



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SOCIEDAD DE BENEFICENCIA ESPAÑOLA, I.A.P.

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN CARDIOLOGÍA

MÉDICA

**“EVALUACIÓN NO INVASIVA DE LA DISFUNCIÓN MICROVASCULAR
EN MUJERES COMPARADAS CON UN GRUPO CONTROL SANO.
PROPUESTA DE UNA NUEVA INDICACIÓN PARA LA
ANGIOTOMOGRAFÍA CORONARIA”**

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL TÍTULO DE

MEDICO ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA,

QUE PRESENTA

DRA. LORENA DALIA CRUZ VILLAR

ASESOR DE TESIS: DR. JAIME GALINDO URIBE



HOSPITAL ESPAÑOL

MEXICO, D. F. 7 AGOSTO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Dr. MANUEL ALVÁREZ NAVARRO
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación
Hospital Español de México

DR. BENITO ÁLVAREZ MOSQUERA
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Hospital Español de México

DR. JAIME GALINDO URIBE
Asesor de Tesis
Servicio de Cardiología
Instituto Nacional de Nutrición de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zurbirán"

AUTORIZACIÓN DE DIFUSIÓN DEL PRESENTE TRABAJO COMO TESIS DE POSGRADO EN CARDIOLOGÍA DE LA DRA. LORENA DALIA CRUZ VILLAR.

AGRADECIMIENTOS

Dedico esta Tesis a:

Mi familia: A mi padre y hermanos pero en especial a mi Madre Dalia Villar y a mis tías Nohemí y Edith Villar quienes han sido apoyo fundamental en mi desarrollo tanto académico como personal.

A mis mejores amigos: Adriana, Yozabeth, Andrés, Palmira y María Esther pero en especial a mi amiga Sofía Villar (gastroenteróloga del Hospital español) quien siempre ha estado para apoyarme.

A mis compañeros del Hospital con quienes me he divertido y hemos pasado los buenos y los malos momentos de la residencia: Magda, Cynthia, Montse, Alejandro.

A mis maestros en especial al Dr. Alfonso Farías y Jaime Galindo quienes de manera independiente me han apoyado para poder continuar con mi desarrollo profesional y a los cuales aprecio como personas y maestros.

ÍNDICE

- I. INTRODUCCIÓN
- II. MARCO TEÓRICO
- III. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y JUSTIFICACIÓN
- IV. OBJETIVO GENERAL
- V. OBJETIVO SECUNDARIO
 - a. MATERIALES Y MÉTODOS
 - b. Tipo y Diseño del Estudio
 - c. Población y Tamaño de la Muestra
 - d. Criterios de inclusión
 - e. Criterios de exclusión
 - f. Criterios de eliminación
 - g. Variables
 - I. Dependiente
 - II. Independiente
- VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO
- VII. RESULTADOS
- VIII. DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES
- IX. BIBLIOGRAFÍA

INTRODUCCIÓN

En el contexto clínico de un paciente con cardiopatía isquémica hay que considerar si se trata de cardiopatía isquémica estable o de un síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST, en donde de acuerdo a la sintomatología y de la estabilidad hemodinámica la toma de decisiones se basa en salvar la mayor cantidad de miocardio afectado.

Sin embargo, nos hemos encontrado con pacientes que a pesar de que su cuadro clínico y los marcadores sugieren obstrucción coronaria al realizar la coronariografía se encuentran arterias epicárdicas normales. De aquí que con el paso del tiempo y pruebas invasivas se ha logrado demostrar la existencia de la enfermedad microvascular en una entidad de etiología heterogénea para la cual su valoración incluyen diversas metodologías invasivas y no invasivas.

En base a esto, considerando el riesgo de cualquier procedimiento invasivo y considerando que en el caso de diagnóstico de enfermedad microvascular el tratamiento es farmacológico consideramos necesaria la implementación de estudios como la tomografía coronaria en donde además de valorar la obstrucción coronaria epicárdica, la anatomía y función miocárdica podemos realizar protocolos de estrés en donde podemos evaluar la microvasculatura.

Actualmente consideramos a la tomografía con perfusión es un método viable de modelo que podamos realizar un adecuado diagnóstico tanto de la enfermedad epicárdica coronaria como descartar la disfunción microvascular.

Marco Teórico

La isquemia miocárdica es usualmente causada por anormalidades de las arterias coronarias, sin embargo se ha demostrado que las anormalidades en la microcirculación pueden contribuir con la isquemia y por tanto se han propuesto diferentes clasificaciones, una de ellas es la propuesta por Camici y Crea basado en el escenario clínico (tabla 1)¹.

Clasificación de Disfunción microvascular coronaria (DMVC)	
1.	DMVC en ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva o enfermedades miocárdicas.
2.	DMVC en presencia de enfermedades miocárdicas.
3.	En presencia de enfermedad obstructiva coronaria
4.	Secundaria a revascularización coronaria (iatrogénica)

Tabla 1

Aproximadamente, el 20-30% de los pacientes que son sometidos a una angiografía coronaria diagnóstica por presentar dolor torácico tienen arterias coronarias angiográficamente normales. Estos pacientes, en sus principios al representar un grupo heterogéneo, solían agruparse bajo la denominación de síndrome X.

El síndrome X cardiovascular, nombre originalmente propuesto por Kemp en 1973, identificaba a aquellos pacientes que presentan un dolor torácico característico, una prueba de esfuerzo positiva y arterias coronarias angiográficamente normales. En ellos habitualmente se descarta la existencia de espasmo coronario, hipertrofia ventricular izquierda, hipertensión arterial y enfermedad cardíaca valvular. En 1981 Opherk y cols observaron que estos pacientes presentaban alteraciones metabólicas características de isquemia miocárdica y la reserva coronaria se encontraba reducida. Posteriormente, Cannon y Epstein sugirieron que la presencia de una vasodilatación prearteriolar anormal de la microcirculación coronaria podría explicar los hallazgos clínicos en estos pacientes; por ello introdujeron, por primera vez, el término «angina microvascular». La demostración de una reducción de la reserva coronaria, observada en una alta proporción de pacientes con síndrome X, apoya la hipótesis de que la isquemia miocárdica ejerce un papel importante en la patogenia de este síndrome.

Los mecanismos fisiopatológicos (tabla 2) propuestos para explicar este síndrome son múltiples y controvertidos, como evidencian los resultados de diversos estudios llevados a cabo durante los últimos 30 años.

TABLA 2. Mecanismos patogénicos en el síndrome X cardiovascular
Extracardíacos
Esofágicos (trastornos de la motilidad esofágica, reflujo gastroesofágico, alteraciones de la sensibilidad esofágica)
Alteraciones musculoesqueléticas de la caja torácica
Trastornos psicológicos
Alteración de la percepción del dolor Isquemia miocárdica
Anomalías de la microvasculatura («angina microvascular»)
Disfunción endotelial
Hiperreactividad coronaria (espasmo microvascular)
Incremento del tono simpático
Anomalías estructurales de la microvasculatura coronaria
Constricción prearteriolar
Mecanismos cardíacos de origen no isquémico
Anormal liberación de potasio al intersticio miocárdico
Deficiencia de estrógenos
Anormal liberación de adenosina
Liberación de péptidos endógenos (endotelina-1, NPY)
Alteraciones del metabolismo cardíaco

Aunque algunos investigadores niegan la existencia de isquemia miocárdica como mecanismo patogénico en el síndrome X, numerosas evidencias sugieren que ésta ejerce un papel importante en este síndrome, al menos en una determinada proporción de pacientes (tabla 3)².

Evidencias de isquemia miocárdica en el síndrome X
Dolor torácico típico y depresión del segmento ST durante el ejercicio y en el Holter
Defectos transitorios de perfusión miocárdica (escintigrafía con talio 201)
Alteración de la función ventricular (radionúclidos)
Respuesta vasodilatadora microvascular anormal, con producción de lactato, reducción de la saturación de oxígeno, disminución del pH y defectos de perfusión
Alteraciones en la saturación de oxígeno en el seno coronario y en el pH con los episodios de dolor y cambios en el segmento ST
Producción miocárdica de lactato, dienes conjugados e hidroperóxidos lipídicos
Alteración del cociente fosfocreatina/ATP (RM espectroscopia)

Tabla 3

La disfunción endotelial de la microcirculación coronaria ha sido propuesta como uno de los posibles mecanismos implicados en la reducción de la reserva coronaria en el síndrome X. La respuesta fisiológica del árbol coronario a la administración de la acetilcolina (Ach) intracoronaria, cuando el endotelio está intacto, es la vasodilatación arterial mediada por óxido nítrico. Así pues, la detección de una vasoconstricción arterial con la administración de Ach es indicativa de disfunción endotelial².

Mecanismos Fisiopatológicos

En algunos estudios se han encontrado anomalías estructurales de los pequeños vasos coronarios incluyendo hipertrofia del músculo liso sin embargo no es una constante.

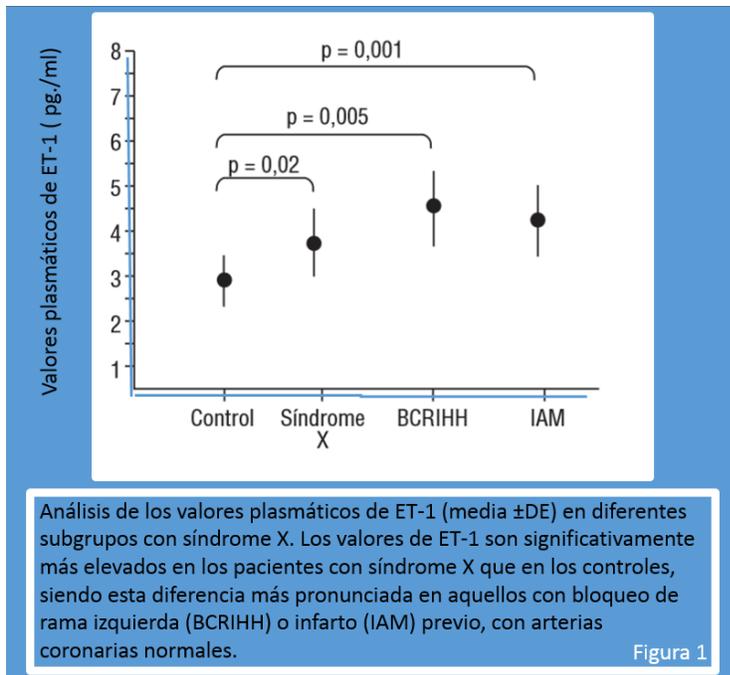
Las anomalías funcionales de los vasos de resistencia se han reportado en un número considerable de estudios. Un compromiso en la vasodilatación dependiente del endotelio debido a la reducción de liberación de óxido nítrico es de los mecanismos propuestos más comunes de la DMC en pacientes con AMV estable y se ha sugerido principalmente por una disminución de la respuesta del flujo sanguíneo coronario a acetilcolina.

