

Estudio fisiológico invasivo de la vasorreactividad coronaria y la microcirculación

Invasive physiological study of coronary vasoreactivity and microcirculation

Emilio Alfonso Rodríguez^{1,2*} <https://orcid.org/0000-0003-1063-9898>

Iván J Núñez Gil^{3,4,5} <https://orcid.org/0000-0002-1779-3102>

Hernán D Mejía Rentería^{3,4,5} <https://orcid.org/0000-0003-1030-1926>

¹Sociedad Cubana de Ciencias Básicas Biomédicas. La Habana, Cuba.

²Hospital Universitario de Bellvitge, Departamento de Cardiología. Barcelona, España.

³Hospital Clínico San Carlos, Departamento de Cardiología. Madrid, España.

⁴Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico San Carlos de Madrid. Madrid, España.

⁵Universidad Complutense de Madrid. España.

*Autor para la correspondencia: millal82@gmail.com

RESUMEN

Introducción: Las pruebas de imagen no invasivas disponibles son opciones válidas para detectar un grupo importante de pacientes con cardiopatía isquémica, pero sufren de varias limitaciones. La evaluación directa de las respuestas microcirculatorias coronarias a estímulos vasodilatadores y la

evaluación de los trastornos vasomotores actualmente representan ventajas de los procedimientos diagnósticos intracoronarios.

Objetivo: Sintetizar el estado actual del conocimiento sobre el estudio de la microcirculación coronaria y de los trastornos coronarios vasomotores.

Desarrollo: La detección de la disfunción coronaria microvascular, así como la evaluación de la función del endotelio vascular coronario, se puede realizar durante el mismo estudio de la macrocirculación coronaria. La administración de acetilcolina permite evaluar la función endotelial y detectar trastornos vasomotores tanto a nivel epicárdico como a nivel microcirculatorio, mientras que la administración de adenosina permite evaluar el estado de la microcirculación coronaria a través de la evaluación de la función no endotelio dependiente.

Conclusiones: Los conocimientos básicos para una correcta interpretación de sus resultados, permite efectuar un diagnóstico argumentado por la respuesta fisiológica individual.

Palabras clave: microcirculación coronaria; fisiología coronaria; cardiopatía isquémica; vasoreactividad coronaria.

ABSTRACT

Introduction: Available non-invasive imaging tests are valid options to detect an important group of patients with ischemic heart disease, but suffer from several limitations. Direct assessment of coronary microcirculatory responses to vasodilator stimuli and assessment of vasomotor disturbances currently represents advantages of intracoronary diagnostic procedures.

Objective: To synthesize the current state of knowledge on the study of coronary microcirculation and coronary vasomotor disorders.

Development: The detection of coronary microvascular dysfunction, as well as the assessment of coronary vascular endothelial function, can be performed during the same study of the coronary macrocirculation. Acetylcholine administration allows assessment of endothelial function and detection of vasomotor disorders at both epicardial and microcirculatory levels, while adenosine administration allows assessment of the state of the coronary microcirculation through evaluation of non-endothelium-dependent function.

Conclusions: The basic knowledge for a correct interpretation of their results, allows a diagnosis to be made argued by the individual physiological response.

Keywords: coronary microcirculation; coronary physiology; ischemic heart disease; coronary vasoreactivity.

Recibido: 31/07/2023

Aceptado: 23/12/2023

Introducción

La isquemia miocárdica puede ser el resultado de una gran variedad de afecciones que finalmente conducen a un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el suministro de flujo sanguíneo. Las anomalías estructurales y funcionales que afectan a uno o ambos compartimentos epicárdico y microvascular de la circulación coronaria pueden afectar el flujo sanguíneo coronario (FSC) en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva (EAC). Los factores extravasculares, incluido el aumento de la presión intramiocárdica o intracavitaria y la reducción del tiempo diastólico, también pueden contribuir a la

isquemia miocárdica de origen no obstructivo. Cabe destacar que todos estos mecanismos pueden coexistir en pacientes con estenosis coronarias epicárdicas significativas.⁽¹⁾

Dentro de las anomalías estructurales microcirculatorias se encuentran: el remodelado arteriolar, causado por el engrosamiento de la pared de las arteriolas; la rarefacción capilar, que consiste en una disminución de la densidad capilar; la obstrucción microvascular, como consecuencia de la liberación de residuos de placa en los síndromes coronarios crónicos o la embolización de residuos trombóticos en los síndromes coronarios agudos; y la compresión extravascular, presente en patologías del miocardio. En cualquier caso, todo ello conlleva a una reducción de la conductancia microcirculatoria y una mayor resistencia al flujo sanguíneo.⁽²⁾ Estos fenómenos se pueden observar en asociación con factores de riesgo cardiovascular que causan aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedades del miocardio o vasculopatía del aloinjerto cardíaco.⁽³⁾ y pueden incluso afectar a todo el miocardio, creando isquemia con una distribución irregular o difusa.⁽⁴⁾

Los correlatos hemodinámicos de la remodelación microcirculatoria estructural en respuesta a un vasodilatador no dependiente del endotelio, como la adenosina, son (I) una reserva de flujo coronario (CFR) reducida y (II) un aumento en la resistencia microcirculatoria hiperémica mínima.⁽⁵⁾

Por otra parte, la desregulación arteriolar funcional se relaciona con la disfunción endotelial, que determina vasorrelajación alterada o vasoconstricción paradójica de arteriolas de tamaño mediano y grande en respuesta a estímulos vasodilatadores dependientes del endotelio e hipersensibilidad a agentes vasoconstrictores.⁽⁴⁾ Los correlatos hemodinámicos de este fenómeno se constatan durante la infusión intracoronaria de acetilcolina: respuesta vasodilatadora limitada al fármaco (< 1,5 veces el flujo en reposo), reducción

significativa del flujo sanguíneo sin espasmo epicárdico, sugerencia de espasmo arteriolar y estrechamiento difuso de los vasos epicárdicos distales. El remodelado microcirculatorio estructural y la desregulación arteriolar funcional componen los distintos endotipos de la angina microvascular.⁽⁵⁾ En particular, la remodelación estructural también puede conducir a una desregulación funcional, incrementando la sensibilidad arteriolar a los estímulos vasoconstrictores.

Por otra parte, la desregulación arteriolar funcional se relaciona con la disfunción endotelial, limitando la capacidad de vasorelajación o incluso causando una vasoconstricción paradójica arteriolar en respuesta a estímulos vasodilatadores dependientes del endotelio e hipersensibilidad a agentes vasoconstrictores.⁽⁴⁾ Los correlatos hemodinámicos de este fenómeno se pueden observar durante el test de provocación intracoronaria con acetilcolina: (I) respuesta vasodilatadora limitada (<1,5 veces el flujo en reposo), (II) reducción significativa del flujo sanguíneo sin espasmo epicárdico, insinuando espasmo arteriolar (microcirculatorio), y (III) vasoespasmo a nivel epicárdico.⁽⁵⁾ Tanto el remodelado microcirculatorio estructural, como la desregulación arteriolar funcional, componen los distintos endotipos de la angina microvascular

El espasmo de la arteria coronaria epicárdica es un trastorno vasomotor que se origina principalmente por la hiperreactividad del músculo liso vascular. En la angina vasoespástica, un estímulo vasoconstrictor desencadena el desarrollo de una estenosis dinámica limitante del flujo, produciendo en última instancia isquemia miocárdica aguda y dolor torácico.⁽⁶⁾ El espasmo coronario epicárdico se puede detectar durante la infusión intracoronaria de acetilcolina, con dos patrones principales: (I) focal o (II) espasmo epicárdico difuso.⁽⁵⁾ La angina vasoespástica es la manifestación clínica de la isquemia causada por el espasmo de la arteria coronaria epicárdica.⁽⁷⁾

Esta revisión aporta una información con implicación clínica sobre la evaluación fisiológica de la microcirculación coronaria utilizando índices invasivos. Además, describe las vías para evaluar los trastornos vasomotores mediante pruebas de vasorreactividad, confiriendo una actualización sobre los mecanismos subyacentes en determinados contextos de la cardiopatía isquémica, con la actual clasificación de la disfunción coronaria microvascular (DCM) basada en un diagnóstico fisiológico de precisión.

