



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**ENFERMEDAD DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA  
EN EL HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO EN EL PERIODO  
COMPRENDIDO DEL 2009 AL 2018**

**PRESENTA**

**DR. MIGUEL ÁNGEL CHAGOYA TRIANA**

**TESIS DE POSGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE**

**ESPECIALISTA EN  
CARDIOLOGÍA**

**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA  
ASESOR DE TESIS**

**DR. ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA  
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA**

**CIUDAD DE MÉXICO JULIO DE 2019**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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**

TITULAR DE ENSEÑANZA  
**DR. JAIME MELLADO ABREGO**

PROFESOR TITULAR DE CURSO DE CARDIOLOGIA  
**DR. ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA**

ASESOR DE TESIS  
**DR. LEOBARDO VALLE MOLINA**

CARDIÓLOGO CLÍNICO, IMAGEN CARDIOVASCULAR. HJM.  
**DRA. LETICIA CASTELLANOS CAINAS**

NUMERO DE REGISTRO DE TESIS  
**HJM 0610/19-R**

## **AGRADECIMIENTOS**

Este trabajo es Resultado de la dedicación y esfuerzo que mis padres sembraron en mi desde mi infancia con sus enseñanzas y dedicación la cual el día de hoy culmina con un trabajo de subespecialidad y que además no hubiera sido posible de no haber colaborado directa o indirectamente las siguientes personas.

Primero y antes que nada, doy gracias a Dios, porque es el único que ha permanecido a mi lado en todo momento por darme fuerzas para mantenerme de pie y seguir avanzando cuando todo parecía imposible.

*A mi Miguel Ángel Chagoya Pérez* por ser mi ejemplo y modelo a seguir con su dedicación, esfuerzo empeño a su trabajo así como en las situaciones difíciles han sido mi inspiración y gran apoyo.

*A mi Madre* María Elena Triana González por tener siempre la palabra de aliento que me hace falta en tiempos difíciles, por soportar la lejanía de mi estancia durante este tiempo.

*A mi Hijo*, Miguel Martin Chagoya Nava por ser ese motivo y gran motor por seguir adelante, su apoyo incondicional y comprensión a su corta edad, por darme esa tranquilidad y paz.

Agradecer a mi director y tutor de Tesis, Dr. Leobardo Valle Molina, Dr. Ismael Hernández Santamaría, Dra. Leticia Castellanos Cainas, por su esfuerzo, dedicación y su motivación han sido fundamentales para mi formación, les estaré siempre muy agradecido.

## INDICE

<b>HOJA DE FIRMAS</b>	2
<b>AGRADECIMIENTOS</b>	3
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	5
ENFERMEDAD DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA	6
ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN	7
<b>II. ANTECEDENTES</b>	8
SUBGRUPOS DE LA DISFUNCIÓN MICROCIRCULACIÓN	9
1. DISFUNCIÓN MICROVASCULAR CORONARIA SIN ENFERMEDADES MIOCÁRDICAS Y ATROSCLEROSIS OBSTRUCTIVA	10
2. DISFUNCIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA (DMC) EN ENFERMEDADES MIOCÁRDICAS	11
3. DISFUNCIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA (DMC) EN ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA OBSTRUCTIVA (EACO)...	20
4. DISFUNCIÓN DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA (DMC) IATROGENICA.....	22
<b>III. DIAGNÓSTICO</b>	25
<b>IV. TRATAMIENTO</b>	28
<b>V. JUSTIFICACIÓN</b>	32
<b>VI. METODOLOGÍA</b>	36
DEFINICIÓN DE VARIABLES	38
<b>VII. RESULTADOS</b>	42
<b>VIII. DISCUSIÓN</b>	51
<b>IX. CONCLUSIÓN</b>	53
<b>X. ANEXOS</b>	55
<b>XI. BIBLIOGRAFÍA</b>	56

## **MARCO TEÓRICO**

### **INTRODUCCIÓN**

#### **ENFERMEDAD DE LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA**

La microcirculación coronaria (MC), entendida ésta como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 micras, desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad o tabaquismo, cuentan con una reconocida capacidad para inducir el desarrollo de arteriosclerosis en los vasos epicárdicos, pero también afectan profundamente la función y estructura de la MC.

Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo, a la perpetuación y a la progresión de numerosas enfermedades cardiovasculares

El endotelio vascular cumple importantes funciones, incluyendo la regulación de la permeabilidad capilar, el tono vascular y el flujo sanguíneo. El endotelio controla el tono vascular, segregando, en respuesta a estímulos hemodinámicos y químicos, sustancias vasodilatadoras [óxido nítrico (NO) y prostaciclina] o vasoconstrictoras [endotelina-1 (ET-1) y angiotensina II (ATII)].

El adecuado equilibrio entre los elementos vasoconstrictores y vasodilatadores, es esencial para mantener la homeostasis vascular. Cuando este equilibrio se rompe aumenta la vasoconstricción, adherencia leucocitaria, activación plaquetaria, mitogénesis, aumento del estado oxidativo, trombosis, activación de la coagulación, inflamación vascular y aterosclerosis. <sup>1,3,11</sup>

Se han utilizado diversos métodos para intentar medir la presencia de disfunción de la MC, entre ellos: ecocardiografía transtorácica con y sin contraste, o intracoronaria; TIMI frame count corregido, grado de perfusión miocárdica TIMI y grado de hiperemia miocárdica en la coronariografía, medidas del flujo de reserva coronario tras fármacos como dipiridamol o adenosina; biopsia endomiocárdica; y otros, como: PET, SPECT, resonancia magnética nuclear, Doppler intracoronario y microtomografía.<sup>1, 11</sup>

Existe alrededor de un 40% de acuerdo con Estudios publicados, pacientes los cuales se someten a una angiografía coronaria, secundarios a la presencia de dolor torácico, en contexto de una cardiopatía isquémica aguda, con la presencia de arterias coronarias sin lesiones o no significativas.<sup>1</sup>

## ENDOTELIO Y MICROCIRCULACIÓN

La microcirculación la podemos describir como un sistema funcional que permite o se asegura del adecuado suministro de oxígeno basado en las demandas metabólicas celulares a nivel de todo el organismo.

La microcirculación es poseedora de características reológicas y resistivas que, aunque forman parte de su actuar normal, también la hacen más proclive al daño por hipoxia.

Éstas permiten un flujo heterogéneo dependiendo del lecho vascular de que se trate y las necesidades metabólicas del mismo; estas características crean un gradiente radial y longitudinal de oxígeno para lograr una saturación de hemoglobina y presión arterial de oxígeno (PAO<sub>2</sub>) menor que la de la circulación arterial, así como un menor hematócrito por el efecto de Fahraeus-Lindqvist, que induce a la migración axial de eritrocitos cercanos al centro de los vasos.

Sin embargo, el actuar de la microcirculación se encuentra íntimamente ligado a otro órgano del cual también su evaluación y distinción en los procesos fisiopatológicos es reciente: el endotelio, del cual entre sus múltiples funciones está regular el flujo de nutrientes de diversas sustancias biológicamente activas y de las mismas células sanguíneas, todo esto a través de la activación de múltiples receptores unidos a las membranas que gobiernan las interacciones célula-célula.

El endotelio se puede considerar como la interfaz entre la inflamación y la coagulación, ya que controla ambos fenómenos: regula el tono vasomotor a través de la liberación de sustancias vasoactivas, y activa los procesos de coagulación, por lo que se convierte en uno de los principales reguladores de la microcirculación.<sup>1,12,42</sup>



## SISTEMA ARTERIAL CORONARIO

El sistema arterial coronario consta de tres compartimentos. El compartimento proximal corresponde a las grandes arterias coronarias epicárdicas (diámetro entre 500  $\mu$  y 2 a 5 mm), que tienen una función de capacitancia y ofrecen poca resistencia al flujo de sangre coronaria.<sup>47.</sup>

El compartimento intermedio está representado por las pre arteriolas (diámetro de 100 a 500  $\mu$ ), que se caracterizan por permitir una caída de presión en toda su extensión, siendo su función específica mantener la presión en el origen de las arteriolas dentro de un rango estrecho cuando la presión de perfusión coronaria o de flujo cambia. El compartimento más distal es el de las arteriolas intramurales; las cuales usualmente se dividen en dos categorías, en función de su diámetro y el mecanismo que regula su tono; así, la vasorreactividad dependiente del endotelio prevalece en las arteriolas más grandes (100-200  $\mu$  de diámetro) y traduce el flujo relacionado con estímulos en respuesta vasomotora, y la microcirculación de mediano calibre (40-100 $\mu$  de diámetro) reacciona predominantemente a cambios de presión intraluminal detectada por los receptores de estiramiento localizados en las células del músculo liso vascular.<sup>47,48.</sup>

Finalmente, el tono de las arteriolas pequeñas (vasos < 40  $\mu$  de diámetro) está modulado por la actividad metabólica del miocardio. Las arteriolas son el verdadero componente regulador intramiocárdico de la circulación coronaria y estos vasos representan un 55 % de la resistencia vascular coronaria total. Las arteriolas tienen un tono elevado en reposo y se dilatan en respuesta a la liberación de metabolitos por el miocardio como resultado de un aumento en el consumo de oxígeno. La dilatación arteriolar disminuye tanto la resistencia como la presión en las pre arteriolas distales.<sup>49.</sup>

## ANTECEDENTES

En 1981 Opherk y asociados observaron que estos pacientes presentaban alteraciones metabólicas características de isquemia miocárdica y en una proporción de ellos había limitación del aumento del flujo coronario en respuesta a la estimulación auricular artificial de alta frecuencia o al uso de vasodilatadores microvasculares como la ACh, la papaverina, la adenosina o el dipiridamol. Posteriormente, Cannon y Epstein sugirieron que la presencia de vasodilatación prearteriolar anormal de la microcirculación coronaria podría explicar los hallazgos clínicos refiriéndose al descenso en el flujo de reserva coronario, en respuesta a un estímulo vasodilatador farmacológico microvascular o metabólico.

En 1985, Cannon y Epstein introdujeron el término "angina microvascular" (AMV) para esta población de pacientes, en vista de lo que parecía ser una mayor sensibilidad a los estímulos vasoconstrictores de la microcirculación coronaria, asociados con una capacidad limitada de efecto vasodilatador de la microcirculación.<sup>2</sup>

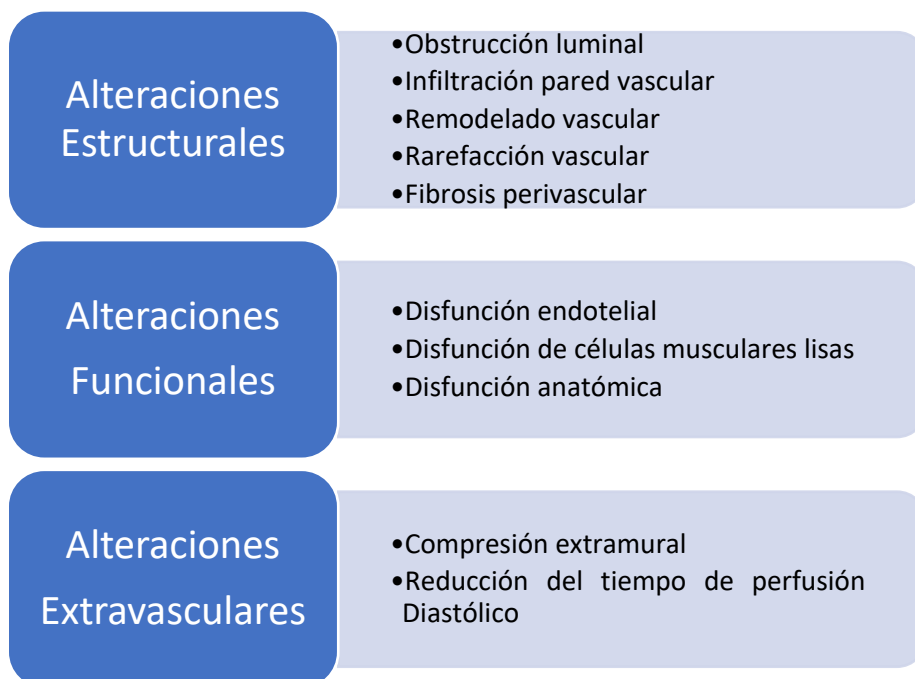
Propusieron que la disfunción de pequeñas arterias coronarias prearteriolas intramurales podría ser la causa fisiopatológica de este síndrome. Aunque hubo un intento inicial de agrupar a todos estos pacientes en una categoría, se demostró que esta entidad representaba un espectro tanto desde el punto de vista fisiopatológico como clínico.<sup>1,3</sup> (Grafico 1)

Tan solo en los últimos 20 años, un gran número de estudios han utilizado técnicas tanto invasivas como no invasivas para la evaluación de la fisiología coronaria, produciendo una gran cantidad de datos que conducen a una mejor comprensión de la disfunción microvascular coronaria (DMC) y la isquemia microvascular.

