



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE POSGRADO  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
**ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA CLÍNICA**

TITULO:  
**ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO  
CONVENCIONALES EN MUJERES CON DISFUNCIÓN MICROVASCULAR  
DIAGNOSTICADA POR PET-CT.**

**PRESENTA:**  
MARIO ALBERTO CASTILLO VELÁZQUEZ

DIRECTOR DE ENSEÑANZA:  
DR. CARLOS RAFAEL SIERRA FERNÁNDEZ

DIRECTOR DE TESIS:  
DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS  
DRA. ESTELA ISABEL CARVAJAL JUÁREZ

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MEXICO, JULIO 2021.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



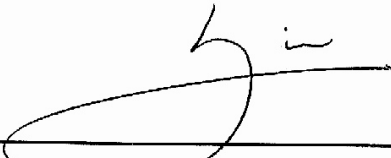
**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**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).

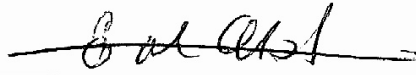
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

TESIS  
**ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO  
CONVENCIONALES EN MUJERES CON DISFUNCIÓN MICROVASCULAR  
DIAGNOSTICADA POR PET-CT.**



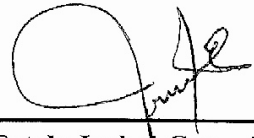
---

**Dr. Carlos Rafael Sierra Fernández**  
Director de Enseñanza  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



---

**Dr. Erick Alexánder Rosas**  
Director de Tesis  
Jefe del Departamento de Cardiología Nuclear  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



---

**Dra. Estela Isabel Carvajal Juárez**  
Director de Tesis  
Adscrito al Servicio de Cardiología Nuclear  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



---

**Mario Alberto Castillo Velázquez**  
Residente de Tercer Año de Cardiología  
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez  
*Renacimiento de la excelencia*

Ciudad de México, 12 de octubre 2021.

**Dr. Gerhard Heinze Martin**

Jefe de la Subdivisión de Especializaciones Médicas de Posgrado  
Facultad de Medicina  
Universidad Nacional Autónoma de México  
Presente

Por medio de la presente hago constar que el Proyecto de Investigación titulado: **“ASOCIACIÓN DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO CONVENCIONALES EN MUJERES CON DISFUNCIÓN MICROVASCULAR DIAGNOSTICADA POR PET-CT”** presentado por el Dr. Mario Alberto Castillo Velázquez, residente que cursa la Especialidad en Cardiología, ha sido sometido a revisión por el Comité de Investigación de la Dirección de Enseñanza de este Instituto, cumpliendo con los requisitos para la titulación oportuna.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente

  
**Dr. Carlos R. Sierra Fernández**  
Director de Enseñanza



CSF/mhm



## INDICE

I.	Introducción	4
II.	Marco Teórico	6
	a) Antecedentes: Definición y epidemiología	6
	b) Factores de riesgo	
	i. Factores de riesgo cardiovascular convencionales	10
	ii. Factores de riesgo cardiovascular no convencionales	13
	c) Cuadro clínico	22
	d) Clasificación	24
	e) Métodos diagnósticos	26
	f) Implicaciones pronósticas	27
	g) Fisiopatología	30
III.	Planteamiento del Problema	35
IV.	Justificación	36
V.	Objetivos	38
VI.	Hipótesis	39
VII.	Material y métodos	39
	a) Diseño de la investigación	39
	b) Población y muestra	40
	c) Criterios de inclusión	40
	d) Criterios de exclusión	41
	e) Métodos	41
	f) Variables	42
	g) Análisis estadístico	
	47	
VIII.	Resultados	48
IX.	Discusión	53
X.	Conclusiones	56
XI.	Anexo	56
XII.	Referencias	58

# I. Introducción

La enfermedad isquémica cardiaca tiene grandes diferencias relacionadas con el genero, que abarcan factores de riesgo, presentación, fisiopatología, diagnóstico, pronostico y tratamiento.

Las tres principales características de esta patología en las mujeres son:

- Mayor prevalencia de angina
- Menor carga de enfermedad arterial coronaria obstructiva
- Peor pronostico en comparación con los hombres.

La enfermedad arterial coronaria es una alteración que se limita a las arterias epicárdicas (que comprenden 10-15% del total de la circulación cardiaca) contrario a la enfermedad isquémica cardiaca, la cual incluye isquemia originada en cualquier parte de la circulación coronaria desencadenada por diversos mecanismos (disfunción microvascular, disfunción endotelial, anormalidades en las propiedades vasomotoras, disección coronaria espontánea o miocardiopatía por estrés).

Las escalas que estiman el riesgo cardiovascular, se diseñaron con factores de riesgo (tradicionales) que predicen probabilidad de tener enfermedad arterial coronaria obstructiva, además, se validaron en su mayoría con población masculina. Debido a la pobre inclusión de mujeres y a los diferentes mecanismos

fisiopatológicos, hacen que estas escalas tengan poco rendimiento diagnóstico en la población femenina (1,2,3).

Por la baja prevalencia de EAC obstructiva en las mujeres y alta incidencia de síntomas de isquemia cardíaca, se reconoció a la disfunción microvascular como etiología predominante en la génesis de EIC. Esta se define como una alteración en la reserva del flujo coronario debido a anomalías en la función o en la estructura de los vasos sanguíneos de la microcirculación (4).

Diversas investigaciones han puesto de manifiesto factores de riesgo cardiovascular género dependiente, conocidos como factores de riesgo cardiovascular no convencionales, entre ellos destacan (2,3,5,6,7):

- Trastornos hipertensivos del embarazo.
- Enfermedades autoinmunes
- Tratamiento con quimioterapia y radioterapia (7,8).
- Depresión (9).
- Menopausia (10,11).

El pronóstico de las mujeres con disfunción microvascular es adverso, tienen cuatro veces más de posibilidades de eventos cardiovasculares mayores en comparación con las mujeres sanas. El diagnóstico de disfunción microvascular ayuda a una mejor estratificación de riesgo cardiovascular. La alteración en la Reserva de Flujo Miocárdico (RFM) se asoció con incremento de seis veces el rango de muertes cardíacas (95% IC, 3.2-11.0;  $P < 0.0001$ ).

## II. Marco Teórico

### Antecedentes

La enfermedad cardiovascular permanece como la causa principal de muerte a nivel mundial (12), con un aumento desde el año 2000 en más de 2 millones de personas, hasta llegar a casi 9 millones de personas en 2019 lo que representa el 16% del total de muertes (13). El [Centro para Control de Enfermedades \(CDC\)](#) informó que el 38% de las defunciones en mujeres es relacionada a [Enfermedad Arterial Coronaria \(EAC\)](#), datos que sobrepasan la mortalidad reportada por cáncer la cuál fue de 22%.

Desde 1984, se documentó diferencia de mortalidad relacionada al genero por [Enfermedad Isquemia Cardiaca \(EIC\)](#) siendo mayor en las mujeres (14), de esta manera refutando la noción de que la EIC se trata de una “enfermedad de varones”. El CDC reportó que las mujeres tienen mayor probabilidad de morir o tener paro cardiorrespiratorio antes de llegar al hospital (52%), comparado con 42% en los hombres (15). Esta diferencia de mortalidad, indica la falta de progreso en los esfuerzos de reducir el riesgo cardiovascular en las mujeres.

Datos recientes indican que el diagnostico de cardiopatía isquémica en la mujer se ha duplicado en la última década, sin embargo, sigue siendo infradiagnosticada y se detecta en estadios avanzados de la enfermedad (16).



La evaluación de la EIC en las mujeres representa un reto para el médico, debido a la mayor carga de síntomas isquémicos, peor clase funcional y menor prevalencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, además, las mujeres tienen más resultados adversos cuando se compara con los hombres, independientemente de que tengan menor carga aterosclerótica y la función ventricular este preservada (17). Esto debido a que hay un retraso en la búsqueda de atención médica, menor utilización de recursos y tiempos prolongados al diagnóstico de cardiopatía isquemia (18).

La prevalencia de EAC obstructiva en el sexo femenino es relativamente baja antes de la menopausia, alrededor de 5% en menores de 35 años (19) y se equipara con la de los hombres hasta la séptima década de la vida (14). Hay una diferencia aproximada de 10 años en cuanto al rango de prevalencia de EAC (la carga de aterosclerosis en una mujer de 65 años, se equipara a la de un hombre de 55 años) (20).

Esta baja prevalencia de EAC fue descrita dos décadas atrás por Diamond y Forrester (21). De este trabajo, se identificó una baja probabilidad de EAC para las mujeres con dolor torácico comparada con los hombres. Por ejemplo, en un hombre de 55 años, con angina de esfuerzo tiene 90% de probabilidad de EAC obstructiva, comparado con 55% en una mujer de la misma edad.

La mayoría de las mujeres en las que no se demostró EAC obstructiva por angiografía, persistieron con síntomas sugerentes de isquemia, lo que contribuyó a disminución en la calidad de vida y el consumo de gran cantidad de recursos sanitarios por las hospitalizaciones y revalorizaciones frecuentes.

El Colegio Americano de Cardiología en su Registro Nacional de Datos Cardiovasculares, donde 375,886 pacientes fueron referidos para coronariografía diagnóstica (45% de mujeres), evidenció que la prevalencia de EAC obstructiva fue menor en las mujeres en todos los grupos de edad. De este registro, la prevalencia de EAC significativa (estenosis  $\geq 50\%$ ) fue del 27% a 64% para las mujeres y de 45% a 87% en los hombres con edades  $< 50$  y  $\geq 80$  años de edad respectivamente ( $P < 0.0001$ ) (22,23).

La persistencia de signos y síntomas de isquemia cardíaca en el contexto de EAC no obstructiva se convirtió en un problema de salud para las mujeres y parece estar relacionado con disfunción vascular. La evidencia nos enseña que la magnitud de este problema compite contra los cánceres específicos de la mujer en cuanto a la prevalencia y costos de atención médica (24).

La angiografía coronaria solo puede valorar el 10-15% del total de la circulación cardíaca, por lo que el esfuerzo en reconocer las anomalías microvasculares en los pacientes que tienen síntomas de isquemia pero sin enfermedad obstructiva está aumentado (25). Hasta tres cuartas partes de las mujeres con dolor torácico

pero sin EAC tienen la reserva de flujo miocárdico alterada, lo que abre un gran campo para la investigación sobre disfunción endotelial.

La disfunción microvascular coronaria parece que es una manifestación temprana de la aterosclerosis y es un fuerte predictor de eventos cardiovasculares (MACE) (26). Por este motivo la disfunción microvascular puede coexistir con enfermedad aterosclerótica (27).

La enfermedad arterial coronaria es una alteración que se limita a las arterias epicárdicas coronarias y no debe ser confundido con la enfermedad isquémica cardíaca, la cual incluye isquemia originada en las arterias epicárdicas, disfunción microvascular, disfunción endotelial, anomalías en las propiedades vasomotoras, disección coronaria espontánea o miocardiopatía por estrés. Particularmente en las mujeres, el uso del término enfermedad isquémica cardíaca tiene ventajas sobre la utilización de EAC por su baja prevalencia (28,29).

En el entendido que la EIC tiene múltiples diferencias relacionadas al género, se necesita buscar factores de riesgo género específicos, con los que se puedan realizar mejores escalas de predicción, es por eso, que se ha propuesto diferenciar a los factores de riesgo en convencionales (diabetes, hipertensión, obesidad, tabaquismo) y no convencionales, con afán de generar una hipótesis alterna en cuanto a la fisiopatología de la EIC. (27).

## **Factores de riesgo y sus diferencias dependientes del género.**

Los factores de riesgo cardiovascular tienen diferente implicación pronóstica dependiendo del género, esta diferencia es muy marcada en los puntajes de riesgo cardiovascular (Framingham Risk Score), los cuales se diseñaron para predecir [Eventos Cardiovasculares Adversos \(ECA\)](#) como infarto, muerte o EVC, sin embargo, el diseño de los estudios que validaron estos factores y las subsecuentes escalas de predicción de riesgo fueron realizados en su mayoría con pacientes de género masculino y una proporción muy pequeña de mujeres. Toda la atención se centró en buscar como predecir EAC obstructiva, por lo que hay gran diferencia en la predicción de eventos cardiovasculares dependiente del sexo, subestimando el riesgo que presentan las mujeres de EIC (1).