Microcirculación coronaria

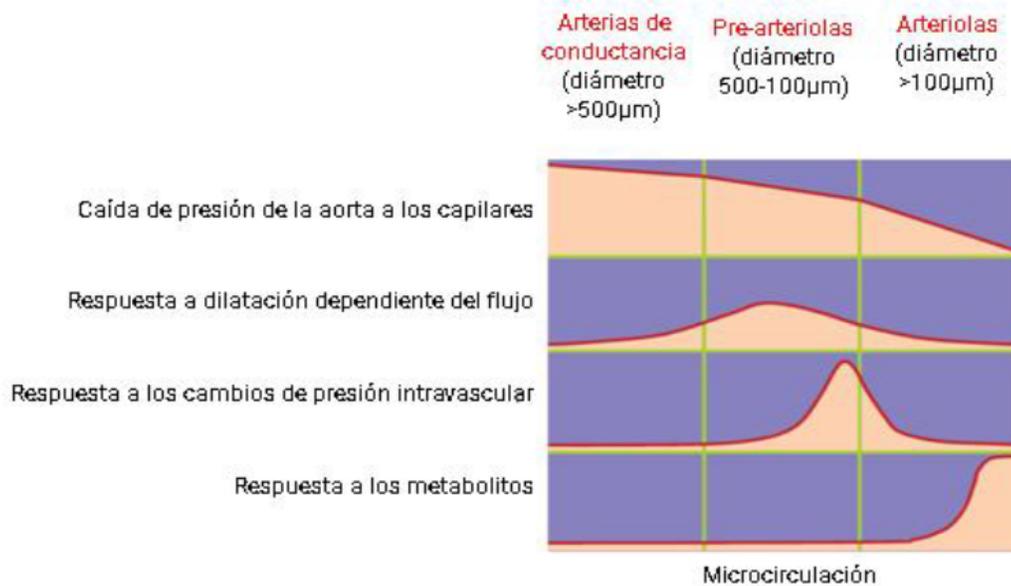
La microcirculación coronaria está formada por arteriolas y precapilares que, en conjunto, constituyen la mayor densidad vascular arterial de la circulación coronaria. En ausencia de estenosis epicárdicas significativas, la microcirculación es el principal modulador de la resistencia vascular; se estima que las arterias coronarias epicárdicas modulan solo el 10 % de la resistencia vascular coronaria total, mientras que la microcirculación es responsable de más del 70 % (fig. 1). Por ello, la microcirculación coronaria es la principal responsable de la modulación del FSC, permitiendo adaptaciones dinámicas para suplir las demandas miocárdicas de oxígeno.

El sistema arteriolaral está compuesto por prearteriolas y arteriolas precapilares (fig 1). Las prearteriolas mantienen la presión constante en el origen de las arteriolas dentro de un rango estrecho, incluso cuando la presión de perfusión coronaria o el flujo cambian. Por lo tanto, las prearteriolas son los principales reguladores del FSC. Estos vasos (similares a las arterias epicárdicas) están regulados por sustancias vasoactivas, dependientes del endotelio y liberadas en respuesta al estrés, y también por el sistema nervioso simpático a través de receptores α (principalmente en arterias coronarias más pequeñas) y receptores β

(principalmente en arterias de conductos grandes). En contraste, las arteriolas intramurales modulan el suministro de sangre miocárdica y el consumo de oxígeno a través de mediadores metabólicos locales como la adenosina, entre otros. ⁽¹⁾

En humanos sanos, los vasos coronarios aumentan el flujo sanguíneo durante el ejercicio, el estrés (físico o mental) u otros estímulos a un nivel máximo para satisfacer la demanda de oxígeno del miocardio. Este aumento máximo se conoce como reserva de flujo coronario y representa la capacidad de los vasos para responder con un aumento en el FSC después de la vasodilatación coronaria máxima en comparación con la perfusión coronaria basal.

Debido a la autorregulación ejercida por la microcirculación coronaria, el flujo basal hacia el miocardio se mantiene constante, incluso con cambios en la presión de perfusión coronaria, mientras que, en condiciones fisiológicas normales y en ausencia de estenosis epicárdicas significativas, el FSC puede aumentar 2 o más veces su valor basal ($CFR \geq 2.0$) en respuesta a un estímulo hiperémico. Es por esto que, como consecuencia de la alteración de estos mecanismos autoreguladores, la DCM puede provocar isquemia miocárdica. ⁽⁸⁾⁽⁹⁾



Nota: Dibujo esquemático de la caída de presión, la respuesta a la vasodilatación dependiente del flujo, la respuesta a los cambios en la presión intravascular y la respuesta a los metabolitos sobre las subdivisiones funcionales del sistema arterial coronario.⁽⁸⁾

Fig. 1 - Anatomía funcional del sistema arterial coronario.

Clásicamente, la mayor parte de las investigaciones en cardiopatía isquémica se han centrado en el papel de las arterias coronarias epicárdicas, en parte debido a que son objetivamente valorables mediante la coronariografía invasiva. De hecho, las estrategias de revascularización coronaria percutánea son muy efectivas para aliviar a los pacientes de los síntomas de la EAC. Por el contrario, las arteriolas y capilares no son visibles *en vivo* mediante las técnicas actuales de angiografía convencional, por lo que la investigación centrada en la microcirculación coronaria inicialmente quedó relegada a un segundo plano. No obstante, sabemos hoy en día que muchos pacientes sin EAC presentan isquemia miocárdica, y que muchos pacientes correctamente revascularizados continúan experimentando síntomas anginosos, o eventos clínicos adversos.⁽¹⁰⁾ En estos contextos clínicos, es plausible que la DCM desempeñe un papel clave como

mecanismo generador de isquemia, y como factor determinante del pronóstico y de la calidad de vida de estos pacientes. ⁽¹⁾

Técnicas para evaluar la microcirculación

La evaluación funcional de la microcirculación coronaria parte del principio de que la microvasculatura es el principal regulador de la perfusión miocárdica. Así, en situación basal las arteriolas modifican su calibre para mantener un FSC constante en un rango amplio de presión coronaria, lo que implica que en situación de “reposo” la relación entre el flujo y la presión coronaria no es lineal. Esto se conoce como autoregulación arteriolar. Por el contrario, en hiperemia se induce una vasodilatación máxima de las arteriolas de modo que se alcanza un flujo coronario máximo, situación en la cual la relación entre el flujo y la presión coronaria se convierte en lineal.⁽¹⁾ Por lo tanto, para evaluar la microcirculación coronaria en el laboratorio de hemodinámica se requiere de tres elementos añadidos a la angiografía convencional: una guía de fisiología con su respectiva consola, que permita la medición, directa o indirecta, del flujo coronario y de la presión intracoronaria, y un fármaco que permita inducir una vasodilatación coronaria máxima. Las guías intracoronarias de fisiología para la evaluación de la microcirculación coronaria pueden ser de dos tipos: la guía Doppler, que permite medir de manera directa la velocidad del flujo coronario, o la guía de termodilución, que permite estimar de manera indirecta el flujo coronario a partir del principio de la termodilución, como se expone más adelante. Respecto al fármaco hiperémico, la adenosina es el más ampliamente utilizado debido a su facilidad de preparación y su seguridad clínica, aunque existen otras alternativas como la papaverina. A continuación, se revisan los principales índices fisiológicos utilizados en la práctica clínica para la evaluación de la microcirculación coronaria.

