

## Editorial

## Obstrucción microvascular: el azote de la reperusión miocárdica



## Microvascular Obstruction: The Bane of Myocardial Reperfusion

Heerajnarain Bulluck<sup>a,b</sup> y Derek J. Hausenloy<sup>a,b,c,d,\*</sup><sup>a</sup>The Hatter Cardiovascular Institute, University College London, Londres, Reino Unido<sup>b</sup>The National Institute of Health Biomedical Research Centre, University College London Hospitals, Londres, Reino Unido<sup>c</sup>National Heart Research Institute Singapore, National Heart Centre Singapore, Singapur<sup>d</sup>Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-National University of Singapore, Singapur

Historia del artículo:

On-line el 6 de octubre de 2015

En las últimas tres décadas, el campo de la cardiología intervencionista ha hecho progresos importantes en el tratamiento de los pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST), gracias a la introducción de la trombolisis y la intervención coronaria percutánea primaria como piedra angular del tratamiento, lo cual ha reducido significativamente la morbilidad y la mortalidad de estos pacientes<sup>1</sup>. Sin embargo, a pesar de estos avances, la mortalidad intrahospitalaria sigue siendo elevada, con valores de aproximadamente un 5-6%, que aumentan a un 7-18% a 1 año<sup>2</sup>. Esto se debe en parte a la lesión miocárdica y la muerte de los miocardiocitos, que paradójicamente se produce a pesar de que se alcance la permeabilidad de la arteria coronaria epicárdica relacionada con el infarto; esto es lo que se denomina «daño por reperusión miocárdica». Se han descrito cuatro tipos de daño por reperusión miocárdica: arritmias inducidas por reperusión, aturdimiento del miocardio, obstrucción microvascular (OMV) y necrosis miocárdica por reperusión<sup>3</sup>. Las primeras dos entidades son autolimitadas y reversibles. Las dos últimas son irreversibles e inducen la muerte de los miocardiocitos y han sido objeto de intensa investigación durante las últimas tres décadas. Resulta crucial que actualmente no haya ningún tratamiento eficaz para prevenir estas formas mortales de lesión de reperusión miocárdica.

La obstrucción microvascular, que se manifiesta clínicamente por no restablecerse el flujo coronario en la arteria relacionada con el infarto después de una intervención coronaria percutánea primaria, se ha definido como «la incapacidad de reperfundir una región que previamente ha sufrido isquemia»<sup>4</sup>. En un metanálisis reciente realizado con datos de más de mil pacientes, se observó OMV identificada mediante resonancia magnética nuclear en el 54,9% de los pacientes tratados mediante intervención coronaria percutánea primaria, a pesar de la presencia de un flujo coronario normal en la arteria relacionada con el infarto después de la intervención coronaria percutánea primaria<sup>5</sup>. El estudio llegó a

la conclusión de que la OMV es un factor independiente predictivo de eventos cardiovasculares adversos mayores y muerte de causa cardíaca, mientras que el tamaño del infarto, expresado como porcentaje del ventrículo izquierdo, no se asoció de manera independiente con los eventos cardiovasculares adversos mayores<sup>5</sup>. Así pues, hay una necesidad acuciante de investigar la OMV como objetivo terapéutico en estudios que aborden la lesión de reperusión en los pacientes con IAMCEST.

El modelo animal de la lesión aguda de isquemia-reperusión continúa siendo un instrumento de investigación fundamental, necesario para la traducción del conocimiento de ciencias básicas al contexto clínico. El corazón del cerdo tiene unas características anatómicas y hemodinámicas similares a las del corazón humano<sup>6</sup> y, por consiguiente, ha pasado a ser el modelo preferido en la investigación cardiovascular.