### **FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES**

#### **Diabetes Mellitus**

La prevalencia de [Enfermedad Cardiovascular \(ECV\)](#) es cerca de dos veces mayor en las mujeres diabéticas que en las no diabéticas. La diabetes elimina la ventaja femenina de baja prevalencia de EAC (30). El riesgo de EAC fatal en las mujeres es de 3 veces cuando se compara con las mujeres no diabéticas (Hazard Ratio de 6.16- 35.27). (31).

La resistencia a la insulina per se, tiene valor pronóstico para eventos cardiovasculares (32), esta se asocia con alteraciones vasomotoras y la disminución de la reserva de flujo miocárdico en sujetos no diabéticos (33).

La presencia de DM en la mujer exige una estrategia agresiva de prevención, por que su riesgo cardiovascular está aumentado (en comparación con los hombres diabéticos) y esto se debe a que tienen alteración en la vasodilatación dependiente de endotelio, estado hipercoagulación y mayor prevalencia de síndrome metabólico (34,35).

#### Colesterol

Los niveles de colesterol son más altos en lo hombres, sin embargo, en la quinta década de la vida esta relación se invierte. La hipertrigliceridemia es un factor de riesgo independiente en las mujeres para EIC, riesgo relativo 32% en los hombres contra 76% en las mujeres (19,36). Por esta diferencia, las guías de prevención primaria de la AHA han ajustado sus recomendaciones a tratamientos basados en el género, lo que provocó que más mujeres (66%) iniciaran tratamiento con estatinas comparado con 36% de mujeres reportado en las guías previas de ATPIII (37).

#### Hipertensión

La esperanza de vida se acorta en 5 años en mujeres con hipertensión.

Además hay formas de hipertensión que se presentan de manera exclusiva en las mujeres:

- Hipertensión en la post menopausia, se da por la perdida de la función vasodilatadora de los estrógenos. Estudios observaciones encontraron un incremento de 4-5 mmHg en la presión asistólica en mujeres en climatérico, que puede ser relacionado con aumento en la sensibilidad al sodio y a la sobre regulación de la angiotensina II subtipo I (38).

- Hipertensión asociada con anticonceptivos. La combinación de estrógenos con progesterona se asocia con un aumento significativo de la presión arterial y de eventos cardiovasculares adversos principalmente EVC. Se debe a un aumento de la rigidez arterial, estimulación del RAAS y la retención de sodio y agua. El riesgo de desarrollar hipertensión tiene relación directa con el tiempo de utilización de estas hormonas (38).

### Síndrome Metabólico

El síndrome metabólico se exagera por las alteraciones hormonales en la menopausia, el estudio WISE demostró que las mujeres que lo padecen se encuentran en riesgo intermedio de [Eventos Cardiovasculares Mayores \(MACE\)](#),. El riesgo relativo de MACE a 4 años, fue dos veces mayor en las mujeres con síndrome metabólico, comparado con aquellas con estado metabólico normal (39). Se cree que el aumento de la circunferencia de la cintura deriva en una disminución de la actividad física (1000 pasos menos al día), aumentado el riesgo de EAC (40). Un hallazgo interesante documentado por Lett fue la relación entre el síndrome metabólico y depresión (70%). Esta enfermedad se ha asociado a mayor cantidad de colesterol LDL, apolipoproteína B, incremento en tendencia trombótica y menor fibrinólisis.

### Obesidad

Una gran cantidad de evidencia apoya la relación entre obesidad y mortalidad por EAC (41). Sin embargo el estudio WISE arrojó resultados importantes sobre la prevalencia y el impacto de la obesidad en el riesgo cardiovascular en la mujer. De las 750 mujeres estudiadas 34% con sobrepeso, 42% obesidad, la presencia de obesidad no predijo la severidad de la EAC o la supervivencia libre de eventos, mientras que el síndrome metabólico fue asociado con mayor severidad de EAC y dos veces mayor riesgo de un evento cardiovascular adverso en el seguimiento (39,42) .

#### Actividad Física

La utilización de una escala para el automonitoreo de actividad física ([Duke Activity Status Index](#)) [DASI](#), reveló que el 70% de las mujeres tienen baja capacidad funcional (DASI score < 25, equivalente a 7 METS). La ocurrencia de EAC y eventos adversos correlacionó de manera importante con los niveles de actividad física (43).

#### FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO CONVENCIONALES.

En general las mujeres son afectadas por las enfermedades cardiovasculares de 7 a 10 años más tarde a comparación de los hombres, esto se ha atribuido a los efectos protectores de los estrógenos ( propiedades antioxidantes, incremento de la angiogénesis y vasodilatación). Sin embargo, hay un número de condiciones clínicas únicas en las mujeres que han sido identificadas por su asociación e inicio temprano de la enfermedad cardiovascular.

## Parto pretérmino

El parto pretérmino es definido como la resolución del evento obstétrico menor a las 37 semanas de gestación, el cual complica el 5-12.7% de los embarazos a nivel mundial. Estas mujeres tienen dos veces más probabilidad de presentar eventos cardiovasculares adversos (44).

En el Estudio de Salud de las Enfermeras II se evidenció que las mujeres con partos muy prematuros eran aquellas con mayor IMC, tenían hipertensión antes del embarazo, hipercolesterolemia o antecedentes familiares de enfermedades cardiovasculares, además era muy probable que fueran fumadoras. Se les dió seguimiento durante 50 años y se encontró que las mujeres con partos pretérmino tenían un incremento de riesgo cardiovascular (HR = 1.54, IC 95%: 1.27-1.87) (44).

Los principales mecanismos fisiopatológicos que se proponen son la inflamación, infecciones y enfermedad vascular. El parto pretérmino es un factor de riesgo independiente a largo plazo de enfermedad cardiovascular, encontrando el riesgo mayor en los partos de menos de 34 semanas de gestación (2).

## Enfermedad Hipertensiva del Embarazo.

Estas incluyen la hipertensión gestacional, hipertensión crónica y pre-eclampsia (nuevo inicio de hipertensión con proteinuria o con una disfunción orgánica significativa, después de las 20 semanas de gestación). La fisiopatología exacta por la cual la pre-eclampsia incrementa el riesgo cardiovascular no está clara. Una hipótesis es que el embarazo genera una prueba de estrés físico y simplemente puede desenmascarar el daño generado por los factores de riesgo convencionales.



Estudios reciente mostraron que las mujeres con pre-eclampsia tienen más probabilidad de tener depósito anormal de lípidos en las arterias espirales, lo que genera una alteración en el remodelado vascular, lo cual recuerda a la aterosclerosis acelerada. Otra hipótesis es la resultante del estrés oxidativo y de la respuesta inflamatoria causado por la disminución de la luz en las arterias espirales que puede persistir más allá del embarazo, contribuyendo a la disfunción vascular en curso (45).

Hay evidencia de que estas enfermedades se asocian con aumento de riesgo cardiovascular y este riesgo se mantiene después del periodo gestacional. En un meta-análisis realizado por McDonald et al en 2008 que incluyó 198,252 mujeres con Preeclampsia, demostró (en comparación con las mujeres que tuvieron embarazos normales) que el riesgo relativo de desarrollar hipertensión después de 14 años del embarazo fue de 3.7 veces (RR 2.7- 5.05, IC 95%), de desarrollar EIC 2.16 veces después de 12 años (RR 1.86-2.52, IC 95%) y presentar un EVC 1.8 veces pasados los 10 años (RR 1.37-2.33, IC 95) y que el diagnóstico previo de pre-eclampsia se asoció con al menos dos veces más probabilidad de ECV o de mortalidad cardiovascular. La ocurrencia a temprana edad gestacional de Preeclampsia es asociada con resultados clínicos adversos, además, la severidad de la Preeclampsia esta correlacionada con la severidad de la enfermedad cardiovascular, en casos leves el riesgo relativo es de 2 (95% IC 1.83 a 2.19) comparado con los casos graves que tienen un riesgo relativo de 5.36 (95% IC 3.96 a 7.27;  $p < 0.001$ ). (3,46).

Diabetes Gestacional

La diabetes es un factor de riesgo bien establecido para enfermedad cardiovascular, así que no es de sorprender que las mujeres con **Diabetes Gestacional (DG)** tienen un mayor riesgo cardiovascular. El estudio Nurse's Health Study II, encontró un asociación entre la DG y el aumento del 43% del riesgo cardiovascular, así como 1.7 mayor probabilidad de hospitalización hasta 25 años postparto, con 2.4 más riesgo de infartos (45).

Es definida cuando se realiza el diagnóstico de Diabetes Mellitus (de Novo) pasando el primer trimestre. La presencia de Diabetes gestacional incrementa en 7 veces el riesgo de desarrollar DM en el futuro, aunque también se evidenció un aumento en el riesgo cardiovascular (2 veces más EVC y 4 veces más Infartos) (5).

#### Enfermedades Autoinmunes

Estudios poblacionales han demostrado la asociación entre enfermedades inflamatorias y el incremento en la mortalidad (tanto en hombres y mujeres), principalmente como consecuencia de enfermedad aterosclerótica. Para la mayoría de las enfermedades autoinmunes hay una marcada diferencia de género en cuanto a la presentación, con predominio en el sexo femenino. Las muertes en estas pacientes fue relacionada en enfermedad cardiovascular (47).

La inflamación crónica genera una aterosclerosis acelerada y disfunción endotelial manifestado clínicamente como enfermedades cardiovasculares. Además, la terapia con esteroides de manera crónica, exacerba los factores de riesgo cardiovascular convencionales.

Los pacientes con Artritis Reumatoide tienen 3 veces mayor riesgo de infarto y 50% más de probabilidad de EVC (6).

Para los portadores de Lupus Eritematoso Sistémico, el riesgo de infarto miocárdio incrementó entre 9 y 50 veces comparado con la población general (48).

#### Tratamiento de Cáncer de Mama.

La radioterapia para el tratamiento de cáncer de mama involucra exposición cardiaca incidental a radiación ionizante, lo que se ha visto que incrementa la presencia de EIC. Este incremento es proporcional a la dosis media a la que se expuso el corazón (relación lineal entre la dosis de radiación y la EIC) y el riesgo puede continuar hasta después de 20 años, con el mayor riesgo en las mujeres que previamente tenían factores de riesgo cardiovascular. En estudios recientes las mujeres que recibieron tratamiento con radiación para cáncer de mama izquierdo tuvieron mayor rango de eventos cardiovasculares comparado con las mujeres que recibieron mismo tratamiento pero de la mama derecha. Los eventos cardiovasculares aumentaron en 7.4% por cada Gray de radiación entregada (7).

Las pacientes a las que se dio quimioterapia con antraciclinas y radioterapia mediastinal son candidatas para programas de vigilancia cardiovascular, con pruebas de esfuerzo realizadas a los 5 y 10 años después de terminado el tratamiento (8).

#### Depresión

La depresión y otros factores psicosociales pueden ser factores de riesgo importantes en individuos jóvenes (49). El mecanismo propuesto es multifactorial, incluyendo poca adherencia al tratamiento, estilo de vida no saludable, pero tres factores son los principales (9):

- Alteración de la variabilidad en la frecuencia cardiaca, esta se considera como un marcador de la actividad vagal. Algunos estudios han observado la relación entre la función autonómica alterada y la severidad de la EAC, lo que indica que la depresión puede desencadenar aterosclerosis o aumentar su velocidad e instauración debido a mayor agregación plaquetaria, inflamación y cambio en el metabolismo de los lípidos (50).
- Inflamación crónica: esta puede incrementar la actividad del sistema autónomo simpático y la respuesta de los vasos sanguíneos dependiendo de endotelio. Se ha demostrado que los pacientes con depresión tiene aumento de los valores de IL-6 y PCR mismos que contribuyen al riesgo cardiovascular (50).
- Disfunción del eje hipotalámico-pituitario-adrenal: los niveles de cortisol están elevados en los pacientes con depresión, lo cual indica que este eje es una causa muy importante en la génesis de la depresión. Los altos niveles de cortisol están asociados con incremento en la intolerancia a la glucosa, hiperlipidemia e hipertensión. Este eje también esta involucrando en la hiperactividad de simpaticoadrenal, lo que incrementa la frecuencia cardiaca y la activación plaquetaria (50).