Específicamente, Los estudios de tomografía por emisión de positrones (PET) han permitido establecer el rango normal del flujo sanguíneo miocárdico absoluto equivalente en (ml/min/g) y de la reserva de flujo coronario, la proporción de Flujo sanguíneo miocárdico absoluto durante la vasodilatación coronaria casi máxima con respecto al nivel basal en voluntarios sanos de diferente edad y género. <sup>1,4</sup>

Presentando una variabilidad del basal y la hiperemia inducida con adenosina o dipiridamol de 0.59 a 2.5 ml/min/g con un coeficiente de variación del 27%, una media de 0.985 ml/min/g. El Flujo sanguíneo miocárdico basal fue significativamente mayor que en los hombres. <sup>4</sup>

La disponibilidad de valores normales de Flujo sanguíneo miocardiaco absoluto y la Reserva de flujo coronario han permitido la investigación de la fisiología coronaria en sujetos con un mayor riesgo de Enfermedad Aterosclerótica (EAC) y también en diferentes categorías de pacientes con síntomas y signos sugestivos de isquemia miocárdica a pesar de los angiogramas coronarios normales. <sup>5</sup>



**Grafico 1.** Mecanismos Patogénicos de la disfunción en la microcirculación coronaria

**Fuente:** MATOS G, ET AL Avances Cardiol 2014;34(3):230-238

En el 2007, Camici y Crea, propusieron una clasificación clínica y patogénica de la enfermedad en la microcirculación coronaria. En consecuencia, la Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) se clasificó en cuatro tipos principales en función del entorno clínico en el que se produce (Tabla 1): <sup>1,6</sup>

<b>TABLA 1.</b>		<b>CLASIFICACION CLINICA DE LA DMC</b>
<b>Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en ausencia de enfermedades miocárdicas y Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva (EACO)</b>		<p>Se presenta con los factores de riesgo coronario tradicionales (tabaquismo, hipertensión, hiperlipidemia y diabetes y resistencia a la insulina).</p> <p>Puede identificarse mediante una evaluación no invasiva de la reserva de flujo coronario (RFC). Este tipo es al menos parcialmente reversible, y la RFC también se puede usar como un punto final alternativo para evaluar la eficacia de los tratamientos dirigidos a reducir la carga de los factores de riesgo.</p>
<b>Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en enfermedades miocárdicas</b>		<p>Se encuentra en la mayoría de los casos por remodelación negativa de las arteriolas coronarias intramurales. Puede identificarse mediante una evaluación invasiva o no invasiva de la RFC y puede ser lo suficientemente grave como para causar isquemia de miocardio.</p> <p>Tiene valor pronóstico independiente. No está claro si el tratamiento médico puede revertir algunos casos. Se encuentra en cardiomiopatías primarias (Dilatadas e hipertróficas) y cardiomiopatías secundarias (Hipertensivas y valvulares).</p>
<b>Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva (EACO)</b>		<p>Ocurre en el contexto de una Cardiopatía Isquémica Crónica Estable o Eventos coronarios agudos, Es más difícil de identificar, puede identificarse mediante el uso de un enfoque integrado que tenga en cuenta el contexto clínico con el uso de una combinación de técnicas invasivas y no invasivas. Existe alguna evidencia de que las intervenciones tempranas, podrían prevenirla o limitar la isquemia resultante.</p>

<b>Disfunción de la Microcirculación Coronaria iatrogenica (DMC)</b>	<p>Ocurre después de la recanalización coronaria y parece ser causado principalmente por vasoconstricción o embolización distal. Se puede identificar con el uso de medios invasivos o no invasivos sobre la base de una RFC reducida, que parece revertirse espontáneamente en las semanas posteriores a la revascularización.</p> <p>Se ha demostrado que el tratamiento farmacológico restaura rápidamente la reserva de flujo coronario y también puede cambiar el resultado clínico.</p>
--	---

El cuarto grupo, Disfunción de la microcirculación coronaria de origen iatrogenico algunos autores lo dividen aquellos que se someten a intervención coronaria percutánea y otro grupo aquellos que se someten a un Trasplante cardíaco.

## **SUBGRUPOS DE LA DISFUNCIÓN EN LA MICROCIRCULACIÓN CORONARIA**

### I. Disfunción microvascular coronaria en pacientes sin enfermedades miocárdicas y aterosclerosis obstructiva

Las estimaciones de la base de datos WISE muestran que existe entre 3 a 4 millones de pacientes en los EE. UU. Con mayor prevalencia del género femenino, con signos y síntomas de isquemia a pesar de no presentar evidencia de Enfermedad aterosclerótica obstructiva, con una “mala” calidad de vida, problemas psicológicos y atención de salud asociada, La cual los costos se aproximan a los de pacientes con EAC obstructiva. <sup>1</sup>

Este subgrupo tiene gran afección por los factores de riesgo cardiovascular “tradicionales” dependientes de la disfunción endotelial. Se ha demostrado que la dilatación microvascular anormal no dependiente del endotelio parece estar involucrada en alteraciones funcionales y estructurales que conducen a una RFC alterada con el envejecimiento, hipertensión, diabetes, dislipidemia y resistencia a la insulina. La mayoría de estos estudios, el estímulo vasodilatador fue adenosina, que aumenta el flujo sanguíneo principalmente por mecanismos no endoteliales

dependientes a través de receptores en células musculares lisas microvasculares que modulan el calcio intracelular. <sup>7</sup>

La Diabetes Mellitus, se asocia con DMC no solo en el corazón sino también en otros órganos como el ojo, el riñón y el cerebro, por lo que merece una mención específica. La hiperglucemia crónica se asocia con una reducción significativa de la función vasodilatadora coronaria dependiente del endotelio y no dependiente del endotelio. se ha demostrado que las intervenciones dirigidas a mejorar la sensibilidad a la insulina mejoran la función endotelial y disminuyen la isquemia miocárdica en pacientes con aterosclerosis no obstructiva. <sup>8</sup>

La Inflamación crónica, es un factor de riesgo relativamente novedoso de creciente importancia. Se han encontrado altos niveles de proteína C reactiva, como un marcador de inflamación crónica de bajo grado, asociada con el aumento de la frecuencia de los episodios isquémicos, detectados por electrocardiograma en pacientes con Angina microvascular, lo que sugiere un papel importante para la inflamación en la modulación de las respuestas microvasculares coronarias en estos pacientes. <sup>1,8,9</sup>

En general, los factores de riesgo se asociaron con la DMC, pero representaron el 20% de la variabilidad observada en el estudio WISE. Por lo tanto, otros factores, aún no identificados, deben tener en cuenta principalmente la DMC no dependiente del endotelio. En los que se incluyen, trastornos del metabolismo del óxido nítrico, inadecuada regulación de numerosos mediadores, incluidas citoquinas inflamatorias, estrógenos o receptores adrenérgicos y alteraciones en la expresión o producción de sustancias vasoactivas locales, como la angiotensina II y la endotelina. <sup>10</sup>

Clínicamente estos pacientes se presentan como individuos con angina crónica estable, y puede identificarse más objetivamente mediante el cálculo no invasivo de la reserva de flujo coronario (RFC) <sup>11</sup>

## ANGINA MICROVASCULAR

La angina en pacientes sin lesiones angiográficamente significativas, lo que ocurre en torno al 10-40% de las coronariografías practicadas a pacientes con dolor anginoso típico. A lo que se denominó como síndrome X cardíaco (SXC) por Kempen en 1973, y se mantiene como una entidad heterogénea que agrupa una variedad de mecanismos fisiopatológicos y con el sustrato de una disminución de la RFC.<sup>1,11</sup>

Es definido habitualmente como dolor anginoso típico sin estenosis significativas en las arterias coronarias, después de la exclusión de otras causas de dolor torácico. Sin embargo, diversos estudios han demostrado que a pesar de la normalidad de los vasos coronarios, los pacientes afectados presentaban signos electrocardiográficos y metabólicos de isquemia.<sup>11</sup> Una distribución dispersa de isquemia miocárdica, aunque suficiente para producir cambios en el ECG y también defectos escintigráficos de la perfusión miocárdica, puede no dar lugar a anomalías contráctiles detectables debido a la función normal del tejido miocárdico circundante.<sup>1, 11,12</sup>

Los estudios han ido encaminados a demostrar la disfunción de la MC examinando la respuesta del flujo coronario utilizando diversas técnicas (termodilución, Doppler intracoronario, tomografía emisora de positrones, etc.) a diversos estímulos vasoactivos, tanto vasodilatadores endotelio-dependientes (en respuesta a estimulación cardíaca o acetilcolina) y endotelio-independientes (dipiridamol o papaverina) como vasoconstrictores (ergonovina o hiperventilación), siendo capaces estos últimos incluso de inducir síntomas y/o signos de isquemia en algunos pacientes<sup>13</sup>

Defectos de perfusión miocárdica mediante radionúclidos, una perfusión subendocárdica anormal mediante resonancia magnética, las anomalías de saturación de oxígeno en el seno coronario, los cambios de pH y la producción de

lactato miocárdico sugieren también un origen isquémico de los síntomas en al menos una proporción de los pacientes. Esto podría ser causado por una constricción anormal de la MC, una disminución de su diámetro luminal o la disminución de su capacidad vasodilatadora.

La alteración microvascular es desconocida: mientras que algunos autores incriminan a las arteriolas, otros indican que la disfunción es prearteriolar, en los vasos de entre 100-500 nm que se encuentran entre los vasos epicárdicos y las arteriolas, a través de una disminución en la producción de factor relajante derivado del endotelio.

De acuerdo con esta última hipótesis, la disfunción coronaria prearteriolar se dispersaría a través del miocardio. A través de esta inapropiada vasoconstricción y/o alteración de la vasodilatación prearteriolar en respuesta a una dilatación arteriolar metabólica o farmacológica se produciría isquemia en pequeñas regiones miocárdicas rodeadas de zonas con función microvascular normal.<sup>14</sup>

Diversas estrategias terapéuticas han intentado actuar sobre la disfunción endotelial y el estrés oxidativo, entre ellas la utilización de IECA, estatinas, biguanidas e inhibidores de la xantina oxidasa que recientemente han demostrado mejorar la función endotelial y reducir la carga isquémica. Los agentes antianginosos tratan principalmente los síntomas de isquemia, mientras que los que actúan sobre la disfunción endotelial pueden mejorar el pronóstico.<sup>14, 15</sup>

A pesar de su relativo buen pronóstico, la calidad de vida se ve claramente mermada en un elevado número de estos pacientes.

Su manejo resulta todo un reto médico y su éxito depende generalmente de la identificación del mecanismo fisiopatológico predominante llevando a cabo una individualización del tratamiento. Serán necesarios consejos sobre el estilo de vida; tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular (en particular el descenso



importante de lípidos con estatinas), así como un abordaje multidisciplinar que incluya: intervención psicológica, entrenamiento físico y terapia farmacológica.

La terapia farmacológica abarca analgésicos, antianginosos, betabloqueantes y calcioantagonistas (en pacientes en los que se ha documentado isquemia) y nitratos (efectivos en el 50% de los pacientes). Otros fármacos también parecen ser efectivos, pero la evidencia es aún escasa: nicorandil, alfa-bloqueantes, trimetazidina e inhibidores de la Enzima convertidora de Angiotensina (ECA).<sup>14,16</sup>

## **ANGINA MICROVASCULAR INESTABLE**

Los angiografías coronarias con reporte de arterias epicárdicas "normales", definidos como estrechamiento luminal < 50%, se reportan con relativa frecuencia en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA), que incluyen 10 a 25% de las mujeres en comparación con 6 a 10% de los hombres. <sup>17</sup>

Paradójicamente, las mujeres tienen una Enfermedad Arterial Coronaria (EAC) menos obstructiva y menos infartos de miocardio. La mayor mortalidad en comparación con los hombres se ha atribuido a la edad avanzada, comorbilidades y la subutilización de la atención médica entre las mujeres. <sup>18, 19</sup>

## **SÍNDROME TAKOTSUBO**

La disfunción microvascular coronaria puede estar involucrada en el síndrome de Balonamiento apical, también conocido como síndrome de Takotsubo inducido por estrés.