Egashira y cols demostraron que la vasodilatación dependiente del endotelio se encontraba deteriorada en pacientes con angina microvascular. Este grupo encontró que los pacientes

con síndrome X y sin factores de riesgo cardiovascular presentaban un menor incremento del flujo sanguíneo coronario en respuesta a la administración de Ach intracoronaria, comparado con los sujetos normales, lo que sugiere una anormal vasodilatación dependiente del endotelio, mientras que la respuesta a la administración de nitratos no se encontraba afectada. En un estudio del mismo grupo se observó que la administración de L-arginina (precursor de la síntesis de óxido nítrico) mejoraba la vasodilatación dependiente del endotelio de la microcirculación coronaria en respuesta a la administración de Ach en pacientes con síndrome X. Esto indica que la disfunción endotelial de la microcirculación coronaria en estos pacientes puede estar relacionada con una reducción en la síntesis de óxido nítrico². Recientemente hay evidencia de anomalías en las células progenitoras.

Sin embargo la disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio, no parece ser la única responsable de la DMC. Debido al efecto potente como vasoconstrictor de la acetilcolina las pruebas con éste no son muy específicos para valorar la función endotelial y en algunos estudios la vía del óxido nítrico parece no estar afectada. Además la respuesta reducida del flujo coronario a vasodilatadores independientes de endotelio (ej. Adenosina, dipiridamol, papaverina) se han reportado repetidamente, sugiriendo un importante rol para el compromiso primario de la relajación del músculo liso.

Otros estudios han mostrado una actividad vasoconstrictora aumentada en la microcirculación coronaria en muchos pacientes con AMV estable. La inyección de Ergonovina, el estrés mental y la hiperventilación resultan en compromiso del flujo sanguíneo coronario. En algunos pacientes la angina inducida por acetilcolina se asoció con una reducción del flujo sanguíneo coronario, en ausencia de vasoconstricción epicárdica, e incluso el ejercicio se ha sugerido induce vasoconstricción en vez de vasodilatación. A notar que los niveles de endotelina-1 se han encontrado incrementados.



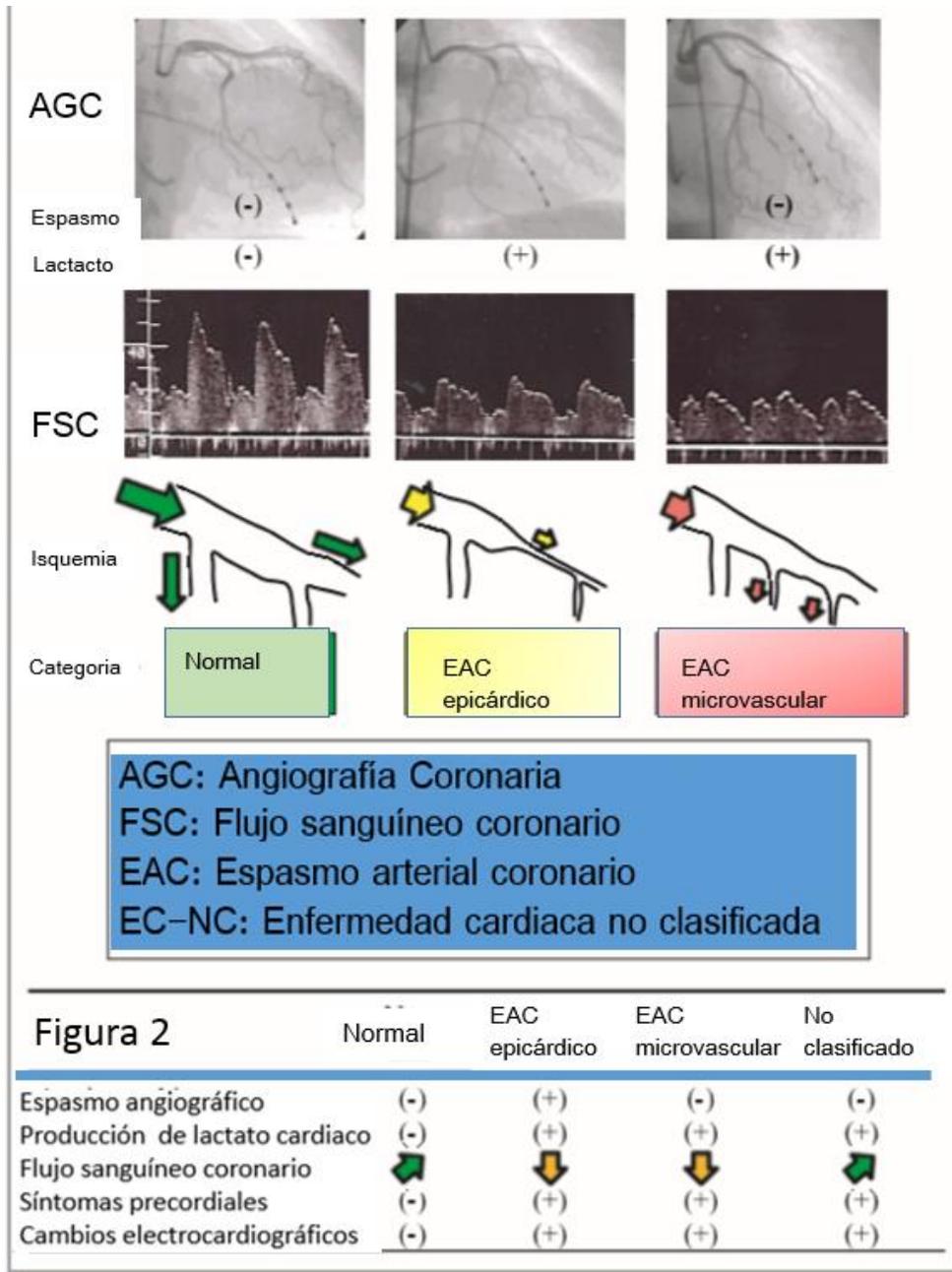
En un estudio de Kaski y cols en 40 pacientes con angina y arterias coronarias angiográficamente normales se encontró que la concentración media en sangre de endotelina-1 (ET-1) era más elevada en los pacientes con síndrome X que en los controles, y además estos pacientes presentaban más precozmente cambios en el segmento ST durante la prueba de esfuerzo. En un estudio posterior, que incluía un mayor número de

pacientes con síndrome X, se objetivó que aquellos con antecedentes de infarto de miocardio o BCRIHH eran los que presentaban los más altos valores de ET-1 (figura 1) ².

Por tanto varias alteraciones funcionales de la microcirculación coronaria se han descrito en pacientes con AMV, las cuales se pueden combinar lo cual sugiere una fisiopatología heterogénea de la enfermedad. La respuesta reducida del flujo sanguíneo coronario a vasodilatadores arteriolares directos (dipiridamol, adenosina) con la inducción de isquemia, cambios del ST y angina, sugieren un mayor rol de un aumento primario de la vasoconstricción de los pequeños vasos de resistencia. En efecto la pobre respuesta a vasodilatadores puede permitir un fenómeno de robo sanguíneo coronario por la microvasculatura normal, resultando en isquemia microvascular. La vasoconstricción microvascular puede que limite la respuesta vasodilatadora al ejercicio (favoreciendo la angina) y en algunos casos puede facilitar el compromiso del flujo sanguíneo miocárdico y facilitar la angina en reposo.

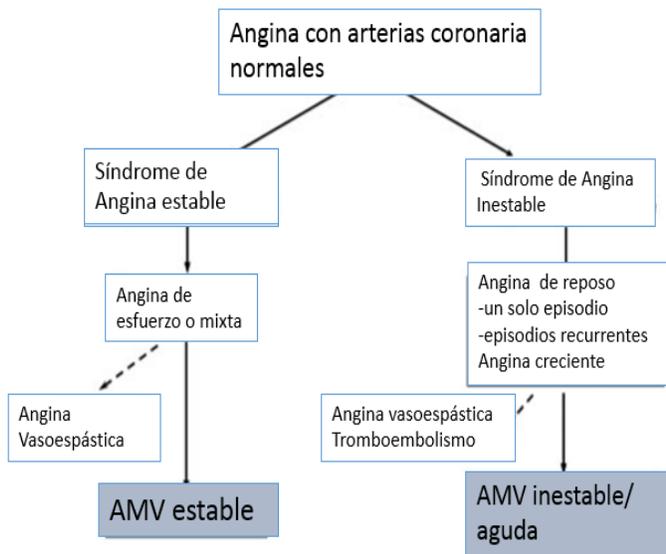
La enfermedad arterial coronaria no obstructiva se presenta hasta en el 15% de casos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST, y ha atraído atención debido a ser una condición de alto riesgo con una incidencia anual de eventos cardiovasculares >5%. La

enfermedad arterial coronaria no obstructiva debe de diagnosticarse como angina con espasmo arterial epicárdico (EAC epicárdico) o como enfermedad arterial coronaria microvascular. El espasmo arterial coronario se define mediante la angiografía como un vasoespasmo severo con un estrechamiento de la luz de $>90\%$ en cualquiera de las arterias coronarias epicárdico en respuesta a la prueba con acetilcolina, definición basada en las guías de angina vasoespásmica de la sociedad Japonesa de Circulación. Los pacientes sin obstrucciones significativas pero con espasmo microvascular se observa producción de lactato al disminuir el flujo coronario sanguíneo sin presentar un vasoespasmo epicárdico pero con la aparición de síntomas precordiales y cambios isquémicos en el electrocardiograma. Pacientes que son positivos para la producción de lactato pero no hay una disminución en el flujo sanguíneo coronario se clasifican como corazón isquémico no clasificado (Figura 2)³.



La angina microvascular (AMV) puede definirse como primaria para distinguirla de aquella que ocurre en escenarios de enfermedades específicas en donde se definiría como secundaria. En la práctica clínica la AMV primaria es usualmente un diagnóstico de exclusión en pacientes con dolor precordial típico en quienes a pesar de anomalías electrocardiográficas o en pruebas de estrés que indican isquemia no se demuestra enfermedad coronaria epicárdica en la arteriografía.

De cualquier manera la AMV incluye un grupo heterogéneo de pacientes, con diferentes mecanismos fisiopatológicos disfunción microvascular que pueden requerir diferentes



Presentaciones clínicas de la AMV y principales diagnósticos diferenciales Fig.3

formas para su diagnóstico y por tanto tratamientos diferentes

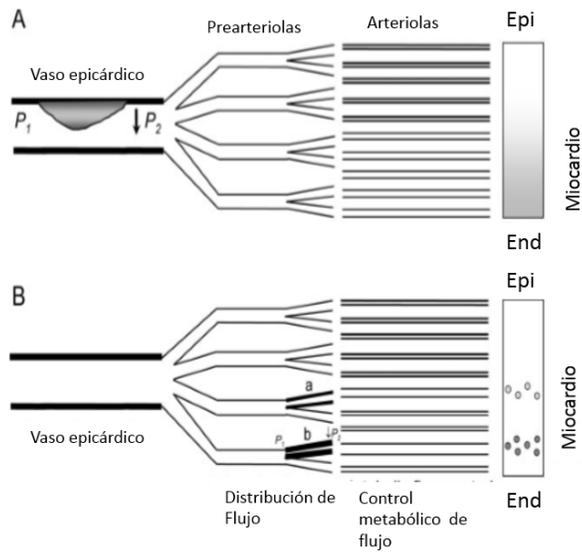
Podemos clasificar la MVA en dos formas: Estable (crónica) y aguda (inestable), las cuales se pueden diagnosticar de acuerdo a su presentación clínica (Figura 3).