#### Hormonas Sexuales.

La baja incidencia de EIC en las mujeres premenopausicas se atribuye a los estrógenos ováricos. El estradiol es la fuente principal de estrógenos en los años previos a la menopausia, mientras que la estrona (producto de la conversión periférica de andrógenos en el tejido adiposo) es la hormona principal en la postmenopausia. Esto determina que durante la menopausia no solo los niveles

estrogénicos disminuyen a una décima parte de lo que se espera en mujeres en periodo reproductivo, también se evidencia un cambio de la fuente de estrógenos (51). Estudios de ciencias básicas mostraron que los estrógenos reducen la hipertrofia celular, mejoran la elasticidad de los vasos sanguíneos y que tienen propiedades antioxidantes y anti inflamatorias (52). También tienen influencia directa en la distribución del tejido adiposo, metabolismo de lípidos y factores de coagulación

La mujer que ha pasado más de una un tercio de su vida en menopausia pueden presentar una gran deterioro en la capacidad para realizar actividad física (53). Esta perdida funcional contribuye al aumento de peso, resistencia a la insulina y desarrollo de hipertensión. Otro cambio asociado a la perdida de estrógenos ováricos durante la menopausia, es la redistribución de la grasa, con acúmulo a nivel abdominal (forma androide), con el consiguiente aumento de [Riesgo Cardiovascular \(RC\)](#).

Los resultados del estudio de la Evaluación de Síndrome Isquémico en las Mujeres, sugirieron que una deficiencia de estrógenos endógenos en mujeres jóvenes puede ser un factor de riesgo importante para EIC. Además, se observó que en las mujeres en periodo reproductivo, que presentaron hipoestrogenemia de origen central, se asoció a incremento de 7.4 veces el riesgo de EAC obstructiva (índice de confianza 95% 1.7 a 33.) (10).

Esta deficiencia estrogénica puede explicar el peor pronóstico que tienen las pacientes jóvenes que se infartan, comparado con hombres de la misma edad (54).

Los estrógenos pueden modificar las características del electrocardiograma, ya que tienen un efecto similar a la Digoxina, lo que explica el voltaje (disminuido) del QRS. En las mujeres en edad reproductiva, el dolor torácico y la inducibilidad de alteraciones en el segmento ST pueden variar según el ciclo menstrual, la mayor frecuencia de episodios de dolor se presentó entre el final de la fase lútea y el inicio de un nuevo ciclo menstrual, esto derivado de la disminución de estradiol (55)

### Menopausia Temprana

Se define como el cese permanente de la menstruación antes de los 45 años (con al menos un año de amenorrea) y esta presente de manera natural en hasta el 10% de las mujeres. La pérdida temprana de estrógenos resulta en activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, lo que deriva en disfunción endotelial e inflamación (45, 56). En estas mujeres se encontró 1.5 veces más riesgo de EAC y un incremento de 1.19 veces de mortalidad cardiovascular. Por cada año que disminuya la presentación de la menopausia, se incrementa 2% al riesgo cardiovascular.

Un mecanismo propuesto para unificar y explicar como los factores de riesgo desencadenan EAC es el Estrés Oxidativo, el cual ocurre cuando la producción de factores oxidantes sobrepasa la capacidad celular de defensa antioxidante (57). Todos los factores de riesgo conocidos para EAC aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno en la pared vascular, este estrés oxidativo genera disfunción endotelial el cual a su vez promueve la inflamación vascular entrando en

un ciclo de retroalimentación positiva (entre más estrés oxidativo hay más inflamación la cual desencadena estrés oxidativo) (11). Por lo que no es sorprendente que los marcadores de estrés oxidativo sean predictores tempranos de enfermedad aterosclerótica vascular y predicadores de pronóstico a largo plazo.

## APNEA DEL SUEÑO

Esta patología no está integrada como variables en los algoritmos de estimación de riesgo cardiovascular. Sin embargo, no se puede negar la importancia que tiene en la génesis y perpetuación de diferentes patologías cardiovasculares.

Hay dos fenotipos principales en la apnea del sueño, la obstructiva (caracterizada por la pérdida de la conducción respiratoria debido al colapso de la vía aérea) y la central observada en los pacientes con insuficiencia cardíaca (la cual ocurre cuando la presión parcial de dióxido de carbono cae por debajo del umbral de apnea, lo que deriva en una parada del estímulo respiratorio (genera un volumen tidal con patrón creciente-decreciente).

La apnea del sueño puede iniciar, promover o exacerbar la hipertensión, enfermedad arterial coronaria, arritmias o insuficiencia cardíaca (58). Durante el sueño fisiológico la presión arterial y la frecuencia cardíaca caen alrededor de un 25%, esto debido a atenuación del sistema simpático y aumento de las señales vagales. El colapso durante el sueño de la faringe degenera en apnea, la respuesta inicial a esto es aumento abrupto del esfuerzo respiratorio con la vía aérea cerrada, lo que propicia a un aumento súbito de la presión negativa intratorácica, incrementando así la presión transmural del VI (componente importante de las

postcarga cardiaca), tensión de la pared en la auricular izquierda y aumento del retorno venoso al VD.

Cuando esta condición se perpetua, el oxígeno arterial disminuye y el dióxido de carbono aumenta, generando una alteración en el aporte y la demanda de oxígeno favoreciendo la activación de receptores simpáticos. La asfixia se evita interrumpiendo el sueño lo que deriva en aumento en el tono simpático y abolición del tono vagal. En los corazones susceptibles la falta de oxígeno y la activación simpática genera arritmias. El aumento de manera crónica de las postcarga cardiaca resulta en hipertrofia ventricular, dilatación e hipertensión, además, favorece un estado proinflamatorio.

Es estudio Sleep Heart Health Study, demostró que los individuos que tienen apnea del sueño obstructiva tienen 4 veces más probabilidad de desarrollar FA, además encontraron una disminución de la supervivencia de estos pacientes (mortalidad a los 3 años de 50%, en asociación con insuficiencia cardiaca) (59).

La apnea del sueño puede precipitar el empeoramiento de la insuficiencia cardiaca por tres mecanismos principales: incremento recurrente del estrés de la pared del VI; activación generalizada del sistema simpático y la retención renal de sodio (59).

## **Cuadro Clínico**

En las mujeres el dolor de pecho no es común que se desencadene con el ejercicio (60). Esta diferencia se estrecha conforme aumenta la edad de la mujer, ya que en los adultos mayores la presentación es similar.



El estudio CASS (The Coronary Artery Surgery Study) demostró que los síntomas de angina típica fueron predictor para EAC tanto en hombres como en mujeres. Sin embargo la mayor prevalencia de EAC no obstructiva en las mujeres del CASS, sugirió que los síntomas tienen menor poder diagnóstico en ellas (61). Además, la clasificación de angina típica (dolor de tipo opresivo, desencadenado con esfuerzo físico y que mejora con el reposo) pasa por alto al 65% de las mujeres que tenían EAC (62).

Las características más comunes es el dolor torácico y la diaforesis (63). Las pacientes jóvenes (<65 años) tienen menor probabilidad de que la angina se acompañe con elevación en el segmento ST, un factor que puede retrasar el tiempo de diagnóstico, terapéutica médica no óptima y derivar en resultados adversos.

En el 60% de los casos, la presentación inicial de EIC en la mujer fue con un [Infarto Agudo del Miocardio \(IAM\)](#) caracterizado por síntomas atípicos (fatiga, disnea y dolor torácico atípico) o por muerte cardíaca súbita. En la muerte súbita la ruptura de la placa aterosclerótica fue el hallazgo más común (entre hombres y mujeres mayores) en estudios post-mortem, esta placa tenía un gran núcleo necrótico con pérdida de la continuidad de la capa fibrosa y un abundante infiltrado de linfocitos y macrófagos. En comparación, las mujeres jóvenes tienen mayor tendencia a la erosión de las placas (sitio en el que la capa fibrosa está ausente y la exposición consiste de la capa muscular y proteoglicanos) (24).

En una serie reciente de autopsias, la frecuencia de embolismos distal en el contexto de trombosis epicárdica fatal, fue mayor entre las mujeres (64).

Las razones por las que se desencadena dolor torácico con el ejercicio (en las mujeres sin EAC obstructiva) todavía no se conocen. Está claro que el espasmo focal epicárdico (descrito por Prinzmetal et al.) únicamente es responsable en < 1% de las mujeres.

Las manifestaciones cardinales de la DMC incluyen la angina, disnea de esfuerzo e insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada. La historia natural de la DMC tiene un periodo asintomático muy largo, en el que los pacientes pueden ser identificados únicamente de manera incidental.

## **Clasificación**

La [Disfunción Microvascular Coronaria \(DMC\)](#) se define como una alteración en la reserva del flujo coronario debido a perturbación en la función y en la estructura de los vasos sanguíneos de la microcirculación (46,65). La DMC se caracteriza por una disminución del tamaño (calibre) de los vasos epicárdicos y de la microvasculatura, enfermedad aterosclerótica difusa, aumento de la rigidez y fibrosis arterial, remodelación alterada y la presencia de disfunción endotelial (66).

Se divide en 3 categorías:

### **DISFUNCIÓN MICROVASCULAR SIN ATEROESCLEROSIS.**

La disfunción microvascular prevalece en una serie de condiciones clínicas en las que la aterosclerosis no juega un papel principal, por ejemplo, pacientes con hipertensión arterial, estenosis aórtica, cardiomiopatías no isquemias (idiopática,

infiltrativa, hipertrófica y por estrés). En todas estas condiciones se ha identificado a la DMC en la fisiopatología de la isquemia subendocárdica, lesión miocárdica subclínica, fibrosis intersticial, empeoramiento de la función sistólica o diastólica, arritmias, y eventos cardiovasculares adversos (67).

#### DISFUNCIÓN MICROVASCULAR CON ATEROESCLEROSIS NO OBSTRUCTIVA.

La mayoría de los pacientes que se someten a una valoración para DMC tienen algún grado de aterosclerosis. Algunos pacientes pueden presentarse con isquemia grave o infartos antes de ser diagnosticados con EAC obstructiva, pero la mayoría de estos pacientes tienen aterosclerosis. Este fenómeno se está haciendo más prevalente e identifica a pacientes con riesgo de eventos cardiovasculares adversos. Esta categoría es la más común de las tres, presentándose con más frecuencia en las mujeres (68).

La DMC asociada con lesión y la rigidez miocárdica juegan un papel importante en la fisiopatología de la insuficiencia cardiaca con fracción de eyección preservada, ya que es un factor independiente para empeoramiento de la función diastólica.

#### DISFUNCIÓN MICROVASCULAR CON ATEROESCLEROSIS OBSTRUCTIVA.

Este hallazgo no es sorprendente, ya que la disfunción vasomotora endotelial es una manifestación temprana de la aterosclerosis. La reducción de la reserva de flujo miocárdico puede magnificar la gravedad de una lesión aterosclerótica coronaria y aumentar la severidad de la isquemia. En presencia de DMC, el FFR puede estar aumentado (pseudonormalizado) lo que infraestima la severidad de una

lesión coronaria. Esto ayuda a explicar las discrepancias observadas entre la severidad de una lesión en la angiografía y la gravedad de la isquemia miocárdica (aparentemente paradójica) (69). Esta observación es de gran importancia, ya que cuando se difiere la angioplastia por el valor de FFR hay aumento de los eventos cardiovasculares adversos, lo que indica un rol importante para DMC en la revascularización (70).