Por definición, los pacientes con síndrome de Takotsubo no tienen EAC obstructiva, pero muestran una perfusión miocárdica anormal, RFC anormal medidas por ecocardiografía e imágenes PET anormales, compatibles con una discrepancia de perfusión/metabolismo. La función mejora considerablemente con la administración de adenosina intravenosa en pacientes con síndrome de Takotsubo, pero no en pacientes con infarto agudo de miocardio. <sup>20</sup>

Los pacientes con síndrome de Takotsubo caracterizan por la presentación de dolor torácico de inicio brusco junto a una disfunción contráctil del miocardio regional y completamente reversible, evidenciable mediante técnicas de imagen. Las anomalías de la contractilidad más típicas son la acinesia apical y mesoventricular con hipercontractilidad de las bases, aunque con menos frecuencia también hay casos sin afectación de la zona apical.

Las manifestaciones clínicas son similares al infarto agudo de miocardio y cursa con dolor torácico, que a veces puede venir acompañado de disnea o síncope; cambios en electrocardiograma, siendo los más frecuentes; elevación  $<2$  mm o inversión de onda T de V1 a V6; e incluso pequeñas elevaciones de biomarcadores cardiacos.

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

Existen cuatro hipótesis fisiopatológicas principales que intentan dar explicación a dicha enfermedad: Estenosis coronaria transitoria, Alteraciones de la MC, Toxicidad por catecolaminas y Contusión miocárdica neurogénica.

De ellas, la más confirmada actualmente es el daño transitorio inducido por catecolaminas a nivel de la MC.<sup>11,20</sup>

En conjunto, estas observaciones sugieren que el síndrome es causado por una constricción microvascular intensa con DMC subclínica, tal vez facilitada por la disfunción endotelial.<sup>21,22</sup>

## II. Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en enfermedades miocárdicas

La afectación que se produce en la microcirculación periférica en pacientes con insuficiencia cardíaca de diversa etiología es conocida de tiempo atrás, dando lugar a una dilatación de capilares y enlentecimiento del flujo capilar a través de estos.

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

Diversos mecanismos, entre ellos las alteraciones estructurales y funcionales de la circulación coronaria, se han propuesto como causa, incluyendo el aumento de las fuerzas de compresión extravascular por la elevada presión telediastólica en el ventrículo izquierdo, la alteración de la relajación de la MC endotelio-dependiente y mediada por óxido nítrico, o la alteración anatómica de la microcirculación por amplias zonas de fibrosis intersticial y perivascular. <sup>11, 23</sup>

En este sentido, un reciente trabajo de Tsagalou et al. ha demostrado que en pacientes con miocardiopatía dilatada se produce una disminución de la reserva coronaria de flujo que se correlaciona con una disminución en la densidad capilar miocárdica. <sup>11</sup>

Es frecuente observar que en pacientes con DMC se evidencia la presencia de alteraciones regionales de la perfusión y motilidad, así como diversas alteraciones metabólicas, y se ha sugerido que por lo tanto la utilización de una terapia antisquémica pudiera mejorar la fracción de eyección y el pronóstico de estos pacientes. <sup>24,25</sup>

En el caso de la miocardiopatía hipertrófica (MHO) primaria, diversos estudios también han detectado cambios estructurales en la MC, como son el remodelado coronario, incluyendo arteriolas anormales con luces estrechas, y la disminución de la densidad capilar. Ambos se han propuesto como posibles responsables de la reducción de reserva coronaria de flujo.

Las anomalías estructurales de las pequeñas arterias coronarias intramurales, se incluye la hipertrofia medial, hiperplasia de la íntima y disminución del tamaño luminal, las cuales se consideran el sustrato más relevante que produce DMC e isquemia miocárdica en la Miocardiopatía Hipertrófica (MCH) <sup>6, 24</sup>

Jayaweera et al. establece como principal responsable de la RFC al compartimento capilar utilizando circuitos en serie de los 3 compartimentos (arterial coronario, capilar y venoso coronario). <sup>24</sup>

Esto tiene importantes implicaciones clínicas para el resultado a largo plazo en pacientes con MCH; En un tercio de los pacientes, el curso clínico es progresivo e incapacitante, lo que lleva a síntomas y complicaciones crónicas limitantes, como fibrilación auricular y accidente cerebrovascular, y en última instancia, la muerte relacionada con insuficiencia cardíaca. <sup>27</sup>

### **Miocardiopatías Secundarias**

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

En la estenosis aórtica se ha demostrado también disfunción microvascular, probablemente por la hipertrofia de ventrículo izquierdo. Dicha disfunción se centra en la reserva de flujo coronario, la cual se reduce en la estenosis aórtica debido a la combinación de mecanismos, que incluyen: 1) Reducción del tiempo de llenado coronario diastólico; 2) Aumento de la presión de llenado diastólica del VI y presión intramiocárdica durante la diástole, lo que contribuye al deterioro de la perfusión selectivamente en el subendocardio; 3) Densidad capilar reducida; 4) Presión de perfusión coronaria baja en comparación con la presión intracavitaria; 5) Aumento de la presión sistólica intramiocárdica y retraso en la relajación del miocardio al final de la sístole, lo que reduce aún más el tiempo de llenado coronario y la perfusión.

26.30

Finalmente, en otras enfermedades cardíacas menos frecuentes, como es la enfermedad de Fabry, en la que se produce afectación cardíaca por la aparición de miocardiopatía infiltrativa ante el depósito de glucoesfingolípidos intracelulares por déficit de la enzima galactosidasa A, también se ha demostrado la afectación de la MC. En estos pacientes es frecuente la presencia de angina con coronarias normales, y se ha demostrado también la presencia de una disminución severa de la RFC.<sup>11, 26</sup>

Al igual que en los pacientes con MCH, se ha demostrado que el grado de DMC es un factor predictivo independiente de eventos cardíacos y se asocia con un mayor riesgo de muerte súbita y una mayor progresión de la insuficiencia cardíaca.<sup>27</sup>

## **Miocarditis**

Estudios recientes han demostrado que el parvovirus B19 y el herpes virus humano 6 (HVH 6) son los patógenos más comunes de la miocarditis viral y que la presentación clínica de los pacientes con miocarditis puede relacionarse con el tipo de virus presente en el miocardio.

Los pacientes con infección por parvovirus B19 parecen presentar principalmente dolor torácico, mientras que aquellos con infección por el virus del herpes 6 o infección combinada por parvovirus B19 / herpes virus 6 presentan principalmente síntomas de insuficiencia cardíaca.<sup>28</sup>

Además, se encontró que la inflamación del miocardio en respuesta a la infección viral estaba asociada con un aumento de la expresión endotelial del sistema de antígenos leucocitarios y moléculas de adhesión, la cual se correlacionaba con una disfunción endotelial sistémica.

Estos hallazgos sugieren que los síntomas de dolor torácico en pacientes con miocarditis asociada a parvovirus B19 sin EAC significativa pueden ser causados por una vasoconstricción coronaria intensa. Como resultado de la disfunción endotelial coronaria inducida por miocarditis y / o infección directa de células endoteliales y / o Células músculo liso.<sup>29</sup>

### III. Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva (EACO)

#### **Enfermedad Arterial Coronaria (ECA) Estable**

La relación directa entre la aterosclerosis coronaria obstructiva crónica y la angina puede representar una visión demasiado simplificada.

La EAC obstructiva preexistente es silenciosa, probablemente debido a la función de la microcirculación esta conservada y, lo que es más importante, el desarrollo de circulación colateral adecuado previene los episodios de angina y la isquemia a pesar de la EAC obstructiva.<sup>31</sup>

En pacientes con angina estable que no tienen un área grande en riesgo de isquemia miocárdica, el objetivo principal del tratamiento sigue siendo el control de los factores de riesgo y el tratamiento antianginoso dirigido a la macro y microcirculación coronaria.

## **Síndrome Isquémicos Coronarios Agudos (SICA)**

La asociación temporal entre eventos que ocurren en grandes vasos epicárdicos (Erosión de la placa o fisura asociada con la formación de trombos) y en la microcirculación (vasoconstricción paradójica) no permite establecer cuál es la relación causal entre estos dos eventos. Se cree ampliamente que los eventos epicárdicos preceden y causan eventos microvasculares.

La rápida restauración de flujo mediante la reperfusión mecánica por medio de la intervención coronaria percutánea (ICP) representa el paso fundamental en el tratamiento actual del Infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Sin embargo, en una proporción considerable de pacientes, la ICP primaria logra la recanalización de la arteria coronaria epicárdica, pero no la reperfusión miocárdica, una condición conocida como "Fenómeno de No Reflujo" y actualmente se define comúnmente como Obstrucción Microvascular (OMV).

La OMV es causada por la combinación variable de cuatro mecanismos patogénicos: 1) Embolización aterotrombótica distal, 2) Lesión isquémica 3) Lesión por reperfusión, 4) Susceptibilidad individual de la microcirculación coronaria a la lesión.

La predisposición puede ser adquirida y/o genética. En particular, la diabetes se ha asociado con una reperfusión microvascular alterada después de una ICP primaria, y la hipercolesterolemia en modelos animales agrava la lesión por reperfusión al aumentar el estrés oxidativo endotelial.<sup>32,33</sup>

Cabe destacar que el pre acondicionamiento isquémico parece tener un efecto beneficioso sobre la función microvascular.<sup>33, 34</sup>



#### IV. Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) iatrogenica

En 1977 Bulkely et al. Describían la «paradoja» del daño miocárdico después de una revascularización. Desde entonces, varios mecanismos se han visto implicados en el desarrollo y la progresión del daño por isquemia-reperusión. La MC cobra gran importancia es en aquellos pacientes que presentan dolores torácicos recurrentes a pesar de haber sido sometidos a una intervención de revascularización coronaria completa y aparentemente exitosa.<sup>35</sup>

La mayoría de los pacientes sometidos a angioplastia coronaria o cirugía de revascularización experimentan una marcada mejoría de sus síntomas; sin embargo, algunos experimentan dolores torácicos recurrentes en las primeras 24 h después de una revascularización coronaria, y otros, dolores anginosos a largo plazo.

Cuando se aborda un paciente de estas características, lo primero que debe realizarse es descartar la presencia de complicaciones del procedimiento. En el caso de revascularización coronaria percutánea completa, estas complicaciones serían: disección, oclusión, perforación, espasmo coronario, hematoma intramural o embolización distal, revascularización incompleta y daño en adventicia por sobreexpansión; sin embargo, si se trata de cirugía de revascularización coronaria habrá múltiples causas potenciales, tanto no isquémicas (estereotomía, incisión cutánea, afectación del nervio) como isquémicas (p. ej., fallo en el injerto, escaso flujo del injerto por estenosis distales, espasmo coronario o tromboembolismo distal).

Asimismo, otras causas, como las reestenosis tardías de stent, el deterioro de los injertos o la progresión de la enfermedad en el árbol nativo, podrán ser motivo de dolor torácico en el seguimiento a largo plazo.

En estos pacientes, en los que la persistencia de obstrucción coronaria y la presencia de complicaciones han sido descartadas, el espasmo coronario, la disfunción endotelial y las alteraciones en la MC parecen ser las responsables. <sup>11,36</sup>

La restauración del flujo sanguíneo a los tejidos isquémicos provoca la liberación y la sobreproducción de radicales libres derivados del oxígeno, que en contacto con las membranas celulares provocan la muerte celular. Como consecuencia también ocurren diversas alteraciones en los canales de transporte iónico, que a su vez conducen a la desensibilización de los miofilamentos al mismo.

A todo esto, se añaden otra serie de mecanismos que contribuyen a incrementar el daño tisular, como son la agregación y la activación de leucocitos y plaquetas, la activación de vías apoptóticas y del sistema del complemento y los efectos cardiotóxicos de la angiotensina, entre otros.

Finalmente, este daño por reperfusión se podrá expresar clínicamente mediante arritmias ventriculares, contusión miocárdica, disfunción endotelial y disfunción microvascular, incluyendo el fenómeno de no reflujo.