Reserva de flujo coronario (CFR)

En el laboratorio de hemodinámica la CFR se puede calcular utilizando el principio de la termodilución o la técnica Doppler. La termodilución determina el tiempo de tránsito medio (Tmn), un valor relacionado con el tiempo que tarda la temperatura de la sangre coronaria en retornar a su valor basal tras ser mezclada con suero salino fisiológico a temperatura ambiente. Para ello se utiliza una guía específica de fisiología dotada de termistores. La técnica de termodilución más utilizada en la práctica clínica es la termodilución en bolos, que precisa medir el Tmn a partir de la infusión de bolos intracoronarios de 3-4 cc de suero salino fisiológico. Con cada bolo de SSF la consola de fisiología calcula un valor de Tmn. Se recomienda medir al menos tres veces el Tmn para promediar el valor final que será utilizado en el cálculo de los índices microcirculatorios. Al tratarse de una métrica del tiempo, no deja de ser una medición indirecta del flujo coronario. No obstante, el inverso del Tmn es proporcional al flujo coronario, ⁽¹²⁾ de modo que la CFR por esta técnica resulta de dividir el Tmn basal (en reposo) por el Tmn en hiperemia. ⁽¹³⁾ La mayoría de los estudios que han evaluado el valor clínico y pronóstico de la CFR basada en termodilución han utilizado un valor de corte de 2,0. ⁽¹⁴⁾ La otra técnica de termodilución es la termodilución continua, que se explica más adelante. Alternativamente, la CFR se puede calcular utilizando la técnica Doppler como el cociente entre la velocidad del flujo coronario en hiperemia y la velocidad del flujo coronario en reposo. Los estudios que muestran la relevancia pronóstica de la CFR evaluada por Doppler han determinado un límite de CFR de 2,5 o menos mediante esta técnica. ⁽¹⁵⁾ Hay que destacar que la CFR, obtenida bien sea de manera invasiva por el método de la termodilución o la técnica Doppler, o de manera no invasiva con técnicas de imagen, es el índice fisiológico microcirculatorio que de manera más sólida ha demostrado correlacionarse con el pronóstico de los pacientes, y en diferentes contextos clínicos incluyendo no

solo los síndromes coronarios crónicos (SCC) sino también el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardiaca, el trasplante cardiaco y la diabetes mellitus.

(14)

Índice de resistencia microvascular

De manera análoga a un circuito electrónico, y a partir de la ley de Ohm, las resistencias coronarias microcirculatorias pueden ser calculadas mediante la obtención simultánea de la presión y el flujo coronario. Para determinar los índices de resistencia coronaria microcirculatoria en la sala de hemodinámica es necesario inducir hiperemia, un estado en el cual se consigue la vasodilatación arteriolar máxima posible para cada paciente, y por lo tanto sus valores mínimos posibles de resistencia microcirculatoria. Los índices de resistencia microcirculatoria coronaria más estudiados y utilizados en la práctica clínica son principalmente dos: el índice de resistencia microvascular (conocido con las siglas "IMR"), introducido por Fearon utilizando la técnica de la termodilución,⁽¹¹⁾ y el índice de resistencia miocárdica hiperémica (conocido por sus siglas "HMR"), derivado a partir de la técnica Doppler. Puesto que ambos índices se calculan en hiperemia y por lo tanto no dependen del estado hemodinámico basal, están menos sujetos a la variabilidad observada con la CFR.⁽¹⁶⁾ De manera simplificada, el IMR se calcula como el producto de la presión distal intracoronaria por el Tmn, mientras que el HMR se calcula como el cociente entre la presión distal intracoronaria y la velocidad pico promediada del flujo coronario. Para el IMR se utiliza como punto de corte un valor ≥ 25 U para definir la presencia de disfunción microcirculatoria en los síndromes coronarios crónicos;⁽⁵⁾ mientras que en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, un valor de IMR ≥ 40 tras revascularización exitosa del vaso culpable se asocia a peores resultados clínicos a largo plazo.⁽¹⁶⁾ En el caso del HMR, se acepta como punto de corte para

definir la presencia de disfunción microcirculatoria un valor $\geq 2,5$ mmHg / cm / s.

(15)

Evaluación conjunta de la cardiopatía isquémica con índices fisiológicos de presión y flujo coronario

En los párrafos anteriores hemos mencionado la termodilución en bolos para la evaluación de la microcirculación coronaria mediante la determinación de la CFR y del IMR. Recientemente, se ha validado la medición del flujo coronario absoluto utilizando la técnica de termodilución con infusión continua de solución salina a baja velocidad. ⁽²²⁻²³⁾ Este método es relativamente sencillo de aplicar, reproducible, y mejor tolerado. ⁽¹⁸⁾ Con esta técnica, la evaluación microcirculatoria coronaria se realiza sin necesidad de administrar adenosina, provocando hiperemia local mediante la infusión continua de solución salina utilizando una bomba de infusión, un catéter dedicado (Rayflow®, Hexacath, París), y la guía fisiológica con sensores de presión y de temperatura. ⁽¹⁰⁾ El catéter Rayflow ® tiene 4 orificios laterales, lo que garantiza una mezcla inmediata y completa de la sangre y la solución salina, y 2 orificios laterales internos proximales para registrar la temperatura de la solución salina cuando ingresa a la arteria coronaria. La temperatura coronaria distal se mide utilizando la guía intracoronaria de fisiología. Durante la hiperemia, la cual se alcanza tras unos 20 segundos de infusión continua del suero salino, se mide la temperatura a nivel distal (T), resultante de la mezcla del suero salino con la sangre coronaria. Tras ello, la guía de fisiología se vuelve a introducir en el catéter Rayflow ® para determinar la temperatura de infusión de la solución salina (Ti). Así, conociendo la temperatura basal del flujo coronario, la temperatura resultante de su mezcla con suero salino, y la velocidad de infusión del suero salino, puede calcularse el

flujo sanguíneo absoluto dividiendo la temperatura de infusión por la temperatura distal y multiplicándola por la tasa de infusión de la bomba, mediante la siguiente ecuación.

$$Q_b = 1.08 \frac{T_i}{T} Q_i$$

Donde (Q_b) es el flujo coronario absoluto, y (Q_i) es la tasa de infusión de la bomba, ambos valores en ml/min. La constante 1,08 se relaciona con la diferencia entre los calores específicos y las densidades de la sangre y la solución salina.

En resumen, esto significa que cuando la temperatura distal (T) es 1°C por debajo de la temperatura corporal y la temperatura de infusión (T_i) es 5°C por debajo de la temperatura corporal, el flujo sanguíneo absoluto es 5 veces mayor que la tasa establecida de infusión de solución salina. Entonces, para una tasa de infusión de solución salina de 20 ml/min, el flujo sanguíneo será de 100 ml/min. La resistencia microvascular se calcula de forma análoga a la ley de Ohm dividiendo la presión distal y el flujo.