## **Métodos diagnósticos**

Tres factores principales hacen que el diagnóstico de cardiopatía isquémica en la mujer sea un reto para el médico:

-Reconocimiento de los síntomas: la mujer tiene con mayor frecuencia dolor torácico, sin embargo, los síntomas no son específicos.

-Pruebas diagnósticas: el número de falsos positivos en electrocardiogramas que presentan cambios compatibles con cardiopatía isquemia son mayores. Los estudios de perfusión miocárdica y las pruebas de esfuerzo físico comúnmente son anormales sin tener evidencia de estenosis de arterias coronarias epicárdicas.

-Estado hormonal: el efecto de los niveles fluctuantes de estrógenos genera alteraciones en la respuesta vasomotora coronaria, lo que explica la mayor carga de síntomas isquémicos con menor presencia de enfermedad aterosclerótica epicárdica.

La microcirculación no puede ser evaluada mediante coronariografía, por tanto, se han ideado varias técnicas para evaluar la reserva de flujo miocárdico (invasivas y no invasivas).

Las pruebas no invasivas evalúan la función vasomotora de las arterias coronarias, midiendo el flujo sanguíneo (regional o global) en reposo y en estrés, resistencia microvascular y la reserva de flujo miocárdico.

#### RESERVA DE FLUJO MIOCÁRDICO (RFM)

La **RFM** es una medición integral de la enfermedad vascular coronaria que incluye la medición de enfermedad arterial focal, difusa o de pequeños vasos. Esta se calcula como la relación que hay entre el flujo sanguíneo miocárdico absoluto en reposo y el flujo sanguíneo en estrés (4), se cuenta como un subrogado de la función vasomotora coronaria que integra los efectos hemodinámicos de estenosis arterial coronaria, aterosclerosis difusa y disfunción microvascular en la perfusión miocárdica. Es un índice bien validado que permite evaluar las alteraciones de la circulación sanguínea originadas por lesiones obstructivas, difusas o involucro de la microcirculación (71) Un valor  $<2$  ha mostrado que predice resultados cardiovasculares adversos, mientras que el valor normal esperado para una persona joven sin factores de riesgo cardiovascular es  $>4$ .

La RFM evalúa la capacidad de la circulación cardiaca para aumentar el flujo y se puede dividir en dos:

- RFM no dependiente del endotelio, es el resultado de la medición de flujos (máximo entre el basal).
- RFM dependiente del endotelio, se realiza con infusión intracoronaria de acetilcolina (dosis de 0.364 - 3.64 mcg administrada en infusión de 3 minutos). Después de la administración farmacológica, se realiza una angiografía coronaria con el objetivo de medir el diámetro del vaso coronario. La respuesta endotelial normal evaluada por acetilcolina se definió como cualquier nivel de vasodilatación, mientras que la respuesta anormal fue la falta de vasodilatación o incluso vasoconstricción (72)

Múltiples factores pueden alterar la reserva de flujo miocárdico como la función cardiaca, función endotelial, remodelado vascular, densidad de los vasos sanguíneos, inflamación sistémica y viscosidad de la sangre. El estudio de [Tomografía por emisión de positrones con tomografía computada](#) (por sus siglas en inglés, PET/CT) permite mediciones reproducibles del flujo sanguíneo absoluto (ml/min/g) y en estrés, es por esto que esta técnica es la de elección para el cálculo de la RFM.

En México el protocolo de poerfusión miocárdica con cuantificación de flujos mediante PET/CT con <sup>13</sup>N-ammonia se ecuentra bien validado (n 1004pacientes, sensibilidad 92%, especificidad de 95% para EAC) (73) liderado por el Dr. Alexanderson contando con una robusta base de pacientes de población , tal vez única en latinoamerica.

Según las guías internacionales, el paciente tiene que estar con mínimo 4 horas de ayuno, haber dejado de fumar y evitar el consumo de cafeína o productos derivados de la teofilina en al menos 4 horas previas al estudio. El tiempo de adquisición por fase es de 10 minutos. Se realiza una inyección de  $^{13}\text{N}$ -ammonia a una dosis de 10mCi en reposo, seguido de adquisición de las imágenes. La fase de estrés se realiza 30 minutos después de la primera inyección, con la misma dosis de  $^{13}\text{N}$ -ammonia. Siempre se realiza un estrés farmacológico, lo más comúnmente usado es adenosina, seguido de dipiridamol.

Para la medición del flujo miocárdico, se realiza una adquisición dinámica donde con una sola inyección del radioisotopo se pueden reconstruir imágenes de perfusión, función ventricular (sistólica y diastólica), sincronía de la contracción y cuantificación de flujos.

En población mexicana, está reportado que una RFM menor de 2 se asocia a pronósticos adversos en el seguimiento a 3 años. (74)

Hay grandes diferencias en cuanto a medir flujo coronario (volumen por unidad de tiempo) y perfusión miocárdica (flujo por masa de tejido). Debido a la diferencia en la masa miocárdica (hipertrofia, dominancia coronaria, flujo de colaterales arteriales, infartos previos) comparar el flujo proporciona menor claridad respecto a la perfusión. Por la naturaleza de su modelo de flujo, el PET cardíaco cuantifica la perfusión miocárdica en cc/min/g, teniendo en cuenta la masa miocárdica distal.

Otras ventajas de cuantificar flujos por PET es la baja dosimetría de radiación para el paciente (1mSv por estudio), es fácilmente reproducible, no es operador

dependiente, proporciona la cuantificación de múltiples maneras adecuándose a la necesidad de interés (global, por territorio coronario, por paredes o segmentos) además de contar con extensa validación.

## **Fisiopatología**

El sistema de arterias coronarias representa una red continua, con segmentos de vasos que cumplen diferentes funciones. Las arterias epicárdicas ( $>400\ \mu\text{m}$ ) se comunican directamente con las prearteriolas (100 a  $400\ \mu\text{m}$ ), estas se continúan con las arteriolas intramurales ( $<100\ \mu\text{m}$ ) hasta llegar a los lechos capilares ( $<10\ \mu\text{m}$ ). La principal función de las arterias epicárdicas es de conducción, generan una mínima resistencia al flujo coronario. Bajo condiciones normales su diámetro es regulado por la función endotelial. En contraste, las prearteriolas y las arteriolas ejercen la mayoría de la resistencia en el circuito y son las responsables de satisfacer las demandas titulares mediante la distribución y regulación del flujo sanguíneo (75).

En vasos sanguíneos sanos, el flujo coronario y la perfusión miocárdica está regulada por el tono de las arteriolas. Este control del flujo coronario ayuda a mitigar la isquemia miocárdica durante el desarrollo y progresión de la aterosclerosis coronaria. Debido a que la extracción miocárdica de oxígeno es cerca del máximo en reposo, la entrega de oxígeno es completamente dependiente de flujo coronario. Por lo tanto, el incremento en la demanda de oxígeno se debe de satisfacer por un incremento proporcional en el flujo coronario para prevenir la isquemia. La DMC



disminuye la capacidad de las arteriolas para aumentar el flujo y si es lo suficientemente severo puede generar una diferencia entre el aporte y la demanda que puede derivar en isquemia clínica o subclínica.

El endotelio juega un rol esencial en modular la función del músculo liso vascular al liberar óxido nítrico. En presencia de una función endotelial normal, el estímulo de la acetilcolina y del ejercicio producen vasodilatación de las arterias epicárdicas y de la circulación microvascular, resultando en un incremento del flujo sanguíneo y perfusión miocárdica. Con la exposición a factores de riesgo cardiovasculares y al desarrollo de aterosclerosis, el endotelio vascular se vuelve disfuncional y la respuesta vasodilatadora a estímulos farmacológicos o físicos se ve atenuada.

La etiología y la génesis del dolor torácico en las mujeres no está del todo clara, varias hipótesis se han realizado al respecto, una de ellas es que la inflamación crónica asociada a un conjunto de factores de riesgo que se desencadenan por la pérdida de estrógenos en las mujeres en menopausia deriva en disfunción endotelial, pérdida de complianza y disfunción de la microvasculatura que resulta en flujo sanguíneo heterogéneo (24).

La función endotelial se refiere a múltiples funciones fisiológicas que mantienen la homeostasis de la pared vascular, incluyendo la función vasomotora, mantenimiento de la permeabilidad selectiva, inhibición de agregación plaquetaria y formación de trombos. Los pacientes con factores de riesgo cardiovascular, generan una serie de

procesos que aumentan el estrés oxidativo lo que reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico favoreciendo la disfunción endotelial (76,77).

El cortejo sintomático se desencadena en entorno estresantes, debido a la reserva de flujo deteriorada y la disfunción endotelial entre los vasos con una luz arterial relativamente más pequeña, lo que resulta en isquemia miocárdica (24).

La isquemia sin estenosis que limite el flujo, se ha confirmado que es debido a cambios dinámicos en el tamaño coronario que también incluye la microcirculación, estos hallazgos tienen el potencial de desencadenar síntomas isquémicos con características clínicas particulares (dolor de menor magnitud pero mayor duración, isquemia limitada al subendocardio con distribución en parches) (76)

La disfunción endotelial se ha ligado al estrés oxidativo, resultado de múltiples factores de riesgo cardiovascular particularmente hipertensión, diabetes y dislipidemia. La disfunción endotelial genera una respuesta anormal en las arteriolas coronarias a un aumento de la demanda miocárdica de oxígeno. Se cree que esta respuesta anormal del endotelio es un marcador temprano de enfermedad vascular y es un paso crítico para la aterosclerosis. El mecanismo involucrado en la respuesta anormal del endotelio es una alteración en el balance entre los factores vasodilatadores derivados del endotelio (que tienen propiedades antitrombóticas y antimitogénicas) y los factores vasoconstrictores derivados del endotelio (actividad pro aterogénica) (78).

El remodelado positivo regula la formación de enzima convertidora de angiotensina, degradando la bradicinina y produciendo angiotensina II de manera local (79). Estas sustancias tienen importantes acciones epicárdicas y en la microvasculatura que contribuyen al desarrollo de la placa y degradación de la matriz. La reducción crónica en la liberación de óxido nítrico se ha asociado con remodelación microvascular (fibrosis perivascular) (80).

## **Implicaciones pronósticas**

En las mujeres, el índice de hospitalización por dolor torácico o insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada es mayor en comparación a los hombres (4 millones de visitas de mujeres contra 2.4 millones de visitas para los hombres) (14).

La mayoría de las mujeres sin EAC obstructiva, persistieron con síntomas sugerentes de isquemia, lo que contribuyó a disminución en la calidad de vida y el aumento en el consumo de recursos sanitarios por las hospitalizaciones y revaloraciones frecuentes, además, se encontró que tienen 4 veces más probabilidad de ser internadas por síndrome coronario agudo en los primeros 180 días (81).

El Registro Nacional de Infarto Miocárdico- 2 (NRMI-2), arrojó que las mujeres jóvenes que se presentan con IAM tienen alta mortalidad a un año, en parte por las comorbilidades, severidad del infarto y diferencias del manejo con respecto a los

hombres. Este resultado evidenció la falta de entendimiento de las diferencias fisiopatológicas relacionadas con el género (54). En el estudio VIRGO las mujeres jóvenes con IAMCEST tuvieron menor probabilidad o hubo un retraso en recibir la terapia de reperfusión en comparación con la contraparte masculina de la misma edad (59).

Independientemente de la extensión de la isquemia, presencia de cicatriz miocárdica o fracción de eyección, la reserva de flujo miocárdico separó a los pacientes diabéticos en dos subgrupos, alto y bajo riesgo de eventos cardiovasculares (82). La alteración en la RFM se asoció con incremento de seis veces el rango de muertes cardiacas entre pacientes diabéticos (95% IC, 3.2-11.0;  $P < 0.0001$ ).

