



## Artículo especial

# Papel de la microcirculación coronaria en las enfermedades cardiacas

Antonio Luis Arrebola-Moreno<sup>a,\*</sup>, Alejandro Recio-Mayoral<sup>b</sup> y Juan C. Kaski<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España

<sup>b</sup> Servicio de Cardiología, Hospital Universitario Virgen Macarena, Sevilla, España

<sup>c</sup> Cardiovascular Sciences Research Centre, St George's Hospital, University of London, Londres, Reino Unido

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 16 de febrero de 2011

Aceptado el 17 de marzo de 2011

On-line el 5 de julio de 2011

## Palabras clave:

Microcirculación coronaria

Función endotelial

Disfunción endotelial

Síndrome X cardiaco

Angina postrevascularización

Síndrome Tako-Tsubo

Síndrome de discinesia apical transitoria

Miocardiopatía hipertrófica

Miocardiopatía dilatada

## RESUMEN

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC) desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardiacas. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X cardiaco, así como complicaciones de la enfermedad coronaria obstructiva, tales como el fenómeno de «no reflujo» o la angina postrevascularización. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades como el síndrome Tako-Tsubo y asimismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardiopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la enfermedad cardiovascular (ECV), el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

© 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

## Role of coronary microcirculation in cardiac diseases

## ABSTRACT

There is increasing evidence that the coronary microcirculation (CM) plays an important role in the pathophysiology of numerous cardiac diseases. The CM function, along with the endothelial function, are the cornerstone for understanding some diseases like the cardiac syndrome X, as well as some of the complications of obstructive coronary artery disease, such as the «no reflow» phenomenon or post-revascularization angina. CM dysfunction is also the basis of the most important theories about other diseases like Tako-Tsubo syndrome, and also seems to contribute to the perpetuation and progression of both primary and secondary cardiomyopathies. Therefore, understanding it accurately will enable new

## Keywords:

Coronary microcirculation

Endothelial function

Endothelial dysfunction

Cardiac Syndrome X

Post-revascularization angina

Tako-Tsubo syndrome

Transient apical ballooning

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: alam.1981@hotmail.com (A.L. Arrebola-Moreno).

1889-898X/\$ – see front matter © 2011 SAC. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

doi:10.1016/j.carcor.2011.03.004

Hypertrophic cardiomyopathy  
Dilated cardiomyopathy

early screening methods to be developed for cardiovascular diseases (CVD), addressing many CVD from the beginning, as well as the development of new therapies.

© 2011 SAC. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

Cada vez existe mayor evidencia de que la microcirculación coronaria (MC), entendida ésta como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 micras, desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas. Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad o tabaquismo, cuentan con una reconocida capacidad para inducir el desarrollo de arteriosclerosis en los vasos epicárdicos, pero también afectan profundamente la función y estructura de la MC. Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo, a la perpetuación y a la progresión de numerosas enfermedades cardiovasculares (ECV).

El descubrimiento y la implicación de la disfunción de la MC y su papel en diversas ECV han permitido entender mejor la fisiopatología de algunas de ellas, y es posible que, en un futuro, permitan llevar a la práctica clínica maniobras de detección precoz de ciertas ECV en las que la MC se afecta precozmente, así como desarrollar terapias dirigidas a eliminar los procesos deletéreos que derivan de su disfunción.

Se han utilizado diversos métodos para intentar medir la presencia de disfunción de la MC, entre ellos: ecocardiografía transtorácica con y sin contraste, o intracoronaria; TIMI frame count corregido, grado de perfusión miocárdica TIMI y grado de hiperemia miocárdica en la coronariografía, medidas del flujo de reserva coronario tras fármacos como dipiridamol o adenosina; biopsia endomiocárdica; y otros, como: PET, SPECT, resonancia magnética nuclear, Doppler intracoronario y microtomografía.