El problema en la práctica clínica es que a pesar de que se ha demostrado la inducción de isquemia con DMVC (Disfunción microvascular coronaria) se entienden poco debido a tres razones principales:

1. No se visualizan en la coronariografía
2. Se requieren de métodos tardados y complejos para la evaluación invasiva
3. Los marcadores de isquemia miocárdica (como alteraciones contráctiles y metabólicas) usualmente son indetectables.

Hay que tomar en consideración que las alteraciones en el flujo sanguíneo coronario (FSC) y sus consecuentes alteraciones relacionadas con DMVC pueden diferir substancialmente de aquellas causadas por estenosis limitantes del flujo en arterias más grandes.

En el caso de las arterias epicárdicas el compromiso de perfusión miocárdica se distribuye de manera homogénea en todas las capas perfundidas por la arteria estenosada resultando en un segmento comprometido detectable de la función contráctil. En contraste en el caso de DMVC, las anomalías pueden envolver toda la microvasculatura de una rama mayor de manera uniforme pero puede estar distribuido en el miocardio en una forma dispersa (fig. 4).



Diferencias en la ischemia miocárdica causada por una estenosis coronaria significativa (A) o por DMVC (B). En el caso de una estenosis epicárdica (Epi) la ischemia envuelve de manera difusa todo el miocardio (usualmente subendocárdico) que es irrigado por ese vaso (área gris) esto resulta en disfunción contráctil. En el caso de las alteraciones microvasculares la ischemia miocárdica es mas localizada solo en pequeñas áreas del miocardio en un patrón difuso en parches (pequeños círculos) Esto puede resultar en no encontrar alteraciones contráctiles no detectables debido a la presencia de células miocárdicas sanas en el mismo territorio. También es estos casos la ischemia ocurre más den regiones endocárdicas (áreas grises) Endo indica endocardio. A y b indica microvasculatura disfuncional; P1 y P2, presión arterial proximal y dista a los vasos obstruidos .

Figura 4

Incluso una distribución dispersa de la ischemia miocárdica puede ser suficiente para producir cambios electrocardiográficos y defectos de perfusión, sin embargo pueden no observarse alteraciones en contráctiles debido al tejido normal que rodea el defecto. De manera similar la liberación de metabolitos liberados por la ischemia en el seno coronario pueden pasar indetectados por la dilución en un flujo mayor. La detección de signos de ischemia miocárdica solo será posible cuando DMVC severa se presenta de manera uniforme un una superficie significativa de miocardio.

MVA primaria Estable Se caracteriza por episodios de angina exclusivamente relacionados o predominantemente relacionados a esfuerzo y puede ser identificado con la entidad clínica usualmente referida como Síndrome X. En base a la definición ninguna enfermedad sistémica o cardíaca debe ser detectada en estos pacientes (tabla 4). De cualquier manera pacientes con Hipertensión o Diabetes no complicada deben ser incluidos ya que estas condiciones pueden considerarse como factores de riesgo para DMC y lo son para aterosclerosis coronaria.

Definición de Síndrome X (adaptada con permiso de Laza)

Angina típica estable, exclusivamente o predominantemente inducida por esfuerzo
Hallazgos compatibles con isquemia miocárdica / disfunción microvascular como probable diagnóstico *
Normal (o parecido a normal &) arterias coronarias en angiografía
Ausencia de cualquier otra enfermedad cardíaca (ej. Variante de angina, cardiomiopatía, enfermedad valvular).

*Incluyendo uno o más de los de los siguientes: (1) Depresión del segmento ST durante dolor precordial espontáneo o inducido por estrés; (2) Defectos de perfusión reversible en centellografía de estrés miocárdico; (3) anomalías del flujo sanguíneo coronario documentadas relacionadas con estrés por técnicas más avanzadas (ej. CMR, Tomografía de emisión, ultrasonido doppler); y (4) evidencia metabólica de isquemia transitoria(tomografía por emisión de positrones m, resonancia magnética, evaluación invasiva).
& irregularidades de la pared vascular o estenosis muy discreta (<20%) en vasos epicárdicos en angiografía Tabla 4

Evidencia de isquemia miocárdica

Es difícil obtener evidencia clara de isquemia miocárdica en pacientes con AMV. La distribución en parches puede darse debido a otras razones incluyendo 1) Dosis o estímulos inapropiados de estrés en la prueba. 2). Las limitaciones de las técnicas actuales para detectar grados menores de isquemia y 3) La naturaleza intermitente de la DMVC.

La evidencia metabólica de isquemia durante prueba de estrés ha sido reportada en un número de pacientes (usualmente 20-30%) incluyendo 1. Liberación de lactato y productos de peroxidación lipídica y desaturación de oxígeno a nivel de seno coronario y 2. Cambios isquémicos del metabolismo de fosfato de alta energía por espectroscopia por resonancia magnética.

Causas de DMVC

Los factores de riesgo cardiovascular (ej. Hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus, tabaquismo) son causas conocidas de DMVC y por tanto muchas contribuyen a la DMVC en al menos una buena proporción de pacientes, aunque algunos datos sugieren una pobre relación entre los factores de riesgo y la severidad de DMVC en estos pacientes.

El aumento de la actividad adrenérgica cardíaca puede jugar un rol significativo en la patogenia de los pacientes con MVA al favorecer la vasoconstricción. Otra causa potencial reportada en varios estudios incluye un aumento de la resistencia a la insulina lo cual puede facilitar la activación endotelial y disfunción, la deficiencia estrogénica en mujeres, un aumento de la actividad del intercambiador de membrana de sodio e hidrógeno, y más recientemente inflamación subclínica.

En resumen muchas causas se han descrito como causas de DMVC en AMV estable sugiriendo diferentes mecanismos que pueden ser concurrentes. Se ha observado que las anormalidades en el inervación adrenérgica es de los componentes predominantes fisiopatológicamente hablando.

Hay una evidencia creciente de que la disfunción microvascular se asocia a un incremento en la inflamación a nivel sistémico y puede preceder o coexistir con alto riesgo de aterosclerosis⁴

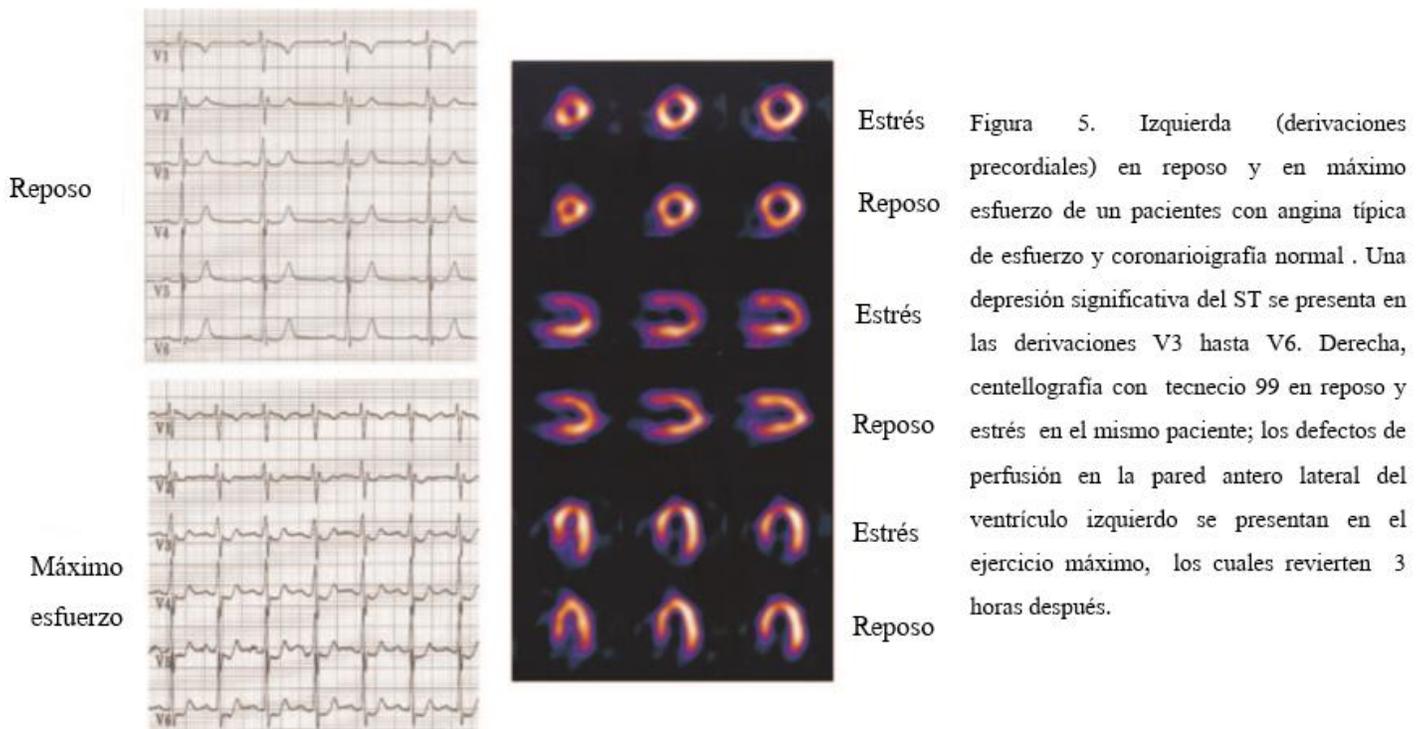
Diagnóstico

El diagnóstico requiere la exclusión de anormalidades epicárdicas por angiografía coronaria, sin embargo algunas pistas del origen microvascular de los síntomas pueden obtenerse de hallazgos clínicos y test no invasivos.

1. Evaluación Clínica

A pesar que los síntomas de angina son frecuentemente indistinguibles de aquellos con enfermedad coronaria epicárdica obstructiva, la AMV debe sospecharse cuando el dolor precordial persiste varios minutos después que el esfuerzo es interrumpido y / o muestra una respuesta lenta a la nitroglicerina.

