el que se valida un método angiográfico de fácil aplicación que puede permitir, de manera sencilla y sin prolongar los procedimientos, la detección precoz en el laboratorio de hemodinámica de daño microvascular tras la perfusión<sup>6</sup>. La importancia de la perfusión microvascular (no solo de la arteria epicárdica) hace necesario ampliar el foco de atención hacia su mejor diagnóstico y reflexionar respecto a cómo plantear futuras oportunidades terapéuticas que, coadyuvantes a la perfusión coronaria, permitan un mejor abordaje de este fenómeno.

Respecto al diagnóstico, existen tanto métodos sencillos de amplia disponibilidad que orientan hacia la existencia de una

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.01.013>

\* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario, Blasco Ibáñez 17, 46010 Valencia, España.

Correo electrónico: [vicente.bodi@uv.es](mailto:vicente.bodi@uv.es) (V. Bodí).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2022.03.011>

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

deficiente perfusión microvascular como técnicas de imagen no invasivas e invasivas que permiten confirmar y cuantificar la magnitud del daño<sup>2,3</sup>.

Respecto a los métodos sencillos de amplia disponibilidad, algunos indicadores indirectos como un mayor pico de enzimas de necrosis y un mayor aumento de leucocitos (especialmente del cociente neutrófilos/linfocitos) son marcadores no definitivos pero que, dado que se analizan de manera universal y secuencial, constituyen una primera señal de alarma para el diagnóstico<sup>3</sup>. Se han descrito recientemente nuevos marcadores serológicos específicos de daño microvascular que pueden ser útiles para el diagnóstico, pero sobre todo para avanzar en la comprensión de la fisiopatología de este fenómeno<sup>7</sup>. En cualquier caso, el electrocardiograma es la herramienta fundamental y precoz en este contexto de sospecha<sup>3</sup>. En concreto, un ascenso persistente del segmento ST tras la revascularización e incluso una mínima elevación residual del ST en las derivaciones con onda Q ayudan a predecir de manera inmediata una mayor probabilidad de daño microvascular.

Respecto a las técnicas de imagen no invasivas, la ecocardiografía transtorácica con inyección intracoronaria de contraste ecográfico (en el laboratorio de hemodinámica) supuso inicialmente un gran avance para demostrar contundentemente la presencia de defectos de perfusión miocárdica en pacientes con arteria epicárdica abierta. Debido a la necesidad de combinarla con un cateterismo cardiaco y la poca penetración en los laboratorios de hemodinámica, el uso de la ecocardiografía transtorácica con inyección intravenosa de contraste ecográfico permitió en cierto modo generalizar el estudio mediante ecocardiografía totalmente no invasiva de este fenómeno. En cualquier caso, la interpretación de los estudios requiere gran experiencia y las imágenes en no pocos casos no son óptimas<sup>3</sup>. Por ello, la aportación de la RMC fue un hito decisivo.

En la actualidad, el análisis del realce tardío de gadolinio es el método de referencia para diagnosticar y cuantificar la OMV<sup>2,3,5</sup>. Unos minutos después de la inyección de contraste, el gadolinio desaparece del miocardio. La persistencia de la captación tardía de contraste permite una delimitación precisa del área infartada, mientras que la falta de contraste en la región central del territorio infartado identifica el deterioro microvascular grave (OMV)<sup>2,3,5</sup>. Otros métodos derivados de la RMC, tales como el retraso de la llegada a la zona infartada durante el primer paso tras la inyección del contraste (muy sensible pero poco específica de daño microvascular grave) o la cuantificación del flujo miocárdico (pendiente de validación), son alternativas a la valoración de la OMV mediante secuencias de captación tardía<sup>3</sup>.

En cuanto a las técnicas de imagen invasivas, existen diversos índices angiográficos visuales y semicuantitativos de fácil aplicación utilizados tradicionalmente en el laboratorio de hemodinámica sin prolongar los estudios. El grado de flujo TIMI (que valora visualmente la velocidad de llenado de la arteria epicárdica), el TIMI *frame count* corregido (que intenta cuantificar la velocidad de dicho llenado) o el grado de flujo *myocardial blush* (que determina la captación de contraste angiográfico en el territorio de una arteria epicárdica) se han utilizado ampliamente en los laboratorios de hemodinámica para la valoración de la perfusión coronaria<sup>2,3</sup>. Se trata de índices con importante variabilidad, muy dependientes del observador. La presencia de anomalías (especialmente un grado de flujo TIMI 2 o menos) es muy específica para detectar alteración en la microcirculación tras la perfusión. Sin embargo, hasta un 30% de los pacientes con flujo aparentemente normal en la arteria coronaria tras la revascularización (grado de flujo TIMI 3) presentan una deficiente perfusión en comparación con una técnica de referencia como la RMC<sup>2,3</sup>.

