

Editorial

La microvasculatura cardiaca y el remodelado adverso tras el infarto agudo de miocardio. Nuevas evidencias sobre el VEGF como diana terapéutica



Cardiac microvasculature and adverse remodeling after acute myocardial infarction. New evidence on the use of VEGF as a therapeutic target

Carlos Zaragoza^{a,b,*}, Marta Saura^{a,c} y Rafael Ramírez-Carracedo^{a,b}^a Centro de Investigación Biomédica en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), España^b Unidad de Investigación Cardiovascular, Universidad Francisco de Vitoria/Servicio de Cardiología, Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS), Madrid, España^c Departamento de Sistemas/Fisiología, Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad de Alcalá, Instituto Ramón y Cajal de Investigaciones Sanitarias (IRYCIS), Alcalá de Henares, Madrid, España

Historia del artículo:

On-line el 20 de agosto de 2020

Tras un síndrome coronario agudo, la reperfusión miocárdica mediante intervención coronaria percutánea (ICP) es sin duda el mayor avance para restaurar la perfusión tisular y reducir la progresión del área infartada¹. Sin embargo, la mortalidad hospitalaria, pese a haberse estandarizado el tratamiento y contar con los mayores avances tecnológicos, sigue siendo significativa.

De entre todos los factores que concurren tras el infarto agudo de miocardio (IAM), la obstrucción microvascular (OMV) es la causa de que, en más de la mitad de los pacientes sometidos a la reperfusión a nivel epicárdico, se produzca el deterioro de la perfusión miocárdica tras la ICP²; por lo tanto, tanto los factores que intervienen en su generación como las soluciones efectivas encaminadas a restaurar o minimizar los defectos de perfusión miocárdica son objeto de intensa investigación.

El fenómeno de la OMV se debe, entre otras razones, tanto a la disfunción microvascular endotelial tras la respuesta inflamatoria que surge durante la isquemia miocárdica como, además, a la formación de microembolias por la presencia de material de origen trombótico o aterosclerótico³. Cuando la perfusión miocárdica es insuficiente pese a restaurarse el flujo sanguíneo, se produce el fenómeno de no reflujo y, por ello, en los últimos años se ha potenciado la búsqueda de nuevas estrategias terapéuticas para este fenómeno⁴. Ello supone además disponer de nuevas herramientas que permitan un diagnóstico no invasivo y fiable, más allá de las técnicas utilizadas actualmente para detectar la OMV.

En situaciones en las que la isquemia se prolonga, el proceso de reperfusión potencia más aún los daños asociados. Los daños por reperfusión pueden causar disfunción microvascular, el lumen se ocluye por la acumulación de agregados de neutrófilos y plaquetas, lo cual hace que el endotelio sea disfuncional porque no se produce óxido nítrico y se alteran las sustancias vasoactivas, y a su vez se sintetizan grandes cantidades de factores vasoconstrictores^{5–7}.

La angiogénesis, entendida como la formación de nueva vasculatura a partir de vasos preexistentes, es un proceso molecular que ha de suceder tras el IAM, ya que promueve la revascularización del tejido dañado y atenúa los efectos de la OMV.

A nivel molecular, los mecanismos subyacentes por los cuales se induce la angiogénesis durante la reperfusión no son del todo conocidos, aunque la activación del factor de transcripción inducible por hipoxia (HIF) será clave para la síntesis de diversos factores de crecimiento, entre los que se encuentra de modo predominante el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), cuya isoforma VEGF-A promueve especialmente la formación de nuevos vasos que revascularizan el miocardio dañado^{8,9}.

Hasta el momento, hay evidencia significativa del efecto positivo del VEGF-A en la revascularización miocárdica tras la isquemia. Sin embargo, es crucial destacar que el procesamiento alternativo del ARN mensajero de VEGF-A da lugar a diferentes isoformas. Una de ellas, el VEGF-A_{165b}, se ha descrito como un factor antiangiogénico¹⁰. Concretamente, ya se ha descrito previamente^{11,12} el efecto perjudicial que el VEGF-A_{165b} tiene en pacientes con IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST), aunque aparte de los estudios observacionales no se ha estudiado su papel con fines diagnósticos o terapéuticos.

En el artículo de Ríos-Navarro et al.¹³ recientemente publicado en *Revista Española de Cardiología*, se ha estudiado el papel de VEGF-A_{165b} en el IAM analizando su concentración sérica en una muestra de pacientes con IAMCEST y en un modelo murino de IAM con y sin reperfusión miocárdica; gracias a ello, se ha podido constatar el efecto que tiene la inhibición del de VEGF-A_{165b} tras la reperfusión, lo que le confiere especial interés por su posible uso terapéutico.

El diseño del estudio es muy acertado, puesto que, en un primer momento, los autores demuestran el aumento de VEGF-A_{165b} en el plasma sanguíneo y el tejido miocárdico de los animales sometidos a isquemia, tanto en su variante crónica como en la aguda tras reperfusión. La liberación de la forma soluble de VEGF-A_{165b} al torrente sanguíneo y su aumento en el tejido infartado, para localizarse de manera específica en el endotelio, se relaciona con el empeoramiento significativo de la función ventricular. La novedad del trabajo reside sobre todo en el papel mecanístico aportado por los autores, al correlacionar la inhibición de la actividad del VEGF-A_{165b} y la función cardiaca posterior. Es interesante que solo en el modelo de reperfusión se observaran efectos positivos derivados tras el bloqueo de VEGF-A_{165b}, con un beneficio neto en la función miocárdica, más concretamente que la fracción de eyección se conservara, una reducción del tamaño del área necrosada y de especial importancia el aumento significativo de la densidad capilar.

