

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

Las imágenes no invasivas resultan opciones válidas para detectar la cardiopatía isquémica. La evaluación directa de las respuestas microcirculatorias coronarias a estímulos vasodilatadores y la evaluación de los trastornos vasomotores representan ventajas de los procedimientos diagnósticos intervencionistas. La relevancia funcional de las alteraciones en la microcirculación coronaria y los

mecanismos independientes del endotelio de la disfunción coronaria microvascular se pueden apreciar durante el estudio de la macrocirculación coronaria. La administración de estímulos inductores de vasoreactividad investiga los mecanismos dependientes del endotelio de la disfunción coronaria microvascular y los trastornos del tono vasomotor epicárdico. Los procedimientos de diagnóstico intervencionista diferencian endotipos subyacentes en cardiopatía isquémica y guían un enfoque de terapia personalizada, según la respuesta fisiológica del paciente.

El estudio de la microcirculación coronaria se puede estimar dentro del mismo procedimiento, y su valor diagnóstico sirve para interpretar los resultados de la intervención coronaria percutánea. El presente documento resume el estado actual del conocimiento sobre el estudio de la microcirculación coronaria y sus mecanismos independientes del endotelio en la disfunción coronaria microvascular. Además, expone las ideas básicas para una correcta interpretación de sus resultados en el laboratorio de hemodinámica.

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

ABSTRACT

Noninvasive imaging is used to detect ischemic heart disease. Direct assessment of coronary microcirculatory responses to vasodilator stimuli and evaluation of vasomotor disturbances present advantages for interventional diagnostic procedures. The functional relevance of alterations in the coronary microcirculation and the endothelium-independent mechanisms of coronary microvascular dysfunction can be appreciated during the study of the coronary macrocirculation. Administration of vasoreactivity-inducing stimuli investigates endothelium-dependent mechanisms of microvascular coronary dysfunction and disorders of epicardial vasomotor tone. Interventional diagnostic procedures differentiate underlying endotypes in ischemic heart disease and guide a personalized therapy approach according to the patient's physiological response.

The study of coronary microcirculation can be estimated within the same procedure, and its diagnostic value serves to interpret the results of percutaneous coronary intervention. The present paper summarizes the current state of

knowledge on the study of coronary microcirculation and its endothelium-independent mechanisms in coronary microvascular dysfunction. In addition, it presents the basic ideas for a correct interpretation of its results in the hemodynamics laboratory.

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

Recibido: 31/07/2023

Aceptado: 23/12/2023

Introducción

La isquemia miocárdica resulta de una gran variedad de afecciones que conducen a un desequilibrio entre la demanda de oxígeno del miocardio y el suministro de flujo sanguíneo. Las anomalías estructurales y funcionales de uno o ambos compartimentos, epicárdico y microvascular, de la circulación coronaria deterioran el flujo sanguíneo en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva. Los factores extravasculares, incluido el aumento de la presión intramiocárdica o intracavitaria y la reducción del tiempo diastólico, también contribuyen a la isquemia miocárdica de origen no obstructivo. Todos estos mecanismos pueden coexistir en pacientes con aterosclerosis epicárdica.⁽¹⁾

Dentro de las anomalías estructurales se encuentra la remodelación microcirculatoria estructural, causada por engrosamiento arteriolar, disminución de la densidad capilar o ambos, lo que lleva a una reducción de la conductancia microcirculatoria y una mayor resistencia al flujo sanguíneo.⁽²⁾ Este fenómeno se observa asociado a factores de riesgo cardiovascular que causan aterosclerosis, hipertrofia ventricular izquierda, enfermedades del miocardio o vasculopatía del aoinjerto cardíaco.⁽³⁾ Afecta a todo el miocardio y crea 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, constituyen una reserva de flujo coronario reducida y un aumento en la resistencia microcirculatoria hiperémica mínima. En particular, la remodelación estructural también puede conducir a una desregulación funcional y mejorar la sensibilidad arteriolar a los estímulos vasoconstrictores.⁽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⁾

El espasmo de la arteria coronaria epicárdica constituye un trastorno vasomotor, originado principalmente por la hiperreactividad del músculo liso vascular con la disfunción de las células endoteliales, y desempeña un papel menor que a nivel arterial. En la angina vasoespástica, un estímulo vasoconstrictor desencadena una estenosis dinámica limitante del flujo y produce, en última instancia, isquemia miocárdica aguda y dolor torácico.⁽⁶⁾ El espasmo coronario epicárdico se detecta durante la infusión intracoronaria de acetilcolina, con dos patrones principales: focal o espasmo epicárdico difuso.⁽⁵⁾ La angina vasoespástica resulta la manifestación clínica de la isquemia causada por el espasmo de la arteria coronaria epicárdica.⁽⁷⁾

Esta revisión tuvo como objetivo aportar información, con implicación clínica, sobre la evaluación fisiológica de la microcirculación coronaria a partir de índices invasivos. Para ello describió las vías para evaluar la disfunción epicárdica y microvascular mediante pruebas de vasorreactividad, y actualizó sobre los mecanismos subyacentes en determinados contextos de la cardiopatía isquémica, con la reciente clasificación de la disfunción microvascular basada en un diagnóstico fisiológico de precisión.