El endotelio vascular es el responsable del mantenimiento de la homeostasis y correcto equilibrio entre factores vasodilatadores, tales como el óxido nítrico y las prostaglandinas y factores vasoconstrictores, como es el caso de la endotelina I y la angiotensina II. De tal forma, cuando ocurre una alteración de este equilibrio se produce una tendencia de los vasos hacia la vasoconstricción, la adhesión leucocitaria, el incremento del estrés oxidativo, la activación plaquetaria, la trombogénesis y la inflamación vascular, que da lugar al desarrollo y la progresión de aterosclerosis y síndrome coronario agudo. <sup>11, 37</sup>

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

Estudios experimentales han demostrado la presencia de disfunción endotelial hasta 12 semanas después de la reperfusión miocárdica, y es más, los pacientes con dolor torácico y disfunción endotelial periférica parecen tener un mayor número de eventos cardiovasculares y mayor necesidad de revascularización.<sup>37</sup>

En cuanto a su tratamiento, tanto la revascularización precoz como la administración de inhibidores IIb/IIIa consiguen prevenir y minimizar el fenómeno «no reflujo», y otras medidas, como el verapamilo, la adenosina, el nitroprusiato o el balón intraórtico de contrapulsación, parecen ser eficaces cuando aquél ya se ha establecido.

## DIAGNÓSTICO

Actualmente, ninguna técnica permite la visualización directa de la microcirculación coronaria in vivo en los seres humanos. La disfunción microvascular puede involucrar células del músculo liso y/o el endotelio y se puede medir in vivo mediante la monitorización de la respuesta vasodilatadora a agentes farmacológicos o mecánicos en cualquiera de los vasos periféricos o coronarios del flujo sanguíneo a través de la circulación coronaria se utilizan comúnmente para describir la función de la microvasculatura.

El flujo arterial coronario es una medida de la cantidad de flujo a través de un vaso coronario por unidad de tiempo y se suele expresar mL/min. Las técnicas para medir el flujo sanguíneo coronario incluyen: 1) la termodilución intracoronaria, que utiliza una curva de dilución térmica para medir el flujo de sangre y 2) el Doppler intracoronario.

El conteo del número de fotogramas TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) si bien no cuantifica el flujo en mL/min, determina el número de fotogramas necesarios para que el contraste llegue a puntos de referencia distales estandarizados.

La reactividad coronaria puede ser medida con la prueba invasiva de función endotelial mediante la infusión intracoronaria de ACh, la cual promueve la liberación de NO y vasodilatación dependiente del endotelio, seguida por la administración intracoronaria de nitroprusiato de sodio o adenosina para evaluar la función vasodilatadora independiente del endotelio.<sup>43</sup>

La reserva de flujo coronario (RFC) traduce el aumento del flujo coronario desde un valor basal al de la máxima vasodilatación coronaria producida por la infusión intracoronario o intravenosa de adenosina o dipiridamol.

Una reserva de flujo coronario  $<2,0$  se suele considerar anormal. Como la resistencia al flujo es principalmente determinado por la microvasculatura coronaria, la reserva de flujo resulta ser una medida de la capacidad de la microvasculatura de responder a un estímulo.

Mientras que en los pacientes con EACp, la reducción de la reserva coronaria se relaciona directamente con la severidad de la estenosis, en personas con arterias sin lesiones angiográficas esta reducción es un marcador de disfunción microvascular

El uso de un catéter guía con sensor de presión-temperatura en la punta representa otro método eficaz de evaluación, que permite la medición simultánea de la reserva fraccionaria de flujo (RFF) por determinación de la presión coronaria, el flujo de reserva coronario (FRC) por termodilución coronaria y el cálculo del índice de resistencia microvascular (IRM) el cual se define como la presión coronaria distal dividida por la inversa de la media de tiempo de hiperemia.

Estudios previos han reportado que un FRC  $< 2,0$  se asocia con muerte por causa cardiovascular y SCA en pacientes con EAC. Sin embargo, no está claro si un FRC  $>$  de  $2,0$  es una señal de resultados cardiovasculares favorables a largo plazo.<sup>44</sup>

Una medición más directa y precisa de la función microvascular se basa en la determinación del flujo sanguíneo miocárdico con tomografía por emisión de positrones, que calcula la cantidad de flujo sanguíneo por unidad de masa (expresada como mL/min/g de tejido).

La resonancia magnética cardíaca (RMC), especialmente con la utilización de las técnicas de realce tardío (RMC-RT) con gadolinio, es una modalidad de imagen no invasiva con una gran sensibilidad para detectar las anomalías del miocardio. Una de las más conocidas es la detección de áreas de infarto de miocardio. El área de realce tardío señala con precisión el área de necrosis miocárdica y su transmuralidad señala el territorio no viable.<sup>44, 45</sup>

Dado que el pronóstico y tratamiento van a ser radicalmente distintos, si se trata de un episodio coronario agudo o de un cuadro no isquémico, es de gran importancia llegar a un diagnóstico preciso en estos pacientes. <sup>45</sup>

La RMC-RT es actualmente la técnica más exacta y mejor validada para el diagnóstico de la lesión miocárdica. El miocardio normal aparece en negro o “anulado”, mientras que las regiones no viables aparecen brillantes o “hiperrealzadas”. <sup>46</sup>

El patrón de hiperrealce, es lo que aporta información importante respecto a la etiología de la lesión miocárdica. La isquemia avanza a medida que aumenta el tiempo de obstrucción coronaria, como un «frente de onda» desde el subendocardio hacia el epicardio. La lesión que se produce en el contexto de una enfermedad coronaria afecta casi siempre al subendocardio.

La demostración definitiva de isquemia miocárdica requiere la determinación de marcadores metabólicos, como el ATP intramiocárdico, la producción de lactato o la disminución del pH y/o de la saturación de oxígeno en el seno coronario. Sin embargo, aunque la producción de lactato por el miocardio ha demostrado ser un marcador altamente específico de isquemia miocárdica, su sensibilidad es muy baja. Esto puede ser debido, por una parte, a que la producción de lactato termina tan pronto como la alteración isquémica es interrumpida, retornando los valores séricos de lactato rápidamente a la situación basal y, por otra, a que la existencia de múltiples focos pequeños de isquemia miocárdica, secundarios a una disfunción microvascular segmentaria, pueden causar una muy limitada producción de lactato. <sup>43, 44.</sup>

Algunos estudios posteriores llevados a cabo en pacientes con espasmo microvascular demostraron que la administración de ACh intracoronaria provoca un aumento de la producción de lactato, asociado a la aparición de dolor torácico y cambios isquémicos del segmento ST. <sup>43</sup>

## TRATAMIENTO

### I. Disfunción microvascular coronaria en pacientes sin enfermedades miocárdicas y aterosclerosis obstructiva

Neglia et al. Con el uso de PET demostró que los FSM y la RFC mejoraron significativamente en pacientes con hipertensión y Hipertrofia ventricular después del tratamiento con perindopril y indapamida durante 6 meses, lo que sugiere remodelación inversa de Arteriolas intramurales.<sup>38</sup>

El control de los factores de riesgo cardiovascular: Modificación de estilo de vida, suspender el hábito tabaquico, actividad física y la reducción de peso, mejora la disfunción endotelial y DMC, por lo cual deben ser fuertemente recomendados.

Además, las estatinas y los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) se deben considerar tratamiento de primera línea en pacientes hipertensos, ya que mejoran la disfunción endotelial.

Estudio reciente, demuestran que la ranolazina mejoró tanto el estado de la angina como el resultado del ejercicio en la prueba de esfuerzo en pacientes con AMV, en comparación con ivabradina o placebo.<sup>39</sup>

Los efectos beneficiosos de las xantinas en el AMV pueden relacionarse con dos diferentes mecanismos; Primero, las xantinas inhiben el efecto dilatador arteriolar de la adenosina, a través del antagonismo vascular de receptores  $A_2$  en las células musculares lisas favoreciendo así la redistribución de FBC hacia áreas miocárdicas con DMC. En segundo lugar, las xantinas podrían exhibir un efecto "analgésico", ya que antagonizan la estimulación de fibras del dolor del nervio cardíaco por adenosina, que es un mediador importante del dolor isquémico.

Nicorandil, un agonista del canal de potasio sensible al nitrato y trifosfato de adenosina, ha demostrado que mejora el pico capacidad de ejercicio, pero no logró mejorar significativamente los cambios en el ST inducidos por el ejercicio.

Se ha demostrado que el inhibidor de la rho-quinasa, fasudil, previene la isquemia inducida por acetilcolina en estos pacientes.<sup>39, 40</sup>

La imipramina mejora los síntomas en pacientes con anomalías de percepción del dolor cardíaco y angiogramas coronarios normales; Posiblemente a través de un efecto analgésico visceral. La imipramina también tiene efectos anticolinérgicos y antagonistas alfa demostrados tanto en la circulación coronaria como en la periférica.<sup>1,11, 40</sup>

La terapia hormonal para la menopausia puede mejorar el bienestar emocional en mujeres posmenopáusicas con angina y angiogramas "normales"; sin embargo, no hay beneficio de síntomas para estos pacientes.

Todos los pacientes deben recibir un control óptimo del factor de riesgo. Si los síntomas no están bien controlados, se recomienda la adición de fármacos antiisquémicos tradicionales y no tradicionales.

En pacientes en los que se sospecha que la percepción del dolor es mayor, se indican fármacos que modulan la percepción del dolor. Las intervenciones como la estimulación de la médula espinal, la contrapulsación externa mejorada y la terapia conductual cognitiva deben reservarse para pacientes con síntomas refractarios, que limitan seriamente la calidad de vida.<sup>40</sup>



## II. Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en enfermedades miocárdicas

Aunque la DMC se ha demostrado y puede desempeñar un papel patogénico en la mayoría de las enfermedades miocárdicas, en gran parte faltan estudios que evalúen específicamente el efecto de la terapia en la DMC.

En la Cardiomiopatía hipertrofica, la ablación septal con alcohol parece mejorar el FRC y el FSM endocárdico a epicárdico septal. Mientras que verapamilo, disopiramida y los inhibidores de la ECA no logran mejorar la perfusión miocárdica.

En pacientes con cardiomiopatía dilatada, los betabloqueadores o los inhibidores de la ECA parecen tener efectos beneficiosos sobre la DMC, probablemente como resultado de una mejor hemodinámica. Cabe destacar que los efectos favorables en la DMC han sido reportados recientemente por tratamiento con alopurinol.<sup>41</sup>

## III. Disfunción de la Microcirculación Coronaria (DMC) en Enfermedad Arterial Coronaria Obstructiva (EACO)

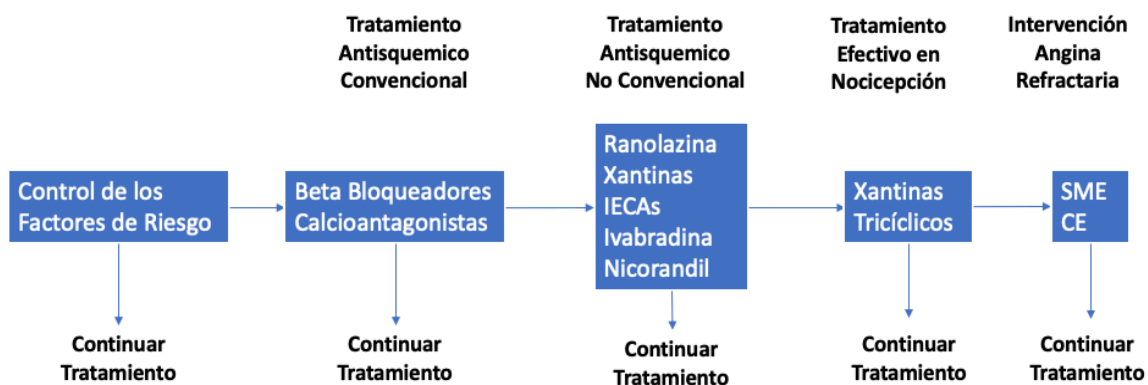
En el contexto de un Síndrome Coronario Agudo, una necesidad terapéutica importante, es la prevención de Obstrucción de la microvasculatura después de una intervención coronaria percutánea primaria.

Se ha sugerido que la embolización distal de material del trombo y los desechos desempeñe un papel importante.

Finalmente, una forma atractiva de tratamiento es el condicionamiento isquémico, que se sabe que aumenta la resistencia de las células del miocardio a la lesión isquémica.

La introducción de técnicas a realizar al lado del paciente para evaluar la microcirculación abre una ventana para el monitoreo hemodinámico con énfasis en la identificación de la disfunción de la microcirculación y la respuesta al tratamiento, es decir, da la opción a poder evaluar el tratamiento del paciente en estado de choque al determinar los beneficios de las maniobras de reclutamiento de la microcirculación, las cuales se basan en: primero, lograr abrir los vasos ocluidos y mantenerlos abiertos y segundo, evitar la heterogeneidad en el flujo que pueden presentar y así evitar el empeoramiento de la hipoxia tisular.