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.03.029>

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Ramón y Cajal, Ctra. Madrid-Colmenar Km 9,1, 28034 Madrid, España.

Correo electrónico: c.zaragoza.prof@ufv.es (C. Zaragoza).<https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.07.027>

0300-8932/© 2020 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Paralelamente, los autores estudiaron la concentración sérica de VEGF-A_{165b} a las 24 h del IAM en 104 pacientes de IAMCEST, y utilizaron muestras de 25 pacientes sin enfermedad cardiaca como control. Los resultados obtenidos son equiparables a los observados en el modelo animal, donde mayores cifras de VEGF-A_{165b} circulante a las 24 h del IAMCEST se relacionó con una fracción de eyección reducida a los 6 meses, así como con la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos mayores.

Debe felicitarse a los autores por la importancia de su estudio, ya que no solo demuestran la implicación directa de VEGF-A_{165b} en la evolución del IAM tras la reperfusión, sino que abren la puerta al desarrollo de nuevas terapias que combinen la reperfusión coronaria y el bloqueo molecular de la actividad de VEGF-A_{165b}. Del estudio de Ríos-Navarro et al., destaca el diseño experimental, por el cual el uso del modelo de isquemia crónica y aguda demuestra el papel que cumple VEGF-A_{165b} exclusivamente en condiciones de reperfusión coronaria¹³.

La angiogénesis es el principal proceso de reparación microvascular tras el IAM tratado con ICP primaria. Algunos autores indican que, en ausencia de reperfusión, la arteriogénesis también participa en la revascularización del tejido debido a la diferencia de presión entre una arteria donadora y otra ocluida, lo que induce la conversión de pequeñas anastomosis arteriales en arterias funcionales. Sin embargo, durante la reperfusión miocárdica esta diferencia de presión no ocurre, ya que la arteria no se encuentra ocluida, de modo que es la angiogénesis el proceso principal de revascularización del tejido⁸. Los resultados del trabajo de Ríos-Navarro et al. son coherentes con esta premisa, por lo que promover la angiogénesis mediante el bloqueo de un agente antiangiogénico es capaz de compensar la OMV, a la vez que permite la revascularización del tejido tras la reperfusión¹³. Del mismo modo, los autores demuestran el potencial uso de VEGF-A_{165b} como biomarcador temprano de una mala resolución del IAM y de la ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos, y resulta de suma importancia, ya que permite establecer tratamientos dirigidos a evitar secuelas a largo plazo. En el futuro, estos resultados pueden sentar las bases de nuevas terapias dirigidas a promover la angiogénesis para que, en combinación con la ICP con reperfusión, se consiga evitar las secuelas de la OMV.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Leizorovicz A. Prehospital fibrinolysis versus primary PCI. *Thromb Res*. 2001;103(Suppl 1):S97–S100.
2. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024–1033.
3. Bekkers SC, Yazdani SK, Virmani R, Waltenberger J. Microvascular obstruction: underlying pathophysiology and clinical diagnosis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1649–1660.
4. Sezer M, van Royen N, Umman B, et al. Coronary microvascular injury in reperfused acute myocardial infarction: a view from an integrative perspective. *J Am Heart Assoc*. 2018;721:e009949.
5. Jaffe R, Dick A, Strauss BH. Prevention and treatment of microvascular obstruction-related myocardial injury and coronary no-reflow following percutaneous coronary intervention: a systematic approach. *JACC Cardiovasc Interv*. 2010;3:695–704.
6. Ito N, Nanto S, Doi Y, et al. Beneficial effects of intracoronary nicorandil on microvascular dysfunction after primary percutaneous coronary intervention: demonstration of its superiority to nitroglycerin in a cross-over study. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2013;27:279–287.
7. Sanchis J, García-Blas S, Ortega-Paz L, et al. ADN libre y daño microvascular en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST tratado con intervención coronaria primaria. *Rev Esp Cardiol*. 2019;72:317–323.
8. Badimon L, Borrell M. Microvasculature recovery by angiogenesis after myocardial infarction. *Curr Pharm Des*. 2018;24:2967–2973.
9. Zou J, Fei Q, Xiao H, et al. VEGF-A promotes angiogenesis after acute myocardial infarction through increasing ROS production and enhancing ER stress-mediated autophagy. *J Cell Physiol*. 2019;234:17690–17703.
10. Bates DO, Cui TG, Doughty JM, et al. VEGF165b, an inhibitory splice variant of vascular endothelial growth factor, is down-regulated in renal cell carcinoma. *Cancer Res*. 2002;62:4123–4131.
11. Hueso L, Ríos-Navarro C, Ruiz-Sauri A, et al. Dynamics and implications of circulating anti-angiogenic VEGF-A 165 b isoform in patients with ST-elevation myocardial infarction. *Sci Rep*. 2017;7:19962.
12. Shibata Y, Kikuchi R, Ishii H, et al. Balance between angiogenic and anti-angiogenic isoforms of VEGF-A is associated with the complexity and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2018;478:114–119.
13. 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.