A pesar de que el electrocardiograma y estudios de estrés por centellografía no suelen ser precisos para el diagnóstico, la inducción de angina y la depresión del ST, sin alteraciones de la contractilidad ventricular durante un estudio de estrés por ecocardiografía con dobutamina o dipiridamol son fuertemente sugestivos de síntomas de origen microvascular, así como lo es una aparición temprana de anomalías en el ECG o angina durante el ejercicio en un test de esfuerzo después de la administración de nitroglicerina sublingual (figura 5)⁵.



En algunos pacientes con angina y arterias coronarias normales debe excluirse el espasmo arterial coronario. En estos pacientes una historia de angina en reposo es usualmente presente, el ejercicio puede inducir elevación del ST y los síntomas se previenen totalmente con terapia vasodilatadora.

Es importante considerar que la angina vasoespástica y AMV pueden coexistir sugiriendo una disfunción difusa de la circulación coronaria. Esto debe sospecharse en pacientes que continúen con la típica angina de esfuerzo a pesar de tener un adecuado control con terapia vasodilatadora del espasmo arterial coronario.

2. Diagnóstico de DMC

Las pruebas para identificar DMC deben de explorar tanto la actividad vasodilatadora como la vasoconstrictora de la microcirculación coronaria. En pacientes con AMC estable los test vasodilatadores son la primera opción pero la respuesta a estímulo vasoconstrictor debe de evaluarse cuando la primera es normal o inconclusa.

La evaluación invasiva de la función microvascular es compleja y consume tiempo, las pruebas no invasivas por otra parte usualmente están libres de riesgos significativos y pueden permitir una evaluación repetida de la función microvascular bajo diferentes estímulos.

La prueba ideal de diagnóstico no invasivo debe ser fácil de realizar, reproducible, disponible, sensible, específica y de bajo costo.

El ecocardiograma doppler transtorácico puede ser usado como método inicial de rutina para identificar DMC. En estos pacientes la función vasodilatadora de la

microvasculatura se valora con el radio entre la velocidad pico del flujo coronario sanguíneo en diástole y la velocidad en reposo. Un radio < 2.0 en respuesta a adenosina (o dipiridamol) en particular, sugiere fuertemente DMC. Se ha demostrado que hay relación entre la respuesta comprometida de la FSC a adenosina en la arteria descendente anterior por ecocardiograma transtorácico con doppler y los defectos de

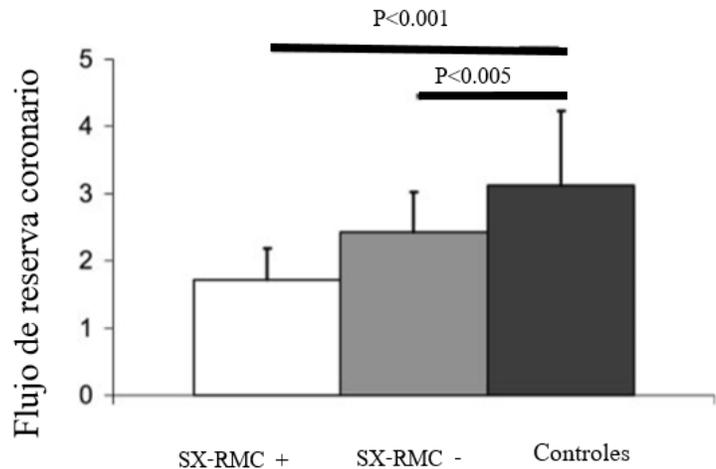


Figura 6. Velocidad de Flujo de reserva coronario (FRC) después de la administración de adenosina en la arteria descendente anterior (DA), su evaluación por ecocardiografía doppler, en 18 pacientes con síndrome X cardíaco y en 10 controles sanos. Los pacientes se dividieron en 2 subgrupos: aquellos con (Síndrome X (SX) y Resonancia magnética cardíaca positiva(RMC); $n=10$) y aquellos sin (Síndrome X y con resonancia magnética cardíaca negativa; $n=8$) defectos de perfusión regional en el territorio de la DA en la resonancia magnética durante prueba de estrés con dobutamina.

perfusión demostrados por resonancia magnética con dobutamina (Fig. 6). Una DMC leve puede que no se identifique por este método, además la DMC sólo puede observarse en la arteria descendente anterior porque otras arterias coronarias son difíciles de observar⁶.

La ecocardiografía con contraste es un método prometedor para visualizar más territorios. Las imágenes en el caso de la resonancia magnética en el caso de pruebas de estrés farmacológico con gadolinio como trazador, es probablemente el método más prometedor, parece ser confiable en detectar defectos de perfusión segmentarios o focales además de evaluar el flujo coronario de manera global o regional. Sin embargo es cara y consume tiempo para ser de uso rutinario.

Finalmente la tomografía con emisión de positrones permite la medición de un promedio del flujo coronario por gramo de tejido miocárdico y por tanto puede aplicarse para identificar DMC. En la práctica clínica es de limitada utilidad por la falta de disponibilidad y alto costo

DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA MIOCARDICA

El documentar la isquemia en pacientes con DMC puede realizarse por métodos sofisticados que no pueden ser propuestos como estudios rutinarios. La valoración de los productos de peroxidación lipídica en el seno coronario después de prueba de estrés parece ser un método sensible sin embargo los métodos invasivos no justifican su riesgo⁷.

La espectroscopia por Resonancia Magnética Cardíaca puede detectar anomalías en el metabolismo del fósforo en prueba de estrés⁸. Es una técnica cara, poca disponibilidad y solo puede explorar la pared anterior del corazón, algunas consideraciones similares se aplican a la tomografía por emisión de positrones en donde se usan radiotrazadores de isquemia para documentar la isquemia. El flujo de reserva coronario valorado usando vasodilatador por tomografía por emisión de positrones puede predecir muerte cardíaca e infarto al miocardio, aun en la ausencia de enfermedad obstructiva, independientemente del puntaje de perfusión^{9,10,11}

DESENLACE CLÍNICO

Estudios epidemiológicos en pacientes con Síndrome X ha mostrado que el pronóstico de AMV estable es excelente con incidencia de eventos cardiovasculares similares a aquellos de la población general. Sin embargo 20-30 % de los pacientes tienen un empeoramiento progresivo de los síntomas presentando ataques de angina más frecuente y de mayor duración e inducidos solo por leves esfuerzos o incluso en reposo lo cual tiene un impacto importante en la calidad de vida. El empeoramiento de los síntomas sugiere una progresión de la DMC y o el desarrollo o empeoramiento de una aumentada sensación dolorosa de estímulos cardíacos usualmente indoloros, el cual es un hallazgo frecuente anormal de pacientes con AMV estable¹².

ABORDAJE TERAPEÚTICO

El tratamiento de la AMC estable primaria es empírico debido al limitado conocimiento de sus causas. Además los resultados de los estudios terapéuticos disponibles no pueden aceptarse como concluyentes debido a diversas limitaciones incluyendo la selección de pacientes, los pequeños tamaños de muestra, el diseño inadecuado, y la falta de demostración de mejoría en pacientes con CMVD.

Los tratamientos anti isquémicos son el primer escalón de tratamiento. Los beta bloqueadores parecen ser un abordaje razonable debido a que el síntoma dominante en angina de esfuerzo, los cuales de hecho han demostrado la mejoría de los síntomas en varios estudios y usualmente son la terapia de primera elección, particularmente en pacientes con evidencia de una aumento en la actividad adrenérgica (frecuencias cardiacas levadas en reposo o durante baja carga de ejercicio).

Los antagonistas de canales de calcio y nitratos han demostrado resultados conflictivos en los estudios clínicos y son mejores de tratamiento conjunto a los betas bloqueadores en el caso de ineficiente control de los síntomas. Los antagonistas de calcio no dihidropiridínicos (o incluso los dihidropiridínicos) como sea, puede ser la terapia de primera elección en pacientes con un umbral variable de angina de esfuerzo. Pueden usarse nitratos de corta duración para tratar ataques de angina sin embargo frecuentemente son solo parcialmente efectivos¹³.

En pacientes con síntomas persistentes a pesar del óptimo manejo anti isquémico se han propuesto varias terapias alternativas. Los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina y posiblemente los antagonistas de angiotensina II podrían mejorar la función microvascular al contrarrestar los efectos vasoconstrictores y oxidantes de la angiotensina II; han mejorado síntomas y resultados de esfuerzo en pequeños estudios y pueden ser de ayuda en particular en pacientes con hipertensión p diabetes mellitus. Los alfa antagonistas puede que disminuyan la vasoconstricción

mediada por receptores alfa y pueden considerarse en pacientes de manera individualizada, aunque clínicamente no han mostrado mejoría con ellos¹⁴.

La mejoría de los síntomas anginosos al mejorar la función endotelial se ha reportado con estatinas y en mujeres con estrógenos. Estos medicamentos pueden entonces considerarse en pacientes con hipercolesterolemia y en mujeres pre menopáusicas o menopáusicas, respectivamente. En pacientes con angina refractaria a varias combinaciones de los medicamentos ya mencionados, un aumento de la sensibilidad dolorosa cardiaca es presente lo cual podría beneficiarse entonces de otro tipo de tratamiento.

Los derivados de xantinas (aminofilina, bamifilina) podrían ser de primera elección a usar para un efecto antiálgico relacionado con un bloqueo de receptor de adenosina. La adenosina es de hecho y mediador importante de dolor cardiaco y el aumento de su liberación en áreas isquémica sugiere relacionarse con un aumento de la sensación dolorosa en MVA. Los efectos beneficios de estos medicamentos pueden estar relacionados a los efectos antisquémicos relacionados con la capacidad de favorecer la redistribución del flujo sanguíneo hacia las áreas isquémicas¹⁵¹⁶.

De manera alternativa el inhibidor de dolor visceral la imipramina puede usarse para tratar la MVA refractaria a pesar de sus efectos secundarios significativos. En pacientes con MVA refractaria se prefiere la neuroestimulación eléctrica la cual ha mostrado tener efectos anti isquémicos y los que encontramos reducen de manera significativa los ataques anginosos y mejoran la calidad de vida en este grupo de pacientes¹⁷.

MVA PRIMARIA INESTABLE

Definición

La MVA primaria inestable puede definirse como nueva o como angina con un patrón progresivo, usualmente caracterizada por ataques prolongados y recurrentes episodios en reposo o con esfuerzos leves, causados por anomalías en la microcirculación coronaria. La MVA inestable debe considerarse en pacientes que se presentan con típico dolor precordial suficiente para sugerir un síndrome coronario agudo sin elevación del ST pero en quienes se demuestran arterias coronarias normales¹⁸.

La proporción de pacientes en quienes la presentación clínica de un SCASEST puede ser atribuible a CMVD es desconocida. En estudios clínicos de SCASEST pacientes con anatomía coronaria normal representa < 5% de los pacientes pero las causas de angina en estos pacientes es heterogénea documentando CMVD en un número de pacientes^{19,20}.