La reclasificación del riesgo cardiovascular se puede lograr agregado la RFM a los modelos predictivos. Más de la mitad de los pacientes en riesgo intermedio (entre 1 y 3 % de mortalidad cardiovascular anual) fueron reclasificados. Aquellos pacientes reclasificados a riesgo bajo (desde el intermedio), experimentaron 0.2% de mortalidad anual. La reclasificación se logró en 1 de cada 3 pacientes, lo que sugiere que una RFM preservada separa a los pacientes diabéticos sin EAC obstructiva con pronóstico favorable ( riesgo comparable con pacientes que se conocen sin lesiones ateromatosas o que no tienen diabetes) de aquellos con pronóstico desfavorable (comparado a pacientes con EAC obstructiva con o sin diabetes). Diabéticos sin EAC obstructiva pero con RFM alterada tienen rangos de mortalidad

cardiovascular muy similares a pacientes no diabéticos que se conocen con EAC obstructiva (2.8% vs 2.0%; P= 0.33). (82).

### **III. Planteamiento del Problema**

La enfermedad isquémica cardiaca es la principal causa de muerte en la población mundial, en 2019 se registraron 9 millones de muertes, lo que representa el 19% de la mortalidad total (13).

Las mujeres son un grupo muy particular de riesgo, ya que una gran proporción de ellas sale del común denominador que define a la cardiopatía isquémica, enfermedad arterial coronaria obstructiva.

Se postula a la disfunción microvascular como piedra angular en la génesis de los síntomas de cardiopatía isquémica, además, se le atribuye el mal pronóstico que presentan las mujeres con enfermedad isquémica cardiaca. Debido a este cambio de paradigma es necesario buscar nuevas herramientas que ayuden a la estratificación de riesgo, diagnóstico y pronóstico de la EIC en la población femenina.

A pesar de los avances realizados en el estudio de la disfunción microvascular y su asociación con factores de riesgo cardiovasculares atípicos propios de la población femenina, no se cuenta con modelos de predicción adecuados para realizar intervenciones preventivas en esa población.

En México hay poca información acerca de la relación de factores típicos y atípicos en la formación de EIC por disfunción microvascular diagnosticada por PET.

Lo que genera la necesidad de comprender los posibles mecanismos que podrían contribuir a la EIC, particularmente de aquellos factores de riesgo que se encuentran específicamente en las mujeres.

## **IV. Justificación**

Los puntajes para la estratificación de riesgo cardiovasculares actuales están basado en su mayoría en población masculina y toman en cuenta factores de riesgo que predicen enfermedad arterial coronaria obstructiva. Sin embargo, este enfoque solo se central en menos del 20% de la circulación coronaria. Lo que denota la necesidad de biomarcadores específicos para el género y herramientas que mejoren la estratificación, diagnóstico, tratamiento y seguimiento en las mujeres.

Apelando a la fisiopatología de la EIC en las mujeres y su baja probabilidad de EAC obstructiva y sus múltiples factores de riesgo género específicos, es necesario generar información científica para igualar el conocimiento en cuanto a la fisiopatología de EIC entre hombres y mujeres.

Conociendo lo factores de riesgo implicados en la génesis de la enfermedad isquémica cardiaca, permitirá generar un cambio en el abordaje del paciente con cardiopatía isquémica y no solo limitarnos a si tiene o no lesiones coronarias significativas. También se vera facilitada la generación de modelos de predicción de riesgo, pudiendo identificar a las pacientes susceptibles de intervenciones y con esto disminuir la carga de síntomas, incapacidad o mortalidad.

## **V. Objetivos**

### Objetivo General

- Conocer la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular no convencionales (parto pretérmino, enfermedad hipertensiva del embarazo, diabetes gestacional, enfermedades autoinmunes, tratamiento para cáncer de mama, SAOS, depresion y menopausia precoz) en mujeres mexicanas con disfunción microvascular diagnosticada con PET.

### Objetivos Especificos

Conocer la prevalencia de la disfunción microvascular coronaria en mujeres mexicanas.

Conocer la mortalidad asociada a enfermedad microvascular coronaria en mujeres mexicanas

## **VI. Hipotesis**

H0: Los factores de riesgo cardiovascular atípicos, se relacionan con enfermedad microvascular en mujeres mexicanas.

H1: Los factores de riesgo cardiovascular atípicos, no se relacionan con enfermedad microvascular en mujeres mexicanas.

Se espera encontrar la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular atípicos, como desencadenantes de enfermedad isquémica cardíaca por disfunción microvascular en las mujeres.

## **VII. Material y Metodos**

### **I. DISEÑO DEL ESTUDIO.**

Se llevo a cabo una cohorte, proveniente de pacientes mujeres a las que se les realizó PET/CT con cuantificación de reserva de flujo miocárdico y angiogramografía de coronarias, en la unidad PET/CT de la facultad de medicina UNAM, del 01 de Marzo de 2012 al 28 de Febrero de 2020 en las que se llegó al diagnóstico de DMC. Además, se realizó seguimiento telefónico a las pacientes que tenían mínimo de un año del estudio por medio del cuestionario de factores de riesgo cardiovascular no convencionales (**ANEXO 1**).



## II. POBLACIÓN Y MUESTRA.

La población se integro por pacientes del genero femenino de los 18 a los 80 años. La muestra fue no probabilística y se obtuvo de las pacientes que fueron referidas por síntomas de isquemia cardiaca a la unidad PET/CT de la facultad de medicina UNAM y que se realizó cuantificación de la reserva de flujo miocárdico del 01 de Marzo de 2012 al 28 de Febrero de 2020.

## III. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Personas de genero femenino, entre 18 y 80 años de edad, con síntomas de isquemia cardiaca o equivalentes anginosos a las que se les realizó PET/CT cardiaco con cuantificación de reserva de flujo miocárdico en la unidad PET/CT de la facultad de medicina UNAM entre el 01 de Marzo de 2012 al 28 de febrero de 2020, que cuenten con:

- Criterios diagnostico de angina microvascular (síntomas sugerentes de isquemia miocárdica, asociado a evidencia objetiva de isquemia cardiaca y alteración de la función microvascular definido por la reducción de flujo miocárdico  $<2.5$ , mas ausencia de enfermedad obstructiva definida por  $EAC < 50\%$  en la angiotomografia de coronarias) (83).
- Expediente completo
- Respondan la llamada telefónica para el seguimiento (el paciente o su familiar).

#### IV. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes a las que no cumplieron con el diagnóstico de angina microvascular, que no tenían angiotomografía de coronarias; haberse negado a participar en el seguimiento vía telefónica o no poder localizar a las pacientes para llenar el cuestionario sobre factores de riesgo cardiovascular en la mujer.

#### V. CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

Pacientes que no accedieron al seguimiento por vía telefónica, o que durante el seguimiento no cumplieron con los criterios diagnósticos de disfunción microvascular coronaria.

#### VI. MÉTODOS.

Los información se obtuvo de la base de datos de pacientes del Dr. Erick Alexanderson Rosas, resguardada en el Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología, además, se realizó seguimiento vía telefónica para la recopilación del cuestionario de factores de riesgo cardiovascular en la mujer. Se recopilaron las siguientes variables: edad, sexo, fecha de elaboración del estudio, número telefónico, peso, talla, índice de masa corporal, presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo, dislipidemia, score de perfusión SDS y TPD, reserva de flujo coronaria total, score de calcio coronario y presencia o ausencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva y no obstructiva. Posterior se realizó seguimiento (de mínimo 1 año y máximo 5 años) por medio de llamada telefónica, en donde se registró la presencia de desenlaces cardiovasculares y se llenó el cuestionario de factores de riesgo cardiovascular no convencionales en la mujer.

## VII.VARIABLES

Variable	Tipo de variable y escala	Unidades
Edad	Cuantitativa continua	Años
Sexo	Cualitativa nominal	Femenino
Fecha de elaboración	Nominal	Día/mes/año
Número telefónico	Cuantitativa discreta	
Peso	Cuantitativa discreta	Kilogramos
Talla	Cuantitativa Continua	Metros
IMC	Cualitativa Ordinal	Es la relación que existe entre en peso y la talla. Se calculó con la siguiente formula. $\text{Peso (kg)} / \text{Talla}^2 \text{ (centímetros)}$ .  0= Bajo Peso (IMC $\leq$ 18.4) 1= Peso Normal (IMC 18.5-24.9) 2= Pre Obesidad (IMC 25-29.9) 3= Obesidad Leve (IMC 30-34.9) 4= Obesidad Moderada (IMC 35-39.9) 5= Obesidad Grave (IMC $\geq$ 40)
Diabetes	Cualitativa dicotómica	Se contó cómo positiva a los pacientes que se les había hecho diagnostico de diabetes mellitus por algún médico o que estén tomando tratamiento para la diabetes. 0= no 1= si
Hipertensión	Cualitativa dicotómica	Se contó cómo positiva a los pacientes que se les había hecho diagnostico de hipertensión arterial sistémica por algún médico o que estén tomando tratamiento para la hipertensión. 0= no 1= si
Tabaquismo	Cualitativa dicotómica	0= no 1= si
Dislipidemia	Cualitativa dicotómica	0= no 1= si
SDS	Cualitativa Ordinal	Summed Difference Score, el cual se obtiene de la resta de la sumatoria de puntos en estrés, menos la sumatoria de puntos en reposo.  0= Normal (valores de 0-1) 1= Isquemia Leve (valores de 2-4) 2= Isquemia Moderada (valores de 5-6)

		3= Isquemia Grave (valores $\geq 7$ )
TPD	Cualitativa Ordinal	Defecto de percusión total 0= Normal ( $\leq 4$ puntos). 1= Isquemia Leve ( 5-9 puntos). 2= Isquemia Moderada (10- 14 puntos). 3= Isquemia Grave ( $\geq 15$ puntos).
Reserva de flujo miocárdico	Cualitativa Dicotómica	Es la relación que existe entre el flujo sanguíneo miocárdico total en reposo entre el flujo sanguíneo miocárdico en estrés cuantificada por PET. Es un subrogado de la función vasomotora coronaria. El valor utilizado para definir disfunción microvascular fue una reserva de flujo miocárdico menor de 2.5 .  0= no (RFM $\geq 2.5$ ) 1= si (RFM $< 2.5$ )
Calcio Score	Cualitativa Ordinal	Cuantificado por tomografía de arterias coronarias, se utilizó el puntaje de Agaston, el cual determina la carga de placa calcificadas dependiendo de las Unidades Agaston obtenidas.  0= Sin Placa (0 UA) 1= Placa Leve (1-99UA) 2= Placa Moderada (100-399 UA) 3= Placa Extensa ( $>400$ UA)
Enfermedad Arterial Coronaria (DA)	Cualitativa Ordinal	Diagnosticada por angiotomografía de arterias coronarias, se da puntuación dependiendo del grado de obstrucción de la luz del vaso.  0= Sin daño. 1= Lesión no significativa $<50\%$ . 2= Lesión significativa $\geq 50\%$ . 3= Lesión Oclusiva. 4= Calcificación Difusa del Vaso.
Enfermedad Arterial Coronaria (CX)	Cualitativa Ordinal	0= Sin daño. 1= Lesión no significativa $<50\%$ . 2= Lesión significativa $\geq 50\%$ . 3= Lesión Oclusiva. 4= Calcificación Difusa del Vaso.
Enfermedad Arterial Coronaria (CD)	Cualitativa Ordinal	0= Sin daño. 1= Lesión no significativa $<50\%$ . 2= Lesión significativa $\geq 50\%$ . 3= Lesión Oclusiva. 4= Calcificación Difusa del Vaso.
Antecedentes familiares de Cardiopatía isquémica	Cualitativa dicotómica	se considera positivo cuando al interrogatorio, se documenta que algún familiar de primer grado se la ha diagnosticada infarto miocárdico o angina de pecho.  0= no 1= si
Ejercicio	Cualitativa dicotómica	Actividad física realizada por el enfermo, mínimo 3 veces por semana con duración mínima de 30 minutos.  0= no 1= si

