

REC: CardioClinics

www.reccardioclinics.org

Editorial

La obstrucción microvascular en el infarto agudo de miocardio



Microvascular obstruction in acute myocardial infarction

César Ríos-Navarro^a, Víctor Marcos-Garcés^b y Vicente Bodí^{a,b,c,d,*}^a Grupo de Investigación Traslacional en Cardiopatía Isquémica, Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, Valencia, España^b Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, España^c Departamento de Medicina, Universidad de Valencia, Valencia, España^d Centro de Investigación Biomédica en Red-Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, España

Introducción

Hace más de 100 años de las publicaciones seminales de James B. Herrick¹ en las que se sentaron las primeras evidencias en humanos respecto al papel decisivo de la obstrucción trombótica de las arterias coronarias sobre la fisiopatología del infarto de miocardio (IM), así como del hecho de que esta patología no tenía por qué implicar necesariamente, como hasta entonces existía la creencia, la muerte inmediata de los pacientes. Desde entonces, se han conseguido hitos impensables en el conocimiento y el manejo de esta entidad. Fue crucial de cara a la reducción de la mortalidad aguda tras un IM la introducción durante el último tercio del siglo pasado del uso rutinario de la perfusión coronaria precoz, primero mediante fibrinólisis y posteriormente de manera percutánea.

No obstante, a pesar de la perfusión de la arteria coronaria epicárdica, el deterioro de la perfusión miocárdica persiste en un número considerable de pacientes (30-60% de los casos). Este fenómeno se denomina obstrucción microvascular (OMV)^{2,3}. Los primeros hallazgos fueron comunicados en modelos experimentales por Krug en los años 60 y el concepto fue definido por Kloner en los años 70⁴.

El fenómeno de OMV presenta una fisiopatología compleja todavía no completamente entendida, que viene determinada por varios mecanismos que actúan tanto simultánea como

secuencialmente^{2,3}. En la [figura 1](#) se muestra un resumen de los principales procesos fisiopatológicos que desempeñan un papel crucial en el daño microvascular tras un IM.

Métodos diagnósticos

Ya en el momento de la presentación, determinadas características basales del paciente son de gran valor para predecir el riesgo de producirse una OMV. Nuestro grupo desarrolló una escala que, incluyendo 4 variables disponibles en el momento de la presentación (clase Killip > 1, retraso en la perfusión > 3 h, diabetes mellitus y sumatorio de ST en el electrocardiograma inicial > 10 mm), se asociaba estrechamente al riesgo de desarrollar OMV (9% si ninguno estaba presente, 93% si 3 o más estaban presentes)⁵.

Índices angiográficos como la presencia de oclusión completa y la enfermedad de la arteria descendente anterior proximal informan de predisposición al daño microvascular. Tras el tratamiento de perfusión, la velocidad de relleno de la arteria del infarto y la captación de contraste por el miocardio han sido ampliamente utilizados en la valoración de la perfusión miocárdica tras la perfusión, aunque son índices muy sujetos a variabilidad interobservador. Recientemente, se han desarrollado aproximaciones de perfil más fisiológico basadas en el flujo o en la resistencia. La opinión generalizada es que se trata de índices muy prometedores para la valoración precoz de la presencia y magnitud de OMV, pero será precisa una validación mucho más amplia^{2,3,6}.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: vicente.bodi@uv.es (V. Bodí).

<https://doi.org/10.1016/j.rccl.2019.01.020>

2605-1532/© 2019 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

También existen herramientas de disponibilidad universal, como el electrocardiograma, que nos informan del resultado de las terapias de reperfusión a nivel microvascular. Si la oclusión coronaria epicárdica se ha resuelto, la presencia de elevación residual del segmento ST en las derivaciones del infarto es un potente predictor de OMV. Asimismo el uso de biomarcadores de necrosis (especialmente la troponina) y del recuento leucocitario se ha asociado a la extensión de la OMV^{6,7}.

Los primeros progresos importantes en OMV a nivel clínico fueron posibles gracias al estudio de la perfusión miocárdica mediante ecocardiografía transtorácica e inyección intracoronaria de contraste ecográfico. La limitación de esta técnica era su carácter invasivo y su baja disponibilidad. Por ello se

pasó al estudio de la perfusión miocárdica post-IM mediante ecocardiografía con inyección intravenosa de contraste^{2,3,6}.