El agente ideal en este caso será aquel que sea un modulador del endotelio, y pueda vasodilatar o «abrir» las unidades microcirculatorias que se encuentran ocluidas.<sup>42</sup>



**Figura 1.** Algoritmo de tratamiento para pacientes con angina microvascular. SME, estimulación de la médula espinal; CE, contrapulsación externa.

**Fuente** Coronary microvascular dysfunction: an update. European Heart Journal. 2014

## JUSTIFICACIÓN

Las enfermedades cardiovasculares aterotrombótica constituyen la principal causa de muerte en el mundo. El sustrato fisiopatológico de los síndromes coronarios agudos (SCA) es generalmente la rotura o fisura de una placa aterosclerótica seguida de trombosis, vasoespasmo y disminución del flujo coronario.

La isquemia miocárdica ocurre por un desequilibrio entre la oferta sanguínea y la demanda miocárdica de oxígeno.

La isquemia miocárdica no solamente es causada por aterosclerosis de arterias coronarias epicárdicas. 20 a 30 % de los pacientes llevados a angiografía coronaria diagnóstica por presentar SCA sin elevación del ST (SCA-SEST) tienen arterias coronarias sin lesiones angiográficas

La microcirculación coronaria (MC), entendida ésta como los vasos coronarios de diámetro inferior a 300 micras, desarrolla un papel crucial en la fisiopatología de numerosas enfermedades cardíacas.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, como hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipidemia, obesidad o tabaquismo, cuentan con una reconocida capacidad para inducir el desarrollo de arteriosclerosis en los vasos epicárdicos, pero también afectan profundamente la función y estructura de la MC.

Esto, a largo plazo, contribuye al desarrollo, a la perpetuación y a la progresión de numerosas enfermedades cardiovasculares

Las directrices existentes se centran en el manejo de los síntomas y la práctica clínica actual en "tranquilización". Esto parece ser insuficiente debido a que los síntomas relacionados con la isquemia son persistentes e incurren en costos de atención de salud relativamente altos, además de los eventos cardíacos adversos mayores.

La eficacia de la terapia tradicional anti-aterotrombótica y anti-isquémica disponible en la actualidad, así como las nuevas terapias en esta población, se justifican en los resultados de los ensayos a gran escala.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la enfermedad en la microcirculación coronaria?

## **HIPÓTESIS**

H0: No Existen Factores de riesgo asociados en la enfermedad de la microcirculación coronaria

H1: Existen Factores de riesgo asociados en la enfermedad de la microcirculación coronaria

## **OBJETIVOS**

- Determinar el Genero con mayor afeccion de la enfermedad de la microcirculacion coronaria.
- Categorizar el grupo etareo mas afectado en la enfermedad de la microcirculacion coronaria.
- Demostrar cuales son las comorbilidades con mayor asociacion en la presencia de la enfermedad de la microcirculacion coronaria.
- Describir la relacion que existe con los indices de inflamacion (Indice leucoglucocitario, Neutrofilo linfocito) en la presencia de la enfermedad de la microcirculacion coronaria.
- Definir cual es la funcion sistolica y fraccion de acortamiento promedio de los pacientes con enfermedad de la microcirculacion coronaria.
- Establecer la relacion del IMC y la presencia de enfermedad de la microcirculacion coronaria.

## **METODOLOGÍA**

Estudio descriptivo, observacional, transversal, retrospectivo, unicentrico, Serie de casos. El la cual se Realizo a una revision de pacientes con enfermedad de la microvasculatura por imagen de resonancia magentica cardiaca, en el periodo comprendido del 2009 al 2018.

Se realizara una evaluacion de los expedientes de acuerdo a la tabla de recoleccion de datos, obteniendo las comorbilidades y/o factores de riesgo asoaciados (Diabetes Mellitus, Hipertension Arterial sistemica, Indice de Masa Corporal [IMC], Tabaquismo, Niveles de creatinina, Nitrogeno ureico, Leucocitos, Linfocitos, Neutrofilos, Glucosa.

Se analizaran los datos y se determino una asociacion de los factores de riesgo en presencia de la enfermedad de la microcirculacion coronaria.

## **DISEÑO DE INVESTIGACIÓN**

### **DEFINICIÓN DE LA POBLACIÓN**

Población Fuente: pacientes admitidos en el servicio de Resonancia Magnetica cardiovascular con diagnostico de Enfermedad de la microcirculacion coronaria los cuales se les realizo estudio de Resonancia magnetica cardiaca con perfusion a base de gadolinio.

Población Elegible: Pacientes con diagnostico de Enfermedad de la microcirculacion Coronaria.

Criterios de Inclusión:

1. Pacientes con diagnóstico de Enfermedad de la microcirculación Coronaria.
1. Protocolo diagnóstico de Resonancia magnética cardíaca con estudio de perfusión.
2. Edad >18 años.
3. Sexo indistinto.

Criterios de Exclusión:

1. Expediente clínico incompleto.
2. Pacientes sin diagnóstico de Enfermedad de la microcirculación Coronaria.

## ESTRATEGIA DE MUESTREO

Se recabará información de los expedientes clínicos, y reportes de Resonancia magnética cardíaca del periodo 2009 al 2018 en el servicio de Cardiología del HJM.

## DEFINICIÓN DE VARIABLES

<b>Nombre de la variable</b>	<b>Definición Conceptual</b>	<b>Definición Operacional</b>	<b>Tipo de Variable</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Unidad de Expresión</b>
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento	Información recabada del expediente en adultos >18 años	Cuantitativa	Numérica	Años
Sexo	Sexo particular de una persona. Grupo taxonómico de especies que poseen uno o varios caracteres diferenciales	Masculino Femenino	Cualitativa	Dicotómica	Masculino Femenino
Diabetes	Enfermedad cronicodegenerativa de etiología autoinmune con un componente ambiental.	Paciente con diagnóstico de Diabetes	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
Hipertensión	Enfermedad Cronicodegenerativa de etiología diversa y tratamiento diverso	Paciente con diagnóstico de Hipertensión Arterial	Cualitativa	Dicotómica	SI NO
Glucosa	Metabolito esencial para procesos bioquímicos del cuerpo humano	Rango de 1 a 1000	Cuantitativa	Numérica	Mg/Dl
Leucocitos	Componente de la sangre con funciones de defensa	Rango de 1000 a 100000	Cuantitativa	Numérica	
Neutrófilos	Componente Sanguíneo asociado a Infecciones	Rango de 100 a 5000	Cuantitativa	Numérica	
Linfocitos	Componente sanguíneo de la serie blanca asociado a inflamación	Rango de 1 a 10000	Cuantitativa	Numérica	
Índice Leuco-Glucemico	Índice asociado a Inflamación	Rango de 1 a 10	Cuantitativa	Numérica	

Índice Neutro Linfocitario	Índice asociado a Inflamación	Rango de 1 a 10	Cuantitativa	Numérica	
Diagnóstico	Diagnostico que se realiza en todo paciente evalluado en el servicio de Cardiologia	Enfermedad de la Microcirculacion coronaria	Cualitativa	Dicotomica	Si/No
Indice de Masa Corporal (IMC)	Una medida de la obesidad se determina mediante el <b>índice de masa corporal (IMC)</b> , que se calcula dividiendo los kilogramos de peso por el cuadrado de la estatura en metros ( <b>IMC = peso [kg]/ estatura [m<sup>2</sup>]</b> )	Normal 18.5 a 24.9 Inferior < 18.5 Sobrepeso 24.5 a 29.9 Obesidad >30	Cuantitativa	Continua	
Tabaquismo	Adicción al tabaco, provocada principalmente por uno de sus componentes más activos: la nicotina. El consumo habitual de tabaco produce enfermedades nocivas para la salud del consumido		Cualitativa	Dicotomica	SI No



## **RECOLECCIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Fuentes de Información: se tomará la información para la ficha de recolección de datos del expediente clínico, reporte de Resonancia magnética Cardíaca y la información que no se encuentre en el mismo, será interrogada de forma directa con el paciente.

## **PROCESAMIENTO Y PRESENTACIÓN DE LA INFORMACIÓN**

Cuadros y Gráficas: Los datos serán introducidos en una base de datos, donde se realizará el procesamiento de la información, se crearán tablas y gráficas por cada variable de estudio. Se utilizarán gráficas de pasteles para las variables dicotómicas, y gráfica de barras para las variables polivalentes.

Tratamiento Estadístico

Estadística Descriptiva: para el análisis estadístico se utilizará el software SPSS.

Estadística Inferencial

## **RECURSOS**

Recursos humanos:

- Médico Tesista
- Tutor de tesis
- Asesor metodológico

Recursos materiales:

- Material bibliográfico recopilado.
- Hoja de recolección de datos

Recursos financieros:

No se requieren recursos financieros especiales para el estudio debido a que se trabajara con base al archivo clínico del Hospital Juárez de México.

Instalaciones y personal participante:

- El estudio se realizará en las instalaciones del Hospital Juárez de México

## **ASPECTOS ÉTICOS**

No Aplica

## **ASPECTOS DE BIOSEGURIDAD**

No Aplica

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Enfermedad de la Microcirculación Coronaria																				
Num	Tarea	Inicio	Final	ene-18	feb-18	mar-18	abr-18	may-18	jun-18	jul-18	ago-18	sep-18	oct-18	nov-18	dic-18	ene-19	feb-19	mar-19	abr-19	may-19
1	Reportes de Resonancia Magnética Cardíaca	01/01/18	01/04/18																	
2	Revisión de los Expedientes	02/04/18	02/11/18																	
3	Análisis de los Datos obtenidos del Expediente clínico	02/11/18	01/01/19																	
4	Análisis Estadístico	02/01/19	02/03/19																	
5	Reporte de resultados	03/03/19	03/04/19																	
6	Conclusiones	04/04/19	20/04/19																	

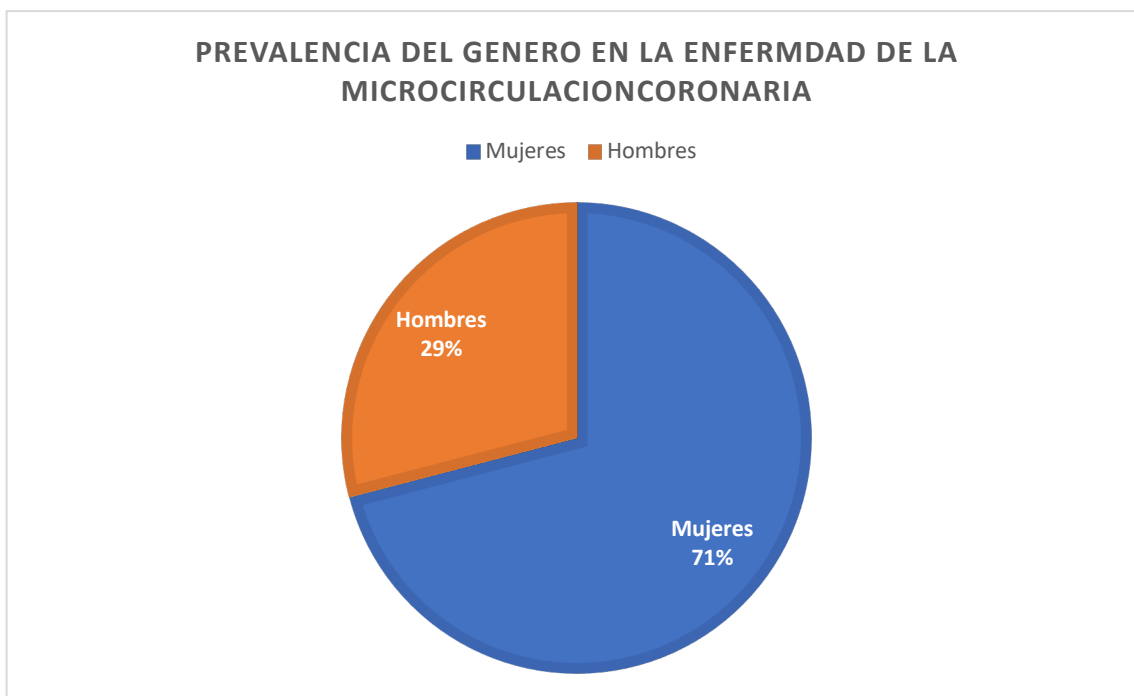
## RESULTADOS

De un total de 164 Pacientes con el diagnóstico de Enfermedad de la microcirculación coronaria, Se excluyeron 47 pacientes debido a que no se contaba con la información completa en el expediente clínico y conforme a los criterios de exclusión del estudio.

Se incluyeron 117 Pacientes con el diagnóstico de enfermedad de la microcirculación coronaria identificados mediante estudio de resonancia magnética cardíaca con administración de gadolinio.