Mecanismos fisiopatológicos

Como ya se ha mencionado los mecanismos no se han dilucidado de manera satisfactoria. De cualquier manera puede que envuelvan una trombosis transitoria, espasmo epicárdico y CMVD. El rol de CMVD en particular no se ha investigado sistemáticamente.

Un aumento en la vasoconstricción microvascular y una respuesta a estímulos vasoconstrictores parecen estar presentes. Se considera la patogenia de CMVD es mayormente heterogénea.

Diagnóstico

En pacientes con MVA inestable, la evidencia de un origen isquémico de los síntomas se sugiere por la detección de anomalías en el EKG (depresión del ST, ondas T negativas) que revierten a la normalidad, Algunos de estos pacientes pueden mostrar una leve elevación de marcadores séricos de daño miocárdico, particularmente troponinas.

El diagnóstico de MVA inestable requiere evidencia de CMVD, la exclusión de espasmo coronario y una trombosis transitoria como causa de la angina. Los pacientes con espasmo

epicárdico pueden identificarse cuando su presentación es típica (angina en reposo asociada a elevación transitoria del ST) o cuando test de provocación de espasmo son positivos.

La valoración de CMVD en estos pacientes debe de envolver estímulos vasoconstrictores (acetilcolina, ergonovina) y por tanto deben de realizarse durante angiografía coronaria debido a que una constricción significativa no puede identificarse durante test no invasivos. La inducción de angina típica y cambios en ST, T, en la ausencia de vasoconstricción significativa epicárdica será diagnóstica de MVA.

Aun en pacientes con flujo coronario lento, CMVD debe de confirmarse a través de la documentación del flujo coronario o por anomalías de perfusión en reposo y o bajo test con provocación de vasoconstrictores, La función coronaria vasodilatadora por otra parte puede valorarse de manera no invasiva, como se describió para la MVA estable.

Múltiples estudios han demostrado que la angiotomografía coronaria es un método seguro para la detección de enfermedad arterial coronaria obstructiva con alta sensibilidad y valor predictivo negativo comparado con la angiografía ^{21, 22,23, 24, 25, 26}.

La severidad de los defectos de perfusión se han estudiado usando tomografía de perfusión con puntajes de severidad ²⁷ comparados con estudios de medicina nuclear demostrando encontrar defectos de perfusión comparativos ²⁸, figura 7.²⁹

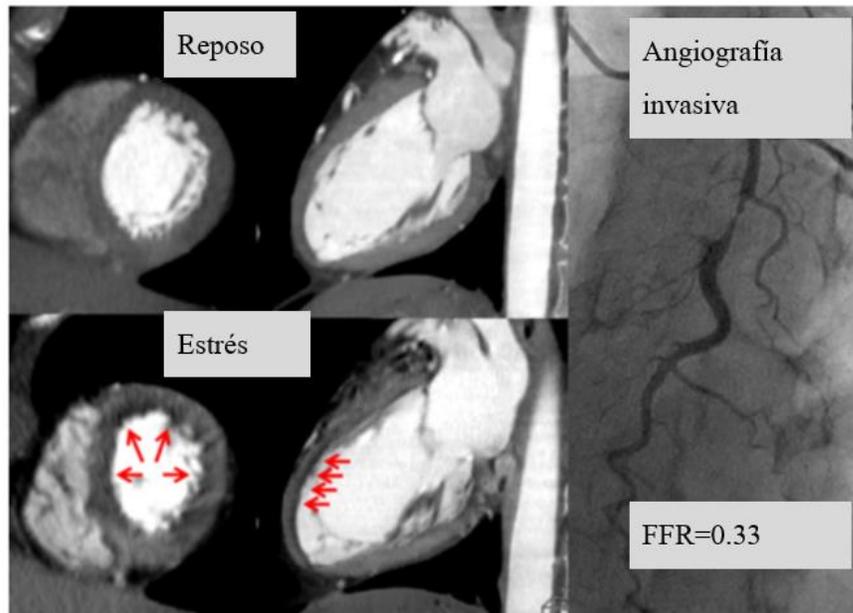


Figura 7. Ejemplo de defecto de perfusión con tomografía: Paciente femenino de 55 años de edad con dolor precordial . La tomografía con protocolo de estrés demostró en el eje axial y sagital, isquemia no transmural reversible en las paredes medias anterior distal , anteroseptal, y antero lateral (flechas rojas) que no estuvieron presente en el reposo. En la angiografía invasiva hubo una estenosis severa en la descendente anterior en segmento medio, con un FFR de 0.33 en los vasos distales.

Pronóstico Clínico

El pronóstico clínico de pacientes con MVA inestable es bien conocido. Recientemente, los datos de estudios clínicos sugieren que los pacientes con SCASEST con arterias coronarias normales puede que tengan un peor pronóstico de lo que se pensaba antes, con un índice al año de muerte o infarto de 1.2% y una recurrencia de angina inestable de 8.4%. Sin embargo en estos estudios la patogenia los mecanismos de ACS en cada individuo permanece no explorada, por lo cual no es claro en pacientes con CMVD a diferencia de aquellos con espasmo epicárdica o trombosis³⁰.

Abordaje terapéutico

En pacientes con flujo lento coronario con angina inestable los bloqueadores de canales de calcio de canales T mibefradil mejoró CMVD y los síntomas anginosos, sugiriendo que los antagonistas de calcio y otros vasodilatadores pueden ser beneficiosos y de primera elección en estos pacientes. In embargo el uso de nitroglicerina intravenosa intracoronaria no tuvo influencia en el flujo coronario lento en un estudio, sugiriendo que los nitratos pueden tener un efecto limitado en la vasoconstricción microvascular en estos pacientes.

CMVD PRIMARIA CON ELEVACIÓN DEL ST

A pesar de que CMVD que causa MVA primaria usualmente envuelve áreas limitadas del miocardio causando leve evidencia de isquemia, usualmente si alteraciones de movilidad detectable, en algunos casos una intensa constricción o espasmo de las pequeñas arterias coronarias pueden causar isquemia miocárdica severa la cual puede resultar en disfunción ventricular detectable.

“Angina Variante “Microvascular

Mohri et al, en pacientes japoneses con ataques de angina en reposo (y algunas veces con esfuerzo) reportaron una elevación transitoria del ST, espontáneamente o con angina provocada en presencia de arterias epicárdicas normales. Acetilcolina intracoronaria en estos pacientes reproducían la angina y cambios en el ST en ausencia de espasmo epicárdico. En estos pacientes el inhibidor de Rho-kinasa fasudil prevenía el espasmo microvascular indicado, sugiriendo que aun aumento en la actividad de rho-kinasa lleva a un aumento del influjo celular de calcio y puede estar envuelta como mecanismo. Fasudil por tanto debe de usarse si está disponible para tratar esta condición, con antagonistas de canales de calcio como alternativa posible³¹.

Cardiomiopatía de estrés

También referida como Takotsubo es usualmente detonada por un repentino e intenso estrés emocional o físico: las pacientes tienden a ser mujeres postmenopáusicas (> 80% a 90%) y usualmente se presentan con síntomas sugerentes de SCA incluyendo tipo dolor precordial con elevación del ST y ondas Q n el EKG. En algunos casos la presentación puede ser dramática con falla cardiaca aguda o choque cardiogénico. LA angiografía muestra arterias coronarias normales con función ventricular deprimida usualmente acinesia apical y medio ventricular con contractibilidad preservada en los segmentos basales. A pesar de esta presentación clínica solo hay una ligera elevación de Troponinas y CK.MB es casi indetectable, con los síntomas mejorando en unos cuantos días y las anomalías hemodinámicas y EKG en 1-3 meses³².

La patogenia de esta entidad no se conoce bien: Trombosis coronaria, espasmo multivascular epicárdico y miocarditis se han sugerido pero parecen poco probables en la mayoría de los casos. Se ha sugerido también una mediación adrenérgica debido a su relación en cuanto a aparición a periodos de estrés. Una activación excesiva del sistema adrenérgico no solo causa daño celular sino que también induce vasoconstricción coronaria, el rol exacto de la CMVD en la cardiomiopatía por estrés no está muy claro sin embargo se sugiere que una vasoconstricción microvascular puede contribuir de manera significativa a este síndrome.

Valoración de la perfusión coronaria por Tomografía

Las imágenes de perfusión coronaria se han evaluado en numerosos estudios en humanos a la fecha. Los rangos de sensibilidad van del 79 al 97% y la especificidad del 72 al 98% dependiendo del tipo de escaneo, las referencias estándar, la población estudiada^{33,34,35}.
^{36,37,38}

La tomografía con doble fuente con dos tubos de rayos X y sus correspondientes paneles detectores presentan la ventajas de realizar adquisiciones de alto pinch y baja dosis de radiación³⁹ Rocha-Filho et al publicaron que la adición de las imágenes de perfusión miocárdica incrementa la precisión diagnóstica en el estudio de Tomografía coronaria lo que ofrece la evaluación simultanea de la anatomía y la perfusión en un solo examen⁴⁰.

La obtención de análisis de la anatomía coronaria, la repercusión funcional de las lesiones y la necrosis viabilidad miocárdica combinados en una única prueba podría ser el deseado “one-stop shop” de las exploraciones complementarias de enfermedad coronaria⁴¹.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Desde el establecimiento de los criterios diagnósticos hasta los métodos para definir DMC, se inicia con problemas, debido a que se ha utilizado éste concepto como “el basurero” de diversos diagnósticos. Tradicionalmente fue considerada de curso clínico benigno, sin embargo en estudios recientes esto podría ser un concepto erróneo. Esta entidad ha sido por tanto poco estudiada, se conoce la relación con algunos factores de riesgo, sin embargo es probable que sea más de un mecanismo fisiopatológicos el responsable. Y por tanto no se tiene un tratamiento establecido o uniforme, además de no conocer el impacto a largo plazo, o desconocer el riesgo cardiovascular que implica. En este estudio realizamos un análisis del riesgo cardiovascular pre-prueba de estas pacientes en relación a analizar el posible efecto o pronostico a largo plazo en cuanto a comorbilidades y factores de riesgo de presentar muerte por causas cardiovasculares.

Consideramos que al haber daño aunque sea mínimo las pacientes deben de presentar una mayor mortalidad que la población general.

JUSTIFICACIÓN

El dolor precordial en ausencia de enfermedad coronaria significativa es particularmente más común en mujeres, lo cual ha llevado a diversos estudios como el ya mencionado WISE (Evaluación de isquemia en mujeres) que ha reportado que hasta la mitad de las pacientes que son sometidas a coronariografía resultan con arterias epicardicas normales o sin lesiones significativas. Lo cual lleva a considerar los métodos de evaluación para excluir enfermedad coronaria sin pasar por alto el diagnóstico de enfermedad microvascular, de manera que tengamos un método reproducible, no invasivo y seguro en donde se ha observado a la tomografía coronaria como una opción.

HIPÓTESIS

Se propone a este método diagnóstico como una herramienta de evaluación integral y única.