En este contexto, la incorporación de la resonancia magnética cardíaca (RMC) al estudio del paciente con IM fue decisiva. Mediante la inyección intravenosa del contraste gadolinio es posible estudiar con RMC el estado de la microcirculación^{2,3,6}. Esta técnica se ha convertido en la más fiable para conocer las implicaciones estructurales y clínicas de la OMV (fig. 2).

Implicaciones estructurales y clínicas

Actualmente, no hay duda de que en infartos con grandes áreas de miocardio en riesgo el principal factor que va a marcar

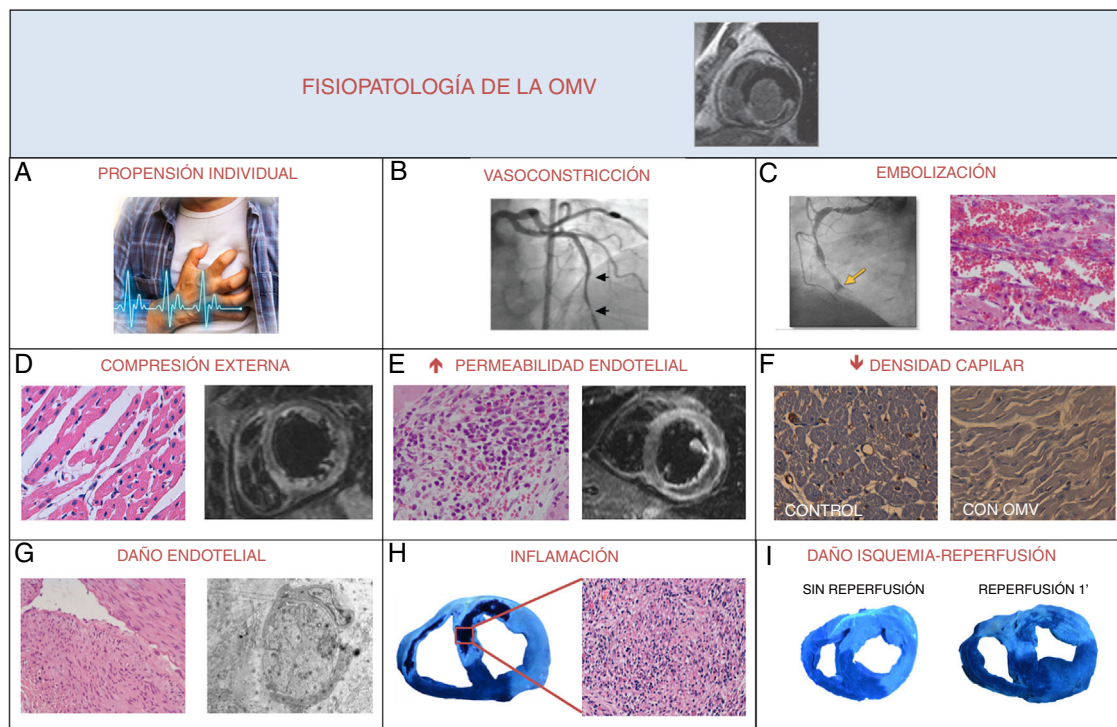


Figura 1 – Mecanismos implicados en la fisiopatología de la obstrucción microvascular (OMV) tras un infarto de miocardio.
A) Propensión individual. Presencia de una gran área de miocardio en riesgo (infartos anteriores extensos, clínica de insuficiencia cardíaca) o de una microcirculación previamente dañada (diabéticos, pacientes con retraso en la reperfusión).
B) Vasoconstricción. Tanto la isquemia como, posteriormente, el potencial daño asociado a la reperfusión ocasionan la activación del endotelio. En consecuencia, se producirá una desregulación del balance de producción de vasoconstrictores y vasodilatadores en favor de los primeros, contribuyendo así a la reducción de la perfusión miocárdica. **C) Embolización.** La microembolización debida a pequeños fragmentos de material embólico, restos de la placa friable y agregados plaquetarios e inflamatorios que pueden ocluir la microvasculatura subyacente. **D) Compresión externa.** La hemorragia y especialmente el edema miocárdico van a producir una compresión externa de los pequeños vasos que, en consecuencia, reducirán la perfusión microvascular. **E) Aumento de la permeabilidad endotelial.** El daño por reperfusión incluye la hinchazón brusca y la disrupción de las células endoteliales. Esto, junto a la llegada masiva de neutrófilos, plaquetas y hematíes con la reperfusión, puede provocar la obstrucción de los microcapilares y la extravasación de estos tipos celulares al miocardio. **F) Disminución de la densidad capilar.** Pérdida cuantitativa real del número de pequeños vasos en la zona en riesgo. **G) Daño endotelial.** Tras un periodo prolongado de isquemia, se produce un daño funcional y estructural desde la arteria epicárdica hasta los capilares coronarios, que incluye la edematización de las células endoteliales, la pérdida de vesículas pinocíticas y la marginación de la cromatina. Estos fenómenos pueden ser exacerbados por el estrés hemodinámico y oxidativo provocado por la reperfusión. **H) Inflamación.** La desregulación aguda de la respuesta inflamatoria en el contexto del infarto de miocardio puede conllevar como efecto indeseable un aumento innecesario del daño estructural que puede afectar a la microcirculación. **I) Daño por isquemia-reperfusión.** Si bien la reperfusión precoz es completamente necesaria, paradójicamente conlleva un estrés hemodinámico y oxidativo para los capilares coronarios.