Predominando el genero femenino en un 71% con un total de 83 pacientes y un 29% del genero masculino con un total de 34 pacientes. La media de edad en la población de estudio fue de 58.7 años.

La función ventricular izquierda en promedio para ambos géneros se presento preservada, con un 57.5% de media como fracción de expulsivo del Ventrículo izquierdo de manera general



Grafica 1. Fuente Expedientes clínicos del HJM

TABLA 1. CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS		
VARIABLES	N 117	PORCENTAJE
<b>Edad Promedio General</b>	58.7 años	
<b>FEVI Promedio General</b>		57.5 %
<b>FEVI Preservada</b>	87 (65.6%)*	74.4 %
<b>FEVI Moderadamente Deprimida</b>	13 (49.8%)*	11.1 %
<b>FEVI Severamente Deprimida</b>	17 (22%)*	14.5 %
<b>Hombres</b>	34	29 %
<b>Edad Promedio</b>	60.4 años	
<b>FEVI Promedio</b>	51 %	
<b>Mujeres</b>	83	71 %
<b>Edad Promedio</b>	58 años	
<b>FEVI Promedio</b>	60.2 %	
<b>IMC Promedio</b>	29	
<b>Bajo (&lt; 18.4)</b>	0	0 %
<b>Normal (18.5 – 24.9)</b>	22	19 %
<b>Sobrepeso (25-29.9)</b>	51	43.5 %
<b>Obesidad G-I (30-34.9)</b>	31	26.5 %
<b>Obesidad G-II (35-39.9)</b>	12	10.2 %
<b>Obesidad G-III (&gt;40)</b>	1	0.8 %
<b>FEVI: Fracción de Expulsión del ventrículo izquierdo *Promedio de FEVI de acuerdo con el grado</b>		
Fuente expedientes clínicos del HJM.		

Se clasifico la función ventricular izquierda de acuerdo con el grado, la mayoría de los pacientes en un 74.4% mantenían una Fracción de Expulsión del Ventrículo Izquierdo (FEVI) preservada en promedio 65.6%.

Los pacientes con FEVI severamente deprimida < 35%, se presento en un 14.5% de los pacientes con EMC, con una media de FEVI de 22%.

En tercer lugar, con un 11.1% se encontró los pacientes con FEVI moderadamente deprimida (35%-50%) con una media de Fracción de expulsión ventricular izquierda para este grupo de 49.8%. (Grafico 5)

La edad promedio para el grupo del genero masculino fue de 60.4 años, con una función ventricular izquierda media de 51%. Para el genero femenino la edad promedio fue de 58 años, con una función ventricular izquierda media de 60.2%.

El índice de masa corporal (IMC) promedio en ambos géneros fue de 29. La mayoría de los pacientes con EMC presentaban sobrepeso en un 43.5%, seguido de los pacientes con obesidad grado I en un 26.5%, posteriormente los pacientes con un IMC normal en un 19% y por último en un 10.2% presentaron obesidad grado II.

Solo un 0.8% (1 paciente) con Diagnostico de la EMC presentaba obesidad grado III.

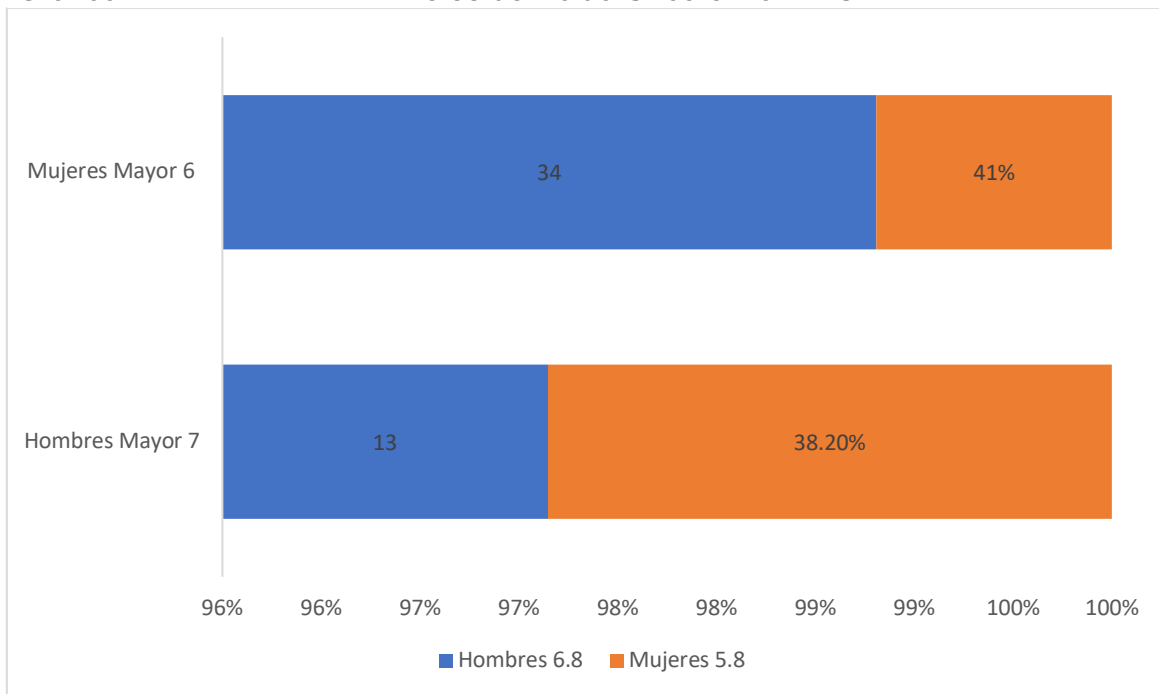
<b>Tabla 2. RESULTADOS</b>		
<b>COMORBILIDAD</b>	<b>N 117</b>	<b>PORCENTAJE</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	48	41 %
<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	75	64.1 %
<b>Dislipidemia</b>	35	30 %
<b>Cardiopatía</b>	73	62.4 %
<b>Tabaquismo</b>	71	61 %
<b>PROMEDIO DE PARAMETROS BIOQUIMICOS</b>		
<b>Leucocitos</b>	6.970	
<b>Neutrófilos</b>	4.560	
<b>Linfocitos</b>	1.660	
<b>Plaquetas</b>	285,292	
<b>Glucosa</b>	109.25 mg/dl	
<b>Creatinina</b>	0.93	
<b>Nitrógeno Ureico (BUN)</b>	19.6	
<b>Acido Úrico</b>	6.1	
FUENTE EXPEDIENTES CLÍNICOS DEL HJM		

En relación con las comorbilidades que se asociaron con la presencia de la Enfermedad de la microcirculación coronaria. Con mayor frecuencia en un 64.1% de los casos fue la Hipertensión Arterial Sistémica, Cardiopatía isquémica en un 62.4%, el habito tabaquico en un 61%, Diabetes Mellitus en un 41% y la presencia de dislipidemia en un 30% de los casos.

El promedio de los valores bioquímicos encontrados en los pacientes con EMC, la media de glóbulos blancos fue de 6,970, Neutrófilos con una media de 4.5 mil, Linfocitos media de 1.6 mil.

El valor de plaquetas promedio fue de 285,292. La media de los niveles de glucemia fue de 109.25 mg/dl. La función renal se encontró conservada de manera general, con un valor promedio de 0.93 md/dl, La media de los niveles de Nitrógeno ureico fueron de 19.6 mg/dl, Acido úrico de 6.1 mg/dl.

Grafico 2. Niveles de Acido Úrico en la EMC.



EMC: Enfermedad de la microcirculación coronaria.

Fuente expedientes clínicos HJM

El promedio de niveles de Acido úrico en el genero masculino fue de 6.8 mg/dl, se considero que un 38.2% de los pacientes con enfermedad de la microcirculación coronaria del genero masculino, presentaban elevación de los niveles de acido úrico (Mayor 7 mg/dl).

En relación con el genero femenino el promedio de los niveles de acido úrico fue menor (5.8 mg/dl) sin embargo un 41% de los pacientes de este genero presentaban niveles de acido úrico por arriba de los rangos de normalidad

La función ventricular izquierda en el genero masculino con EMC predominaba en un 56% con FEVI preservada, en un 29% severamente deprimida y un 15% moderadamente deprimida. (Grafico 3)

En el genero femenino, la FEVI se encontraba preservada en un 82% de los casos con EMC, en un 9.6% la Fracción de expulsión se encontraba moderadamente deprimida y en menor porcentaje 8.4% con FEVI severamente deprimida.

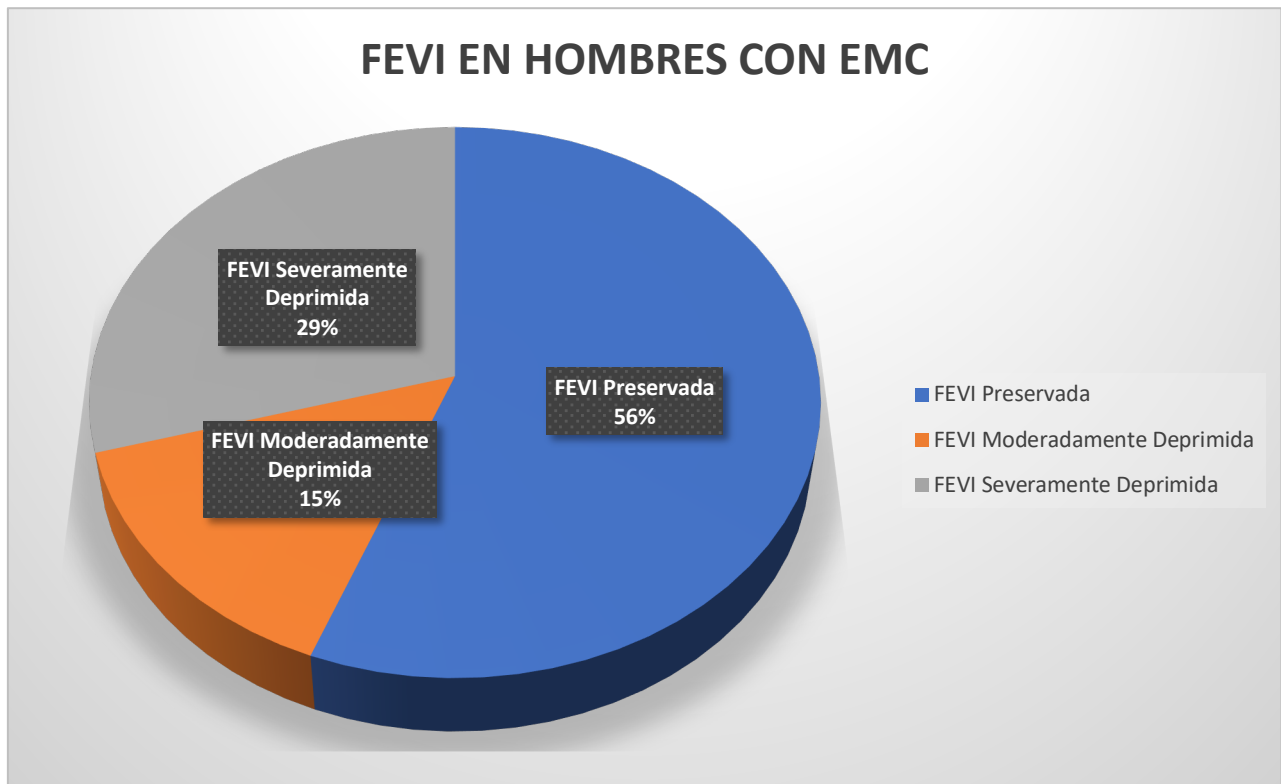


Gráfico 3. FEVI: Fracción de Expulsión del ventrículo izquierdo, EMC: Enfermedad de la microcirculación coronaria Fuente Expedientes clínicos del HJM