OBJETIVO PRIMARIO

Proponer de acuerdo a la obtención de certeza diagnóstica a la angiotomografía con perfusión al ser un método sensible y específico para el diagnóstico de enfermedad microvascular como una herramienta de evaluación segura para el diagnóstico de enfermedad microvascular.

OBJETIVO SECUNDARIO

Analizar si existe un impacto en el pronóstico de mortalidad cardiovascular a 10 años de acuerdo a los factores de riesgo identificados

METODOLOGÍA: Desenlaces y variables

a. Tipo y diseño de estudio

Cohorte, retrospectivo, observacional y comparativo con grupo control

b. Población y tamaño de la muestra

- Todas las pacientes del género femeninos de 20 a 90 años a quienes se les realizó tomografía axial computarizada con protocolo de perfusión que presentaban un puntaje de calcio menor a 400 con sospecha de enfermedad microvascular del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" de 1 de enero del 2011 al 31 de Julio del 2014.

c. Criterios de inclusión

- Pacientes a los que se le solicitó tomografía axial computarizada con protocolo de perfusión por los siguientes:
 - Con o sin Dolor precordial
 - Puntaje de calcio menor a 400
 - Anatomía coronaria sin lesiones significativas
 - Electrocardiograma
 - Defectos de perfusión microvascular
- Edad: de 20 a 90 años
- Género : Femenino

d. Criterios de exclusión

- Pacientes que no cumplieron con los criterios de inclusión

e. Criterios de eliminación

- Pacientes que no contaron con expediente clínico completo

f. Variables

I. Dependientes

a. Puntaje de Calcio

i. Cuantitativa continua: Es un puntaje que valora la cantidad de calcio coronario que con un valor menor de 400 es un buen predictor por tomografía de aterosclerosis coronaria.

ii. Defecto de perfusión

1. Cualitativa, dicotómica: Valorada por tomografía con infusión de adenosina produciendo un efecto vasodilatador evidenciando así la disminución de la reserva de flujo sanguíneo coronario.

iii. Fracción de eyección ventricular (FEV1%):

1. Cuantitativa continua: Valora la contractilidad del ventrículo izquierdo. Valor normal > 55%.

II. Independientes

a. Edad

i. Numérica, discreta, cuantitativa, años vividos

b. Sexo.

i. Cualitativa, dicotómica: género del paciente.

c. Síntomas.

i. Cualitativa, nominal: Dolor precordial o equivalentes anginosos.

- d. Posmenopáusica
 - i. Continua, numérica, discreta, cuantitativa: mayores de 48 años.
- e. Índice de masa corporal
 - i. Cuantitativa, continua, numérica: clasifica el estado ponderal de la persona, y se calcula a partir de la fórmula: peso (kg)/talla (m²).
- f. Presión arterial sistólica
 - i. Valor máximo de la tensión arterial en sístole. Se refiere al efecto de presión que ejerce la sangre eyectada del corazón sobre la pared de los vasos
- g. Presión Arterial diastólica
 - i. Cuantitativa, continua y numérica: valor mínimo de la tensión arterial cuando el corazón está en diástole. Depende fundamentalmente de la resistencia vascular periférica. Se refiere al efecto de distensibilidad de la pared de las arterias, es decir el efecto de presión que ejerce la sangre sobre la pared del vaso.
- h. Antecedentes familiares de enfermedades cardiovascular:
 - i. Cualitativa, dicotómica.
- i. Tabaquismo:
 - i. Cualitativa, dicotómica.
- j. Antecedentes personales patológicos :
 - i. Cualitativa, nominal, dicotómica: Hipertensión arterial, dislipidemia, depresión, ansiedad, alteraciones tiroideas, osteoporosis, ooforectomía, colecistitis, remplazo hormonal.
- k. Valores de laboratorio :
 - i. Cuantitativa, continua y numérica: Colesterol total, Lipoproteínas de alta densidad (HDL), lipoproteínas de

baja densidad (LDL), triglicéridos (TG), Hemoglobina glucosilada, creatinina sérica.

l. Electrocardiograma

i. Cualitativa, dicotómica.

m. Puntajes de riesgo de mortalidad cardiovascular aterosclerótica a 10 años (ASCV, SCORE).

i. Cuantitativas, continuas, numérica :

1. SCORE (puntaje de alto riesgo europeo): evalúa el riesgo de mortalidad por causas cardiovascular. Rango de > 1% a 15% de bajo a alto riesgo respectivamente.

2. ASCV (riesgo cardiovascular de enfermedad aterosclerótica): Puntaje para evaluar el riesgo cardiovascular en 10 años.

ii. Uso de medicamentos (antihipertensivos, hipolipemiantes, esteroides antiagregantes plaquetarios) :

1. Cualitativa, dicotómica.

Se realizó una revisión de los expedientes de pacientes a los cuales se les solicitó tomografía de perfusión coronarias por diversas indicaciones en pacientes si cambios electrocardiográficos específicos con puntaje de calcio menor a 400 desde el 1 de enero del 2011 hasta del 31 de julio del 2014.

Se recolectaron los datos de laboratorio, antecedentes heredofamiliares, patológicos, se calcularon los puntajes de riesgo cardiovascular por enfermedad aterosclerótica.

No se requirió la solicitud de firma de consentimiento informado, ya que el estudio fue observacional de eventos ya suscitados, sin riesgo para la población estudiada.

Plan estadístico

Se evaluó la normalidad de las variables numéricas, pero debido al limitado tamaño de muestra, se optó por una prueba no paramétrica (U de Mann-Whitney).

Asimismo, se construyó un modelo de regresión lineal para ajustar para posibles variables confundidoras.

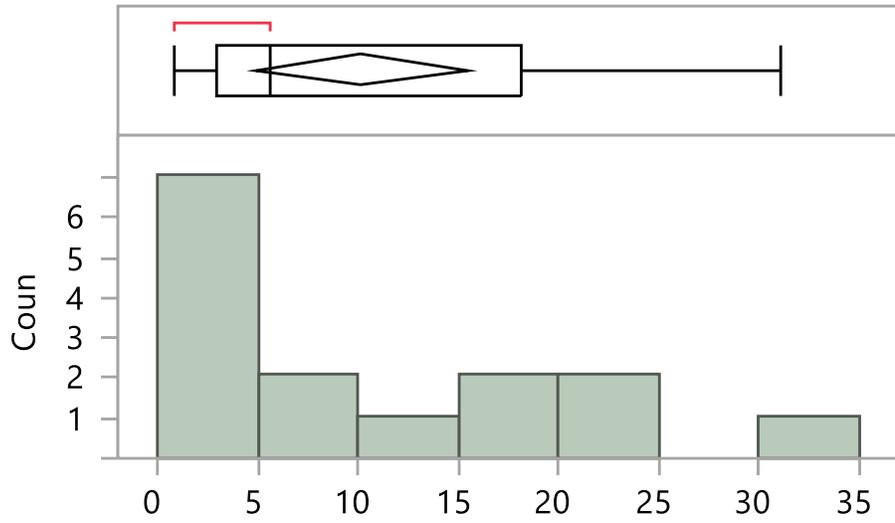
Gráficas

Se utilizaron histogramas, gráficas de barras, y mosaicos de frecuencia dependiendo de la naturaleza de las variables.

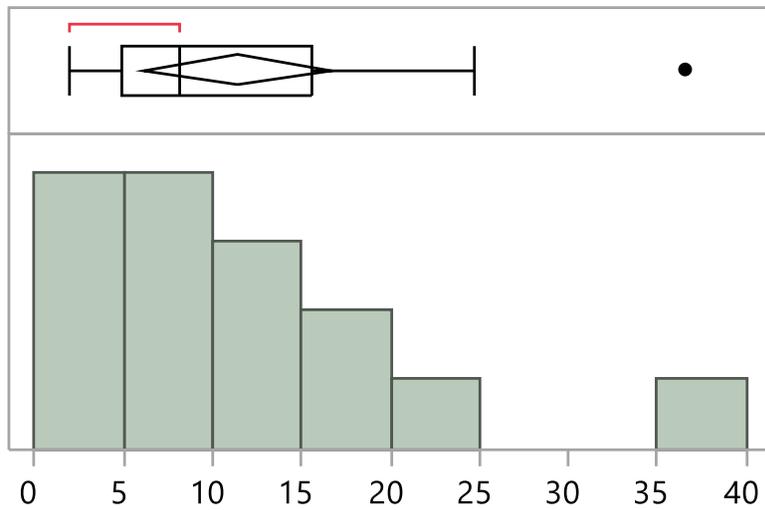
Tabla 1. Características de base de la población

Características de base	Prueba positiva (N= 23)	Prueba negativa (N= 18)
Edad (años) - Media ± Desviación estándar	60 ± 13	62 ± 10
Índice de masa corporal (kg/m ²) - X ± D.E.	28 ± 6	27 ± 7
Frecuencia cardíaca - Media ± Desviación estándar	65 ± 11	72 ± 7
FEV1 (%) - Media de las proporciones	61 ± 9	60 ± 6
Score de calcio - Mediana	0	0
Antecedente de colelitiasis - n(%)	4 (.18)	5 (.29)
Falla cardíaca - n (%)	0	1 (.06)
EVC - n (%)	0	3 (.18)
Historia familiar de CAD - n (%)	13 (.59)	11 (.73)
Tabaquismo - n (%)	8 (.35)	6 (.37)
Diabetes Mellitus - n (%)	9 (.39)	6 (.33)
Salpingooforectomía - n (%)	9 (.40)	3 (.18)
Depresión/ansiedad - n (%)	10 (.47)	7 (.41)
Hipertensión arterial - n (%)	15 (.65)	15 (.83)
Osteoporosis - n (%)	7 (.32)	4 (.23)
Dislipidemia - n (%)	14 (.64)	12 (.66)
Alteraciones tiroideas - n (%)	8 (.35)	10 (.59)
Reemplazo hormonal - n (%)	1 (.04)	2 (.12)
Uso de antihipertensivos - n (%)	18 (.78)	15 (.83)
Uso de hipolipemiantes - n (%)	11 (.50)	10 (.55)
Uso de antiagregantes plaquetarios - n (%)	14 (.64)	9 (.53)
Uso de esteroides - n (%)	5 (.22)	2 (.12)
Colesterol total - X ± D.E.	169 ± 45	209 ± 40
HDL - X ± D.E.	48 ± 20	55 ± 13
LDL - X ± D.E.	93 ± 33	120 ± 28
Triglicéridos - X ± D.E.	138 ± 52	140 ± 61
Creatinina - Mediana	0.84	0.75