Motivo del Estudio	Cualitativa Nominal	1= Descartar CI / Angina 2= IAM previo 3= Arritmias
Dolor precordial	Cualitativa Nominal	0= No 1= Típico (Dolor torácico que cumple con las siguientes características: dolor de localización retroesternal, desencadenado con la actividad física y mejora con el reposo o la administración de nitratos). 2= Atípico (Dolor torácico que solo cumple con dos de las tres características previamente mencionadas).
Duración del dolor	Cualitativa Ordinal	0= No 1= < 20 Minutos 2= ≥20 Minutos.
Clase funcional	Cualitativa Ordinal	1= NYHA I ( sin síntomas ni limitación de actividad física). 2= NYHA II (Limitación leve de activada física). 3= NYHA III (Marcada limitación de la actividad física, sin síntomas en reposo). 4= NYHA IV (Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad, síntomas en reposo).
Antecedente de Cardiopatía isquémica	Nominal Ordinal	0= No. 1= Sospecha de Ci. 2= IAM. 3= Angina.
Modificación de FEVI (reposo/estrés)	Cualitativa Nominal	Diferencia que tiene la fracción de eyección en reposo y estrés, se considera caída significativa de la FEVI cuando hay una diferencia ≥ 10.  0= No 1= Si 2= Aumento.
<b>Factores de Riesgo Cardiovascular no Convencionales.</b>		
Parto Pretérmino	Cualitativa dicotómica	Evento obstétrico que tiene lugar a partir de la semana 20.1 a la 36.6 semanas de gestación o con peso ≥ 500gr. 0= no 1= si
Enfermedad Hipertensiva del Embarazo	Cualitativa dicotómica	Hipertensión que se presenta después de la semana 20 de gestación y hasta 12 semanas después del evento obstétrico. Esta abarca hipertensión gestacional, pre-eclampsia, eclampsia, hipertensión crónica con pre-eclampsia sobre agregada.  0= no 1= si
Diabetes Gestacional	Cualitativa dicotómica	Paciente que se les haya diagnosticada diabetes gestacional o que se le diera tratamiento con insulina durante el embarazo. 0= no 1= si
Enfermedad Autoinmunes	Cualitativa dicotómica	Paciente que haya recibido el diagnostico de enfermedades autoinmunes tales como Artritis Reumatoide o Lupus Eritematoso.  0= no 1= si
Cáncer de Mama	Cualitativa dicotómica	Paciente que haya recibido el diagnostico cáncer de mama por algún médico.

		0= no 1= si
Radioterapia	Cualitativa dicotómica	Paciente que tenga antecedente de haber recibido sesiones de radioterapia en tórax para tratamiento de cáncer.  0= no 1= si
Quimioterapia	Cualitativa dicotómica	Paciente que tenga antecedente de recibir tratamiento quimioterápico por cáncer de mama.  0= no 1= si
Depresión	Cualitativa dicotómica	Pacientes con diagnóstico realizado por facultativo o que se encuentre en tratamiento con fármacos antidepresivos.  0= no 1= si
Menopausia temprana	Cualitativa dicotómica	Cese permanente de la menstruación antes de los 45 años, se diagnostica con 12 meses continuos de amenorrea. 0= no 1= si
Infecciones de repetición	Cualitativa dicotómica	Paciente con 2 o más eventos de infecciones a cualquier nivel y que haya ameritado tratamiento con antibióticos intravenosos 0= no 1= si
SAHOS	Cualitativa dicotómica	Paciente que tengas diagnóstico por algún médico de esta patología o se encuentre en tratamiento.
MACE	Cualitativa dicotómica	Se déficit como muerte de origen cardiovascular, infarto miocárdico no fatal, enfermedad vascular cerebral e insuficiencia cardíaca. 0= no 1= si
Fecha del MACE	Nominal	Día/mes/año

## VII. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa STATA v13 (StataCorp LP, College Station, Tx).

Se realizó un análisis descriptivo de las variables cuantitativas y, dependiendo de su normalidad, corroborada por la prueba de Shapiro-Wilk, se describieron con media y desviación estándar, en caso de ser paramétricas, o con mediana y rangos

intercuartilares, en caso de ser no paramétricas. De igual manera, tomando en cuenta la normalidad, se hizo un análisis bivariado para las variables cuantitativas por medio de t de Student o U de Mann-Whitney, según correspondiera. Las variables cualitativas se describieron por medio de frecuencias y porcentajes, mientras que para su análisis bivariado se utilizó la prueba de  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher, dependiendo del número de eventos recopilados.

Para el análisis de sobrevida se utilizó el método actuarial de Kaplan-Meier y las diferencias fueron calculadas con la prueba de Log-rank. El análisis para la predicción de mortalidad se realizó por medio de modelos de regresión de Cox. En todos los análisis se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$

## VIII. Resultados

Tabla 1. Comparación de las variables demográficas entre pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	p	
Edad (años) Media±DE	66.4±12	65.1±11.6	66.9±12.3	0.59	
<b>Peso (kg) Mediana (RIC)</b>	<b>70(60-76)</b>	<b>65(55-72)</b>	<b>72(60-81)</b>	<b>0.01</b>	
Talla (m) Media±DE	1.54±0.07	1.53±0.07	1.55±0.07	0.45	
Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) Mediana(RIC)	29.7(25.8-32.3)	28.1(23.9-29.7)	31.2(26.6-32.9)	0.01	
Categoría de peso corporal n(%)	Peso normal	13(20.6)	5(26.3)	8(18.2)	0.03
	Preobesidad	22(34.9)	11(57.9)	11(25)	
	Obesidad leve	24(38.1)	3(15.8)	21(47.7)	
	Obesidad moderada	3(4.8)	0	3(6.8)	

	Obesidad mórbida	1(1.6)	0	1(2.3)	
Hipertensión arterial sistémica n(%)		51(80.9)	16(84.2)	35(79.5)	1
Dislipidemia n(%)		37(58.7)	13(68.4)	24(54.5)	0.30
Diabetes mellitus n(%)		17(27)	6(31.6)	11(25)	0.58
Tabaquismo n(%)		18(28.6)	8(42.1)	10(22.7)	0.11
Antecedente familiar de cardiopatía isquémica n(%)		34(54)	10(52.6)	24(54.5)	0.88
Sedentarismo n(%)		50(79.4)	16(84.2)	34(77.3)	0.73
Desenlaces cardiovasculares adversos n(%)		6(9.5)	1(5.3)	5(11.4)	0.65
Revascularización quirúrgica previa n(%)		4(6.3)	1(5.3)	3(6.8)	0.56
Angioplastia previa n(%)		5(7.9)	1(5.3)	4(9.1)	1
Motivo del estudio n(%)	Angina	50(79.4)	18(94.7)	32(72.7)	0.10
	Infarto previo	12(19)	1(5.3)	11(25)	
	Arritmias	1(1.6)	0	1(2.3)	
Dolor n(%)	Sin dolor	33(52.4)	8(42.1)	25(56.8)	0.38
	Típico	16(25.4)	7(36.8)	9(20.4)	
	Atípico	14(22.2)	4(21)	10(22.7)	
Duración del dolor (min) Mediana (RIC)		0(0-10)	5(0-30)	0(0-10)	0.30
Disnea n(%)		42(66.7)	12(63.2)	30(68.2)	0.69
Clase funcional NYHA n(%)	I	23(36.5)	8(42.1)	15(34.1)	0.37
	II	34(54)	8(42.1)	26(59.1)	
	III	2(3.2)	1(5.3)	1(2.3)	
	IV	4(6.3)	2(10.5)	2(4.5)	
Antecedente de cardiopatía isquémica n(%)	Ninguno	10(15.9)	5(26.3)	5(11.4)	0.48
	Sospecha	37(58.7)	9(47.4)	28(63.6)	
	Infarto previo	9(14.3)	3(15.8)	6(13.6)	
	Angina	7(11.1)	2(10.5)	5(11.4)	

Tabla 2. Descripción de la presencia de factores de riesgo atípicos en mujeres en el Instituto Nacional de Cardiología.

Factor de riesgo atípico	n	%
Depresión	19	30.2
Menopausia precoz	19	30.2
Parto pretérmino	16	25.4
Infecciones repetitivas	8	12.7
Enfermedad hipertensiva del embarazo	5	7.9
Diabetes gestacional	5	7.9
Enfermedades autoinmunes	3	4.8
Cáncer de mama tratado con quimioterapia	2	3.2
Cáncer de mama tratado con radioterapia	2	3.2



Tabla 3. Descripción del estudio de perfusión miocárdica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	p	
SSS Mediana (RIC)	4(1-11)	3(1-4)	7.5(1-13)	0.03	
SRS Mediana (RIC)	0(0-3)	0(0-1)	1(0-4.5)	0.05	
SDS Mediana (RIC)	3(0-6)	2(0-3)	4(0.5-6.5)	0.15	
Isquemia SDS n(%)	Normal	24(38.1)	7(36.8)	17(38.6)	0.04
	Leve	16(25.4)	9(47.4)	7(15.9)	
	Moderada	10(15.9)	1(5.3)	9(20.4)	
	Grave	13(20.6)	2(10.5)	11(25)	
TPD estrés Mediana (RIC)	8(2-14)	2(1-8)	9.5(4-16)	0.00	
TPD reposo Mediana (RIC)	1(0-4)	1(0-3)	2.5(0-5)	0.03	
Diferencia Mediana (RIC)	4(2-8)	2(1-6)	6(2-11)	0.00	
Isquemia TPD n(%)	Normal	32(50.8)	13(68.4)	19(43.2)	0.05
	Leve	18(28.6)	6(31.6)	12(27.3)	
	Moderada	9(14.3)	0	9(20.4)	
	Grave	4(6.3)	0	4(9.1)	

Tabla 4. Descripción de los flujos de reserva por vaso en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	p
Flujo total en reposo Mediana (RIC)	1.05(0.91-1.25)	1.15(0.94-1.33)	1.03(0.89-1.19)	0.05
Flujo total en estrés Mediana (RIC)	2.07(1.68-2.4)	2.21(1.67-2.47)	2.04(1.71-2.38)	0.65
Flujo total en RFM Mediana (RIC)	1.95(1.65-2.18)	1.93(1.45-2.18)	1.98(1.78-2.17)	0.22

Tabla 5. Descripción de la sincronía en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	p
Ancho de banda en reposo Mediana (RIC)	108(42-180)	180(60-192)	99(42-168)	0.14
Promedio en reposo Mediana (RIC)	124(115-138)	124(111-134)	126(115-141)	0.36
Desviación estándar en reposo Mediana (RIC)	36.5(11.8-47.7)	45.8(19.1-54.5)	34.2(11.6-45.3)	0.17
Entropía en reposo Media±DE	43.8±11.8	40±14.4	45.2±10.4	0.14
Ancho de banda en estrés Mediana (RIC)	93(42-180)	120(42-186)	84(42-174)	0.77
Promedio en estrés Mediana (RIC)	123(114-134)	119(104-124)	127(114-138)	0.16
Desviación estándar en estrés Mediana (RIC)	33.8(12.1-46.9)	33.8(17.5-48.1)	33.8(12.1-45)	0.78
Entropía en estrés Media±DE	42±12.8	40.4±11.4	42.5±13.4	0.60

Tabla 6. Descripción de la función diastólica en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable	Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	P
PFR en estrés Media±DE	2.25±0.67	2.56±0.68	2.12±0.63	0.03
TTPF en estrés	177.4±49.4	181±50.5	175.9±49.7	0.74