La disfunción microvascular, dependiendo del marco donde tenga lugar, se puede clasificar en<sup>1</sup>:

- Disfunción microvascular coronaria sin enfermedad coronaria obstructiva o enfermedad miocárdica. Un ejemplo clínico de esta condición es el síndrome X cardíaco. En muchos casos este síndrome está correlacionado con la presencia de factores de riesgo cardiovascular (p. ej., tabaco, hipertensión, diabetes y resistencia a la insulina). Clínicamente estos pacientes se presentan como individuos con angina crónica estable, y puede identificarse más objetivamente mediante el cálculo no invasivo de la reserva de flujo coronario (RFC).
- Disfunción coronaria microvascular en presencia de lesiones coronarias obstructivas. Puede ocurrir tanto en el seno de una angina estable como de un síndrome coronario agudo con o sin elevación de ST. Esta entidad es más difícil de identificar, y para ello se necesita un abordaje integral, teniendo en cuenta el contexto clínico y el uso combinado de técnicas invasivas y no invasivas. Existe alguna evidencia de que algunas intervenciones específicas pueden prevenir o limitar la isquemia miocárdica en estos pacientes.

- Disfunción coronaria microvascular en pacientes con enfermedad miocárdica, por ejemplo el síndrome de discinesia apical transitoria o Tako-Tsubo, las miocardiopatías primarias o secundarias. Este tipo se sostiene la mayor parte de las veces por un remodelado adverso de las arteriolas coronarias intramurales. Se puede identificar mediante cálculo invasivo y no invasivo de la RFC y puede llegar a producir isquemia miocárdica. No queda claro si el tratamiento médico puede revertir algunos casos. Tiene lugar en miocardiopatías primarias (p. ej., miocardiopatía dilatada e hipertrófica) y secundarias (hipertensiva y valvular).
- Disfunción microvascular de origen iatrogénico. Por ejemplo, en pacientes después de la administración de alfa-adrenérgicos, o en los que desarrollan angina postrevascularización miocárdica. Este último tipo parece ser provocado por vasoconstricción severa o embolización distal de la circulación coronaria. Se puede identificar mediante medidas invasivas y no invasivas por la reducción de la RFC, que parece revertir espontáneamente a las semanas de la revascularización. El tratamiento farmacológico ha demostrado restaurar la RFC de forma precoz y puede también mejorar el pronóstico clínico. La posibilidad de embolización distal se puede reducir mediante el uso de dispositivos durante procedimientos de alto riesgo.

## Angina con arterias coronarias normales (síndrome X cardiovascular)

Un capítulo importante en el papel de la MC lo juega la angina en pacientes sin lesiones angiográficamente significativas, lo que ocurre en torno al 10-30% de las coronariografías practicadas a pacientes con dolor anginoso típico. Es el conocido como síndrome X cardíaco (SXC) desde que el término fuese acuñado por Kemp en 1973<sup>2</sup>, y se mantiene como una entidad heterogénea que agrupa una variedad de mecanismos fisiopatológicos. Es definido habitualmente como dolor anginoso típico sin estenosis significativas en las arterias coronarias, después de la exclusión de otras causas de dolor torácico. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que a pesar de la normalidad de los vasos coronarios, los pacientes afectados presentaban signos electrocardiográficos y metabólicos de isquemia<sup>3</sup>. Así pues, a pesar de que su origen se encuentra hoy en día en debate, los estudios sugieren que la disfunción microvascular juega un importante papel en su génesis, hablándose ya en los trabajos de Cannon y Epstein<sup>4</sup> del término «angina microvascular», haciendo resaltar la posibilidad de una disminución en la RFC. Desde entonces numerosos estudios han ido dirigidos a demostrar la presencia de esta disfunción microvascular anatómica y funcional. Diversos estudios han ido encaminados a demostrar la disfunción de la MC examinando la respuesta del flujo coronario utilizando diversas técnicas (termodilución, Doppler intracoronario, tomografía emisora de positrones, etc.) a diversos estímulos vasoactivos, tanto

vasodilatadores endotelio-dependientes (en respuesta a estimulación cardíaca o acetilcolina) y endotelio-independientes (dipiridamol o papaverina) como vasoconstrictores (ergonovina o hiperventilación), siendo capaces estos últimos incluso de inducir síntomas y/o signos de isquemia en algunos pacientes<sup>5</sup>. Defectos de perfusión miocárdica mediante radio-núclidos, una perfusión subendocárdica anormal mediante resonancia magnética, las anomalías de saturación de oxígeno en el seno coronario, los cambios de pH y la producción de lactato miocárdico sugieren también un origen isquémico de los síntomas en al menos una proporción de los pacientes. Esto podría ser causado por una constricción anormal de la MC, una disminución de su diámetro luminal o la disminución de su capacidad vasodilatadora.