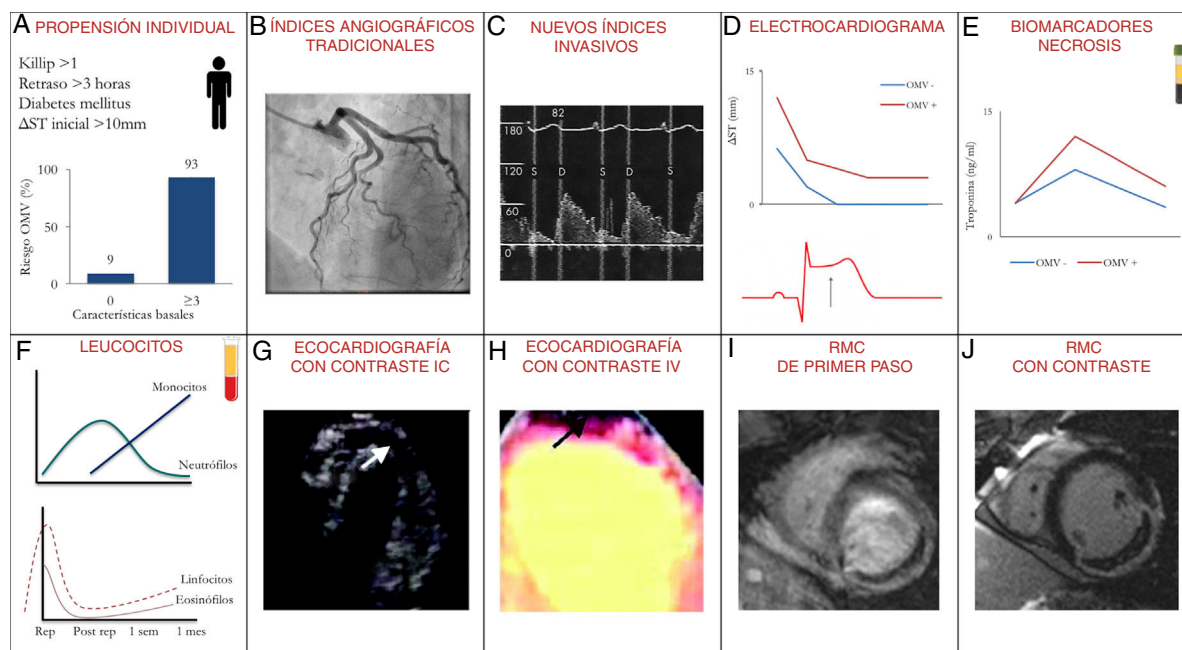


Figura 2 – Métodos diagnósticos de la obstrucción microvascular (OMV) en pacientes con infarto de miocardio (IM).