Microcirculación coronaria

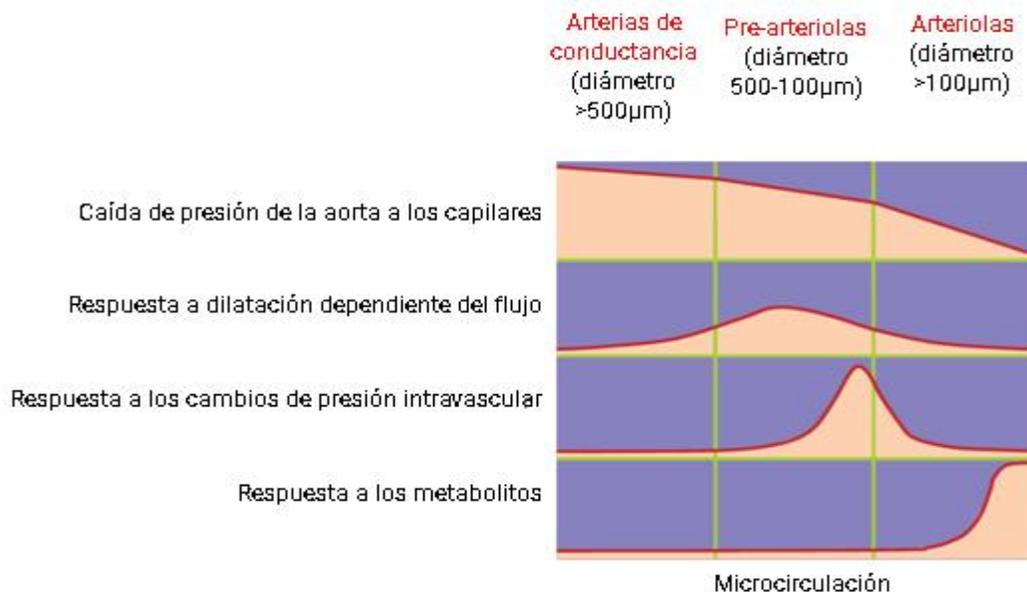
El flujo sanguíneo se adapta a diferentes necesidades, condiciones físicas y hemodinámicas cambiantes. Esta adecuación se logra a través de variaciones en la resistencia vascular dentro de la microcirculación para hacer coincidir la circulación con el consumo de oxígeno del miocardio. La adaptación en el corazón resulta especial porque la disminución del suministro de oxígeno depende del flujo sanguíneo coronario y la extracción de oxígeno del miocardio, casi máxima en reposo. Por tanto, cualquier aumento en la demanda se consigue mediante un incremento del flujo. También se caracteriza porque el flujo coronario ocurre principalmente durante la diástole debido a la alta presión intraventricular durante la sístole.

A diferencia de los vasos epicárdicos, que no contribuyen a la resistencia vascular en ausencia de enfermedad arterial coronaria significativa, la microcirculación se considera el principal determinante de la resistencia vascular (en menor medida también la resistencia miocárdica extravascular y los componentes reológicos), por lo que la duración de la diástole puede favorecer el flujo sanguíneo coronario.

Distal a las arterias coronarias de conducto grande, el sistema arterial se compone por prearteriolas y arteriolas precapilares (fig. 1). Las prearteriolas mantienen la presión constante en las arteriolas dentro de un rango estrecho, incluso cuando la presión de perfusión coronaria o el flujo cambian; por ello se consideran las principales reguladoras del flujo sanguíneo coronario. Estos vasos (similares a las arterias del conducto) se regulan por sustancias vasoactivas dependientes del endotelio, liberadas en respuesta al estrés cortante y también por el sistema nervioso simpático a través de receptores α (principalmente en arterias coronarias más pequeñas) y receptores β (en arterias de conductos grandes). En contraste, las arteriolas intramurales coinciden con 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 extienden, a un nivel máximo, el flujo sanguíneo en reposo durante el ejercicio, el estrés mental u otros estímulos para satisfacer la demanda de oxígeno del miocardio. Este aumento máximo se conoce como reserva de flujo coronario (CFR) y representa la capacidad de los vasos para responder con un aumento en el flujo coronario después de la vasodilatación máxima en comparación con la perfusión coronaria basal.

En condiciones fisiológicas normales, sin enfermedad arterial coronaria, el CFR se incrementa más de tres veces en estas condiciones. Debido a la autorregulación, el flujo basal se mantiene constante, incluso con cambios en la presión de perfusión coronaria. Sin embargo, las arterias epicárdicas de conducto solo contribuyen alrededor del 10 % a la resistencia vascular coronaria total, a menos que sean severamente estenóticas; mientras que la microcirculación garantiza más del 70 % (fig. 1). Ante estenosis coronarias epicárdicas significativas, la resistencia aumenta en condiciones de alta demanda de oxígeno o, incluso, en reposo. La disfunción microvascular, debido a varios mecanismos potenciales, podría disminuir el flujo sanguíneo coronario basal o CFR, en ausencia de estenosis epicárdica.⁽⁸⁾



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.

Debido a que la coronariografía invasiva proporciona información directa sobre el grado de estrechamiento de la arteria, la mayoría de las investigaciones se centra en el papel de las arterias coronarias epicárdicas. De hecho, las estrategias de revascularización percutánea resultan muy efectivas para aliviar los síntomas de la enfermedad arterial coronaria obstructiva. A pesar de la revascularización adecuada, muchos pacientes todavía experimentan angina aun cuando han utilizado terapias de vanguardia.⁽⁹⁾ Por consiguiente, la microcirculación coronaria desempeña un papel importante en la fisiopatología de la isquemia y sus consecuencias clínicas.