Todos los cálculos para el flujo y la resistencia absolutos en reposo e hiperémicos, explicados previamente, son realizados automáticamente por el programa de software Coroventis® (Coroventis, Upsala, Suecia) (fig.2). El flujo coronario medido por esta nueva tecnología se comparó con las mediciones de flujo coronario derivadas de la tomografía por emisión de positrones (PET) en una serie de 25 pacientes y se encontró una concordancia alta. ⁽²⁴⁾

La rápida evolución del conocimiento sobre la microcirculación coronaria mediante el uso de estas mediciones ha llevado a la definición de Reserva de Resistencia Microvascular (MRR), se define como la relación de la resistencia microvascular verdadera en reposo ($R_{\mu, \text{reposo}}$), en caso de una arteria epicárdica

completamente normal, dividida por la mínima resistencia microvascular ($R_{\mu,hip}$).⁽²⁴⁾ En contraste con todas las demás medidas para la enfermedad microvascular que se confunden por la presencia de enfermedad epicárdica (oculta o manifiesta, focal o difusa), la MRR no lo es. El concepto de MRR también implica el reposo real y la resistencia en reposo real.

La MRR se puede calcular como:

$$MRRR = \frac{Q_{max}}{Q_{rep}} \times \frac{Pa, rep}{Pd, hip}$$

Que también se puede escribirse como:

(1a)

$$MRRR = \frac{Q_{max}}{Q_{rep}} \times \frac{Pa, rep}{Pd, hip} \times \frac{Pa, hip}{Pd, hip}$$

Esta ecuación se vuelve intuitivamente clara porque el primer término es CFR clásico, el segundo término corrige las variaciones hemodinámicas y el tercer término corrige la presencia de enfermedad epicárdica ($1/FFR$). De esta manera, los 3 índices principales de la fisiología coronaria pueden vincularse entre sí reescribiendo (1a) como:

(1b)

$$MRRR = \frac{CFR}{FFR} + \frac{Pa, rep}{Pa, hip}$$

El método de la termodilución continua aporta ciertamente varias ventajas con respecto a la termodilución en bolos: I) no depende de la infusión de adenosina u otro fármaco hiperémico, y por tanto es potencialmente mejor tolerada por el paciente; II) permite la medición del flujo coronario absoluto (no así la termodilución en bolos); y los valores obtenidos son más reproducibles. No obstante, es una técnica recientemente validada para la cual existe poca evidencia respecto a los puntos de corte de anormalidad, y requiere, además de la guía de fisiología, de un catéter específico, lo que implica un incremento de los costes. Por ello, está por ver si la termodilución continua comparada con la termodilución en bolos puede mejorar la adopción de la evaluación funcional de la microcirculación coronaria en los laboratorios de hemodinámica.



Legenda: Pa: presión aórtica; Pd: presión coronaria distal; Pd/Pa: cociente de presión coronaria distal/aórtica.

Las curvas azul y naranja del panel inferior representan los cambios de temperatura tras una inyección en bolo de 10 ml de solución salina durante el reposo y la hiperemia respectivamente (flecha roja). Tras inducir la hiperemia se obtiene el tiempo medio de tránsito (T_m). Los índices se calculan directamente mediante el programa informático Coroventis. El CFR se determina dividiendo el flujo sanguíneo medio en reposo (líneas azules, T_m , reposo) y el flujo sanguíneo medio hiperémico (líneas naranjas, T_m , hiperemia). La IMR se calcula multiplicando la P_d por el flujo sanguíneo hiperémico medio (T_m , hiperemia). P_a : presión aórtica; P_d : presión coronaria distal; P_d/P_a : cociente de presión coronaria distal/aórtica.

Fig. 2. - Captura de pantalla con un ejemplo de medición IMR/CFR. Las líneas verde y roja representan la P_d y la P_a respectivamente.

La técnica se halla bien validada y se considera una herramienta confiable para evaluar la microvasculatura. ⁽⁸⁾ Sus aplicaciones abarcan la evaluación de la disfunción microvascular, en caso de vasos epicárdicos normales, hasta la recuperación de la resistencia microvascular después de una Intervención coronaria percutánea.

Sustancias vasoactivas derivadas del endotelio

El endotelio vascular coronario representa la capa interna de la pared del vaso tanto de los grandes conductos como de la microcirculación. Como una monocapa continua y lisa de células, el endotelio proporciona una superficie no trombogénica con propiedades de permeabilidad altamente selectivas. Como tal, regula el intercambio de moléculas entre la sangre circulante y el miocardio en respuesta a señales ambientales y moleculares. ⁽²⁵⁾ Las fuerzas de fricción que el flujo sanguíneo ejerce a su paso sobre el endotelio vascular se conoce como estrés de cisallamiento. El endotelio está constantemente expuesto a grados variables de estrés de cisallamiento que conduce a una adaptación fisiológica mediada por flujo en las arterias sanas. Sin embargo, las anomalías en las fuerzas del FSC pueden alterar las respuestas a este estrés de cisallamiento, mediando así el desarrollo de arterioesclerosis, el inicio de la placa y su

progresión. ⁽²⁶⁾ El endotelio responde a las fuerzas de cisallamiento mediante la liberación de una variedad de sustancias vasoactivas derivadas del endotelio, proteínas de superficie y autacoides. De hecho, para una función adecuada se liberan un gran número de sustancias y mediadores derivados de la sangre, entre ellos el radical vasorelajante óxido nítrico (NO), prostanoïdes y péptidos como la angiotensina II y la endotelina-1. El NO es una pequeña molécula altamente difusible sintetizada por una familia de NO sintasas (NOS) de L-arginina que activa la guanilil ciclasa que conduce a la formación de cGMP y que a su vez reduce el Ca intracelular.²⁺ Además de sus propiedades vasodilatadoras, el NO también inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, así como otros eventos clave del proceso de aterosclerosis, como la migración y proliferación de células musculares lisas, la adhesión y migración de leucocitos. ⁽²⁶⁻²⁷⁾

En las arterias de conductos grandes, las células endoteliales liberan NO principalmente en respuesta al estrés de cizallamiento, pero también a autocoides como la acetilcolina, la bradiquinina, la histamina, la vasopresina, la trombina, así como la serotonina y el adenosín difosfato (ADP) y, por lo tanto, las plaquetas. ⁽²⁸⁾ Dependiendo del lecho vascular, otros factores relajantes derivados del endotelio distintos del NO parecen desempeñar un papel, el más importante es la prostaciclina (IGP₂) y los llamados factores de hiperpolarización derivados del endotelio (EDHF). ⁽²⁹⁻³²⁾ IGP₂ es sintetizado por la ciclooxigenasa-1 (COX-1) a partir del ácido araquidónico y aumenta el adenosín monofosfato cíclico (AMPc) en las células del músculo liso y las plaquetas. En contraste con NO, la contribución de IGP₂ al mantenimiento del tono vascular basal de las grandes arterias del conducto coronario es menor. ⁽³³⁾ Sin embargo, PGI₂ facilita la liberación de NO de las células endoteliales y viceversa. Además, NO e IGP₂ potencian la acción de los demás en las células del músculo liso y las plaquetas. En presencia de una biodisponibilidad reducida del NO, los factores de

hiperpolarización derivados del endotelio (EDHF) representan un mecanismo compensatorio para la vasodilatación dependiente del endotelio.⁽³⁴⁾ Además, los EDHF contribuyen principalmente a la regulación de la microcirculación coronaria y menos a la de las grandes arterias coronarias epicárdicas.⁽³⁵⁾ Como contrapartida a los factores relajantes, los factores constrictores derivados del endotelio (EDCF) participan en la vasomoción coronaria. Entre ellos, la endotelina-1 (ET-1) representa la molécula más potente, que conduce a contracciones profundas y duraderas y potencia los efectos de otras hormonas vasoconstrictoras, particularmente la serotonina.⁽³⁶⁾ La producción y liberación de la producción de ET-1 está regulada por el estrés cortante, la angiotensina II, la trombina, la adrenalina, las lipoproteínas oxidadas de baja densidad y las citoquinas inflamatorias.⁽³⁷⁾ Finalmente, las células endoteliales producen prostaglandinas con propiedades vasoconstrictoras (como prostaglandina H₂(PGH₂) y tromboxano A₂ TXA₂) y especies reactivas de oxígeno que inactivan el NO y pueden afectar directamente el tono vascular coronario.