A) Propensión individual. Las características basales del paciente van a ser decisivas para predecir el riesgo de OMV, entre ellas, la magnitud de los cambios electrocardiográficos, la localización anterior del IM, la presencia de insuficiencia cardíaca, los antecedentes de diabetes o el retraso hasta la reperusión. **B) Índices angiográficos tradicionales.** La presencia de oclusión completa (*Thrombolysis in Myocardial Infarction* [TIMI] = 0) y la enfermedad de la arteria descendente anterior proximal informan de predisposición al daño microvascular. Tras la reperusión, la velocidad de relleno de la arteria del infarto (índices TIMI y TIMI Frame Count) y la captación de contraste por el miocardio (índices TIMI Myocardial Perfusion Grade y Myocardial Blush Grade). **C) Nuevos índices invasivos.** Se trata de aproximaciones de perfil más fisiológico basadas en el flujo (como la reserva de velocidad del flujo coronario, el tiempo de deceleración diastólico de la velocidad del flujo coronario o la presencia de inversión sistólica del flujo) o basadas en la resistencia (como los índices de resistencia microvascular o de presión coronaria a flujo cero). **D) Electrocardiograma.** La presencia de elevación residual del segmento ST en las derivaciones del infarto y la elevación del ST en derivaciones con onda Q durante el esfuerzo (en ausencia de isquemia residual). **E) Biomarcadores.** La elevación importante y temprana de los marcadores de necrosis (especialmente la troponina) se asocia a una OMV más extensa. **F) Leucocitos.** En presencia de OMV se observa un incremento grave mediado por células de la inmunidad innata (neutrófilos y monocitos); sin embargo, se detecta una depleción de células de la inmunidad adaptativa y efectora (linfocitos y eosinófilos). **G) Ecocardiografía con contraste intracoronario (IC).** Esta técnica permitió observar de manera inmediata tras la reperusión que incluso tras restablecer un flujo TIMI 3 en la arteria responsable podían quedar zonas con OMV. **H) Ecocardiografía con contraste intravenoso (IV).** Las implicaciones de esta técnica son las mismas que con la inyección IC; su uso es mucho más accesible, aunque evidentemente la calidad de la imagen y la reproducibilidad son menores. **I) Resonancia magnética cardíaca (RMC) de primer paso de contraste.** Si durante el primer paso del contraste gadolinio (primer minuto tras la inyección) hay un retraso en la llegada a la zona del infarto, esto es indicativo de daño microvascular. Este índice ha sido criticado por su excesiva sensibilidad, ya que aparece alterado en la mayoría de los pacientes. **J) RMC con captación tardía de contraste.** Tras unos 10 min de la inyección, el contraste queda retenido en la zona del infarto, delimitando con exactitud la zona necrótica que aparece realzada. Si el centro de esta zona infartada (hiperrealzada) no capta contraste (queda negra), indica un daño microvascular muy grave con consecuencias deletéreas en términos de remodelado y pronóstico.

el daño estructural resultante y la supervivencia de los pacientes, junto con la extensión de la necrosis, es la magnitud de la OMV.

En este sentido, nuestro grupo y otros autores han demostrado, ya en la era de la reperusión generalizada, la alta prevalencia de la OMV, así como sus efectos estructurales deletéreos en forma de infartos más extensos, mayor depresión de la función sistólica, menor recuperación contráctil, más remodelado adverso o existencia de trombos ventriculares^{8,9}. La

OMV ha demostrado ser un factor asociado de manera potente a todos estos hallazgos, que a su vez implican un elevado riesgo de eventos tras un IM¹⁰⁻¹³.

La constatación del impacto negativo estructural de la OMV rápidamente se trasladó hacia un interés en explorar las implicaciones pronósticas. Tanto en registros prospectivos como en metanálisis de estudios que han utilizado la RMC, la presencia de OMV se ha revelado como un marcador pronóstico de eventos graves tras un IM. En un reciente metanálisis el riesgo

Tabla 1 – Esquema resumen de las opciones terapéuticas y de prevención de la obstrucción microvascular tras un infarto de miocardio según el mecanismo fisiopatológico al que van destinadas