Técnicas para evaluar la microcirculación

La factibilidad de una evaluación funcional de la microcirculación depende de la suposición de que la microvasculatura constituye el principal determinante de la regulación del flujo sanguíneo coronario en reposo y durante el aumento de la demanda (con arterias coronarias epicárdicas máximamente dilatadas). Se debe tener en cuenta que las mediciones proporcionan solo una evaluación indirecta de la función microvascular. Además, en pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva, hay que tomar precauciones debido a una distribución heterogénea del flujo sanguíneo dentro del miocardio. En este punto, se muestran los métodos utilizados en un laboratorio de cateterismo.

Índice de resistencia microvascular

El índice de resistencia microvascular se introdujo por *Fearon* y otros.⁽¹⁰⁾ Se deriva de la medición de la presión coronaria y la temperatura hiperémica (fig. 1). Solo utiliza el tiempo de tránsito medio durante la hiperemia máxima, por lo que no depende del flujo sanguíneo inicial como la CFR. El flujo sanguíneo hiperémico es inversamente proporcional al tiempo de tránsito medio hiperémico, el producto de la presión distal y el tiempo de tránsito medio; por ello se puede utilizar como un índice de resistencia microvascular mínima. Se ha demostrado que este índice se corresponde con el grado de enfermedad microvascular después de un trasplante o un infarto de miocardio. A diferencia de CFR, no depende de las condiciones

hemodinámicas variables y específicas para la disfunción microvascular, especialmente en pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales.^(11,12) Cuando predomina la enfermedad microvascular, se considera una herramienta útil junto con la reserva fraccional de flujo (FFR). Se dirige específicamente a la microcirculación, mientras que FFR se dirige al conducto epicárdico.

La CFR se calcula mediante la termodilución como la relación del tiempo medio de tránsito en reposo dividido por el tiempo medio de tránsito hiperémico.⁽¹¹⁾ La mayoría de las evaluaciones del valor pronóstico de la CFR, basada en termodilución, ha utilizado un valor de corte de 2,0.⁽¹³⁾ También se puede determinar a partir de la técnica Doppler, como la relación de la velocidad de flujo hiperémico por la velocidad de flujo en reposo. Los estudios que muestran una relevancia pronóstica de la CFR evaluada por Doppler han utilizado un límite de CFR de 2,5 o menos.⁽¹⁴⁾

La resistencia microcirculatoria se obtiene de la combinación de mediciones de presión y flujo. El índice de resistencia microvascular se calcula como el producto de la presión coronaria distal en hiperemia máxima por el tiempo medio de tránsito hiperémico. El índice de resistencia a la velocidad miocárdica hiperémica, conocido como "*Hyperemic Myocardial Resistance*" (HMR), constituye una medida basada en Doppler y se determina a partir de la relación de la presión intracoronaria por la velocidad del flujo hiperémico. Aunque se sugiere un límite de $\geq 2,5$ mmHg/cm/s para predecir disfunción microcirculatoria, se requieren más investigaciones para determinar el valor óptimo de corte de la velocidad miocárdica hiperémica.⁽¹⁴⁾

Flujo sanguíneo absoluto basado en termodilución

Para calcular el flujo sanguíneo absoluto se utiliza una técnica de termodilución con infusión continua de solución salina a baja velocidad.^(15,16) La aplicación de este método resulta muy fácil, reproducible y sin efectos secundarios apreciables.⁽¹⁷⁾

Las mediciones se pueden realizar en reposo o vasodilución máxima con una tasa de infusión de solución salina de 10 ml/min y 20 ml/min, respectivamente. En la vasodilución la hiperemia máxima se induce por solución salina sin ningún efecto secundario.⁽⁹⁾ Para la infusión salina se exige un catéter de infusión

monorraíl específico (Rayflow[®], Hexacath, París), ampliamente validado. El catéter Rayflow[®] tiene cuatro orificios laterales para garantizar una mezcla completa de la sangre y la solución salina; además, cuenta con dos orificios laterales internos proximales para registrar la temperatura de la solución salina cuando ingresa a la arteria coronaria.

El método se basa en el cálculo del flujo (Q en ml /min) y resistencia microvascular (R en dyn.s.cm-5, mm Hg/L/min, o unidades de Wood) (fig. 1). La temperatura coronaria distal se determina por una guía de presión normal. Después de alcanzar la hiperemia en estado estacionario (20 segundos) y medir la temperatura coronaria distal (T), la guía de presión se vuelve a introducir en el catéter Rayflow[®] para comprobar la temperatura de la infusión salina (Ti). Luego se calcula el flujo sanguíneo absoluto, dividiendo la temperatura de infusión por la temperatura distal y multiplicándola por la tasa de infusión de la bomba:

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

Donde:

- Q_b: flujo en ml/min. La constante 1,08 se relaciona con la diferencia entre los valores específicos, las densidades de la sangre y la solución salina.
- T_i: temperatura de infusión de la solución salina en los orificios de infusión del catéter Rayflow.
- T: temperatura coronaria distal medida por el cable de presión.
- Q_i: tasa de infusión de la bomba en ml/min.

En resumen, cuando la temperatura distal (T) se encuentra 1° C y la temperatura de infusión (Ti) 5°C por debajo de la temperatura corporal, el flujo sanguíneo absoluto supera cinco veces 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.

El flujo y la resistencia absolutos en reposo e hiperémicos se calculan automáticamente por el programa de *software* Coroventis® (Coroventis, Upsala, Suecia). En la figura 2 las líneas verde y roja representan la presión coronaria distal y la presión aórtica, respectivamente. La curva azul del panel inferior muestra los cambios de temperatura tras una inyección en bolo de 10 ml de solución salina durante el reposo y la curva naranja, la hiperemia (flecha roja). Tras inducir la hiperemia se obtiene el tiempo medio de tránsito (Tm). El CFR se determina dividiendo el flujo sanguíneo medio en reposo (líneas azules, Tm, reposo) y el flujo sanguíneo medio hiperémico (líneas naranjas, Tm, hiperemia). La IMR se calcula multiplicando la presión coronaria por el flujo sanguíneo hiperémico medio (Tm, hiperemia).