Media±DE					
MFR en estrés Media±DE	0.99±0.39	1.36±0.25	0.89±0.37	0.02	
PFR en reposo Mediana (RIC)	2.21(1.84-2.63)	2.54(1.89-2.72)	2.13(1.77-2.53)	0.08	
TTPF en reposo Mediana (RIC)	168.5(145-191)	154(135-183)	173(148-195)	0.10	
MFR en reposo Media±DE	1.15±0.37	1.4±0.23	1.07±0.37	0.08	
VDF en estrés Mediana (RIC)	80(63-98)	66.5(63-84)	85(70-103)	0.03	
VSF en estrés Mediana (RIC)	24(14-34)	17(13-26)	25(15-46)	0.01	
VS en estrés Mediana (RIC)	54(47-63)	50(46-56)	56(48-65)	0.17	
FEVI en estrés Mediana (RIC)	70(62-77)	75(67-79)	67(59-75)	0.00	
Grado de disfunción n(%)	Normal	55(87.3)	19(100)	36(81.8)	0.81
	Normal baja		0	2(4.5)	
	Disfunción leve		0	2(4.5)	
	Disfunción moderada		0	2(4.5)	
	Disfunción grave		0	2(4.5)	
VDF en reposo Mediana (RIC)	72.5(58-93)	65.5(58-80)	77(60-95.5)	0.18	
VSF en reposo Mediana (RIC)	22(14-31)	16(12-27)	24(14-36)	0.07	
VS en reposo Mediana (RIC)	48.5(41-57)	48.5(45-52)	48(40-61)	0.91	
FEVI en reposo Mediana (RIC)	72(65-77)	76(68-79)	69(60-77)	0.01	
Cambio de FEVI Mediana (RIC)	1(-1-4)	1(-1-3)	1.5(-1.5-4.5)	0.40	
Cambio significativo de FEVI n(%)	Sin cambio	42(66.7)	14(73.7)	28(63.6)	0.88
	Caída	2(3.2)	0	2(4.5)	
	Aumento	19(30.2)	5(26.3)	14(31.8)	

Tabla 7. Descripción de otros estudios coronarios en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Variable		Total	Sin factores de riesgo atípicos	Con factores de riesgo atípicos	p
Score de calcio n(%)	Sin placas	35(55.6)	11(57.9)	24(54.5)	0.68
	1-99 UA	13(20.6)	5(26.3)	8(18.2)	
	100-399 UA	7(11.1)	2(10.5)	5(11.4)	
	≥400 UA	8(12.7)	1(5.3)	7(15.9)	
Perfusión por PET n(%)	Sin isquemia	18(29)	5(26.3)	13(30.2)	0.01
	Isquemia ligera	20(32.3)	12(63.2)	8(18.6)	
	Isquemia moderada	13(21)	2(10.5)	11(25.6)	
	Isquemia grave	2(3.2)	0	2(4.6)	
	Infarto	9(14.5)	0	9(20.9)	

Tabla 8. Modelo de regresión logística para la predicción de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con factores de riesgo cardiovascular típicos y atípicos en el Instituto Nacional de Cardiología.

Factor de riesgo	OR	P	IC 95%
Hipertensión arterial sistémica	1.19	0.87	0.12-11.29
Dislipidemia	3.9	0.22	0.42-35.6
Parto pretérmino	1.53	0.64	0.25-9.3
Enfermedad hipertensiva del embarazo	2.65	0.42	0.24-28.5
Depresión	1.17	0.85	0.19-7.04

## **IX. Discusión**

El principal estudio de la cardiopatía isquémica en el mundo se ha basado en la predicción, detección y tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, generando miles de estudios y esfuerzos científicos para dilucidar los mecanismos que afectan a solo el 20% de la circulación. Después de los estudios WISE, se ha logrado dar la importancia necesaria a la disfunción microvascular coronaria, así como su fisiopatología y las características de los factores de riesgo que son género dependientes en la génesis de la enfermedad isquémica cardíaca. A pesar de del peor pronóstico y la mayor morbilidad de estas mujeres, los métodos diagnósticos en México están limitados a centros de investigación de referencia nacional, lo que limita la posibilidad de un estudio con mayor cantidad de pacientes.

En nuestro estudio, la población es muy homogénea, se observó una tendencia a que las mujeres con factores de riesgo no convencional tengan mayor índice de masa corporal, diferencia que se encuentra documentada en estudios previos y concuerda con la descrito en la población mundial.

De los factores de riesgo no convencionales, los que mayor prevalencia tuvieron en nuestra población fueron la menopausia precoz y la depresión (30.2% respectivamente) seguido de parto pretérmino presente en un 25.4% de la población estudiada. Los factores dependientes de hormonas están bien descritos y la incidencia es conocida, lo que sorprende es encontrar que la depresión fue un factor común a la par de la menopausia precoz, ya que en la literatura mundial, este factor

de riesgo es de los que menos importancia se le da (en muchos estudios no se toma en cuenta).

Concordante con lo esperado, se encontró una diferencia significativa en la cantidad de isquemia miocárdica cuantificada con SSS en las mujeres con factores no convencionales, si bien no se realizó un análisis de subgrupos, destaca que estas mujeres tienen tendencia a presentar isquemia grave en comparación de nuestro grupo control (11 vs 2).

Se observa una tendencia a mayor presencia de infarto en las mujeres con factores de riesgo atípicos comparado con las de factores típicos (9 vs 0, p 0.03).

Es de resaltar que en el análisis de la reserva de flujo miocárdico nuestro grupo estudiado tenía peores valores en reposo, así como la cuantificación total del flujo, a pesar de que no se encontró diferencia estadística, si hay una tendencia importante a peor flujo con las pacientes que tienen factores de riesgo atípicos.

Al momento de realizar la evaluación de la función cardiaca (volumen sistólico, diastólico y fracción de eyección) encontramos que hay diferencia importante ya que en nuestras damas control todas tienen función ventricular conservada (FEVI normal) en comparación con el grupo de estudio que en el 20% de ellas hay algún grado de deterioro de la función cardiaca.

En la angiogramografía de coronarias, también encontramos una tendencia a tener mayor carga de placa calcificada (cuantificada por Unidades Agatston) en las enfermas con factores de riesgo no convencionales.

Por el diseño del estudio, son limitados los datos que podemos definir con una significancia estadística, sin embargo, hay tendencias muy evidentes a peor función

cardíaca, mayor grado de isquemia y menor reserva de flujo miocárdico, por lo que un análisis de sub grupos o quizás un análisis multivariado de los factores de riesgo haga que estas tendencias se hagan diferencias significativas.

## **X. Conclusiones**

En nuestro país, el diagnóstico de DMC es complejo ya que solo se tiene disponible un equipo de PET/CT que se capaz de cuantificar flujo miocárdico

El de vital importancia continuar investigando esta enfermedad, para que que el concepto de cardiopatía isquémica no solo se ligue a la EAC y a si se logre dar la importancia que merece el restante 80% de la circulación coronaria en la génesis de dolor torácico de etiología isquémica. Además es necesario encontrar métodos de predicción más certeros que incluyan a los factores de riesgo cardiovascular no convencionales ya que se demostró que estos tienen relación estadística demostrada científicamente con la enfermedad isquémica cardíaca, y así poder atender de manera precoz a estas enfermas y lograr incidir en mejorar su calidad y pronostico de vida.

El entrenamiento de los médicos en cardiología se ha centrado en el estudio de lesiones epicárdicas, enfocándonos en solo en 20% del total de la circulación coronaria, dejando fuera de estudios, ensayos y opciones terapéuticas a una gran proporción de pacientes con EIC, es por esto que los factores de riesgo no convencional se tienen que adoptar en la práctica diaria del médico cardiólogo y así lograr mejores escalas de predicción de riesgo cardiovascular.

# XI. Anexo

CUESTIONARIO DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR NO CONVENCIONALES.

FR no Convencional	SI	NO
Parto pretérmino		
Enfermedad Hipertensiva del Embarazo		
Diabetes Gestacional		
Enfermedad Autoinmunes		
Cancer de Mama		
Radioterapia		
Quimioterapia		
Depresión		
Menopausia (<45 A)		
Infecciones de repetición		
SAOS		
MACE		
Fecha de MACE		



## XII. Referencias

- 1 Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda conference: task force #1-identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Cardiol* 2003;41:1863-74.
- 2 Kessous R, Shoham-Vardi I, Pariente G, Holcberg G, Sheiner E. An association between preterm delivery and long-term maternal cardiovascular morbidity.*Am J Obstet Gynecol.* 2013; 209:368.e1–368.e8
- 3 Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams DJ.Pre-eclampsia and risk of cardiovascular disease and cancer in later life: systematic review and meta-analysis.*BMJ.* 2007; 335:974.
- 4 Maddox Thomas, et al. Non obstructive coronary artery disease and risk of myocardial infarction. *JAMA.* 2014;312(17):1754–63.
- 5 Vrachnis N, Augoulea A, Iliodromiti Z, Lambrinoudaki I, Sifakis S, Creatsas G.Previous gestational diabetes mellitus and markers of cardiovascular risk.*Int J Endocrinol.* 2012; 2012:458610.
- 6 Zhang J, Chen L, Delzell E, Muntner P, Hillegass WB, Safford MM, Millan IY, Crowson CS, Curtis JR.The association between inflammatory markers, serum lipids and the risk of cardiovascular events in patients with rheumatoid arthritis.*Ann Rheum Dis.* 2014; 73:1301–1308.
- 7 Darby SC, Ewertz M, McGale P, et al.. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer.*N Engl J Med.* 2013; 368:987–998.

- 8 Lancellotti P, Nkomo VT, Badano LP, et al. European Society of Cardiology Working Groups on Nuclear Cardiology and Cardiac Computed Tomography and Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Cardiovascular Computed Tomography. Expert consensus for multi-modality imaging evaluation of cardiovascular complications of radiotherapy in adults: a report from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26:1013–1032.
- 9 Lett HS, Blumenthal JA, Babyak MA, et al. Depression as a risk factor for coronary artery disease: evidence, mechanisms, and treatment. *Psychosom Med* 2004;66:305-15.
- 10 Bairey Merz CN, Johnson BD, Sharaf BL, et al. Hypoestrogenemia of hypothalamic origin and coronary artery disease in premenopausal women: a report from the NHLBI-sponsored WISE study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:413-9.
- 11 T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan, et al. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats. *Circ Res*, 80 (1997), pp. 45-51.
- 12 Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics-2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129(3): e28-292
- 13 Paho.org. 2021. La OMS revela las principales causas de muerte y discapacidad en el mundo: 2000-2019 - OPS/OMS | Organización

- Panamericana de la Salud. [online] Available at: <<https://www.paho.org/es/noticias/9-12-2020-oms-revela-principales-causas-muerte-discapacidad-mundo-2000-2019>> [Accessed 1 April 2021].
- 14 American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics: 2004 Update. Available at: <http://americanheart.org/downloadable/heart/1072969766940HSSStats2004Update.pdf>.
- 15 Murphy SL. Death: final data for 1998. *Natl Vital Stat Rep* 2000;48:1-105.
- 16 Khan SS, Nessim S, Gray R, et al. Increased mortality of women in coronary artery bypass surgery: evidence for referral bias. *Ann Intern Med* 1990; 112:651-7.
- 17 Nabel EG, Selker HP, Califf RM, et al. Women's Ischemic Syndrome Evaluation: current status and future research directions: report of the National Heart, Lung and Blood Institute workshop: October 2-4, 2002; section 3: diagnosis and treatment of acute cardiac ischemia: gender issues. *Circulation* 2004;109:e50-2.
- 18 Center of Disease Control and Prevention. State-Specific Mortality from Sudden Cardiac Death- United States, 1999. Available at: <http://www.cdc.gov/mmwr/previiv/mmwrhtml/mm5106a3.htm>. Updated June 15, 2002.
- 19 Lener DJ, Kannel WB. Patterns of coronary heart disease morbidity and mortality in the sexes: a 26-year follow-up of the Framingham population. *Am Heart J* 1986;11:383-90

- 20 Shaw LJ, Bairey Merz CN, Pepine CJ, et al. WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part I: gender differences in traditional and novel risk factors, symptom evaluation, and gender-optimized diagnostic strategies. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S4-S20.
- 21 Diamon Ga, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350-8.
- 22 Hochman JS, Tamis JE, Thompson Ts, et al. Sex, clinical presentarion, and outcomes in patients with acute coronary syndromes. *Global Use of Strategies to Open Coronary Arteries ind Acute Coronary Syndromes lib Investigators.* *N Engl J Med* 1999; 341:226-32.
- 23 N.P. Chokshi, S.N. Iqbal, et al. Sex and rce are associated wuth the absence of epicardial coronary artery obstructive disease at angiography in patients with acute coronary syndromes, *Clinical Cardiology*, vol. 33, no. 8, pp 495-501,2010.
- 24 Bairey Merz CN, Shaw LJ, Reis SE, Bittner V, Kelsey SF, Olson M, Johnson BD, Pepine CJ, Mankad S, Sharaf BL, Rogers WJ, Pohost GM, Lerman A, Quyyumi AA, Sopko G; WISE Investigators. Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemic Syndrome Evaluation (WISE) Study: Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 2006 Feb 7;47(3 Suppl):S21-9.