Mecanismos fisiopatológicos	Opciones de prevención y tratamiento
Propensión individual de cada paciente	– Prevención primaria (dieta, estilo de vida, tratamiento médico) para disminuir la incidencia de la cardiopatía isquémica, y del IM en general y de la OMV en particular Reperusión efectiva precoz: mejor opción para reducir la OMV
Daño por isquemia-reperusión	– Poscondicionamiento isquémico: efecto controvertido sobre la OMV en estudios experimentales y clínicos. Ensayos clínicos pendientes de resultados – Condicionamiento remoto: efectividad no demostrada en ensayos clínicos grandes – Terapias no farmacológicas (hiperoxemia e hipotermia) y farmacológicas (péptido natriurético auricular, atorvastatina, ciclosporina A, exenatida y terapia con glucosa-insulina-potasio): resultados positivos en modelos experimentales pero resultados neutros en ensayos clínicos – Tratamiento intravenoso con metoprolol: estudios experimentales y clínicos preliminares esperanzadores (menor tamaño de infarto, menos OMV, mejores fracción de eyección y strain miocárdico). Ensayos clínicos pendientes de resultados
Inflamación	– Tratamiento con corticoides e inhibidores de neutrófilos (anti-CD11/CD18) y del complemento (anti-C5, pexelizumab): resultados neutros en ensayos clínicos
Anormalidades del endotelio	– Bloqueo de endotelina-A: disminución de la OMV en modelos experimentales, no demostrado en ensayos clínicos
Disminución de la densidad capilar	– Terapias dirigidas a potenciar la angiogénesis y el bloqueo de factores antiangiogénicos en la OMV establecida: No explorado
Aumento de la permeabilidad endotelial	– Terapias dirigidas a reducir la permeabilidad endotelial: no explorado
Compresión externa	– Terapias dirigidas a reducir el edema y la hemorragia ya establecidos: no explorado
Embolización	– Trombectomía y tromboaspiración: efectividad no demostrada en grandes ensayos clínicos – Antitrombóticos y antiagregantes sistémicos: efecto directo sobre la prevención o la reducción de la OMV establecida no demostrado
Vasoconstricción	– Adenosina, verapamilo, diltiazem, nitroprusiato (administración durante la angioplastia primaria): mejora en el flujo angiográfico, efectividad clínica y sobre la OMV no demostrada
IM: infarto de miocardio; OMV: obstrucción microvascular.	

a 2 años de muerte, reinfarto o insuficiencia cardiaca fue del 24% en pacientes con OMV frente al 7% en aquellos sin OMV; la presencia de OMV se manifestó como el factor pronóstico más potente y multiplicó de manera independiente por 3,7 el riesgo de eventos¹⁰.

Es esperanzador conocer que con la reperusión precoz tras el IM y un tratamiento médico óptimo la tendencia actual en la mayoría de los casos es hacia el remodelado inverso (beneficioso). Incluso en infartos extensos, si se evita la OMV, la tendencia es muy parecida. Sin embargo, los casos en los que coexisten necrosis y OMV extensas son los que presentan un daño estructural más grave y muestran una evolución clínica más sombría⁸.

Oportunidades de prevención y tratamiento

Se ha demostrado que, en ausencia de colaterales previas, si la arteria coronaria permanece cerrada la necrosis es transmural y completa. Siguiendo este paradigma, se ha observado una reducción importante de la mortalidad aguda tras IM gracias a las terapias de reperusión precoz. Sin embargo, en un contexto de daño por isquemia-reperusión, del que la OMV forma parte, la recanalización de la arteria coronaria puede conllevar un aumento del daño miocárdico y microvascular esperable. Se están realizando grandes esfuerzos en evaluar nuevas terapias que, como coadyuvantes de la reperusión precoz, pudieran minimizar aún más el tamaño del infarto y de la OMV, mejorando así el pronóstico de los pacientes.

La **tabla 1** resume algunas de las opciones terapéuticas que han demostrado cierto efecto positivo en el manejo de la OMV en base a los mecanismos fisiopatológicos subyacentes.

Es importante conocer la dinámica temporal de evolución de la OMV para entender las potenciales oportunidades de prevención y tratamiento. Sabemos que al iniciarse el IM la isquemia severa previa a la reperusión se relaciona con una disminución del número de pequeños vasos; esta pérdida se acentúa de manera abrupta con la reperusión, alcanza su máximo tras unos días y se recupera espontánea y paulatinamente en las semanas siguientes¹⁴. Sin duda, la pérdida de pequeños vasos durante la isquemia aguda debe de combatirse con una reducción óptima del tiempo desde el inicio del dolor al hinchado de balón. Han de seguir implementándose todas las medidas logísticas para que este periodo sea mínimo. Un segundo momento crítico es la reperusión: en este punto se produce un incremento masivo de la pérdida de pequeños vasos y se establecen de manera macroscópica las grandes áreas de OMV¹⁵. Finalmente, una vez superada la fase aguda, cómo abordar la OMV residual y si realmente debemos hacerlo es una incógnita. De manera interesante, la onda de OMV muestra un avance más lento que la de necrosis y puede durar hasta varios días en alcanzar el máximo daño. Esto nos ofrece una potencial ventana temporal terapéutica más prolongada que las escasas 4-6 h de que disponemos para salvar miocardio. Nuestro propio organismo, a diferencia de la regeneración miocárdica, pone rápidamente en marcha mecanismos muy efectivos de angiogénesis que tienden a reparar en unas semanas la pérdida de microcirculación. En estudios experimentales y clínicos se ha observado un incremento de