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

Fig. 2. - Captura de pantalla con un ejemplo de medición IMR/CFR.

La técnica se halla bien validada y se considera una herramienta confiable para evaluar la microvasculatura.⁽⁸⁾ Sus aplicaciones estiman la disfunción microvascular, en caso de vasos epicárdicos normales, o la recuperación de la

resistencia microvascular después de una intervención coronaria percutánea. El flujo obtenido por esta nueva tecnología se comparó con las medidas de flujo derivadas de la tomografía por emisión de positrones en una serie de 25 pacientes y se encontró una excelente concordancia.⁽¹⁸⁾ No hubo diferencias entre el flujo absoluto con la infusión de solución salina, calculada con o sin adenosina; esto demuestra la inducción de una hiperemia completa con 20 ml/min de solución salina.

Los últimos estudios para validar aspectos de la medición absoluta de flujo y resistencia han señalado que, en una pared anterior normal cardíaca, la resistencia mínima debe ser < 480 WU.^(19,20) Para la coronaria derecha y circunfleja, los valores normales resultan menos obvios porque $R\mu$ depende de la masa miocárdica.^(21,22) La técnica para los cálculos absolutos de flujo y resistencia garantizan la exactitud de CFR, independientemente del operador.

La rápida evolución del conocimiento sobre la microcirculación coronaria, gracias a estas mediciones, ha llevado a la definición de Reserva de Resistencia Microvascular (MRR); la cual establece la relación de la resistencia microvascular verdadera en reposo ($R\mu$, reposo), en caso de una arteria epicárdica completamente normal, dividida por la mínima resistencia microvascular ($R\mu$, hip).⁽¹⁸⁾ El resto de las medidas para la enfermedad microvascular se confunden con la enfermedad epicárdica (oculta o manifiesta, focal o difusa), a diferencia de la MRR. Este concepto 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 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 aclara porque el primer término se considera CFR clásico, el segundo corrige las variaciones hemodinámicas y el tercero, la presencia de enfermedad epicárdica ($1/FFR$). De esta manera, los tres índices principales de la fisiología coronaria se vinculan y se reescribe 1a como (1b):

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

Sustancias vasoactivas derivadas del endotelio

La circulación coronaria en el corazón regula el flujo sanguíneo con el fin de igualar la demanda de oxígeno y el suministro al miocardio. El endotelio vascular coronario representa la capa interna de la pared del vaso de los grandes conductos y la microcirculación. Como una monocapa continua y lisa de células, el endotelio proporciona una superficie no trombogénica con propiedades de permeabilidad altamente selectivas. Regula el intercambio de moléculas, entre ellas las lipoproteínas en la sangre circulante y el miocardio, en respuesta a señales ambientales y moleculares.⁽²³⁾

El endotelio se expone constantemente a grados de esfuerzo que conducen a una adaptación fisiológica mediada por el flujo de arterias sanas. Sin embargo, el flujo lento, el fuerte y el perturbado pueden alterar las respuestas al estrés, y mediar el desarrollo de la aterosclerosis, el inicio de la placa y la progresión.⁽²⁴⁾ Para una función adecuada, el endotelio libera sus sustancias vasoactivas, proteínas de superficie y autacoides; también produce mediadores derivados de la sangre, entre ellos el radical vasorrelajante óxido nítrico, prostanoïdes y péptidos como la angiotensina II y la endotelina-1.

El óxido nítrico es una pequeña molécula altamente difusible sintetizada por una familia de NO sintasas (NOS) de L-arginina que activa la guanilil ciclasa, esta forma cGMP para reducir el Ca intracelular²⁺. Además de sus propiedades vasodilatadoras, inhibe la adhesión y agregación plaquetaria, y otros eventos claves del proceso de aterosclerosis, como la proliferación de células musculares lisas, la adhesión y la migración de leucocitos.^(25,26)

En las arterias de conductos grandes, las células endoteliales liberan óxido nítrico en respuesta al estrés de cizallamiento, pero también autocoides como la acetilcolina, la bradiquinina, la histamina, la vasopresina, la trombina, la serotonina, el adenosín difosfato y, en consecuencia, las plaquetas.⁽²⁷⁾ En dependencia del lecho vascular, otros factores, distintos del óxido nítrico, desempeñan un papel relajante: se destacan la prostaciclina y los factores de hiperpolarización derivados del endotelio.^(28,29,30,31) La prostaciclina se sintetiza por la ciclooxigenasa-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 el óxido nítrico, la contribución de prostaciclina al mantenimiento del tono vascular basal de las grandes arterias del conducto coronario resulta menor.⁽³²⁾

Sin embargo, la prostaciclina facilita la liberación de óxido nítrico de las células endoteliales y viceversa. Además, ambos potencian la acción de los demás elementos en las células del músculo liso y las plaquetas. Ante una biodisponibilidad reducida de este compuesto, los factores de hiperpolarización derivados del endotelio representan un mecanismo compensatorio para su vasodilatación dependiente,⁽³³⁾ además, contribuyen a la regulación de la microcirculación coronaria y, en menor medida, a la de las grandes arterias coronarias epicárdicas.⁽³⁴⁾ Como contrapartida a los factores relajantes, los constrictores derivados del endotelio participan en la vasomoción coronaria: la endotelina-1 representa la molécula más potente, esta conduce a contracciones profundas y duraderas, y potencia los efectos de otras hormonas vasoconstrictoras, particularmente la serotonina.⁽³⁵⁾ La producción y la liberación de endotelina-1 se encuentra regulada por el estrés cortante, la angiotensina II, la trombina, la adrenalina, las lipoproteínas oxidadas de baja densidad y las citoquinas inflamatorias.⁽³⁶⁾ Las células endoteliales producen prostaglandinas con propiedades vasoconstrictoras, como como prostaglandina H₂ (PGH₂) y tromboxano A₂ (TXA₂) y especies reactivas de oxígeno que inactivan el óxido nítrico y pueden afectar directamente el tono vascular coronario.