Asimismo, en este tipo de pacientes tanto la disfunción endotelial como la inflamación parecen jugar un papel importante, ya que tanto marcadores inflamatorios como el CD40L<sup>6</sup> como marcadores de la disfunción endotelial como es la endotelina-1<sup>7</sup> se presentan en proporciones elevadas, subrayando su implicación en la fisiopatología de este síndrome.

El lugar exacto de la alteración microvascular está en debate: mientras que algunos autores incriminan a las arteriolas, otros indican que la disfunción es prearteriolar, en los vasos de entre 100-500  $\mu\text{m}$  que se encuentran entre los vasos epicárdicos y las arteriolas, a través de una disminución en la producción de factor relajante derivado del endotelio. De acuerdo con esta última hipótesis, la disfunción coronaria prearteriolar se dispersaría a través del miocardio. A través de esta inapropiada vasoconstricción y/o alteración de la vasodilatación prearteriolar en respuesta a una dilatación arteriolar metabólica o farmacológica se produciría isquemia en pequeñas regiones miocárdicas rodeadas de zonas con función microvascular normal<sup>8</sup>.

La disfunción endotelial parece jugar un papel importante en el pronóstico de estos pacientes, ya que si tradicionalmente los pacientes con SXC parecían tener un buen pronóstico a largo plazo, estudios más recientes indican que el pronóstico de estos pacientes pudiera ser no tan benigno como se pensaba, sobre todo en aquellos con evidencia de disfunción endotelial. Estos pacientes parecen tener mayor riesgo de desarrollar eventos cerebrovasculares y estenosis coronarias angiográficamente significativas<sup>9</sup>.

En este sentido, diversas estrategias terapéuticas han intentado actuar sobre la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, entre ellas la utilización de IECA, estatinas, biguanidas e inhibidores de la xantina oxidasa que recientemente han demostrado mejorar la función endotelial y reducir la carga isquémica. Los agentes antianginosos tratan principalmente los síntomas de isquemia, mientras que los que actúan sobre la disfunción endotelial pueden mejorar el pronóstico.

A pesar de su relativo buen pronóstico, la calidad de vida se ve claramente mermada en un elevado número de estos pacientes<sup>10</sup>. Su manejo resulta todo un reto para el cardiólogo, y su éxito depende generalmente de la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante llevando a cabo una individualización del tratamiento. Serán necesarios consejos sobre el estilo de vida; tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (en particular el descenso importante de lípidos con estatinas), así como un abordaje multidisciplinar que incluya: intervención psicológica, entrenamiento físico y

terapia farmacológica. La terapia farmacológica abarca analgésicos, antianginosos, betabloqueantes y calcioantagonistas (en pacientes en los que se ha documentado isquemia) y nitratos (efectivos en el 50% de los pacientes)<sup>11</sup>. Otros fármacos también parecen ser efectivos, pero la evidencia es aún escasa: nicorandil, alfabloqueantes, trimetazidina e inhibidores de la ECA<sup>10</sup>.

## Dolor torácico postrevascularización

Otro escenario donde la MC cobra gran importancia es en aquellos pacientes que presentan dolores torácicos recurrentes a pesar de haber sido sometidos a una intervención de revascularización coronaria completa y aparentemente exitosa. La mayoría de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de revascularización experimentan una marcada mejoría de sus síntomas; sin embargo, algunos experimentan dolores torácicos recurrentes en las primeras 24 h después de una revascularización coronaria, y otros, dolores anginosos a largo plazo.