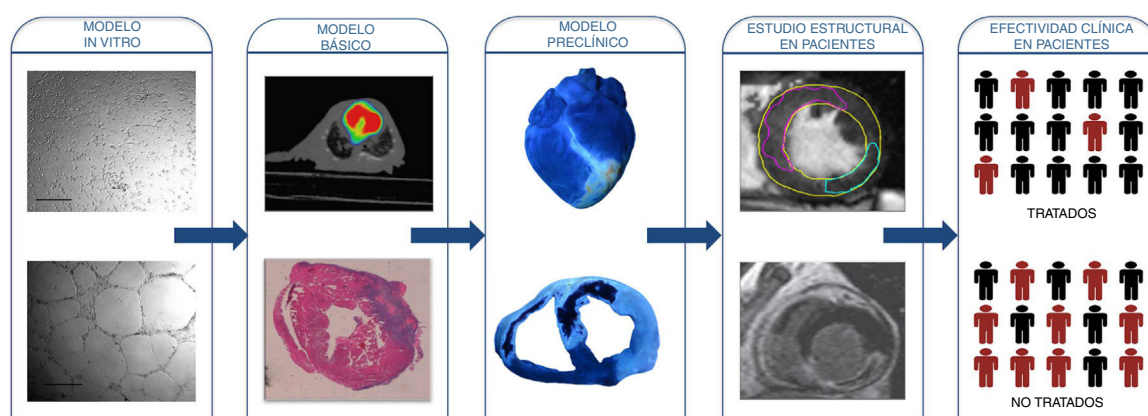


Figura 3 – Perspectivas futuras para continuar avanzando en el entendimiento y el tratamiento de la obstrucción microvascular.

factores proangiogénicos en fases hiperagudas del IM, incluso antes de la reperusión de la arteria epicárdica¹⁴.

En resumen, la mayoría de los estudios que han analizado nuevas terapias coadyuvantes a la reperusión se han centrado en estrategias encaminadas a reducir el tamaño del infarto pero pocos trabajos han analizado específicamente la repercusión en la OMV. En general, se han obtenido resultados positivos usando diferentes aproximaciones en modelos experimentales muy controlados. Algunos estudios aportan resultados favorables en grupos reducidos de pacientes mediante análisis de objetivos subrogados pero poco concluyentes en cuanto a eventos clínicos. Hasta la actualidad, ninguna de las terapias evaluadas ha trascendido del ámbito de la investigación al uso clínico rutinario.

Perspectivas futuras

De cara al futuro, si queremos avanzar hacia la reducción de la OMV en el IM, las 3 ideas centrales han de ser prevención, consolidación de lo conseguido e investigación.

Las medidas de prevención primaria y educación en la población deben ser la base para reducir la incidencia de nuevos eventos coronarios. Sin duda, esta es la manera más efectiva para reducir el coste económico y social de la cardiopatía isquémica y en concreto del IM y la OMV.

A nivel asistencial, es esencial consolidar el gran progreso realizado, esto es, mantener y expandir el uso generalizado de la reperusión coronaria de manera precoz. Esta es probablemente la manera más efectiva de reducir el tamaño del infarto y de prevenir o minimizar la OMV.

Sin duda, seguirá siendo necesario un importante esfuerzo de investigación para continuar avanzando en el conocimiento y manejo de la OMV. En nuestra opinión, es conveniente iniciar las líneas de investigación en este ámbito mediante el uso de modelos celulares *in vitro* y de modelos experimentales muy básicos (murino), donde las condiciones sean homogéneas y muy controladas. A continuación, se han de comprobar los resultados en modelos experimentales más cercanos a la práctica clínica (modelo porcino). Finalmente, si una vez superada la investigación básica la idea merece ser

analizada en pacientes, se debería empezar por ensayos clínicos enfocados a analizar un eventual beneficio estructural (con la RMC como técnica de imagen de referencia) y con pacientes de perfil muy similar. Probablemente, de cara a dotar de homogeneidad a la investigación, este tipo de estudios incluiría a pacientes con infarto anterior por enfermedad proximal, sin cardiopatía previa, con un tiempo de isquemia no muy corto. Si tras estos ensayos clínicos iniciales la nueva terapia se sigue mostrando efectiva, su uso generalizado aún no sería recomendable; sería el momento de validarla en grandes ensayos clínicos multicéntricos con inclusión consecutiva de pacientes y centrados en la prevención de eventos clínicos mayores (muerte, infarto e insuficiencia cardíaca) (fig. 3).