Curiosamente, la aterosclerosis se desarrolla en distintas regiones de la vasculatura, hecho atribuido, en parte, a la geometría vascular y el estrés cortante inducido por el flujo sanguíneo.⁽³⁷⁾ La pulsación de flujo o sus irregularidades por gradientes, como en bifurcaciones y curvaturas, provocan que el endotelio sea

más susceptible al daño.⁽³⁸⁾ El bajo flujo local podría alterar el endotelio morfológico y funcional (reducción de óxido nítrico y prostaciclina), características que posiblemente provoquen lesiones tempranas.⁽³⁹⁾ El desarrollo de la disfunción endotelial y la aterosclerosis potencian la dominancia de los factores vasoconstrictores, lo cual desequilibra los mediadores de la vasoconstricción, la proliferación y la inflamación; en consecuencia, los monocitos, los linfocitos y las plaquetas interactúan y se adhieren a la pared del vaso, migran a la íntima, forman una placa y, finalmente, trombos.

Función endotelial coronaria

La disfunción endotelial se refiere a cualquier forma de actividad anormal del endotelio. Se considera un síndrome de manifestaciones sistémicas asociadas a una morbilidad y mortalidad significativas.⁽²⁵⁾ La alteración de la biodisponibilidad de óxido nítrico, debido a su descomposición por especies reactivas de oxígeno (ROS) y su disminución posterior al proceso de la enfermedad contribuyen notablemente a la disfunción endotelial. La mayoría de las afecciones cardiovasculares se caracterizan por una sobreproducción de especies reactivas de oxígeno y un aumento del estrés oxidativo.⁽⁴⁰⁾ Las especies reactivas de oxígeno interactúan con el óxido nítrico para formar peroxinitrato (ONNO) y nitrosilato de proteínas vitales como la superóxido dismutasa y la prostaglandina sintasa, entre otras; además, dañan directamente las estructuras celulares y el ADN. El aumento crónico del estrés cortante, la presión, la pulsatilidad, las predisposiciones genéticas y otros factores, hasta ahora desconocidos, favorecen la disfunción endotelial.

Los efectos vasculares coronarios de la endotelina se determinan por el equilibrio de ET (vasoconstrictor)_{Un} y (vasodilatador vía óxido nítrico 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, la proliferación celular y la angiogénesis.⁽⁴¹⁾ Es importante destacar que los niveles plasmáticos y tisulares de endotelina se elevan en pacientes con enfermedad arterial coronaria, aterosclerosis y, en particular, con infarto de miocardio con elevación del

segmento ST y síndrome de Takotsubo.⁽⁴²⁾ Cualquier desequilibrio entre los factores vasodilatadores y vasoconstrictores conduce a la disfunción endotelial.

Técnicas para evaluar la vasorreactividad de la arteria epicárdica

La primera demostración de disfunción endotelial en arterias coronarias ateroscleróticas, mediante infusión intracoronaria de acetilcolina y angiografía coronaria cuantitativa, se publicó en 1986.⁽²¹⁾ Posteriormente, se han desarrollado otras técnicas menos invasivas, con sus ventajas y desventajas, que utilizan la circulación arterial del antebrazo. Estos procedimientos se basan en el principio de 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 la infusión intraarterial de vasodilatadores como la acetilcolina (Ach), la bradiquinina o la serotonina, en presencia de un endotelio funcionalmente intacto, capaz de liberar óxido nítrico u otras sustancias vasoactivas derivadas del endotelio.⁽⁴³⁾

En el laboratorio de cateterismo, los cambios vasculares de las arterias coronarias epicárdicas se pueden evaluar con angiografía cuantitativa, a través de marcos diastólicos finales dependientes del electrocardiograma. Las imágenes se analizan en línea durante la angiografía coronaria o fuera de línea después de adquirirlas; luego se almacenan en sistemas especiales de procesamiento de imágenes. La parte más crítica es detectar con precisión la pared arterial de interés, lo cual se realiza de forma manual, automatizada y semiautomatizada, y se aplican análisis informáticos complejos con reconocimiento de borde a borde. Se debe calibrar contra una dimensión de referencia para obtener información cuantitativa útil (convertir píxeles en milímetros *in vivo*); esto se hace midiendo un catéter lleno de contraste con diámetro conocido. Por tanto, para adquirir imágenes con la máxima precisión, el segmento debe tener cierta longitud, encontrarse en un sitio angiográficamente normal y evitar los principales puntos de ramificación, pues se afectaría la precisión del sistema de detección de bordes por computadora. El punto de interés se obtiene en forma de biplano con posición estable del intensificador de imagen y la mesa del laboratorio de cateterismo. Durante la exposición, resulta

esencial conseguir imágenes de alta calidad, lo que implica adecuadas inyecciones 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 (dilatación microvascular que incrementa el flujo sanguíneo). Sin embargo, si la capa endotelial resulta disfuncional o interrumpida, la acetilcolina (tabla 1) produce una vasoconstricción, más o menos profunda, por una activación directa de los receptores muscarínicos en las células del músculo liso y una disminución en el flujo.⁽⁴⁴⁾ La estimulación del endotelio α_2 -receptores adrenérgicos, principalmente en arterias de resistencia, provoca la liberación de óxido nítrico y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio para la vasodilatación. En las arterias enfermas (células endoteliales disfuncionales) la constricción mediada por adrenérgicos de las células musculares lisas dominará y causará vasoconstricción. 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.⁽⁴⁵⁾