Cuando se aborda un paciente de estas características, lo primero que debe realizarse es descartar la presencia de complicaciones del procedimiento. En el caso de revascularización coronaria percutánea completa, estas complicaciones serían: disección, oclusión, perforación, espasmo coronario, hematoma intramural o embolización distal, revascularización incompleta y daño en adventicia por sobreexpansión; sin embargo, si se trata de cirugía de revascularización coronaria habrá múltiples causas potenciales, tanto no isquémicas (estereotomía, incisión cutánea, afectación del nervio) como isquémicas (p. ej., fallo en el injerto, escaso flujo del injerto por estenosis distales, espasmo coronario o tromboembolismo distal). Asimismo, otras causas, como las reestenosis tardías de stent, el deterioro de los injertos o la progresión de la enfermedad en el árbol nativo, podrán ser motivo de dolor torácico en el seguimiento a largo plazo.

Sin embargo, una proporción significativa de pacientes con dolor postrevascularización no presentan complicaciones ni lesiones obstructivas tras el estudio angiográfico. En estos pacientes, en los que la persistencia de obstrucción coronaria y la presencia de complicaciones han sido descartadas, el espasmo coronario, la disfunción endotelial y las alteraciones en la MC parecen ser las responsables.

Para remontarnos al origen de las investigaciones sobre daño miocárdico post-revascularización, vemos que ya en 1977 Bulkely et al<sup>12</sup> hablaban de la «paradoja» del daño miocárdico después de una revascularización. Desde entonces, varios mecanismos se han visto implicados en el desarrollo y la progresión del daño por isquemia-reperusión.

En aquellos pacientes que son sometidos a una revascularización, la restauración del flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos provoca la liberación y la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno, que en contacto con las membranas celulares provocan la muerte celular. Como consecuencia también ocurren diversas alteraciones en los canales de transporte iónico, que a su vez conducen a la desensibilización de los miofilamentos al mismo. A todo esto se añaden otra serie de mecanismos que contribuyen a incrementar el daño tisular, como son la agregación y la activación

de leucocitos y plaquetas, la activación de vías apoptóticas y del sistema del complemento y los efectos cardiotóxicos de la angiotensina, entre otros. Finalmente, este daño por reperfusión se podrá expresar clínicamente mediante arritmias ventriculares, contusión miocárdica, disfunción endotelial y disfunción microvascular, incluyendo el fenómeno de no reflujo.

Desde hace algún tiempo se sabe que el endotelio vascular es el responsable del mantenimiento de la homeostasis y correcto equilibrio entre factores vasodilatadores, tales como el óxido nítrico y las prostaglandinas y factores vasoconstrictores, como es el caso de la endotelina I y la angiotensina II. De tal forma, cuando ocurre una alteración de este equilibrio se produce una tendencia de los vasos hacia la vasoconstricción, la adhesión leucocitaria, el incremento del estrés oxidativo, la activación plaquetaria, la trombogénesis y la inflamación vascular, que da lugar al desarrollo y la progresión de aterosclerosis y síndrome coronario agudo.

El papel de la inflamación vascular en la producción de disfunción endotelial parece, por lo tanto, tener una especial relevancia, dado que una PCR elevada resulta ser predictora de eventos adversos tras la revascularización tanto percutánea como quirúrgica.

La evidencia actual sugiere, por lo tanto, que la citada disfunción endotelial microvascular pudiera dar lugar a la producción de la denominada «angina microvascular», y que ésta sería la responsable del dolor torácico aparecido después de una revascularización exitosa.

Pero no sólo dan lugar a la producción de angina microvascular, ya que dicha disfunción endotelial —junto con la formación de trombo, el aumento del estrés oxidativo y la excesiva vasoconstricción— también contribuye a la formación del fenómeno de «no reflujo», en el cual, a pesar de no existir obstrucción epicárdica evidenciable a nivel coronario, el contraste aplicado no avanza adecuadamente, y que aparece hasta en el 1% de las angioplastias percutáneas<sup>13</sup>. Este fenómeno se ha relacionado a su vez con aumento de riesgo de producción de arritmias ventriculares, ruptura cardíaca, remodelado inadecuado e insuficiencia cardíaca congestiva.