Este proceso, aunque largo y duro, es el único que nos permitirá superar los conocidos como «valles de la muerte» de la investigación traslacional y aplicar alguna de las grandes ideas obtenidas en la investigación básica al beneficio rutinario de nuestros pacientes en términos de reducción de la OMV.

Conclusiones

La OMV constituye un elemento central en la fisiopatología del IM, ya que su presencia tras la reperusión condiciona un daño estructural severo y un peor pronóstico clínico. Para su detección, la RMC es la técnica de referencia. A nivel epidemiológico, es clave insistir en la prevención primaria como medida de futuro más rentable en la prevención del IM y de la OMV. A nivel asistencial, a pesar de que, paradójicamente, la reperusión desempeña un papel en el desarrollo de la OMV, actualmente este es un peaje necesario y la medida más efectiva para minimizar el daño microvascular. Se han investigado múltiples medidas como adyuvantes a la reperusión para reducir la OMV; más allá de resultados esperanzadores en estudios experimentales o preliminares, ninguna de ellas ha trascendido a la clínica. Por último, debemos poner especial atención a la tendencia fisiológica que muestra nuestro organismo, a diferencia de lo que ocurre con el tejido miocárdico, hacia la reparación espontánea de la microcirculación tras el daño inicial. Un adecuado entendimiento y modulación de

este fenómeno podría en el futuro representar una excelente oportunidad terapéutica.

Financiación

El presente estudio fue financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por los fondos FEDER (subvenciones PIE15/00013, PI17/01836 y CIBERCV16/11/00486), España.

Conflicto de intereses

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herrick JB. Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*. 1912;59:21015-21020.
2. Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F, et al. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016;37:1024-1033.
3. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F, et al. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:281-292.
4. Kloner RA, Ganote CE, Jennings RB, et al. The "no-reflow" phenomenon after temporary coronary occlusion in the dog. *J Clin Invest*. 1974;54:1496-1508.
5. Husser O, Bodi V, Sanchis J, et al. Predictors of cardiovascular magnetic resonance-derived microvascular obstruction on patients admission in STEMI. *Int J Cardiol*. 2013;166:77-84.
6. Wong DTL, Puri R, Richardson JD, Worthley MI, Worthley SG, et al. Myocardial "no-reflow" —diagnosis, pathophysiology and treatment. *Int J Cardiol*. 2013;167:1798-1806.
7. Husser O, Bodí V, Sanchis J, et al. The sum of ST-segment elevation is the best predictor of microvascular obstruction in patients treated successfully by primary percutaneous coronary intervention. *Cardiovascular magnetic resonance study*. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63:1145-1154.
8. Bodi V, Monmeneu JV, Ortiz-Perez JT, et al. Prediction of reverse remodeling at cardiac MR imaging soon after first ST-segment-elevation myocardial infarction: Results of a large prospective registry. *Radiology*. 2017;278:54-63.
9. Hamirani US, Wong A, Kramer CM, Salerno M, et al. Effect of microvascular obstruction and intramyocardial hemorrhage by CMR on LV remodeling and outcomes after myocardial infarction: A systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:940-952.
10. Van Kranenburg M, Magro M, Thiele H, et al. Prognostic value of microvascular obstruction and infarct size, as measured by CMR in STEMI patients. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:930-939.
11. De Waha S, Patel MR, Granger CB, et al. Relationship between microvascular obstruction and adverse events following primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction: an individual patient data pooled analysis from seven randomized trials. *Eur Heart J*. 2017;38:3502-3510.
12. Brosh D, Assali AR, Mager A, et al. Effect of no-reflow during primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction on six-month mortality. *Am J Cardiol*. 2007;99:442-445.
13. Bodi V, Sanchis J, Nuñez J, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:835-842.
14. 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.
15. Hervas A, de Dios E, Forteza MJ, et al. Intracoronary infusion of thioflavin-S to study microvascular obstruction in a model of reperfused myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:928-934.