Curiosamente, la aterosclerosis se desarrolla en distintas regiones de la vasculatura, un hecho que se atribuye en parte a la geometría vascular y al estrés cortante inducido por el flujo sanguíneo.⁽³⁸⁾ La pulsación de flujo o las irregularidades de flujo debidas a gradientes de flujo, como por ejemplo en bifurcaciones y curvaturas, hacen que el endotelio sea más susceptible al daño.⁽³⁹⁾ Por otra parte, el bajo flujo local podría alterar el endotelio morfológico y funcional (reducción de NO e IGP₂, por ejemplo) características que posiblemente induzcan lesiones tempranas.⁽⁴⁰⁾ A medida que se desarrolla la disfunción endotelial y la aterosclerosis, el papel de los factores vasoconstrictores se vuelve más dominante, lo que lleva a un creciente desequilibrio a favor de los mediadores que conducen a la vasoconstricción, proliferación e inflamación. Como consecuencia, las células sanguíneas circulantes como monocitos,

linfocitos y plaquetas interactúan y se adhieren a la pared del vaso y migran a la íntima, lo que lleva a la formación de placa y, finalmente, trombos.

Función endotelial coronaria

La disfunción endotelial se refiere a cualquier forma de actividad anormal del endotelio y, por lo tanto, puede considerarse como un síndrome que exhibe manifestaciones sistémicas asociadas con una morbilidad y mortalidad significativas. ⁽⁴¹⁾ Uno de los contribuyentes más importantes a la disfunción endotelial es una alteración de la biodisponibilidad de NO debido a una mayor descomposición de la misma por especies reactivas de oxígeno (ROS) y, en etapas posteriores del proceso de la enfermedad, una disminución de la producción de NO debido a una expresión reducida de NOS. De hecho, la mayoría de las afecciones cardiovasculares se caracterizan por una sobreproducción de ROS y, a su vez, un aumento del estrés oxidativo. ⁽⁴²⁾ Las ROS interactúan rápidamente con el NO para formar peroxinitrato (ONOO^-) y a su vez reducir su biodisponibilidad, nitrosilato de proteínas vitales como la superóxido dismutasa y la prostaglandina sintasa entre otras y dañar directamente las estructuras celulares y el ADN. Además, otros factores contribuyen a la disfunción endotelial, como el aumento crónico del estrés de cisallamiento, la presión y la pulsatilidad, así como las predisposiciones genéticas y otros factores hasta ahora desconocidos.

Los efectos vasculares coronarios de la endotelina están determinados por el equilibrio de ET (vasoconstrictor)_{Un} y (vasodilatador vía NO y prostaciclina) ET_B-activación del receptor. En las arterias coronarias sanas, la endotelina-1 mantiene el tono normal de los vasos sanguíneos, mientras que en los vasos ateroscleróticos promueve la vasoconstricción, así como la proliferación celular y

la angiogénesis. ⁽⁴³⁾ Es importante destacar que los niveles plasmáticos y tisulares de endotelina están elevados en pacientes con enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis y en particular en pacientes con infarto de miocardio con elevación del segmento ST y síndrome de Takotsubo. ⁽⁴⁴⁾

Por tanto, cualquier desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores conduce a la disfunción endotelial, una condición con implicaciones sistémicas y asociada con morbilidad y mortalidad. Por otra parte, en las arterias coronarias ateroscleróticas, la endotelina es el contribuyente más importante a la disfunción endotelial y promueve la vasoconstricción, la proliferación celular y la angiogénesis.

Técnicas para evaluar la vasorreactividad de la arteria epicárdica

Desde hace más de 3 décadas se han desarrollado varias técnicas para evaluar la función endotelial. La primera demostración de disfunción endotelial en arterias coronarias ateroscleróticas mediante infusión intracoronaria de acetilcolina y angiografía coronaria cuantitativa fue publicada en 1986. ⁽⁴⁵⁾ Posteriormente, se han desarrollado otras metodologías menos invasivas utilizando la circulación arterial del antebrazo. Cada una posee ventajas y desventajas. El principio básico, es: que las arterias de conductos grandes, como la arteria coronaria o braquial, se dilatan en respuesta a la hiperemia reactiva (vasodilatación mediada por flujo) o en la infusión intraarterial de vasodilatadores dependientes del endotelio como la acetilcolina (Ach), la bradiquinina o la serotonina en presencia de un endotelio funcionalmente intacto, capaz de liberar NO u otras sustancias vasoactivas derivadas del endotelio. ⁽⁴⁶⁾

En el laboratorio de cateterismo cardíaco, los cambios vasculares de las arterias coronarias epicárdicas se pueden evaluar mediante angiografía coronaria

cuantitativa (QCA) utilizando marcos diastólicos finales dependientes del electrocardiograma (ECG). Las imágenes se analizan en línea durante la angiografía coronaria o fuera de línea después de adquirir las imágenes, que luego se almacenan en sistemas especiales de procesamiento de imágenes. La parte más crítica es detectar con precisión la pared arterial de interés, que se puede realizar de forma manual, automatizada y semiautomatizada, y se aplican análisis informáticos complejos con reconocimiento de borde a borde. Además, es crucial calibrar contra una dimensión de referencia para obtener información cuantitativa útil (convertir píxeles medidos en milímetros *in vivo*), lo que normalmente se hace midiendo un catéter lleno de contraste con diámetro conocido. Por lo tanto, para adquirir imágenes que puedan evaluarse con la máxima precisión, el segmento medido debe tener una cierta longitud, estar en un sitio angiográficamente normal y deben evitarse los principales puntos de ramificación, ya que esto podría afectar la precisión del sistema de detección de bordes por computadora. Idealmente, el punto de interés debe adquirirse en forma de biplano con posición estable del intensificador de imagen y la mesa del laboratorio de cateterismo. Durante la exposición, es esencial obtener imágenes de alta calidad, lo que también implica inyecciones de buena calidad y una punta visible del catéter para fines de calibración.