- 25 J.D. Saram R.J. Widmer, Y. Matsuzawa, et al. "Prevalence of coronary microvascular dysfunction among patientn with chest pain and nonobstructive coronary artery disease", JACC: Cardiovascular Interevention, vol. 8, no, 11, pp. 1445-1453, 2015.
- 26 Murthy VL, Naya M, Taquetu VR, et al. Effects of sex on corary microvascular dysfunction an cardiac outcomes, Circulation, vol.129 no.24m pp2518-2527, 2014.
- 27 Khuddus MA, Pepine CJ, Handberg EM, et al. An intravascular ultrasound analysis in women experiencing chest pain in the absence of obstructive coronary artery disease: a substudy from the National Heart, Lung and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). J Interv Cardiol. 2010 Dec;23(6):511-9.
- 28 Smilowitz NR, Sampson BA, Abrecht CR, et al. Women have less severe and extensive coronary atherosclerosis in fatal cases of ischemic heart disease: an autopsy study. Am Heart J. 2011; 161:681–688.
- 29 Shaw LJ, Bugiardini R, Merz CN. Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. J Am Coll Cardiol. 2009; 54:1561–1575.
- 30 Barrett-Connor EL, Cohn BA, Wingard DL, EDelsten SL. Why is diabetes mellitus a stronger risk factor for fatal ischemic heart disease in women than un men? The Rancho Bernardo study. JAMA 1991;256:627-31
- 31 Manson JE, Colditz GA, Stampfer MJ, et al. A prospective study of maturity-onset diabetes mellitus and risk of coronary heart disease and stroke in women. Arch Intern Med. 1991; 151:1141–1147.

- 32 Gast KB, Tjeerdema N, Stijnen T, Smit JW, Dekkers OM. Insulin resistance and risk of incident cardiovascular events in adults without diabetes: meta-analysis. *PLoS One*. 2012;7(12):e52036.
- 33 Dagres N, Saller B, Haude M, Husing J, von Birgelen C, Schmermund A, et al. Insulin sensitivity and coronary vasoreactivity: insulin sensitivity relates to adenosine-stimulated coronary flow response in human subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2004;61(6):724–31
- 34 Di Carli MF, Janisse , Grunberg G, Ager J. Role of chronic hyperglycemia in the pathogenesis o coronary microvascular dysfunction in diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1387-93.
- 35 Steinberg HO, Paradisi G, Cronin J, Crowde K, Hempfling A, Hook G, Baron AD. Type II diabetes abrogates sex differences in endothelial function in premenopausal women. *Circulation*. 2000; 101:2040–2046.
- 36 Hokason JE, Austin MA. Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent od high-density lipoprotein level: a meta-analysis of population-based prospective studies. *J CardiovascRisk* 1996;3:213-9.
- 37 Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, et al. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2014; 129:S1–S45.

- 38 Hage FG, Mansur SJ, Xing D, Oparil S. Hypertension in women. *Kidney Int Suppl* (2011). 2013 Dec;3(4):352-356.
- 39 Marroquin OC, Klip KE, Kelly D, et al. The metabolic syndrome modifies the cardiovascular risk associated with angiographic coronary artery disease in women; a report from WISE. *Circulation* 2004;109:714-21
- 40 Lofgren I, Herron K, Zern T, et al. Waist circumference is a better predictor than body mass index of coronary heart disease risk in overweight premenopausal women. *J Nutr* 2004;134:1071-6.
- 41 J.R. Sowers, Obesity as a cardiovascular risk factor. *Am J Med*, 115 (2003), pp. 37S-41S
- 42 K.E. Kip, O.C. Marroquin, D.E. Kelley, et al. Clinical importance of obesity versus the metabolic syndrome in cardiovascular risk in women: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Circulation*, 109 (2004), pp. 706-713.
- 43 Wessel TR, Arant CB, Olson MB, et al. Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA* 2004;292:1179-87.
- 44 Tanz LJ, Stuart JJ, Williams PL, Rimm EB, Missmer SA, Rexrode KM, Mukamal KJ, Rich-Edwards JW. Preterm Delivery and Maternal Cardiovascular Disease in Young and Middle-Aged Adult Women. *Circulation*. 2017 Feb 7;135(6):578-589.
- 45 Staff AC, Dechend R, Pijnenborg R. Learning from the placenta: acute atherosclerosis and vascular remodeling in preeclampsia-novel aspects for

- atherosclerosis and future cardiovascular health. *Hypertension* 2010;56:1026-34.
- 46 Garcia M, Mulvagh SL, Merz CN, et al. Cardiovascular Disease in Women: Clinical Perspectives. *Circ Res.* 2016 Apr 15;118(8):1273-93.
- 47 Walsh SJ, Rau LM. Autoimmune diseases: a leading cause of death among young and middle-aged women in the United States. *Am J Public Health* 2000;90:1463-6.
- 48 Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Côte R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senécal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2001; 44:2331–2337.
- 49 Shah AJ, Veledar E, Hong Y, Bremner JD, Vaccarino V. Depression and history of attempted suicide as risk factors for heart disease mortality in young individuals. *Arch Gen Psychiatry.* 2011; 68:1135–1142.
- 50 Zhang Y, Chen Y, Ma L. Depression and cardiovascular disease in elderly: Current understanding. *J Clin Neurosci.* 2018 Jan;47:1-5.
- 51 Paoletti R, Cosignani PG, Kenemans P, et al. Menopause: problems and interventions in the United States. editor. *Women's Health and Menopause.* Norwell, MA: Kluwer Academic Publishers 1997;9-14.
- 52 Adams MR, Kaplan JR, Manuck SB, et al. Inhibition of coronary artery atherosclerosis by 17-beta estradiol in ovariectomized monkeys: lack of an effect of added progesterone. *Atherosclerosis* 1990;10:1015-7.
- 53 Poehlman ET. Menopause, energy expenditure, and body composition. *Acta Obstet Gynecol Stand* 2002; 81:603-11.



- 54 Vaccarino V, Parson L, Every NR, Barron HV, Krumholz HM. Sex-based differences in early mortality after myocardial infraction. National Registry of Myocardial Infraction 2 participants. *N Engl J Med* 1999;341:217-25.
- 55 Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001;135:977-81.
- 56 Zhao Z, Wang H, Jessup JA, et al. Role of estrogen in diastolic dysfunction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2014;306:H628-H640.
- 57 J.M. McCord, The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am J Med*, 108 (2000), pp. 652-659
- 58 Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* (2013)
- 59 D'Onofrio G, Safdar B, Lichtman JH, Strait KM, Dreyer RP, Geda M, Spertus JA, Krumholz HM. Sex differences in reperfusion in young patients with ST-segment-elevation myocardial infarction: results from the VIRGO study. *Circulation*. 2015; 131:1324–1332.
- 60 Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. *N Engl J Med* 1996;334:1211-5
- 61 Kennedy JW, Killip T, Fisher LD, et al. The clinical spectrum of coronary artery disease and its surgical and medical management, 1974-1979. The Coronary Artery Surgery study . *Circulation*. 1982; 66 (5 pt 2): III-16-III-23.
- 62 Johnson BD, Kelsey SF, Bairey Merz CN. Chapter 10. Clinical risk assessment in women: chest discomfort. Report from the WISE study. In: Shaw LJ, Redberg FR, eds. *Coronary Disease in Women: Evidence-Based Diagnosis and Treatment*. Totowa, Nj: Humana Press; 2003:129-141.

- 63 Milner KA, Funck M, Arnold A, Vaccarino V. Typical symptoms are predictive of acute coronary syndromes in women. *Am Heart J* 2002;143:283-8.
- 64 Burke AP, Kolodgie F, Farb A, Virmani R. Gender differences in coronary plaque morphology in sudden coronary death. *Circulation* 2003;108:IV165.
- 65 Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*. 2007;356(8):830–40.
- 66 Herrmann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J*. 2012; 33:2771–2782b.
- 67 D. Neglia, C. Michelassi, M.G. Trivieri, et al. Prognostic role of myocardial blood flow impairment in idiopathic left ventricular dysfunction. *Circulation*, 105 (2002), pp. 186-193
- 68 F. Tona, R. Serra, L. Di Ascenzo, et al. Systemic inflammation is related to coronary microvascular dysfunction in obese patients without obstructive coronary disease. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 24 (2014), pp. 447-453
- 69 M.R. Patel, E.D. Peterson, D. Dai, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med*, 362 (2010), pp. 886-895
- 70 T.P. van de Hoef, M.A. van Lavieren, P. Damman, et al. Physiological basis and long-term clinical outcome of discordance between fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve in coronary stenoses of intermediate severity. *Circ Cardiovasc Interv*, 7 (2014), pp. 301-311
- 71 Van de Hoef TP, et al. Diagnostic and prognostic implications of coronary flow capacity. *JACC*. 2015;8(13):1670–80
- 72 Anderson RD, Petersen JW, Mehta PK, Wei J, Johnson BD, et al. Prevalence of Coronary Endothelial and Microvascular Dysfunction in Women with

- Symptoms of Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease Is Confirmed by a New Cohort: The NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation-Coronary Vascular Dysfunction (WISE-CVD). *J Interv Cardiol.* 2019 Mar 11;2019:7169275. doi: 10.1155/2019/7169275. PMID: 31772544; PMCID: PMC6739787.
- 73 Meave-González, Maury-Ordaz S, Magaña-Bailón E, et al. Detecting myocardial ischemia by <sup>13</sup>N ammonia PET: experience in Latin America. *Anales de Radiología México.* 2014;13(2):110-116.
- 74 Carvajal-Juarez, Isabel et al. "PET/CT With <sup>13</sup>N-Ammonia". *Annals Of Nuclear Cardiology*, vol 5, no. 1, 2019, pp. 63-68. The Japanese Society Of Nuclear Cardiology.
- 75 P.G. Camici, F. Crea. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med*, 356 (2007), pp. 830-840
- 76 Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med.* 1998; 105:32S-39S.
- 77 H. Cai, D.G. Harrison. Endothelial dysfunction in cardiovascular diseases: the role of oxidant stress. *Circ Res*, 87 (2000), pp. 840-844.
- 78 Aicher A, Heeschen C, Mildner-Rihm C et al. Essential role of endothelial nitric oxide synthase for mobilization of stem and progenitor cells. *Nat Med* 2003;9 1370-1376.
- 79 Diet F, Pratt RE, Berry GJ, et al. Increased accumulation of tissue ace in human atherosclerotic coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2756–2767.

- 80 Numaguchi K, Egashira K, Takemoto M, et al. Chronic inhibition of nitric oxide synthesis causes coronary microvascular remodeling in rats. *Hypertension* 1995;26:957–962.
- 81 Humphries KHPu , AGao Mcarere, RGPilote L. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008; 155 (2) 375.381.
- 82 Murthy VL, Naya M, Foster CR, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation*. 2012 Oct 9;126(15):1858-68.
- 83 H. Shimokawa, A. Suda, J. Takahashi, et al. Clinical characteristics and prognosis of patient with microvascular angina: an international and prospective cohort study by the Coronary Vasomotor disorder Intetnational Study (COVADIS) Group. *European Heart Journal*, 2021.