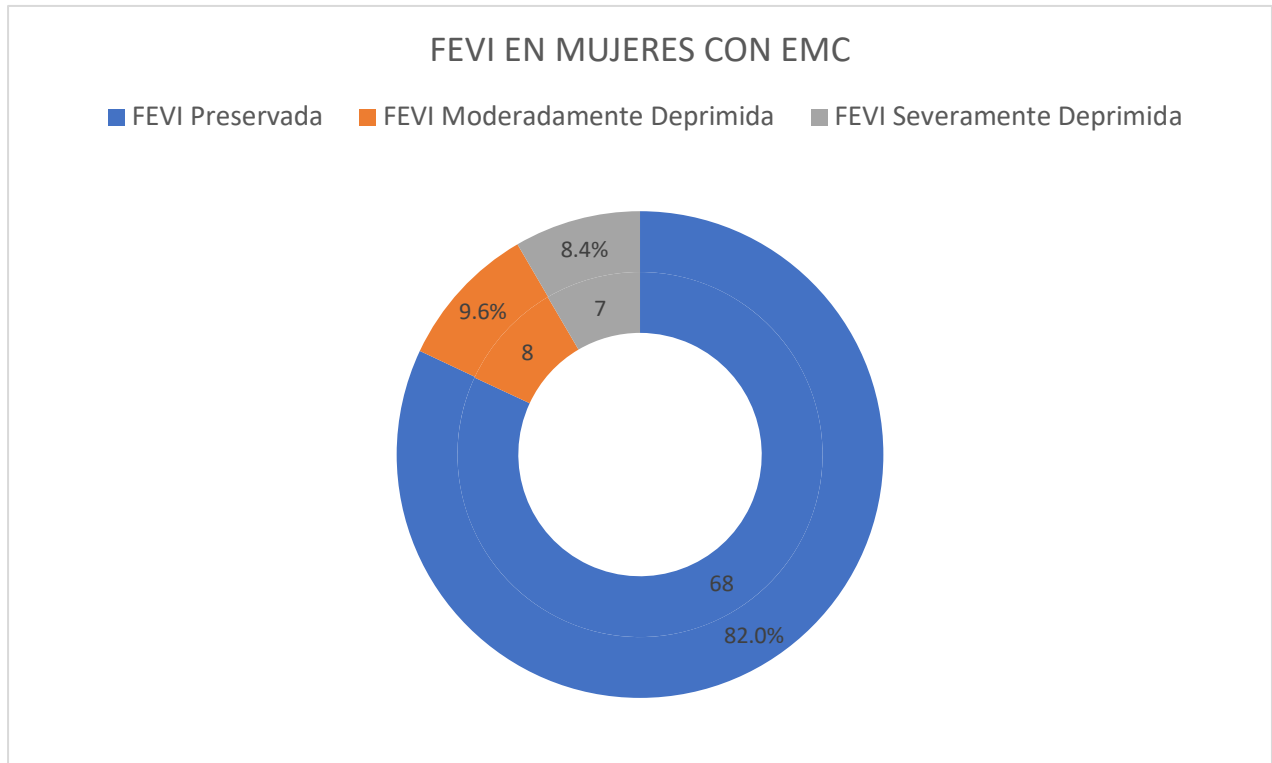


Grafico 4. FEVI: Fracción de Expulsión del ventrículo izquierdo, EMC: Enfermedad de la microcirculación coronaria  
Fuente Expedientes clínicos del HJM

Grafico 5. FEVI: Fracción de Expulsión del ventrículo izquierdo.

Fuente Expedientes clínicos del HJM

Los niveles de plaquetas en los pacientes con EMC en un 85.4% se encontraron dentro de los límites de normalidad, el 8.5% se relacionó con niveles aumentados (Trombocitosis) y un 6% con la presencia de trombocitopenia.

La relación de los niveles plasmáticos de glucemia, el 79.4% reportaron niveles normales y un 20.6% se relacionó con hiperglucemia y la presencia de EMC.

La función renal de los pacientes con EMC, el 71.8 % de los casos mantenían una función normal, con niveles óptimos de creatinina, sin embargo, el 28.2% de los pacientes con EMC presentaban algún grado de disfunción renal. (Grafico 6)

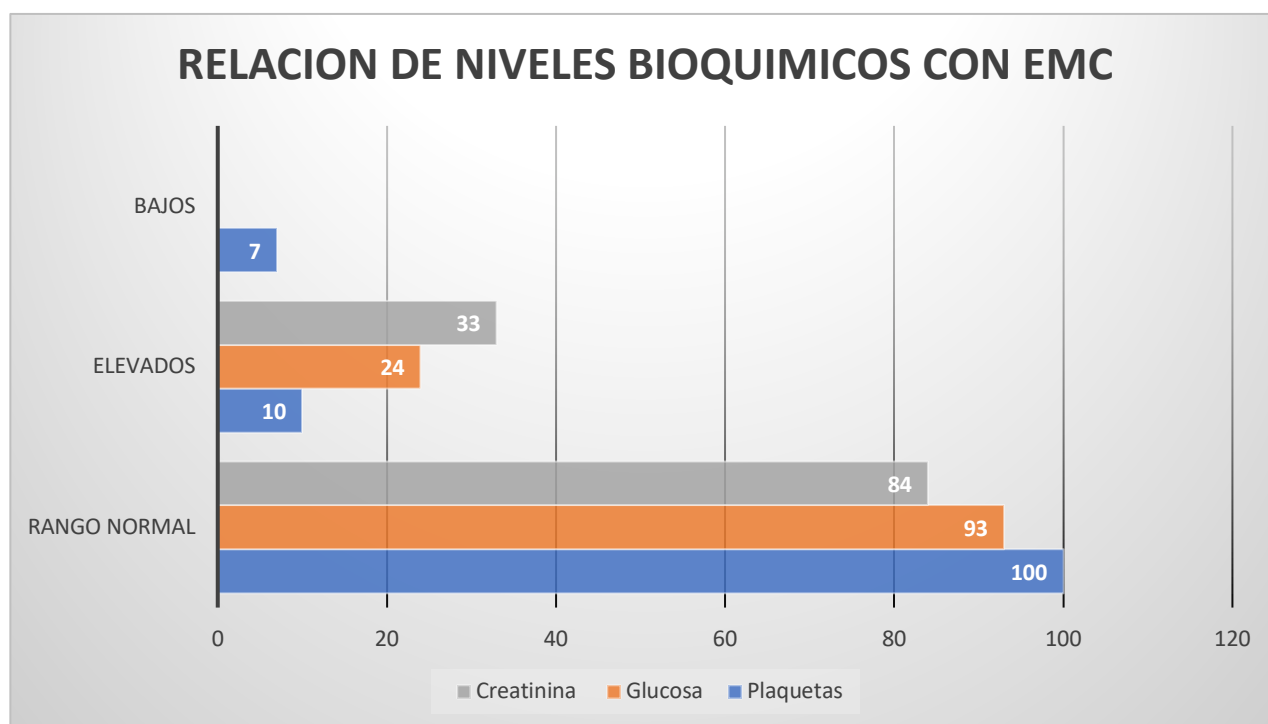


Grafico 6. Rango Normal\* Plaquetas (PLT) 150 000 – 400 000, Glucosa (Glu) 61-126 mg/dl, Creatinina (Cr) 0.3-1.2 mg/dl. Rangos elevados\*\* PLT > 400 000, Glu > 126 mg/dl, Cr > 1.2 mg/dl, Rangos bajos\*\*\* PLT < 150 000 EMC: Enfermedad de la microcirculación coronaria.

Fuente Expedientes clínicos del HJM

Si recordamos los tipos de Enfermedad de la microcirculación coronaria reportados en la literatura, la mayoría de los casos en este estudio fue el EMC tipo 1, en un 60.7%, que se asocia a la presencia de los factores de riesgo tradicionales, en ausencia de enfermedad coronaria o alteración estructural.

La EMC tipo 2, se presento en un 27.4 % de los casos, caracterizada por una disfunción en la microvasculatura coronaria concomitante con afección estructural, Cardiomiopatías. En el caso de este estudio, se presento en enfermedades Valvulares (Estenosis aortica), Pos operado de implante valvular aórtico, congénita tipo Comunicación interarterial Ostium secundum, Disfuncion ventricular derecha por evento tromboembolico pulmonar, Enfermedad de Kawasaki, Enfermedades del tejido conectivo como artritis reumatoide y Asociada a toxicidad por quimioterapia.

Un 12% se presento como EMC tipo 3, asociada a enfermedad arterial coronaria, no se registraron casos de EMC tipo 4 y 5.

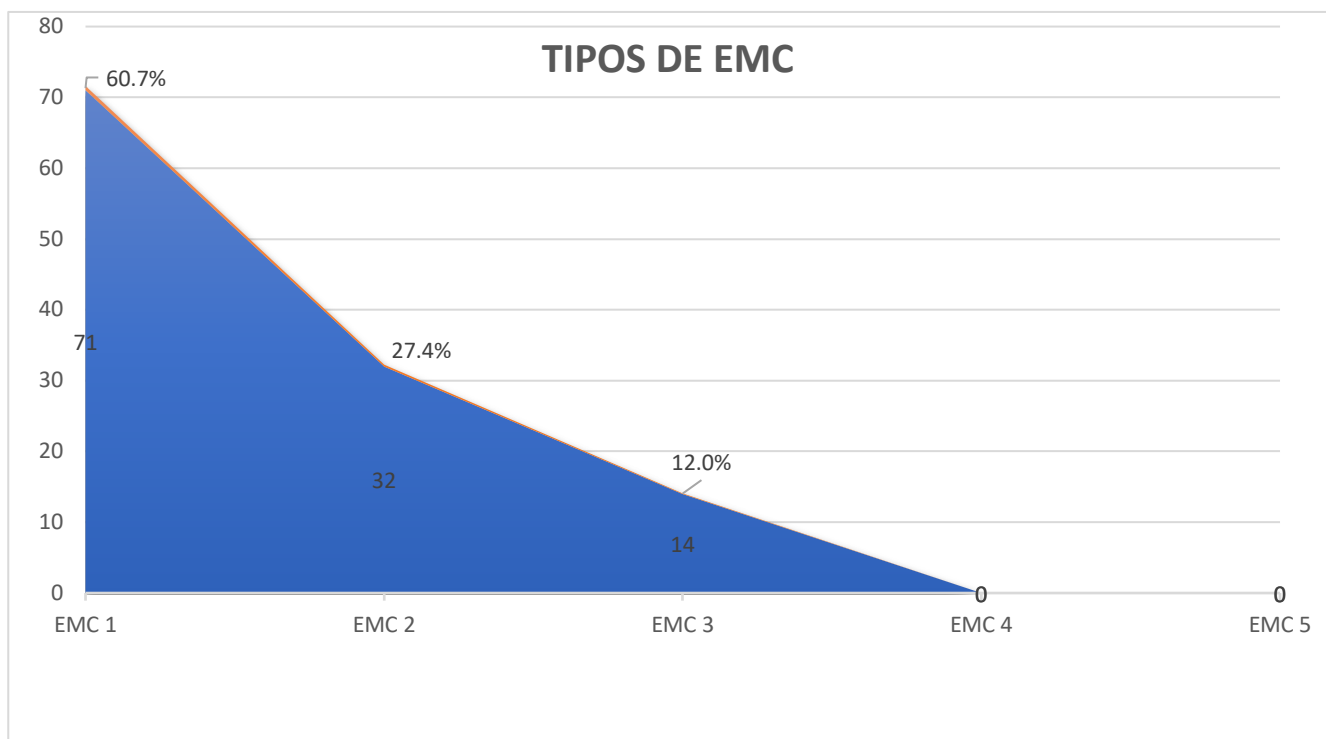


Gráfico 7. EMC: Enfermedad de la microcirculación coronaria. EMC 1; Primaria, Ausencia de daño estructural, Factores de riesgo. EMC 2; Presencia de cardiomiopatías, EMC 3; Presencia de Enfermedad arterial coronaria no significativa, EMC 4; Iatrogénica, posterior a Intervención coronaria, EMC 5; Iatrogénica, posterior a un trasplante cardíaco. Fuente Expedientes clínicos del HJM

## DISCUSIÓN

La enfermedad de la microcirculación coronaria, presento un comportamiento similar a la reportado en la literatura y el estudio WISE.<sup>1</sup> Presentándose con mayor frecuencia en el genero femenino en un 71%, con Función ventricular izquierda conservada y la media de edad oscilando en 55 +/- 2 años, parecido a lo que se encontró en este estudio. El estudio de Buchthal<sup>50</sup> el cual evaluó 35 mujeres con un rango de edad 55 a 58 años, con dolor toracico sin lesiones coronarias, los cuales presentaban síntomas isquémicos y alteraciones metabólicas, a la inducción con maniobra de Handgrip. Ambos grupos con una Función ventricular conservada 65.6% +/- 10.2. parecido a lo mencionado en los resultados, debido a que el 74.4 % de los pacientes con EMC presentaban una función ventricular preservada. Paradójicamente el 14.5 % con función ventricular severamente deprimida y en un 11.1 % con fracción de expulsión moderadamente deprimida.

No existe bibliografía en la cual correlacione el Índice de masa corporal, con la presencia de enfermedad de la microcirculación, la media que se encontró de IMC fue de 29.