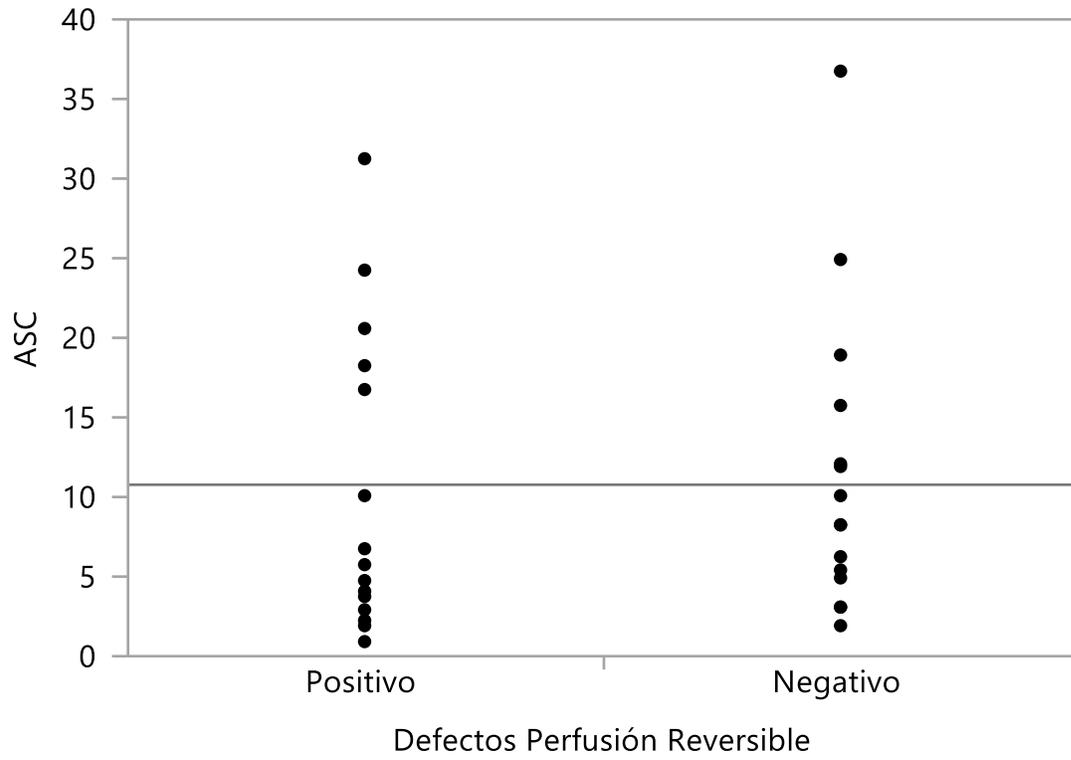
Distribución del ASCV en pacientes con defectos de la perfusión (Mediana 5.6)



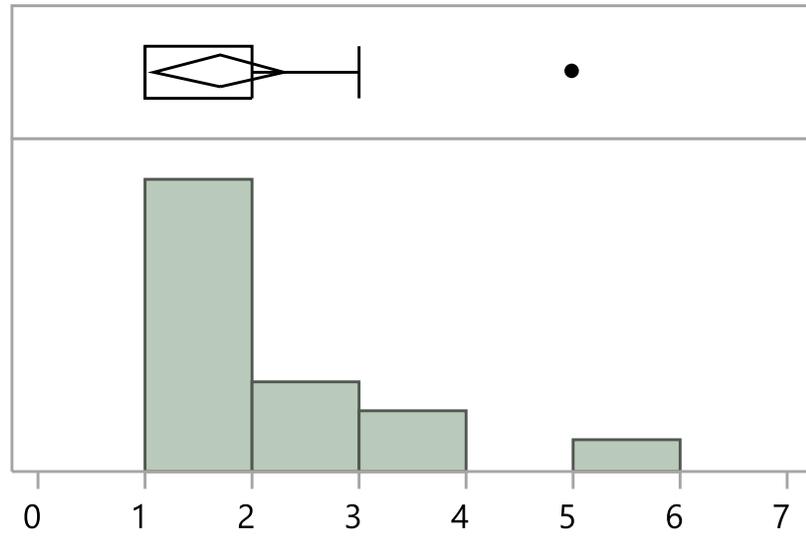
Distribución del ASCV en pacientes sin evidencia de defectos de la perfusión (Mediana 8.2)



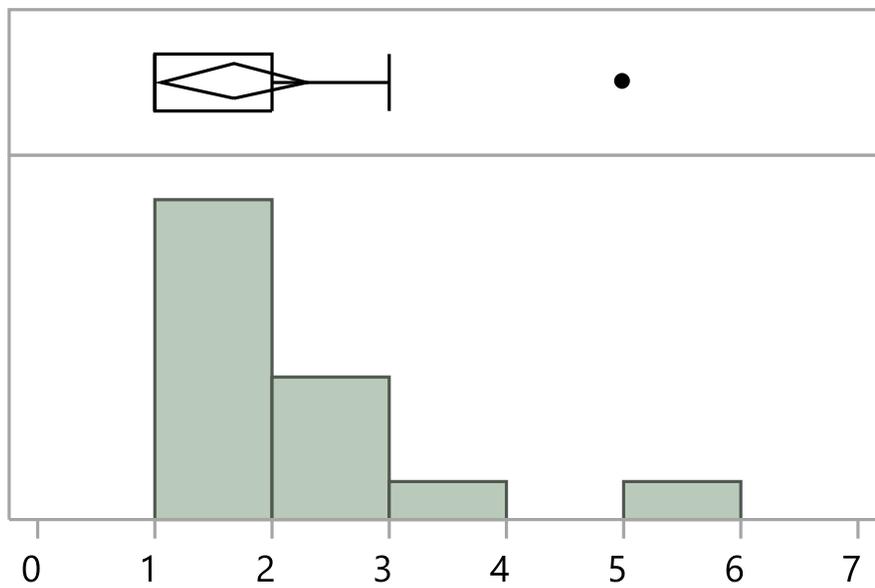
Análisis bivariado de ASCV y Defectos Perfusión Reversible



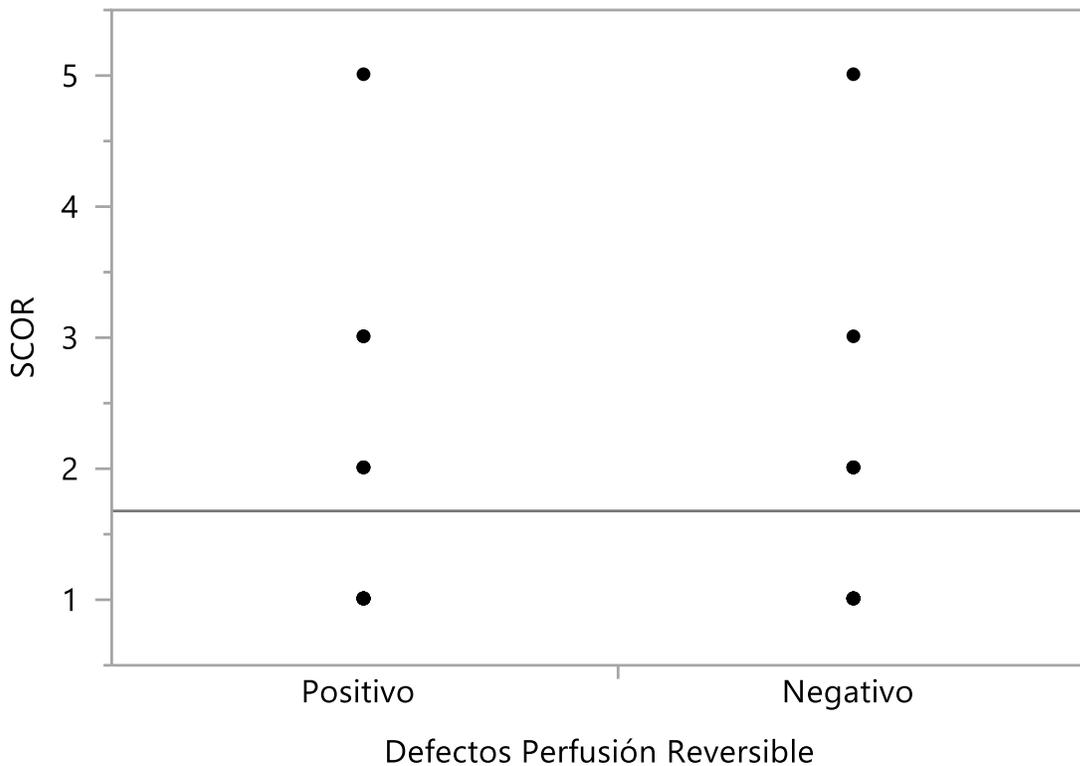
Distribución de Score (europeo) en pacientes con defectos Perfusión Reversible (mediana de 1)



Distribución de Score en pacientes sin evidencia de defectos Perfusión (mediana de 1)



Oneway Analysis of SCORE by Defectos Perfusión Reversible



RESULTADOS:

Fueron incluidos un total de 41 pacientes; 23 con un estudio positivo para angiotomografía con perfusión y 18 con resultados negativos (Ver Tabla 1).

La edad media en pacientes con estudio positivo para defectos de la microvasculatura fue 60 ± 13 años, y la media de edad en pacientes con resultados negativos fue de 62 ± 10 , siendo muy similares. Dentro del grupo de estudio de interés: La media del índice de masa corporal

fue 28 ± 6 demostrando que la mayoría padecían de sobrepeso. La medición de la frecuencia cardiaca tuvo una media de 65 ± 11 . La FEVI fue 61 ± 9 % lo que se encuentra en parámetros de normalidad. El score de calcio la media fue de 0. Ninguna de las pacientes presentó insuficiencia cardiaca, la media de EVC fue de 0, la historia familiar de antecedentes cardiovasculares estaba presente en la mitad de la población con resultados positivos al estar en 13 pacientes con defectos de perfusión positivos. El tabaquismo estuvo presente en el 35%, la diabetes mellitus en el 39%, salpingooforectomía en el 40%, trastornos de depresión o ansiedad en el 47%, Hipertensión arterial en el 65%, osteoporosis en el 32%, dislipidemia en el 64%, alteraciones tiroideas en el 35%, el remplazo hormonal no fue un porcentaje significativo 0.4%, el uso de antihipertensivos en el 78%, uso de hipolipemientes en el 50%, uso de antiagregantes plaquetarios en 64%, uso de esteroides en el 22%. La media de colesterol total fue de 169 ± 45 , HDL 48 ± 20 , LDL 93 ± 33 , TG 138 ± 52 , la mediana de creatinina 0.84.

El análisis bivariado mostró que no hubo una diferencia significativa en el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años entre los pacientes que resultaron positivos a la angiotomografía con perfusión y los que obtuvieron una prueba negativa de acuerdo al puntaje americano ($p=0.48$) y al europeo ($p=0.98$).

El modelo de regresión lineal corroboró estos resultados para el puntaje americano ($p= 0.36$) y para el europeo ($p= 0.48$) al ajustar para edad, historia de diabetes mellitus, índice de masa corporal, e historia de tabaquismo.