Pruebas de vasorreactividad

Las arterias coronarias con un endotelio intacto responderán a la infusión intracoronaria de acetilcolina con un aumento en el diámetro (y dilatación microvascular que resulta en un aumento del FSC). Sin embargo, si la capa endotelial es disfuncional o incluso interrumpida, la Ach (al igual que el resto de las sustancias vasoactivas ver tabla 1) produce una vasoconstricción más o

menos profunda debido a una activación directa de los receptores muscarínicos en las células del músculo liso, y una disminución en el flujo. ⁽⁴⁷⁾ La estimulación del endotelio α_2 -receptores adrenérgicos, principalmente en arterias de resistencia conduce a la liberación de NO y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF) que conducen a la vasodilatación. Sin embargo, en las arterias enfermas, es decir, si las células endoteliales son disfuncionales, la constricción mediada por adrenérgicos de las células musculares lisas dominará y causará vasoconstricción. Cabe destacar que la dilatación de la normalidad y la constricción de las arterias coronarias ateroscleróticas con pruebas de presión en frío reflejan la respuesta al dilatador acetilcolina dependiente del endotelio. ⁽⁴⁸⁾

La función vascular epicárdica también puede evaluarse mediante intervenciones fisiológicas como el ejercicio o la prueba de presión fría. Esta activación aguda del sistema simpático conduce a la liberación de noradrenalina y adrenalina de las terminaciones nerviosas y las glándulas suprarrenales. ⁽⁴⁷⁾ La estimulación del endotelio α_2 -receptores adrenérgicos, principalmente en arterias de resistencia conduce a la liberación de NO y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio (EDHF) que conducen a la vasodilatación. Sin embargo, en las arterias enfermas, es decir, si las células endoteliales son disfuncionales, la constricción mediada por adrenérgicos de las células musculares lisas dominará y causará vasoconstricción. Cabe destacar que la dilatación de la normalidad y la constricción de las arterias coronarias ateroscleróticas con pruebas de presión en frío reflejan la respuesta al dilatador acetilcolina dependiente del endotelio. ⁽⁴⁸⁾

Las pruebas de vasoreactividad exploran los mecanismos dependientes del endotelio de la DCM y los trastornos del tono vasomotor epicárdico. En este sentido, las guías actuales de SCC de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de acetilcolina intracoronaria con monitoreo de ECG para evaluar el espasmo microvascular o epicárdico. ⁽⁴⁹⁾ De manera práctica, los

cambios en el diámetro de la arteria coronaria desde el inicio en respuesta a la infusión intracoronaria de sustancias vasoactivas permiten medir la vasodilatación endotelio dependiente y la nitroglicerina para evaluar la vasodilatación endotelio independiente (tabla 1).

Tabla 1 - Evaluación de la función vascular coronaria según el fármaco empleado en el laboratorio de cateterismo

FUNCIÓN VASCULAR	VASOS EPICÁRDICOS	MICROCIRCULACIÓN
Endotelio dependiente	- Acetilcolina -Serotonina -Sustancia p	- Acetilcolina -Bradiquinina
Endotelio independiente	-Péptido relacionado con el gen de la calcitonina - Nitroglicerina -Nitropusiato -Papaverina	- Adenosina -Dipiridamol -Nitropusiato -Papaverina

Un enfoque estándar implica la infusión intracoronaria secuencial de acetilcolina a concentraciones aproximadas a 0.182, 1.82 y 18.2 mcg / ml (10^{-6} , 10^{-5} y 10^{-4} mol / l, respectivamente) a 1 ml / min durante 2 min usando una bomba mecánica.⁽⁵⁾ Una opción alternativa para facilitar la adopción incluye la infusión manual de 2, 20, 100 y 200 mcg durante 20-30 s. Dado el mayor potencial de la acetilcolina para inducir bradicardia cuando se inyecta en la arteria coronaria derecha, generalmente se considera más seguro administrar media dosis (es decir, 50 mcg en lugar de 100 mcg) cuando se prueba en ese vaso. La infusión de acetilcolina generalmente se realiza a través del catéter guía, mientras que la infusión selectiva con un microcatéter dedicado generalmente no es necesaria, ya que puede aumentar el tiempo del procedimiento y el riesgo de complicaciones. La administración intracoronaria de nitratos se utiliza típicamente para revertir el vasoespasmo.⁽⁵⁾ Las mediciones continuas de la velocidad del flujo sanguíneo Doppler sobre la prueba de acetilcolina pueden

informar sobre las respuestas de la microcirculación coronaria a dosis incrementales del fármaco. ⁽⁴⁵⁾

Espasmo de la arteria coronaria epicárdica - angina vasoespástica

Una forma especial de disfunción coronaria epicárdica es el vasoespasmo de la arteria coronaria, que fue descrito por primera vez por Prinzmetal en 1959. ⁽⁴⁹⁾ Conocida como angina vasoespástica (AVS) es la manifestación clínica de la isquemia causada por el espasmo de la arteria coronaria epicárdica. El espasmo de la arteria coronaria epicárdica es un trastorno vasomotor que se origina principalmente por la hiperreactividad del músculo liso vascular, con la disfunción de las células endoteliales desempeñando un papel menor que a nivel arteriolar. En la AVS, un estímulo vasoconstrictor desencadena el desarrollo de una estenosis dinámica limitante del flujo, produciendo en última instancia isquemia miocárdica aguda y dolor torácico. ⁽⁵⁾ Entre los estímulos desencadenantes, el tabaquismo, las drogas, los picos de presión arterial, la exposición al frío, el estrés emocional o la hiperventilación se encuentran con frecuencia. El vasoespasmo coronario también puede ser el resultado de la activación de los mastocitos y la liberación de citoquinas inflamatorias en el contexto de reacciones alérgicas (síndrome de Kounis) o de una respuesta anormal de los vasos a los stents liberadores de fármacos implantados en segmentos coronarios adyacentes. ⁽⁷⁾ El espasmo coronario epicárdico se puede detectar durante la infusión intracoronaria de acetilcolina, con dos patrones principales: (I) focal o (II) espasmo epicárdico difuso. ⁽⁵⁾

Los síntomas del paciente, el ECG y la angiografía coronaria deben evaluarse cuidadosamente durante las pruebas de vasoreactividad. El diagnóstico de angina microvascular o angina vasoespástica se realiza de acuerdo con criterios

establecidos. ⁽⁷⁾ El espasmo microvascular se puede identificar por síntomas anginosos y cambios isquémicos en el ECG, a veces con reducción transitoria del flujo (grado de flujo TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) ≤ 2), en ausencia de espasmo de la arteria coronaria epicárdica. El diagnóstico de espasmo de la arteria coronaria epicárdica también requiere una reducción del $\geq 90\%$ de la arteria coronaria epicárdica con patrón focal o difuso. ⁽⁷⁾

Evaluación diagnóstica invasiva con identificación de endotipos

Actualmente se requiere de un procedimiento diagnóstico intervencionista para proporcionar información sobre la aterosclerosis de la arteria coronaria epicárdica, remodelación microcirculatoria estructural, espasmo microvascular o vasoespasmo del vaso epicárdico, definiendo el espectro de endotipos: (I) angina microvascular de estructural o de origen vasomotor, (II) angina vasoespástica, (III) angina mixta, (IV) dolor torácico no cardíaco y (V) EAC no limitante del flujo. ⁽⁵⁾ Este enfoque combina la evaluación anatómica de la arteria coronaria epicárdica (angiografía coronaria invasiva), la evaluación de estenosis arteriales coronarias intermedias (FFR o índices no hiperémicos), la detección de DCM independiente del endotelio (CFR e IMR) o DCM dependiente del endotelio (respuesta microvascular a la acetilcolina) e identificación de trastornos vasoespásticos (respuesta de la arteria epicárdica a la acetilcolina) (fig. 3). ⁽⁵⁾