La Disfunción endotelial esta estrechamente asociado con los mecanismos fisiopatológicos y los factores de riesgo en la EMC, como lo es la Hipertensión arterial sistémica, Diabetes Mellitus, Tabaquismo, obesidad, Etc.<sup>7,51</sup> Se reporto este estudio alto porcentaje de presencia de comorbilidades con la EMC, en un 64.1% Hipertensión arterial sistémica, 62.4% Cardiopatía isquémica previa y en un 61% tabaquismo, la Diabetes mellitus se presento en un 41%.

Seria conveniente realizar estudios con grupos control, para determinar una correlación entre la presencia de EMC y la hiperuricemia, ya que en el estudio se encontró hiperuricemia en un 32% del genero masculino y un 41% del genero femenino.

El porcentaje de Disfunción renal en pacientes con enfermedad de la microcirculación coronaria fue baja, se registro en un 28.2%, a si como la presencia de hiperglucemia en un 20.6%.

El estudio WISE categorizo con mayor prevalencia la EMC tipo 1, es decir aquella que se asociaba a factores de riesgo, sin alteraciones estructurales o lesiones coronarias. Los resultados arrojan de manera muy similar, la EMC tipo 1 se presento en un 60.7%, la tipo 2 en un 2.4% y la tipo 3 en un 12%.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad de la microcirculación coronaria (EMC) representa una combinación de anomalías estructurales y funcionales en la microcirculación coronaria, prevalece en un amplio espectro de factores y enfermedades de riesgo cardiovascular como lo son la presencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus, tabaquismo, resistencia a la insulina, obesidad, dislipidemia principalmente y está asociada con un mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos.

Aunque el pronóstico a largo plazo de los pacientes con EMC es por lo general benigno, frecuentemente su calidad de vida se ve deteriorada por la persistencia de los episodios de dolor precordial durante años. Por otro lado, los reingresos hospitalarios y la repetición de pruebas diagnósticas suponen un importante consumo de recursos. La fisiopatología implica a diferentes mecanismos que varían de paciente a paciente. Entre ellos, la disfunción endotelial microvascular podría explicar el dolor precordial y las alteraciones electrocardiográficas en al menos un subgrupo de estos pacientes. No obstante, continúa siendo motivo de controversia.

Las pruebas de perfusión con imágenes de resonancia magnética pueden ser un método diagnóstico inicial para identificar pacientes con dolor torácico y angiogramas coronarios "normales" o no obstructivos que están en riesgo de eventos cardíacos posteriores.

Las pruebas invasivas adicionales destinadas a determinar la disfunción endotelial coronaria pueden ser útiles para evaluar los mecanismos etiológicos de la reserva de flujo coronario deteriorada y la estratificación de riesgo adicional de futuros eventos cardíacos adversos

La estrategia terapéutica debería incluir el tratamiento óptimo de las enfermedades concomitantes y de los factores de riesgo cardiovasculares eventualmente presentes, ejercicio, rehabilitación cardíaca y se debe considerar el uso de IECA, calcio antagonistas, betabloqueadores de tercera generación, imipramina, L-arginina o derivados de las Xantinas.

Los cambios en el estilo de vida y el manejo de los factores de riesgo deben considerarse componentes esenciales de cualquier enfoque terapéutico para pacientes con factores de riesgo cardíaco tradicionales, evidencia de aterosclerosis o ambos.

Se necesitan ensayos clínicos aleatorizados a gran escala para determinar la efectividad del tratamiento sintomático, así como el tratamiento de la disfunción endotelial coronaria. Deben estar dirigidos a determinar el valor de la disfunción endotelial con métodos menos invasivos y una evaluación temprana de la carga aterosclerótica coronaria

Por lo tanto, su comprensión en detalle permitirá el desarrollo de modelos de detección precoz de la EMC, así como el desarrollo de nuevas terapias.





## BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Filippo Crea, Paolo G. Camici. Coronary microvascular dysfunction: an update, clinical update. *European Heart Journal* (2014) 35, 1101–1111
- 2.- Cannon RO, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988;61:1338–1343.
- 3.- Epstein SE, Cannon RO. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:459–461.
- 4.- Chareonthaitawee P, Kaufmann P, Rimoldi O, Camici PG. Heterogeneity of resting and hyperemic myocardial blood flow in healthy humans. *Cardiovasc Res* 2001;50: 151–161.
- 5.- Camici PG, Rimoldi OE. The clinical value of myocardial blood flow measurement. *J Nucl Med* 2009;50:1076–1087.
6. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830–840.
7. Tune JD, Gorman MW, Feigl EO. Matching coronary blood flow to myocardial oxygen consumption. *J Appl Physiol* 2004;97:404–415.
- 8.- Jadhav S, Ferrell W, Greer IA, Petrie JR, Cobbe SM, Sattar N. Effects of metformin on microvascular function and exercise tolerance in women with angina and normal coronary arteries: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:956–963.
- 9.- Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischaemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1468–1474.
- 10.- Wessel TR, Arant CB, McGorray SP, Sharaf BL, Reis SE, Kerensky RA, von Mering GO, Smith KM, Pauly DF, Handberg EM, Mankad S, Olson MB, Johnson BD, Merz CN, Sopko G, Pepine CJ. Coronary microvascular reactivity is only partially predicted by atherosclerosis risk factors or coronary artery disease in women evaluated for suspected ischemia: results from the NHLBI women's ischemia syndrome evaluation (WISE). *Clin Cardiol* 2007;30:69–74.
- 11.- Antonio Luis Arrebola-Morenoa, Alejandro Recio-Mayoral y Juan C. Kaski. Role of coronary microcirculation in cardiac diseases. *cardiocore*. 2011;46(4):161–166
- 12.- Kemp HG. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol*. 1973;32:375–6.

- 13.- Li JJ, Li YS, Zhang Y, Gao Z, Li Z, Qian HY. Inflammation: a possible pathogenic link to cardiac syndrome X. *Med Hypotheses*. 2006;66:87–91.
- 14.- Singh M, Singh S, Arora R, Khosla S. Cardiac syndrome X: current concepts. *Int J Cardiol*. 2010;142:113–9.
- 15.- Viviany R. Taqueti, MD, MPH, Marcelo F. Di Carli, MD. Coronary Microvascular Disease Pathogenic Mechanisms and Therapeutic Options. *JACC* vol . 72, no 21, 2018:2625–41, 2018.
- 16.- Gil-Ortega I, Marzoa Rivas R, Ríos Vázquez R, Kaski JC. Role of inflammation and endothelial dysfunction in the pathogenesis of cardiac syndrome X. *Future Cardiol*. 2006;2:63–73.
- 17.- Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.
- 18.- Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, Koller A, Marzilli M, Pries A, Bugiardini R. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9–17.
- 19.- Blomkalns AL, Chen AY, Hochman JS, Peterson ED, Trynosky K, Diercks DB, Brogan GX Jr, Boden WE, Roe MT, Ohman EM, Gibler WB, Newby LK. Gender disparities in the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: large-scale observations from the crusade (can rapid risk stratification of unstable angina patients suppress adverse outcomes with early implementation of the American College of Cardiology/American Heart Association Guidelines) national quality improvement initiative. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:832–837.
- 20.- Galiuto L, De Caterina AR, Porfidia A, Paraggio L, Barchetta S, Locorotondo G, Rebuzzi AG, Crea F. Reversible coronary microvascular dysfunction: a common pathogenetic mechanism in apical ballooning or Takotsubo syndrome. *Eur Heart J* 2010;31:1319–1327.
- 21.- Barletta G, Del Pace S, Boddi M, Del Bene R, Salvadori C, Bellandi B, Coppo M, Saletti E, Gensini GF. Abnormal coronary reserve and left ventricular wall motion during cold pressor test in patients with previous left ventricular ballooning syndrome. *Eur Heart J* 2009;30:3007–3014.
- 22.- Martin EA, Prasad A, Rihal CS, Lerman LO, Lerman A. Endothelial function and vascular response to mental stress are impaired in patients with apical ballooning syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1840–1846.

- 23.- K. Lance Gould, MD, Nils P. Johnson, MD, MS. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina. *JACC* vol . 72 , no . 21, 2018.
- 24.- Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining coronary blood flow reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol*. 1999;277:H2363–72.
- 25.- Juarez R. Braga, MD,<sup>a</sup> Peter C. Austin, PHD,<sup>a,b</sup> Heather J. Ross, MD, MHSC. Importance of Nonobstructive Coronary Artery Disease in the Prognosis of Patients With Heart Failure. *JACC: Heart failure* 2019.
- 26.- Seino Y, Takahashi H, Fukumoto H, Utsumi K, Hirai Y. Cardiovascular manifestations of Fabry disease and the novel therapeutic strategies. *J Nippon Med Sch*. 2005;72:254–61 [Review].
- 27.- Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy: a systematic review. *JAMA* 2002;287:1308–1320.
- 28.- Kandolf R. Virus etiology of inflammatory cardiomyopathy. *Dtsch MedWochenschr* 2004;129:2187–2192.
- 29.- 82. Brown KE, Anderson SM, Young NS. Erythrocyte P antigen: cellular receptor for B19 parvovirus. *Science* 1993;262:114–117.
- 30.- Breisch EA, Houser SR, Carey RA, Spann JF, Bove AA. Myocardial blood flow and capillary density in chronic pressure overload of the feline left ventricle. *Cardiovasc Res* 1980;14:469–475.
- 31.- Niccoli GP, Giubilato S, Di Vito L, Leo A, Cosentino N, Pitocco D, Marco V, Ghirlanda G, Prati F, Crea F. Severity of coronary atherosclerosis in patients with a first acute coronary event: a diabetes paradox. *Eur Heart J* 2013;34:729–741.
- 32.- Collet JP, Montalescot G. The acute reperfusion management of STEMI in patients with impaired glucose tolerance and type 2 diabetes. *Diabetes Vasc Dis Res* 2005;2: 136–143.
- 33.- Golino P, Maroko PR, Carew TE. The effect of acute hypercholesterolemia on myocardial infarct size and the no-reflow phenomenon during coronary occlusion reperfusion. *Circulation* 1987;75:292–298.
- 34.- Rezkalla SH, Kloner RA. Ischaemic preconditioning and preinfarction angina in the clinical arena. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2004;1:96–102.
- 35.- Bulkely BH, Hutchins GM. Myocardial consequences of coronary artery bypass graft surgery. The paradox of necrosis in areas of revascularization. *Circulation*. 1977;56:906-13.

- 36.- Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation*. 2002;105:656–62.
- 37.- Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation*. 2002;105:546–9.
- 38.- Neglia D, Fommei E, Varela-Carver A, Mancini M, Ghione S, Lombardi M, Pisani P, Parker H, d’Amati G, Donato L, Camici PG. Treatment of hypertension with perindopril plus indapamide leads to reverse coronary microvascular remodelling and improved blood flow. *J Hypertens* 2011;29:364–372.
- 39.- Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, Di Monaco A, Sarullo FM, Lanza GA, Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol* 2013;112:8–13.
- 40.- Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, Takeshita A. Rho kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15–19.
- 41.- Erdogan D, Tayyar S, Uysal BA, Icli A, Karabacak M, Ozaydin M, Dogan A. Effects of allopurinol on coronary microvascular and left ventricular function in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol* 2012;28:721–727.
- 42.- Dr. Martín de Jesús Sánchez-Zúñiga, Dr. Raúl Carrillo-Esper. Microcirculación y endotelio. Vol. 35. Supl. 1 Abril-Junio 2012 pp S212-S214
- 43.- Kaufmann PA, Camici PG. Myocardial blood flow measurement by PET: Technical aspects and clinical applications. *J Nucl Med*. 2005;46:75-88.
- 44.- Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by Wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1354-1361.
- 45.- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-1453.
46. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation*. 2002;105:224-229.
47. Lupi A, Buffon A, Finocchiaro ML, Conti E, Maseri A, Crea F. Mechanisms of adenosine-induced epicardial coronary artery dilatation. *Eur Heart J*. 1997;18:614-617.

48. Patel B, Fisher M. Therapeutic advances in myocardial microvascular resistance: Unravelling the enigma. *Pharmacol Ther.* 2010;127:131-147.

49. Kuo L, Chilian WM, Davis MJ. Coronary arteriolar myogenic response is independent of endothelium. *Circ Res.* 1990;66:860-866.

50. Steven D. Buchthal, Jan a. Den Hollander. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N engl j med* 2000;342:829-35.

51. W. David Strain, P. M. Paldánus. Diabetes, cardiovascular disease and the microcirculation. *Cardiovasc Diabetol* (2018) 17:57