Estudios experimentales han demostrado la presencia de disfunción endotelial hasta 12 semanas después de la reperfusión miocárdica, y es más, los pacientes con dolor torácico y disfunción endotelial periférica parecen tener un mayor número de eventos cardiovasculares y mayor necesidad de revascularización<sup>14</sup>.

Todas estas alteraciones a nivel de la MC pueden ser medidas en la práctica clínica para su diagnóstico, mediante el cálculo de la velocidad de flujo Doppler, la ecocardiografía con contraste, la resonancia magnética nuclear con contraste y la tomografía emisora de positrones. Por otro lado, se ha visto que la medición de la función endotelial mediante métodos no invasivos, como el test de vasodilatación del flujo braquial, puede tener implicaciones clínicas y pronósticas, ya que ayuda a la identificación de pacientes con alto riesgo de eventos cardiovasculares y a la evaluación de la eficacia del tratamiento<sup>15</sup>.

En cuanto a su tratamiento, tanto la revascularización precoz como la administración de inhibidores IIb/IIIa consiguen prevenir y minimizar el fenómeno «no reflujo», y otras medidas, como el verapamilo, la adenosina, el nitroprusiato

o el balón intraórtico de contrapulsación, parecen ser eficaces cuando aquél ya se ha establecido. Sin embargo, otros medicamentos que en teoría deberían de ser eficaces, como son la administración de anticuerpos leucocitarios o agentes trombolíticos, parecen no ofrecer beneficio, lo que contradice la supuesta contribución de adhesión leucocitaria y el tromboembolismo distal a la disfunción de la MC y el fenómeno «no reflujo». Por lo tanto, aún quedan ciertos aspectos de la afectación de la microcirculación postrevascularización pendientes de aclarar.

De esta forma, gracias al mejor conocimiento que se ha adquirido en relación a la MC, se podrá llegar a comprender fenómenos tan frecuentes en la práctica clínica diaria como son la angina de pecho y el «no reflujo postrevascularización», así como elaborar estrategias tanto para tratarla como prevenirla, detectando los pacientes susceptibles.

---

### Miocardiopatía Tako Tsubo (discinesia apical transitoria)

La miocardiopatía Tako-Tsubo (MTT) es una afección cardíaca caracterizada por la presentación de dolor torácico de inicio brusco junto a una disfunción contráctil del miocardio regional y completamente reversible, evidenciable mediante técnicas de imagen como la ecocardiografía o la ventriculografía, entre otras. Las anomalías de la contractilidad más típicas son la acinesia apical y mesoventricular con hipercontractilidad de las bases, aunque con menos frecuencia también hay casos sin afectación de la zona apical.

En la práctica clínica la MTT imita al infarto agudo de miocardio y cursa con dolor torácico, que a veces puede venir acompañado de disnea o síncope; cambios en electrocardiograma, siendo los más frecuentes elevación <2 mm o inversión de onda T de V1 a V6; e incluso pequeñas elevaciones de biomarcadores cardíacos.

Hasta la fecha su origen es desconocido, aunque parece existir una importante correlación del síndrome con el padecimiento de ciertas circunstancias, como son el estrés emocional (33-45%) o físico (17-22%). Asimismo, el hecho de que predomine en mujeres posmenopáusicas hace pensar que las hormonas sexuales pudieran ejercer una influencia importante en el eje simpático neurohormonal y en la vasoreactividad coronaria, determinando así una mayor susceptibilidad de la mujer a una disfunción ventricular mediada por catecolaminas.

En general existen cuatro hipótesis fisiopatológicas principales que intentan dar explicación a dicha enfermedad: estenosis coronaria transitoria, alteraciones de la MC, toxicidad por catecolaminas y contusión miocárdica neurogénica. De ellas, la más confirmada actualmente es el daño transitorio inducido por catecolaminas a nivel de la MC.