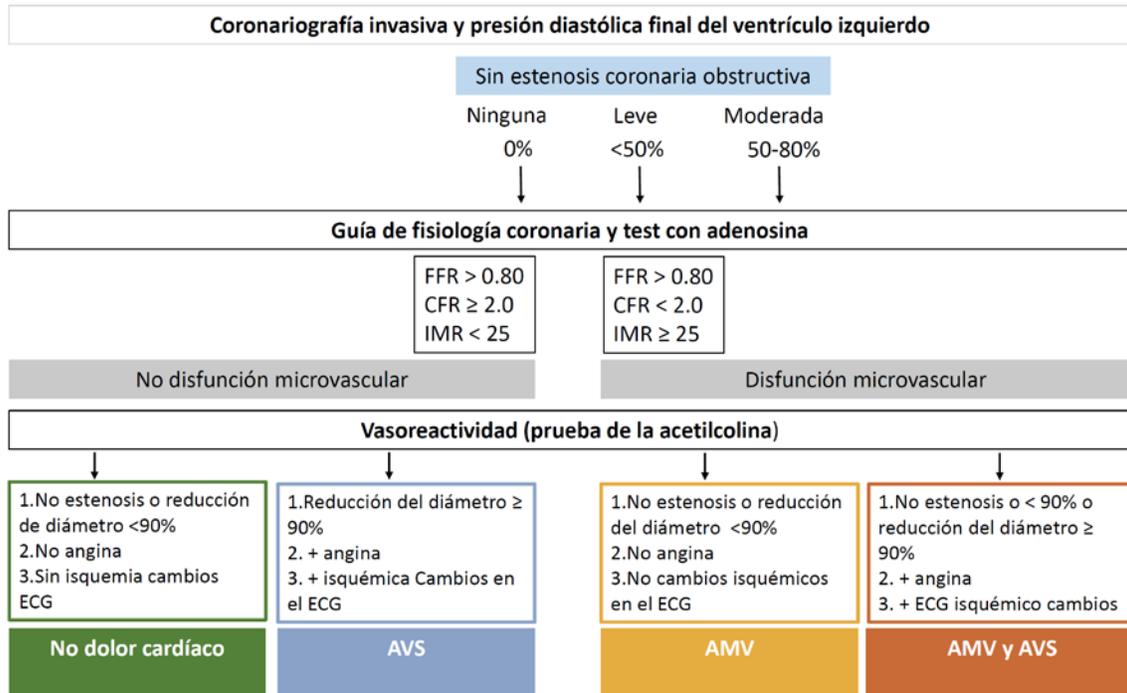


Fig. 3 - Evaluación diagnóstica invasiva con identificación de endotipos.

*AMV: Angina microvascular; AVS: Angina vasoespástica; CFR: reserva de flujo coronario; FFR: reserva fraccional de flujo; IMR: índice de resistencia microvascular. *Modificado de Kunadian V, et al. Eur Heart J. 2020 ;41:3504-3520.(5)*

Conclusiones

Inicialmente la enfermedad arterial coronaria se consideró una enfermedad determinada por el grado de estrechamiento luminal. Sin embargo, múltiples investigaciones han demostrado que las arterias coronarias son estructuras dinámicas, capaces de reaccionar a diversos estímulos, garantizando mediante su dilatación las necesidades metabólicas del corazón. Se sabe que esta llamada vasodilatación mediada por flujo está mediada por la liberación de óxido nítrico en respuesta al estrés de cizallamiento ejercido por la sangre circulante. Además, que las arterias coronarias pueden reaccionar al estrés emocional, así como a las hormonas locales y los autacoides por vasodilatación o vasoconstricción. Esto

ha llevado a un concepto más fisiológico de la enfermedad arterial coronaria y al reconocimiento de que los cambios estructurales y funcionales van de la mano y determinan la cantidad de isquemia que ocurre en estas condiciones. De hecho, en algunos pacientes con vasoespasmismo coronario o enfermedad microvascular, las alteraciones funcionales de las arterias coronarias son más importantes que el estrechamiento estructural. La identificación del mecanismo subyacente que finalmente conduce a este espectro de afecciones clínicas representa un enigma clínico heterogéneo para el tratamiento de cardiólogos clínicos intervencionistas. El algoritmo de diagnóstico debe basarse en un enfoque de investigación integral, incluida la evaluación invasiva del sistema microvascular coronario y las pruebas de vasoreactividad. Un estudio diagnóstico multimodal ayudará a dilucidar la etiología correcta e identificar diferentes endotipos en los pacientes y una mejor comprensión de la función coronaria, para ofrecer tratamientos más individualizados.

Referencias bibliográficas

1. Alfonso-Rodríguez E, Gómez-Lara J, González-Jardinez M. Estudio fisiológico invasivo para evaluar lesiones coronarias. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas* [Internet]. 2024 [citado 15 Jun 2024]; 43 Disponible en: <https://revibiomedica.sld.cu/index.php/ibi/article/view/3104>
2. Mejía-Rentería Hernán, N van der Hoeven, TP van de Hoef, [J Heemelaar](#), N Ryan, A Lerman, et al. "Targeting the dominant mechanism of coronary microvascular dysfunction with intracoronary physiology tests." *The international journal of cardiovascular imaging* 33 (2017): 1041-1059. [consultado 01 May 2024]. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s10554-017-1136-9>
3. Kaski JC, Crea F, Gersh BJ, Camici PG. Reappraisal of ischemic heart disease: Fundamental role of coronary microvascular dysfunction in the pathogenesis of angina pectoris. *Circulation*. 2018;138:1463–80. [consultado 01 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.031373>

4. Gould KL, Johnson NP. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72:2642–62. [consultado 01 Jul 2023]. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109718386340?via%3Dihub>
5. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J*. 2020 ;41:3504-3520. [consultado 01 Jul 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/37/3504/5867624?login=false>
6. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, et al. Coronary vascular regulation, remodelling, and collateralization: Mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J*. 2015;36:3134–46. [consultado 01 Jul 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/36/45/3134/2293394>
7. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, Ogawa H, Ong P, Sechtem U, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J*. 2017;38:2565–8. [consultado 01 Jul 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/33/2565/3056881>
8. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ*. 2009;18:19-27. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2008.11.002>
9. Escaned J, Berry C, De Bruyne B, Shabbir A, Collet C, Lee JM, et al. Applied coronary physiology for planning and guidance of percutaneous coronary interventions. A clinical consensus statement from the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI) of the European Society of Cardiology. *EuroIntervention: journal of EuroPCR in collaboration with the Working Group on Interventional Cardiology of the European Society of Cardiology*. 2023 May 12:EIJ-D. DOI: 10.4244/eij-d-23-00194. [consultado 26 May 2023]. Disponible en: <https://eurointervention.pconline.com/article/applied-coronary-physiology-for-planning-and-guidance-of-percutaneous-coronary-interventions-a-clinical-consensus-statement-from-the-european-association-of-percutaneous-cardiovascular-interventions-eapci-of-the-european-society-of-cardiology>
10. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv*. 2020;13:1847–64. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jcin.2020.05.052>

11. Fearon WF, Balsam LB, Farouque HM, Caffarelli AD, Robbins RC, Fitzgerald PJ, et al. Novel index for invasively assessing the coronary microcirculation. *Circulation*. 2003;107:3129-3132. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1>

12. De Bruyne B, Pijls NH, Smith L, Wievegg M, Heyndrickx GR. Coronary thermodilution to assess flow reserve: experimental validation. *Circulation*. 2001;104:2003-2006. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/hc4201.099223>