En el artículo publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Hervas et al<sup>7</sup> estudian la dinámica de la OMV en el corazón del cerdo usando tioflavina-S (T-S) intracoronaria. Los objetivos principales del estudio son dobles. En primer lugar, los autores buscan aportar evidencia sobre los requisitos para que en una lesión aguda de isquemia-reperusión aparezca una OMV y su evolución temporal. En segundo lugar, comparar la administración intracoronaria de T-S con otras dos vías de administración convencionales de T-S (intraventricular e intraaórtica) para visualizar la OMV. Utilizaron un modelo porcino de infarto agudo de miocardio mediante el hinchado de un balón de angioplastia en la parte media de la arteria coronaria descendente anterior izquierda durante 90 min, seguido de reperusión. Se realizó una infusión intracoronaria selectiva de solución de T-S en la parte proximal de la arteria descendente anterior izquierda a través de un catéter, después de transcurridos 1 min, 1 semana y 1 mes tras la reperusión. En el grupo sin reperusión, se utilizó un balón *over-the-wire* (balón sobre la guía o coaxial), que se mantuvo hinchado después de los 90 min. A continuación se inyectó la T-S por la luz del balón sobre la guía. En el grupo de control, no se hinchó el balón de angioplastia. A continuación se provocó una parada cardíaca y se extirpó el corazón para el examen histológico (visualización de la tinción de T-S bajo iluminación fluorescente para detectar la OMV y tinción con cloruro de 2,3,5-trifeniltetrazolio para determinar el tamaño del infarto). La segunda parte de su experimento consistió en la inyección intraaórtica e intraventricular de T-S al cabo de 1 semana, siguiendo el mismo protocolo de isquemia-reperusión. Los resultados principales de su estudio fueron los siguientes: a) la OMV, definida

## VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.04.016>, Rev Esp Cardiol. 2015;68:928-34.

\* Autor para correspondencia: Cardiovascular and Metabolic Disorders Program, Duke-National University of Singapore, 8 College Road, Singapore 169857, Singapur.

Correo electrónico: derek.hausenloy@duke-nus.edu.sg (D.J. Hausenloy).

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2015.06.023>

0300-8932/© 2015 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

como ausencia de tinción con T-S, se produjo en todos los corazones reperfundidos y aparecía ya después de transcurrido 1 min tras la reperfusión, mientras que ninguno de los corazones del grupo sin reperfusión presentó OMV. El grado de OMV fue máximo en el grupo de reperfusión examinado al cabo de 1 semana, mientras que el grado mínimo fue el observado en el grupo de reperfusión examinado al cabo de 1 mes, y *b*) el cociente de intensidad de señal entre el área de OMV y el área sin OMV en el territorio reperfundido fue mayor en el grupo de administración intracoronaria que en los grupos de administración intraaórtica e intraventricular, y produjo mejor diferenciación de la OMV. Los autores llegan a la conclusión de que la reperfusión miocárdica es esencial en la aparición de la OMV, de ahí la importancia de esa ventana temporal crítica en los pacientes con IAMCEST. En segundo lugar, la vía intracoronaria para la administración de T-S permitió la exacta caracterización de la OMV en comparación con lo observado con las vías de administración convencionales intraaórtica e intraventricular.

Se debe felicitar a Hervas et al<sup>7</sup> por su estudio, que aporta perspectivas interesantes respecto a la fisiopatología de la OMV en el corazón reperfundido. En primer lugar, su estudio respalda el concepto de que la OMV es consecuencia de la lesión de reperfusión miocárdica y, por consiguiente, cualquier estudio futuro que tenga como objetivo la reducción de la OMV deberá iniciarse antes de la reperfusión de la arteria relacionada con el infarto, al objeto de alcanzar la máxima cardioprotección. Khan et al<sup>8</sup> han descrito recientemente, en una cohorte de 94 pacientes con IAMCEST (de los que 21 acudieron tardíamente y no recibieron tratamiento de reperfusión), que la OMV identificada mediante resonancia magnética cardiovascular no es exclusiva de la terapia de reperfusión y se relaciona principalmente con la duración de la isquemia. Sin embargo, se realizó una angiografía coronaria en tan solo 15 de estos pacientes y 2 tenían flujo TIMI 2, mientras que 4 tenían flujo TIMI 1 en las imágenes diagnósticas. Es muy probable que algunos de estos pacientes tuvieran ya reperfusión e isquemia intermitentes y, dado el número considerable de pacientes con alguna forma de reperfusión espontánea con flujo TIMI > 0, esto podría explicar la aparición de la OMV en estos pacientes.

La T-S es un colorante fluorescente que se emplea para evaluar la permeabilidad de la circulación microvascular mediante la tinción de las células endoteliales de los vasos permeables durante la reperfusión<sup>9</sup>. Aunque Hervas et al<sup>7</sup> observaron que la OMV identificada mediante tinción con T-S se produce ya después de transcurrido 1 min tras la reperfusión, su estudio habría sido más sólido si hubieran podido utilizar un segundo parámetro (como negro de carbón y microesferas<sup>10</sup> o microscopio electrónico) de la microcirculación y caracterización tisular mediante imágenes de resonancia magnética cardíaca para caracterizar mejor las áreas de OMV.