Pensar en la afectación de la microcirculación como una causa posible es debido a que estudios con gammagrafía cardíaca o el examen con Doppler de los vasos coronarios han demostrado la presencia de daño transitorio microvascular, aunque con un número reducido de pacientes. Dicha afección ha sido corroborada más recientemente en un estudio con 24 pacientes mediante el análisis del «TIMI frame count» de la coronariografía, método que mide el tiempo que tardan en

opacificarse por contraste ciertas zonas de la circulación distal. De esta forma se demostró la presencia de flujo lento en la MC en 23 de ellos, concluyendo que la disfunción de la MC se encontraría presente muy frecuentemente durante la fase aguda de la MTT, sin poder ser considerado el único factor determinante de la misma<sup>16</sup>.

### **Miocardiopatías primarias (miocardiopatías dilatada e hipertrófica)**

Desde hace varios años es conocida la afectación que se produce en la microcirculación periférica en pacientes con insuficiencia cardiaca de diversa etiología, dando lugar a una dilatación de capilares y enlentecimiento del flujo capilar a través de los mismos.

Los citados hallazgos se han puesto de manifiesto a nivel de la MC en pacientes con miocardiopatía dilatada (MCD) y arterias coronarias normales, en los que en la coronariografía se han observado anomalías en el flujo coronario, consistentes tanto en disminución del mismo en reposo como atenuación de la respuesta máxima de flujo ante estímulos metabólicos o farmacológicos.

Diversos mecanismos, entre ellos las alteraciones estructurales y funcionales de la circulación coronaria, se han propuesto como causa, incluyendo el aumento de las fuerzas de compresión extravascular por la elevada presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, la alteración de la relajación de la MC endotelio-dependiente y mediada por óxido nítrico, o la alteración anatómica de la microcirculación por amplias zonas de fibrosis intersticial y perivascular. En este sentido, un reciente trabajo de Tsagalou et al<sup>17</sup> ha demostrado que en pacientes con miocardiopatía dilatada se produce una disminución de la reserva coronaria de flujo que se correlaciona con una disminución en la densidad capilar miocárdica.

En la práctica clínica es frecuente observar que en pacientes con MCD se evidencia la presencia de alteraciones regionales de la perfusión y motilidad, así como diversas alteraciones metabólicas, y se ha sugerido que por lo tanto la utilización de una terapia anti-isquémica pudiera mejorar la fracción de eyección y el pronóstico de estos pacientes<sup>7</sup>.

En el caso de la miocardiopatía hipertrófica (MHO) primaria, diversos estudios también han detectado cambios estructurales en la MC, como son el remodelado coronario, incluyendo arteriolas anormales con luces estrechas, y la disminución de la densidad capilar. Ambos se han propuesto como posibles responsables de la reducción de reserva coronaria de flujo. De estos trabajos, el realizado por Jayaweera et al<sup>18</sup> utilizando circuitos en serie de los 3 compartimentos (arterial coronario, capilar y venoso coronario) establece como principal responsable de la RFC al compartimento capilar.

De la misma forma, trabajos más recientes han intentado poner de manifiesto la existencia de isquemia miocárdica en este tipo de pacientes mediante la realización de resonancia magnética nuclear. En estos estudios se ha demostrado la presencia de una respuesta vasodilatadora particularmente reducida a nivel endocárdico, siendo ésta mayor en los pacientes que se encuentran en la fase avanzada de dilatación de cavidades. Dicha disfunción es proporcional a la magnitud de la hipertrofia, y podría ser responsable de parte del mayor

riesgo atribuido a esta patología, y al mismo tiempo estar también relacionada con un peor remodelado a largo plazo. Por todo ello, actuar frente a la disfunción microvascular, al igual que en el caso de la MCD, conseguiría frenar la progresión de la enfermedad y el desarrollo de insuficiencia cardiaca.