Más recientemente se han descrito nuevos índices derivados del cateterismo cardiaco que permiten una fiable valoración de la

microcirculación en diferentes contextos desde un abordaje más fisiológico. Realizan una cuantificación del flujo (como la reserva de flujo coronario, el tiempo diastólico de deceleración de la velocidad de flujo coronario o la inversión sistólica del flujo) o la resistencia microvascular<sup>2,3</sup>. La necesidad de inducir hiperemia administrando vasodilatadores como la adenosina o el uso de guías Doppler o con sensor de presión y temperatura implican que, para su cuantificación, sea necesario prolongar los estudios en pacientes ya de por sí complejos y en situación de inestabilidad clínica. Todo ello hace que, a pesar de su fiabilidad, su uso habitual en el análisis del daño microvascular tras el infarto sea escaso.

Es evidente que el laboratorio de hemodinámica debe tener un papel central para la detección y el posterior tratamiento del daño microvascular. En esta situación, es necesario disponer de índices que permitan mejorar la fiabilidad diagnóstica de los índices angiográficos tradicionales, pero con una aproximación más sencilla que los índices de fisiología coronaria, esto es, sin prolongar los estudios y sin necesidad de dispositivos invasivos adicionales.

Es en este contexto que pueden incorporarse al laboratorio de hemodinámica nuevos índices como el de resistencia de la microcirculación (IRM) evaluado por angiografía (angio-IRM) que puede informar sobre el daño microvascular inmediatamente tras la revascularización sin necesidad de utilizar dispositivos intracoronarios adicionales. Este novedoso parámetro se basa en presunciones biofísicas y tiene en cuenta la presión aórtica, la longitud del vaso, la velocidad de flujo en reposo (cuantificada mediante el método TIMI *frame count*) y la reserva fraccional de flujo evaluada por angiografía<sup>6</sup>.

El artículo de Shin et al. publicado en *Revista Española de Cardiología* muestra en una cohorte de 285 pacientes con IAMCEST que (tomando como referencia la presencia de OMV en la RMC) el 88,3% de aquellos con un angio-IRM > 40 U presentan daño microvascular en fase aguda, mientras que este fenómeno solo aparece en el 32,1% de los que tienen un angio-IRM < 40 U<sup>6</sup>. Además, los pacientes con un angio-IRM > 40 U presentan unos peores datos estructurales en la RMC: un tamaño de infarto mayor, una fracción de eyección más reducida y una mayor extensión de la OMV. Este estudio también concluye que el angio-IRM presenta mayor capacidad discriminativa que los grados de flujo TIMI y *myocardial blush* para detectar OMV<sup>6</sup>.

Hay que felicitar a los autores por la validación de este método intuitivo, de perfil fisiológico, sin necesidad de emplear guías o agentes hiperémicos y con una capacidad diagnóstica de daño microvascular superior a los índices angiográficos más habitualmente utilizados. La cuantificación, si se dispone del *software* adecuado, es rápida e inmediata analizando las angiografías registradas durante un procedimiento rutinario. Más aún, los autores utilizan como índice de validación el parámetro de daño microvascular considerado de referencia en la actualidad, la presencia de OMV en la RMC. Hay que resaltar en cualquier caso que su fiabilidad es buena pero no excelente (más del 30% de los casos con angio-IRM aparentemente normal presentan OMV en la RMC). Por otra parte, sería deseable que este atractivo índice se validara (tanto para el diagnóstico de OMV como para la predicción de eventos clínicos) en un estudio más amplio y multicéntrico.

En cualquier caso, el angio-IRM representa un paso en la dirección adecuada para progresar hacia la detección precoz e intuitiva del daño microvascular tras el infarto y contribuye a ampliar el foco más allá de la arteria coronaria epicárdica. En este campo, el laboratorio de hemodinámica ya debe ser pivotal para el diagnóstico precoz y, en el futuro, para el uso de tratamientos coadyuvantes a la perfusión<sup>8</sup>. Este es uno de los pasos finales para completar los espectaculares avances en el conocimiento y abordaje del IAMCEST realizados durante el último siglo. En este

sentido, la dinámica de presentación del daño microvascular se asocia con 3 hechos relevantes que hacen del laboratorio de hemodinámica el escenario ideal para su diagnóstico y posterior tratamiento:

- La reperfusión es el punto crítico para salvar tanto miocardio como microcirculación<sup>2,3,5</sup>. Un mayor retraso disminuye drásticamente la probabilidad de recuperación. Más aún, este es el momento clave en el potencial daño por isquemia-reperfusión y en la aceleración del daño microvascular. En este punto, la logística de traslado de los pacientes (código infarto) y un exquisito abordaje técnico y médico en el laboratorio de hemodinámica son fundamentales.

- La onda del daño microvascular presenta una progresión mucho más lenta (llega a su pico de extensión varios días después de la reperfusión) que la de necrosis en los cardiomiocitos<sup>3,9</sup>. Esto ofrece de entrada una ventana de tiempo potencialmente más larga (en comparación con las escasas 4-6 h disponibles para salvar el miocardio) en la que podrían actuar futuros tratamientos coadyuvantes dirigidos a reparar el daño microvascular<sup>10</sup>.