Hervas et al<sup>7</sup> también intentan aportar cierta perspectiva de la evolución temporal de la OMV 1 min, 1 semana y 1 mes después de la reperfusión. Rochitte et al<sup>11</sup> habían demostrado anteriormente que el grado de OMV aumentaba significativamente en las primeras 48 h siguientes a la reperfusión en un modelo canino. Orn et al<sup>12</sup> han observado una prevalencia de OMV mediante resonancia magnética cardiovascular al cabo de 2 días superior a la existente al cabo de 1 semana en pacientes con IAMCEST. Además, en un resumen presentado recientemente por Carrick et al<sup>13</sup>, se describe el examen secuencial realizado en 30 pacientes con IAMCEST en cuatro momentos de valoración (4-12 h, 3 días, 10 días y 6-7 meses después de la reperfusión). El grado de OMV fue máximo a las 4-12 h y luego disminuyó progresivamente, y la cantidad de hemorragia intramiocárdica aumentó a partir de las 4-12 h y alcanzó el máximo a los 3 días. En consecuencia, la observación realizada en este estudio que indica que la OMV alcanzó su grado máximo en 1 semana no es

exacta y el empleo de un momento de valoración intermedio entre el de 1 min y el de 1 semana habría aportado una valoración más exacta de la evolución temporal de la OMV.

La T-S se ha administrado siempre de manera predominante por vía intravenosa, intraauricular, intraaórtica o intraventricular. Sin embargo, el mismo grupo ya había utilizado la administración intracoronaria de T-S en estudios previos<sup>14,15</sup>, pero en este llevó a cabo una comparación directa de la intensidad de señal para la detección de la OMV en las vías de administración intraaórtica e intraventricular. La vía intracoronaria aportó una delimitación entre la OMV y el tejido reperfundido mejor definida, por lo que sin duda será una técnica valiosa para futuros estudios de investigación de la OMV.

A pesar de sus limitaciones, el estudio de Hervas et al<sup>7</sup> proporciona una plataforma que servirá de base para la investigación futura en este campo. Aunque sabemos que la OMV anuncia mal pronóstico<sup>5</sup>, es poco lo que se sabe sobre el momento ideal para la obtención de imágenes de la OMV y el grado de OMV que mejor predice los resultados clínicos, y serán necesarios nuevos estudios para desarrollar estrategias destinadas a minimizar la OMV y trasladarlas a la práctica clínica para, finalmente, mejorar los resultados obtenidos en estos pacientes.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson Jr FA, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA*. 2007;297:1892-900.
2. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey Jr DE, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:529-55.
3. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007;357:1121-35.
4. Krug A, Du Mesnil de R, Korb G. Blood supply of the myocardium after temporary coronary occlusion. *Circulation Res*. 1966;19:57-62.
5. Van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, de Waha S, Eitel I, Cochet A, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:930-9.
6. Lelovas PP, Kostomitsopoulos NG, Xanthos TT. A comparative anatomic and physiologic overview of the porcine heart. *J Am Assoc Lab Anim Sci*. 2014;53:432-8.
7. Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, Miñana G, Nuñez J, Ruiz-Sauri A, et al. Infusión intracoronaria de tiolavina-S para el estudio de la obstrucción microvascular en un modelo de infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:928-34.
8. Khan JN, Razvi N, Nazir SA, Singh A, Masca NG, Gershlick AH, et al. Prevalence and extent of infarct and microvascular obstruction following different reperfusion therapies in ST-elevation myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:38.
9. Schlegel JU. Demonstration of blood vessels and lymphatics with a fluorescent dye in ultraviolet light. *Anat Rec*. 1949;105:433-43.
10. Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2011;16:244-50.
11. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;98:1006-14.
12. Orn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AI, Bonarjee VV, Edvardsen T, Dickstein K. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodeling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2009;30:1978-85.
13. Carrick D, Haig C, Ahmed N, Eteiba H, McEntegart M, Watkins S, et al. Myocardial haemorrhage after acute reperfused ST-elevation myocardial infarction: temporal evolution, relation to microvascular obstruction and prognostic significance. *Heart*. 2015;101 Suppl 2:A4-5.
14. Bodi V, Ruiz-Nodar JM, Feliu E, Minana G, Nunez J, Husser O, et al. Effect of ischemic postconditioning on microvascular obstruction in reperfused myocardial infarction. Results of a randomized study in patients and of an experimental model in swine. *Int J Cardiol*. 2014;175:138-46.
15. Bodi V, Sanchis J, Mainar L, Chorro FJ, Nunez J, Monmeneu JV, et al. Right ventricular involvement in anterior myocardial infarction: a translational approach. *Cardiovasc Res*. 2010;87:601-8.