### **Miocardiopatías secundarias**

Dentro de las miocardiopatías secundarias en las que se ha visto afectación de la MC se encuentra la afección cardiaca en pacientes con hipertensión arterial (HTA). En los pacientes con HTA se ha demostrado disminución de la RFC incluso en pacientes con arteriografía normal y sin hipertrofia, pudiendo tener afectación parcheada o global. De esta forma se podría explicar parte del efecto beneficioso que terapias como los IECA, los ARA-II o las estatinas pueden tener en la mejora de estos pacientes, contribuyendo a un mejor remodelado miocárdico y a la prevención de cardiopatía isquémica.

En la estenosis aórtica se ha demostrado también disfunción microvascular, probablemente por la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Dicha disfunción se ha puesto en relación con el área valvular y el tiempo de perfusión diastólico.

Finalmente, en otras enfermedades cardiacas menos frecuentes, como es la enfermedad de Fabry, en la que se produce afectación cardiaca por la aparición de miocardiopatía infiltrativa ante el depósito de glucoesfingolípidos intracelulares por déficit de la enzima galactosidasa A, también se ha demostrado la afectación de la MC. En estos pacientes es frecuente la presencia de angina con coronarias normales, y se ha demostrado también la presencia de una disminución severa de la RFC<sup>19</sup>.

### **Conclusiones**

Como se ha podido ver a lo largo de la revisión, la MC resulta fundamental a la hora de la comprensión de la fisiopatología de múltiples ECV. La función de ésta, junto a la función endotelial, son la piedra angular para entender algunas enfermedades como el síndrome X, así como complicaciones de la enfermedad coronaria obstructiva, tales como el fenómeno de no reflujo o la angina postrevascularización. La disfunción de la MC también constituye la base para las teorías más importantes a la hora de explicar otras enfermedades como el STT, y asimismo también parece contribuir a la perpetuación y progresión de miocardiopatías tanto primarias como secundarias. Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la ECV, el abordaje de muchas ECV desde el inicio, así como el desarrollo de nuevas terapias.

### **BIBLIOGRAFÍA**

1. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med.* 2007;356:830-40 [Review].
2. Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol.* 1973;32:375-6.

3. Kaski JC, Elliott PM. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol.* 1995;76:35D-42D.
4. Cannon RO, Epstein SE. «Microvascular angina» as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1988;62:1338-43.
5. Li JJ, Li YS, Zhang Y, Gao Z, Li Z, Qian HY. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses.* 2006;66:87-91.
6. Dominguez-Rodríguez A, Abreu-Gonzalez P, Avanzas P, Gomez MA, Kaski JC. Elevated circulating soluble form of CD40 ligand in patients with cardiac syndrome X. *Atherosclerosis.* 2010;213:637-41.
7. Fang W, Zhang J, He ZX. Myocardial ischemia in patients with dilated cardiomyopathy. *Nucl Med Commun.* 2010;31:981-4 [Review].
8. Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol.* 2010;142:113-9.
9. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation.* 2004;109:2518-23.
10. Camici PG. From microcirculation to cardiac event: protection with Preterax. *J Hypertens Suppl.* 2008;26:S8-10 [Review].
11. Gil-Ortega I, Marzoa Rivas R, Ríos Vázquez R, Kaski JC. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol.* 2006;2:63-73.
12. Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation.* 1977;56:906-13.
13. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation.* 2002;105:656-62.
14. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105:546-9.
15. Nef HM, Möllmann H, Elsässer A. Tako-tsubo cardiomyopathy (apical ballooning). *Heart.* 2007;93:1309-15.
16. Fazio G, Sarullo FM, Novo G, et al. Tako-tsubo cardiomyopathy and microcirculation. *J Clin Monit Comput.* 2010;24:101-5.
17. Tsagalou EP, Anastasiou-Nana M, Agapitos E, et al. Depressed coronary flow reserve is associated with decreased myocardial capillary density in patients with heart failure due to idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:1391-8.
18. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol.* 1999;277:H2363-72.
19. Seino Y, Takahashi H, Fukumoto H, Utsumi K, Hirai Y. Cardiovascular manifestations of Fabry disease and the novel therapeutic strategies. *J Nippon Med Sch.* 2005;72:254-61 [Review].