La función vascular epicárdica también se evalúa mediante intervenciones fisiológicas como el ejercicio o la prueba de presión fría. Esta activación aguda del sistema simpático libera noradrenalina y adrenalina de las terminaciones nerviosas y las glándulas suprarrenales.⁽⁴⁴⁾

Las pruebas de vasorreactividad exploran los mecanismos dependientes del endotelio de la disfunción microvascular y los trastornos del tono vasomotor epicárdico. En este sentido, las guías actuales de Síndrome Coronario Crónico de la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan el uso de acetilcolina intracoronaria con monitoreo de electrocardiograma para evaluar el espasmo microvascular o epicárdico.⁽⁴⁶⁾ De manera práctica, los cambios en el diámetro de la arteria coronaria, 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 y sustancia p	acetilcolina y bradiquinina
Endotelio independiente	péptido relacionado con el gen de la calcitonina, nitroglicerina, nitropusiato y papaverina	adenosina, dipiridamol, nitropusiato, papaverina

Un enfoque estándar implica la infusión intracoronaria secuencial de acetilcolina a concentraciones aproximadas de 0,182, 1,82 y 18,2 mcg/ml (10⁻⁶, 10⁻⁵ y 10⁻⁴ mol/l, respectivamente) a 1 ml/min durante dos minutos con 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 segundos.⁽⁴⁶⁾ Dado el potencial de la acetilcolina para inducir bradicardia cuando se inyecta en la arteria coronaria derecha, 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 se realiza a través del catéter guía, mientras que la infusión selectiva con un microcatéter dedicado, generalmente, no se necesita, porque puede aumentar el tiempo del procedimiento y el riesgo de complicaciones. El suministro intracoronario de nitratos se utiliza para revertir el vasoespasmo.⁽⁵⁾ Las mediciones continuas de la velocidad del flujo sanguíneo Doppler sobre la prueba de acetilcolina informan sobre las respuestas de la microcirculación coronaria a dosis incrementadas del fármaco.⁽²¹⁾

Espasmo de la arteria coronaria epicárdica-angina vasoespástica

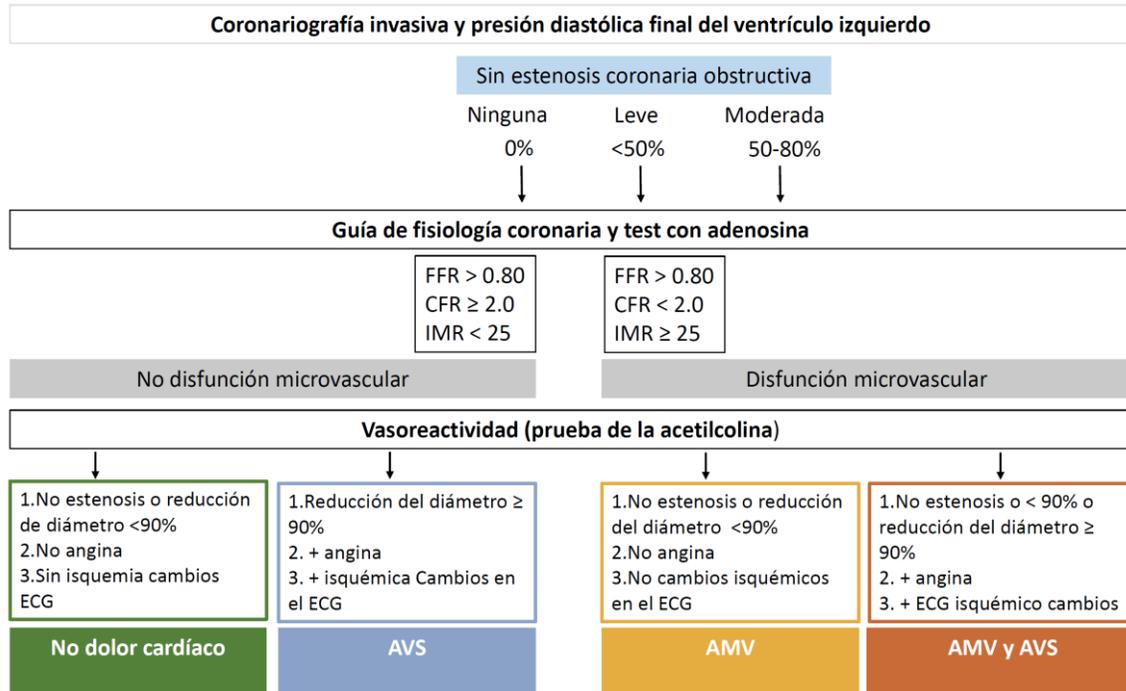
El vasoespasmo de la arteria coronaria constituye una forma especial de disfunción coronaria epicárdica. Fue descrito por primera vez por Prinzmetal en 1959.⁽⁴⁸⁾ Conocida como angina vasoespástica, resulta la manifestación clínica de la isquemia causada por el espasmo de la arteria coronaria epicárdica, trastorno vasomotor originado, principalmente, por la hiperreactividad del músculo liso vascular con la disfunción de las células endoteliales. En la angina vasoespástica un estímulo vasoconstrictor desencadena una estenosis dinámica limitante del flujo, y produce isquemia miocárdica aguda y dolor torácico.⁽⁵⁾ El tabaquismo, las drogas, los picos de presión arterial, la exposición al frío, el estrés emocional o la