- Existe una tendencia natural, tanto en modelos experimentales como en pacientes con IAMCEST seguidos secuencialmente con RMC, a la reparación espontánea de la microcirculación durante las semanas y los meses siguientes al infarto<sup>2,9</sup>. Esta tendencia a la regeneración microvascular espontánea se contrapone a la prácticamente nula regeneración miocárdica y es una respuesta natural de nuestro organismo que, adecuadamente entendida y modulada, puede representar un atractivo objetivo terapéutico en el futuro.

Tras un esfuerzo investigador de décadas, los avances en regeneración miocárdica tras el infarto han sido discretos. En contraposición, la regeneración microvascular se presenta como una tendencia natural de nuestro organismo mediada por una orquestada respuesta natural dirigida a la neoangiogénesis<sup>9,10</sup>. Esta dinámica apunta hacia que un mejor conocimiento del proceso de daño microvascular puede llevar en el futuro a tratamientos de modulación y aceleración controlada de la reparación microvascular para los pacientes que pueden beneficiarse más, esto es, aquellos con daño microvascular grave.

La pregunta pendiente es qué productos o estrategias coadyuvantes a la reperfusión serán efectivos en la práctica habitual para completar el apasionante viaje que, durante algo más de un siglo, ha conducido a mejorar el pronóstico de los pacientes con IAMCEST. La respuesta probablemente no será simple. Maniobras intuitivas que parecían de eficacia inmediata asegurada, como la tromboaspiración o el poscondicionamiento, se han demostrado insuficientes. Por el contrario, como prueba de concepto, existen datos preliminares que indican que medidas de potenciación selectiva del proceso de reparación del daño microvascular podrían ayudar a la reperfusión en los objetivos de salvar miocardio y reparar la microcirculación<sup>10</sup>. Sin embargo, la traslación a la clínica de este tipo de aproximaciones requerirá todavía intensos esfuerzos de investigación. Mientras tanto, la potenciación y generalización de la educación cardiovascular, las medidas de

prevención primaria y las estrategias de reperfusión precoz permitirán consolidar todo el camino recorrido.

El estudio de Shin et al.<sup>6</sup> vuelve a poner el foco del diagnóstico del daño microvascular en el laboratorio de hemodinámica. La disponibilidad de herramientas que permitan una detección precoz y fiable de este fenómeno va a ser fundamental ya no solo con finalidades de diagnóstico y de estratificación del riesgo, sino también para actuar como guía en la toma de decisiones. Muy probablemente, la manera más segura y efectiva de aplicar eventuales tratamientos coadyuvantes a la reperfusión será su liberación selectiva en el centro de la zona de daño miocárdico y microvascular mediante cateterización selectiva<sup>8</sup>. Para todo ello el laboratorio de hemodinámica deberá ser central.

## FINANCIACIÓN

Este trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y los «Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER» (becas PI20/00637, CIBERC16/11/00486 y FI18/00320), la Conselleria de Educació de la Generalitat Valenciana (PROMETEO/2021/008) y la Agencia Estatal de Investigación (beca FJC2020-043981).

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses con respecto al presente trabajo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick JB. Thrombosis of the coronary arteries. *JAMA*. 1919;72:387-390.
2. Konijnenberg LSF, Damman P, Duncker DJ, et al. Pathophysiology and diagnosis of coronary microvascular dysfunction in ST-elevation myocardial infarction. *Cardiovasc Res*. 2020;116:787-805.
3. Ríos-Navarro C, Marcos-Garces V, Bayes-Genis A, Husser O, Nuñez J, Bodí V. Microvascular obstruction in ST-segment elevation myocardial infarction: looking back to move forward. Focus on CMR. *J Clin Med*. 2019;8:1805.
4. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54:1496-1508.
5. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, et al. Cardiac MRI endpoints in myocardial infarction experimental and clinical trials: JACC Scientific Expert Panel. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74:238-256.
6. Shin D, Kim J, Choi KH, et al. Functional angiography-derived index of microcirculatory resistance validated with microvascular obstruction in cardiac magnetic resonance after STEMI. *Rev Esp Cardiol*. 2022. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2022.01.004>.
7. Ríos-Navarro C, Gavara J, Nuñez J, et al. EpCAM and microvascular obstruction in patients with STEMI: a cardiac magnetic resonance study. *Rev Esp Cardiol*. 2021. <http://doi.org/10.1016/j.rec.2021.04.006>.
8. Navarese EP, Frediani L, Kandzari DE, et al. Efficacy and safety of intracoronary epinephrine versus conventional treatments alone in STEMI patients with refractory coronary no-reflow during primary PCI: The RESTORE observational study. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2021;97:602-611.
9. Ríos-Navarro C, Hueso L, Miñana G, et al. Coronary serum obtained after myocardial infarction induces angiogenesis and microvascular obstruction repair. Role of hypoxia-inducible factor-1A. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71:440-449.
10. Ríos-Navarro C, Hueso L, Díaz A, et al. Role of antiangiogenic VEGF-A165b in angiogenesis and systolic function after reperfused myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2021;74:131-139.