No se encontró ninguna constante electrocardiográfica sugerente de enfermedad microvascular sin embargo pudimos identificar alteraciones en la perfusión a nivel microvascular con el uso la tomografía coronaria con protocolo de perfusión.

DISCUSIÓN:

En el presente estudio, no se encontró evidencia de que el tener defectos de la perfusión evidenciados angiotomografía aumenta el riesgo de muerte cardiovascular a 10 años, sin embargo, es necesario realizar estudios prospectivos más concluyentes. Sin embargo se observó que la tomografía de perfusión coronaria fue de utilidad para el diagnóstico de enfermedad microvascular.

Es importante destacar que el presente estudio tuvo diversas limitantes, como su temporalidad al ser un estudio retrospectivo, y el tamaño de muestra relativamente pequeño.

CONCLUSIONES

En este estudio se realizó el análisis de pacientes en las que se sospechaba enfermedad coronaria microvascular, para lo cual intencionadamente se solicitó tomografía con perfusión coronaria para descartar la misma, excluyendo así enfermedad arterial epicárdica significativa. Se utilizó la tomografía con protocolo de perfusión pudiendo descartar enfermedad coronaria significativa debido a su alto valor predictivo negativo con una adecuada valoración anatomofuncional además de realizar el diagnóstico de enfermedad microvascular por los defectos de perfusión, lo cuales sin la sospecha clínica de esta entidad probablemente hubiera sido descartado enfermedad isquémica al no encontrar alteraciones

en la movilidad , por lo cual se pudo dar un diagnóstico certero sin uso de métodos invasivos y con una adecuada valoración de la anatomía coronaria . Consideramos que la tomografía coronaria con protocolo de perfusión pueden ser un método viable y único para descartar tanto enfermedad epicárdica como microvascular. Consideramos se necesita una mayor muestra y seguimiento temporal para poder revisar una adecuada correlación con eventos cardiovasculares.

Nos se observó un peor pronóstico en cuanto a riesgo cardiovascular a 10 años valorado por dos distintas escalas.

BIBLIOGRAFIA

¹ Gaetano AL, Crea F Primary Coronary Microvascular Dysfunction: Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management, *Circulation* 2010;121:2317-2325

² Kaski J, Pérez R. Angina microvascular y síndrome X, *Rev Esp Cardiol* 2002;55(1):10-16

³ Keisuke O, et al. Microvascular Coronary Artery Spasm Presents Distinctive Clinical Features With Endothelial Dysfunction as Nonobstructive Coronary Artery Disease, *J Am Heart Assoc.* 2012;1:e002485.

⁴ Recio-Mayoral A, Mason JC, Kaski JC, Rubens MB, Harari OA, Camici PG. Chronic inflammation and coronary microvascular dysfunction in patients without risk factors for coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:1837-43

⁵ Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. *Circulation.* 1994;90: 2695-2700

⁶ Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, Infusino F, Mariani L, Centola A, Crea F. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:466-472.

⁷ Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, Crea F, Giardina B, Maseri A. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol.* 2000; 279:H2627-H2633

⁸ Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CNB, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichel N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 2000;342:829-835.

⁹ Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:740-8.

¹⁰ Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Improved cardiac risk assessment with noninvasive measures of coronary flow reserve. *Circulation* 2011;124: 2215-24.

¹¹ Fukushima K, Javadi MS, Higuchi T, et al. Prediction of short-term cardiovascular events using quantification of global myocardial flow reserve in patients referred for clinical ⁸²Rb PET perfusion imaging. *J Nucl Med* 2011; 52:726-32

-
- ¹² Lanza GA. Cardiac syndrome X: a critical overview and future perspectives. *Heart*. 2007;93:159–166.
- ¹³ Kaski JC, Rosano GMC, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:807–814
- ¹⁴ Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 1998;82: 1352–135
- ¹⁵ Botker HE, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression, and insulin sensitivity in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 1998;82: 1352–1356
- ¹⁶ Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol*. 1991;17:499–506
- ¹⁷ Cannon RO, Quyyumi AA, Mincemoyer R, Stine AM, Gracely RH, Smith WB, Geraci MF, Black BC, Uhde TW, Waclawiw MVA, Maher K, Benjamin SB. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 1994;330:1411–1417
- ¹⁸ Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med*. 2006;166:1391–1395
- ¹⁹ Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Petch MC, Schofield PM. Clinical presentation and functional prognosis in syndrome X. *Br Heart J*. 1993;70:346–351
- ²⁰ Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon: a new coronary microvascular disorder. *Cardiology*. 2002;97: 197–202
- ²¹ Taylor AJ, Cerqueira M, Hodgson JM, Mark D, Min J, O’Gara P, Rubin GD, Kramer CM, Berman D, Brown A, Chaudhry FA, Cury RC, Desai MY, Einstein AJ, Gomes AS, Harrington R, Hoffmann U, Khare R, Lesser J, McGann C, Rosenberg A, Schwartz R, Shelton M, Smetana GW, Smith SC Jr.: ACCF/SCCT/ACR/AHA/ASE/ASNC/NASCI/SCAI/SCMR 2010 appropriate use criteria for cardiac computed tomography: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the American Society of Nuclear Cardiology, the North American Society for Cardiovascular Imaging, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:1864–94. 2.
- ²² Budoff MJ, Dowe D, Jollis JG, Gitter M, Sutherland J, Halamert E, Scherer M, Bellinger R, Martin A, Benton R, Delago A, Min JK: Diagnostic performance of 64-multidetector row coronary computed tomographic angiography for evaluation of coronary artery stenosis in individuals without known coronary artery disease: results from the prospective multicenter ACCURACY (Assessment by Coronary Computed Tomographic Angiography of Individuals Undergoing Invasive Coronary Angiography) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52: 1724–32.
- ²³ Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, Arbab-Zadeh A, Niinuma H, Gottlieb I, Paul N, Clouse ME, Shapiro EP, Hoe J, Lardo AC, Bush DE, de Roos A, Cox C, Brinker J, Lima JA: Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med*. 2008;359:2324–36.
- ²⁴ Vanhoenacker PK, Heijenbroek-Kal MH, Van Heste R, Decramer I, Van Hoe LR, Wijns W, Hunink MG: Diagnostic performance of multidetector CT angiography for assessment of coronary artery disease: meta-analysis. *Radiology*. 2007;244:419–28.
- ²⁵ Nasis A, Leung MC, Antonis PR, Cameron JD, Lehman SJ, Hope SA, Crossett MP, Troupis JM, Meredith IT, Seneviratne SK: Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography with 320-detector row computed tomography. *Am J Cardiol*. 2010;106:1429–35.
- ²⁶ Hamon M, Biondi-Zoccai GG, Malagutti P, Agostoni P, Morello R, Valgimigli M: Diagnostic performance of multislice spiral computed tomography of coronary arteries as compared with conventional invasive coronary angiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:1896–910
- ²⁷ Okada DR, Ghoshhajra BB, Blankstein R, Rocha-Filho JA, Shturman LD, Rogers IS, Bezerra HG, Sarwar A, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC: Direct comparison of rest and adenosine stress myocardial perfusion CT with rest and stress SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:27–37.
- ²⁸ Tamarappoo BK, Dey D, Nakazato R, Shmilovich H, Smith T, Cheng VY, Thomson LE, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Slomka PJ, Berman DS: Comparison of the extent and severity of myocardial perfusion defects measured by CT coronary angiography and SPECT myocardial perfusion imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2010;3:1010–9.
- ²⁹ Ko B, Cameron J, Meredith IT, Leung M, Hope SA, Antonis PA, Lehman SJ, Nasis A, Crossett M, Troupis J, DeFrance T, Seneviratne SK: Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered

for revascularisation: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2011. In press Ko B, Cameron J, Meredith IT, Leung M, Hope SA, Antonis PA, Lehman SJ, Nasis A, Crossett M, Troupis J, DeFrance T, Seneviratne SK: Computed tomography stress myocardial perfusion imaging in patients considered for revascularisation: a comparison with fractional flow reserve. *Eur Heart J*. 2011. In press

³⁰ Fabian E, Varga A, Picano E, Vajo Z, Ronaszeki A, Csanady M. Effect of simvastatin on endothelial function in cardiac syndrome X patients. *Am J Cardiol*. 2004;94:652–655

³¹ Mohri M, Koyanagi M, Egashira K, Tagawa H, Ichiki T, Shimokawa H, Takeshita A. Angina pectoris caused by coronary microvascular spasm. *Lancet*. 1998;351:1165–1169

³² Bybee KA, Prasad A. Stress-related cardiomyopathy syndromes. *Circulation*. 2008;118:397–409.

³³ . George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA: Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:174–82.

³⁴ . George RT, Arbab-Zadeh A, Miller JM, Kitagawa K, Chang HJ, Bluemke DA, Becker L, Yousuf O, Texter J, Lardo AC, Lima JA: Adenosine stress 64- and 256-row detector computed tomography angiography and perfusion imaging: a pilot study evaluating the transmural extent of perfusion abnormalities to predict atherosclerosis causing myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2009;2:174–82.

³⁵ . Kurata A, Mochizuki T, Koyama Y, Haraikawa T, Suzuki J, Shigematsu Y, Higaki J: Myocardial perfusion imaging using adenosine triphosphate stress multi-slice spiral computed tomography: alternative to stress myocardial perfusion scintigraphy. *Circ J*. 2005;69:550–7

³⁶ . Cury RC, Magalhaes TA, Borges AC, Shiozaki AA, Lemos PA, Junior JS, Meneghetti JC, Rochitte CE: Dipyridamole stress and rest myocardial perfusion by 64-detector row computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2010;106: 310–5.

³⁷ . Okada DR, Ghoshhajra BB, Blankstein R, Rocha-Filho JA, Shturman LD, Rogers IS, Bezerra HG, Sarwar A, Gewirtz H, Hoffmann U, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC: Direct comparison of rest and adenosine stress myocardial perfusion CT with rest and stress SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2010;17:27–37.

³⁸ . Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS, Ghoshhajra B, Hoffmann U, Feuchtner G, Mamuya WS, Brady TJ, Cury RC: Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*. 2010;254:410–9.

³⁹ Leschka S, Stolzmann P, Desbiolles L, Baumüller S, Goetti R, Schertler T, et al. Diagnostic accuracy of high-pitch dual-source CT for the assessment of coronary stenoses: first experience. *Eur Radiol*. 2009;19:2896–903

⁴⁰ Rocha-Filho JA, Blankstein R, Shturman LD, Bezerra HG, Okada DR, Rogers IS, et al. Incremental value of adenosine-induced stress myocardial perfusion imaging with dual-source CT at cardiac CT angiography. *Radiology*. 2010;254:410–9

⁴¹ Carlos Delgado, María Vázquez, Roque Oca, Manuel Vilar, Carmen Trinidad, Marcelo Sanmartín, Evaluación de la isquemia miocárdica con tomografía computarizada de doble fuente: comparación con la resonancia magnética *Revista Española de Cardiología*, Volume 66, Issue 11, Pages 864-870