hiperventilación se encuentran con frecuencia entre los estímulos desencadenantes. El vasoespasmo coronario también se produce por la activación de los mastocitos y la liberación de citoquinas inflamatorias durante reacciones alérgicas (síndrome de Kounis) o una respuesta anormal de los vasos a los *stents* implantados en segmentos coronarios adyacentes para expedir fármacos.⁽⁷⁾ El espasmo coronario epicárdico se detecta durante la infusión intracoronaria de acetilcolina, con dos patrones principales: focal o espasmo epicárdico difuso.⁽⁵⁾

Los síntomas del paciente, el electrocardiograma y la angiografía coronaria deben evaluarse cuidadosamente durante las pruebas de vasorreactividad. El diagnóstico de angina microvascular o angina vasoespástica se realiza de acuerdo con criterios establecidos.⁽⁷⁾ El espasmo microvascular se identifica por síntomas anginosos y cambios isquémicos, a veces con reducción transitoria del flujo (grado de flujo TIMI ≤ 2), en ausencia de espasmo de la arteria coronaria epicárdica, cuyo diagnóstico también requiere una reducción del ≥ 90 % de esta arteria 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, a partir de la definición del espectro de endotipos: angina microvascular estructural o de origen vasomotor, angina vasoespástica, angina mixta, dolor torácico no cardíaco y enfermedad arterial coronaria no limitante del flujo.⁽⁵⁾ Este enfoque combina la evaluación anatómica de la arteria coronaria epicárdica (angiografía coronaria invasiva), la de la estenosis arteriales coronarias intermedias (FFR o índices no hiperémicos), la detección de disfunción microvascular, independiente (CFR e IMR) o dependiente del endotelio (respuesta microvascular a la acetilcolina), y la identificación de trastornos vasoespásticos (respuesta de la arteria epicárdica a la acetilcolina) (fig. 3).⁽⁵⁾



Leyenda: AMV: angina microvascular; AVS: angina vasoespástica; CFR: reserva de flujo coronario; FFR: reserva fraccional de flujo; IMR: índice de resistencia microvascular.⁽⁶⁾

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

Conclusiones

La enfermedad arterial coronaria se consideraba una enfermedad determinada por el grado de estrechamiento luminal. Sin embargo, múltiples investigaciones han demostrado que las arterias coronarias constituyen estructuras dinámicas, capaces de reaccionar a diversos estímulos, y su dilatación garantiza las necesidades metabólicas del corazón. En esta vasodilatación mediada por flujo influye la liberación de óxido nítrico en respuesta al estrés de cizallamiento ejercido por la sangre circulante.

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 se ha reconocido que los cambios estructurales y funcionales determinan la cantidad de isquemia en estas condiciones. De hecho, en algunos pacientes con vasoespasmo coronario o enfermedad microvascular, las alteraciones

funcionales de las arterias coronarias se consideran más importantes que el estrechamiento estructural.

El mecanismo subyacente para llegar a este espectro de afecciones clínicas representa un enigma clínico heterogéneo en la cardiología intervencionista. El algoritmo de diagnóstico debe basarse en un enfoque de investigación integral, incluida la evaluación invasiva del sistema microvascular coronario y las pruebas de vasorreactividad. Un estudio diagnóstico multimodal ayudará a dilucidar la etiología correcta, identificar diferentes endotipos en los pacientes y comprender mejor la función coronaria, y así ofrecer tratamientos más individualizados.

Referencias bibliográficas

1. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830-40. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra061889>
2. Escaned J, Flores A, García P, Segovia J, Jimenez J, Aragoncillo P, *et al*. Assessment of microcirculatory remodeling with intracoronary flow velocity and pressure measurements: Validation with endomyocardial sampling in cardiac allografts. *Circulation*. 2009;120(16):1561-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.108.834739>
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(14):1463-80. DOI: <https://doi.org/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(21):2642-62. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.07.106>
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(37):3504-20. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>

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(45):3134-46. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv100>

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(33):2565-8. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv351>

8. Beltrame JF, Crea F, Camici P. Advances in coronary microvascular dysfunction. *Heart Lung Circ.* 2009;18(1):19-27. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.hlc.2008.11.002>

9. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, *et al.* Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51. DOI: <https://doi.org/10.1056/nejm198610233151702>

10. 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(25):3129-32. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000080700.98607.D1>

11. 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(17):2054-61. DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.603522>

12. Aarnoudse W, van't Veer M, Pijls NH, Ter Woorst J, Vercauteren S, Tonino P, *et al.* Direct volumetric blood flow measurement in coronary arteries by thermodilution. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(24):2294-2304. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.08.047>

13. Usui E, Murai T, Kanaji Y, Hoshino M, Yamaguchi M, Hada M, *et al.* Clinical significance of concordance or discordance between fractional flow reserve and

coronary flow reserve for coronary physiological indices, microvascular resistance, and prognosis after elective percutaneous coronary intervention. *EuroIntervention*. 2018;14(7):798-805. DOI: <https://doi.org/10.4244/eij-d-17-00449>

14. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, *et al*. Doppler flow velocity and thermodilution to assess coronary flow reserve: a head-to-head comparison with [15O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv*. 2018;11(20):2044-54. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2018.07.011>

15. 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). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.117.006194>

16. 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). DOI: <https://doi.org/10.1161/CIRCINTERVENTIONS.116.004719>

17. Everaars H, Waard G, Schumacher S, Zimmermann F, Bom M, van de Ven P, *et al*. Continuous infusion of saline for assessment of absolute hyperemic flow and minimal microvascular resistance: validation in humans using [15O]H₂O PET. *Europ Heart J*. 2019;40(28):2350-9. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz245>

18. Keulards DCJ, Fournier S, van 't Veer M, Colaiori I, Zelis JM, El Farissi M, *et al*. Computed tomographic myocardial mass compared with invasive myocardial perfusion measurement. *Heart*. 2020;106(19):1489-94. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-316689>

19. Ihdahid AR, Sellers SL. Novel method for assessing myocardium at risk: a new arrow in the diagnostic quiver of coronary CT. *Heart*. 2020;106(19):1458-60. DOI: <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2020-317155>

20. De Bruyne B, Pijls NHJ, Gallinoro E, Candreva A, Fournier S, Keulards DCJ, *et al*. Microvascular resistance reserve for assessment of coronary microvascular function: JACC Technology Corner. *J Am Coll Cardiol*. 2021;78(15):1541-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.08.017>

21. Koo BK, Erglis A, Doh JH, Daniels DV, Jegere S, Kim HS, *et al.* Diagnosis of ischaemia-causing coronary stenoses by noninvasive Fractional Flow Reserve computed from coronary computed tomographic angiograms results from the prospective multicenter DISCOVERFLOW (Diagnosis of ischaemia-causing stenoses obtained via noninvasive Fractional Flow Reserve) Study. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(19):1989-97. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.06.066>
22. Douglas PS, Pontone G, Hlatky MA, Patel MR, Norgaard BL, Byrne RA, *et al.* Clinical outcomes of fractional flow reserve by computed tomographic angiography-guided diagnostic strategies vs. usual care in patients with suspected coronary artery disease: the prospective longitudinal trial of FFR(CT): outcome and resource impacts study. *Eur Heart J.* 2015;368(47):3359-67. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehv444>
23. Van Hinsbergh VW. Endothelial permeability for macromolecules. Mechanistic aspects of pathophysiological modulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1997;17(6):1018-23. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.17.6.1018>
24. 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(25):2379-93. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2007.02.059>
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(24):9265-9. DOI: <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;353:86-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2022.01.062>
27. Anderson EA, Mark AL. Flow-mediated and reflex changes in large peripheral artery tone in humans. *Circulation.* 1989;79(1):93-100. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.79.1.93>

28. Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol.* 1986;250(6):H1145-9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1986.250.6.h1145>
29. Koller A, Kaley G. Prostaglandins mediate arteriolar dilation to increased blood flow velocity in skeletal muscle microcirculation. *Circ Res.* 1990;67(2):529-34. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.67.2.529>
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(12):1922-6. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.atv.18.12.1922>
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(1):37-44. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.hyp.8.1.37>
32. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkalli EH, Thuillez C, *et al.* Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314-9. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.91.5.1314>
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(13):1400-5. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.100.13.1400>
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(5):H1433-9. DOI: <https://doi.org/10.1152/ajpheart.1990.259.5.h1433>
35. Lüscher TF, Yang Z, Tschudi M, von Segesser L, Stulz P, Boulanger C, *et al.* Interaction between endothelin-1 and endothelium-derived relaxing factor in human arteries and veins. *Circ Res.* 1990;66(4):1088-94. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.66.4.1088>
36. Barton M, Shaw S, d'Uscio LV, Moreau P, Lüscher 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(3):861-5. DOI: <https://doi.org/10.1006/bbrc.1997.7394>

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(6):627-38. DOI: <https://doi.org/10.1097/hco.0b013e32833f0236>

38. Chatzizisis YS, Giannoglou GD. Pulsatile flow: a critical modulator of the natural history of atherosclerosis. *Med Hypotheses.* 2006;67(2):338-40. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mehy.2006.02.005>

39. Lerman A, Zeiher AM. Endothelial function: cardiac events. *Circulation.* 2005;111(3):363-8. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.0000153339.27064.14>

40. Cai H, Harrison DG. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res.* 2000;87(10):840-4. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.res.87.10.840>

41. Thorin E, Webb DJ. Endothelium-derived endothelin-1. *Pflugers Arch.* 2010;459(6):951-8. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00424-009-0763-y>

42. Jaguszewski M, Osipova J, Ghadri JR, Nap L, Widera C, Franke J, *et al.* A signature of circulating microRNAs differentiates takotsubo cardiomyopathy from acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014;35(15):999-1006. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh392>

43. Anderson TJ, Gerhard MD, Meredith IT, Charbonneau F, Delangrange D, Creager MA, *et al.* Systemic nature of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Am J Cardiol.* 1995;75(6):71b-4b. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(95\)80017-m](https://doi.org/10.1016/0002-9149(95)80017-m)

44. 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(4):637-43. DOI: <https://doi.org/10.1161/01.cir.59.4.637>

45. 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(5):1181-90. DOI: [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(89\)90414-2](https://doi.org/10.1016/0735-1097(89)90414-2)

46. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, *et al.* 2019 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(3):407-77. DOI: <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>

47. 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(16):1847-64. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>

48. Prinzmetal M, Kennamer 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. DOI: [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(59\)90003-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(59)90003-8)

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.