13. Kelshiker, Mihir A., et al. "Coronary flow reserve and cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis." *European heart journal* 43.16 (2022): 1582-1593. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/43/16/1582/6438087?login=false>

14. Ng MK, Yeung AC, Fearon WF. Invasive assessment of the coronary microcirculation: superior reproducibility and less hemodynamic dependence of index of microcirculatory resistance compared with coronary flow reserve. *Circulation*. 2006;113:2054-2061. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522>

15. Kobayashi, Yuhei, William F. Fearon. "Invasive Coronary Microcirculation Assessment—Current Status of Index of Microcirculatory Resistance—." *Circulation Journal* 78.5 (2014): 1021-1028. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/78/5/78_CJ-14-0364/_article/-char/ja/

16. Echavarría-Pinto, Mauro, et al. "Disturbed coronary hemodynamics in vessels with intermediate stenoses evaluated with fractional flow reserve: a combined analysis of epicardial and microcirculatory involvement in ischemic heart disease." *Circulation* 128.24 (2013): 2557-2566. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCULATIONAHA.112.001345>

17. Escaned, Javier, Mauro Echavarría-Pinto. "Moving beyond coronary stenosis: has the time arrived to address important physiological questions not answered by fractional flow reserve alone?." *Circulation: Cardiovascular Interventions* 7.3 (2014): 282-284. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.114.001468>

18. Lee, Joo Myung, et al. "Coronary flow reserve and microcirculatory resistance in patients with intermediate coronary stenosis." *Journal of the American College of*

Cardiology 67.10 (2016): 1158-1169. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2015.12.053>

19. Ford, Thomas J., et al. "Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in angina: the CorMicA trial." *Journal of the American College of Cardiology* 72.23 Part A (2018): 2841-2855. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.jacc.org/doi/abs/10.1016/j.jacc.2018.09.006>

20. Knuuti, Juhani, William Wijns, and Christian Funck-Brentano. "Anti-ischaemic medication must be adapted to each patient's characteristics and preferences in patients with chronic coronary syndromes." *European Heart Journal* 41.3 (2020): 480-481. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://academic.oup.com/eurheartj/article/41/3/480/5688927?login=false>

21. Xaplanteris P, Fournier S, Keulards DCJ, Adjedj J, Ciccarelli G, Milkas A, et al. Catheter-Based Measurements of Absolute Coronary Blood Flow and Microvascular Resistance: Feasibility, Safety, and Reproducibility in Humans. *Circ Cardiovasc Interv.* 2018;11(3). [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006194>

22. De Bruyne B, Adjedj J, Xaplanteris P, Ferrara A, Mo Y, Penicka M, et al. Saline-Induced Coronary Hyperemia: Mechanisms and Effects on Left Ventricular Function. *Circ Cardiovasc Interv.* 2017;10(4). [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004719>

23. Keulards DCJ, Fournier S, Veer M van 't, Colaïori I, Zelis JM, El Farissi M, et al. Computed tomographic myocardial mass compared with invasive myocardial perfusion measurement. *Heart.* 2020;106:1489–1494. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://heart.bmj.com/content/106/19/1489>

24. Van Hinsbergh VW. Endothelial permeability for macromolecules. Mechanistic aspects of pathophysiological modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17:1018-23. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://doi.org/10.1161/01.ATV.17.6.1018>

25. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987;84:9265-9. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://doi.org/10.1073/pnas.84.24.9265>

26. Rodriguez EA. GATA2 promotes human vascular smooth muscle cell proliferation via mitofusin2- mediated Ras/Raf/MEK/ERK signaling pathway. New target in vascular medicine. *Int J Cardiol.* 2022 Feb 1:S0167-5273(22)00188-7. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

[https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273\(22\)00188-7/fulltext](https://www.internationaljournalofcardiology.com/article/S0167-5273(22)00188-7/fulltext)

27. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation* 1989;79:93-100. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2910548>
28. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol*. 1986;250:H1145-9. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Am%20J%20Physiol%201986;250:H1145-9>.
29. Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Circ Res*. 1990;67:529-34. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2115825>
30. Okahara K, Sun B, Kambayashi J. Upregulation of prostacyclin synthesis-related gene expression by shear stress in vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc. Biol* 1998;18:1922-6. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Arterioscler%20Thromb%20Vasc%20Biol%201998;18:1922-6>.
31. Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension*. 1986;8:37-44. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Hypertension%201986;8:37-44>.
32. Joannides R, Haefeli WE, Linder L et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation* 1995;91:1314-9. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7867167>
33. Taddei S, Ghiadoni L, Virdis A, Buralli S, Salvetti A. Vasodilation to bradykinin is mediated by an ouabain-sensitive pathway as a compensatory mechanism for impaired nitric oxide availability in essential hypertensive patients. *Circulation*. 1999;100:1400-5. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10500040>
34. Richard V, Tanner FC, Tschudi M, Luscher TF. Different activation of L-arginine pathway by bradykinin, serotonin, and clonidine in coronary arteries. *Am J Physiol*. 1990;259:H1433-9. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Am%20J%20Physiol%201990;259:H1433-9>.
35. Luscher TF, Yang Z, Tschudi M et al. Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res*. 1990;66:1088-94. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2180587>

36. Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, Moreau P, Luscher TF. Angiotensin II increases vascular and renal endothelin-1 and functional endothelin converting enzyme activity in vivo: role of ETA receptors for endothelin regulation. *Biochem Biophys Res Commun.* 1997;238:861-5. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Biochem%20Biophys%20Res%20Commun%201997;238:861-5>.
37. Papafaklis MI, Koskinas KC, Chatzizisis YS, Stone PH, Feldman CL. In-vivo assessment of the natural history of coronary atherosclerosis: vascular remodeling and endothelial shear stress determine the complexity of atherosclerotic disease progression. *Curr Opin Cardiol.* 2010;25:627-38. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Curr%20Opin%20Cardiol%202010;25:627-38>
38. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pulsatile flow: a critical modulator of the natural history of atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2006;67:338-40. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Med%20Hypotheses%202006;67:338-40> .
39. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2379-93. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17599600>
40. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;111:363-8. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circulation%202005;111:363-8>.
41. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87:840-4. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circ%20Res%202000;87:840-4>
42. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. *Pflugers Arch.* 2010;459:951-8. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Pflugers%20Arch%202010;459:951-8>.
43. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR et al. A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *European heart journal.* 2014;35:999-1006. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=European%20heart%20journal%202014;35:999-1006>
44. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315:1046-51.

[consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=N%20Engl%20J%20Med%201986;315:1046-51>

45. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT et al. Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol*. 1995;75:71b-74b. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(95\)80017-M](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80017-M)

46. Robertson D, Johnson GA, Robertson RM, Nies AS, Shand DG, Oates JA. Comparative assessment of stimuli that release neuronal and adrenomedullary catecholamines in man. *Circulation*. 1979;59:637-43. [consultado 30 May 2023]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Circulation%201979;59:637-43>

47. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saurbier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14:1181-90. [consultado 30 May 2023].

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=J%20Am%20Coll%20Cardiol%201989;14:1181-90>.

48. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: the Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407–477. [consultado 30 May 2023].

Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Eur%20Heart%20J.%202020;41:407%E2%80%93477>.

49. Prinzmetal M, Kenamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med*. 1959;27:375-88. [consultado 30 May 2023]. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=Am%20J%20Med%201959;27:375-88>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.