

Artículo Original

Síndrome coronario agudo con coronarias sin lesiones obstructivas. ¿controversia diagnóstico terapéutica?

Acute coronary syndrome with coronary arteries without obstructive lesions. Diagnostic therapeutic controversy?

Miguel López-Hidalgo, Celeste Cornejo Rivas, Antonio Eblen-Zajjur

Ciudad Hospitalaria Dr. "Enrique Tejera", Valencia, Venezuela. Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Carabobo, Valencia, Venezuela.

Facultades de Ingeniería, Biología y Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 2 de Abril de 2018

Aceptado después de revisión

el 17 de Mayo de 2018

www.revistafac.org.arLos autores declaran no tener
conflicto de intereses**Palabras clave:**

Síndrome coronario agudo.

Síndrome X cardiaco.

Enfermedad de la microcirculación,

Espasmo microvascular coronario.

Keywords:

Acute coronary syndrome.

Cardiac X syndrome.

Coronary microvascular disease.

Coronary microvascular spasm

RESUMEN

En el síndrome coronario agudo (SCA), 10 a 15% de los pacientes presentan coronarias sin lesiones obstructivas. Diferentes mecanismos fisiopatológicos están asociados con el SCA con coronarias normales. Existen muy pocos datos en nuestro país al respecto. **Objetivo:** Determinar la prevalencia, características clínicas y eventos mayores del SCA con coronarias sin lesiones, en un servicio de cardiología de referencia, en un período de dos años de seguimiento.

Métodos: Estudio retrospectivo de casos y controles de pacientes con SCA, a quienes se les realizó coronariografía, estos se dividieron en 2 grupos: Grupo con lesiones coronarias obstructivas (CLO, n=44) y grupo sin lesiones coronarias obstructivas (SLO, n=20). Las variables categóricas fueron analizadas con la prueba de Chi², y las continuas con el t de student, estableciendo como significativo una p < 0.05.

Resultados: Del total de 64 pacientes con SCA, 31% fueron SLO, con mayor prevalencia de población femenina (80%), e historia familiar de enfermedad arterial coronaria, SLO: 20% vs CLO: 2.2% (p=0.01). No hubo diferencia en los desenlaces clínicos individuales en 2 años. En el 70% de los casos no se investigó el mecanismo fisiopatológico, por lo que no se logra establecer su etiología.

Conclusiones: La prevalencia de SCA con coronarias sin lesiones es considerable, siendo mas prevalente en el sexo femenino y con presencia de historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz, con similar proporción de eventos para ambos grupos.

Acute coronary syndrome with coronary arteries without obstructive lesions. "Diagnostic therapeutic controversy?"

ABSTRACT

Acute coronary syndrome (ACS) without obstructive angiographic lesions has a prevalence of 10 to 15%. Different pathophysiologic mechanisms have been proposed. There is a paucity of data in our country regarding this entity. **Aim:** To determine the prevalence, clinical characteristics, and assess major outcomes of ACS with angiographically normal coronary arteries, in a cardiovascular reference center within a period of two years.

Methods: Retrospective case-control study of patients with ACS that were submitted to coronary angiography and divided into patients with coronary artery disease (CAD, n=44) and those without obstructive coronary lesions (NCAD, n=20). Statistical analysis was performed establishing a p < 0.05 as significant, X² was used for categorical and student t test for continuous variables.

Results: From a total of 64 patients, 31% had NCAD, in this group 80% were females and had higher prevalence of family history of early coronary artery disease, NCAD vs CAD: 20% vs 2.2% (p=0.01). There was no significant difference in individual cardiovascular outcomes between groups in 2 years. In 70% of cases the pathophysiologic mechanism was not assessed, not detecting the basic etiology.

Conclusions: Prevalence of ACS without obstructive angiographic lesions represents a significant proportion of patients, with predominance of female gender and family history of early coronary artery disease with no significant difference of individual cardiovascular outcomes between groups.

INTRODUCCIÓN

En el síndrome coronario agudo (SCA) 10-15% de los pacientes presentan coronarias sin lesiones angiográficas obstructivas, lo cual tiene importancia a mediano y largo plazo^{1,2}.

En el SCA se describen diferentes mecanismos fisiopatológicos, el más aceptado en la actualidad y más frecuente, es el mecanismo atero-trombótico por inestabilización de una placa de ateroma en la pared del vaso. Entre las causas de origen coronario se encuentra la enfermedad aterosclerótica oculta, ésta no se evidencia con la angiografía coronaria, debido a que el método solo permite una visión panorámica del lumen coronario, y no detecta placas con crecimiento externo (remodelado expansivo según el modelo de Glasgow), que son placas potencialmente vulnerables en las que la luz arterial puede lucir normal en la coronariografía.

Se sabe que la mayoría de los episodios coronarios agudos tienen su origen en la ruptura de una placa vulnerable sin estenosis significativa que conlleva a una trombosis, es por esto que una proporción importante de casos de SCA sin lesiones obstructivas se deben a que en el momento en que se realiza la angiografía el trombo causante de la isquemia aguda ya ha desaparecido del segmento oclusivo donde estaba la placa vulnerable inestable, ya sea por trombolisis endógena o por embolización distal con los fragmentos de trombo ocluyendo la microcirculación, dejando la coronaria epicárdica con aspecto angiográfico normal o en algunos casos se puede ver en la coronariografía como un pequeño abultado de la luz menor de 20 % o irregularidades parietales^{1,3,4}.

Hasta no hace mucho, la isquemia miocárdica en pacientes con coronarias sin lesiones obstructivas era conocida como síndrome X cardíaco, en los últimos 15 años se han descubierto diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados con estos casos, dentro de los más importantes está la enfermedad microvascular, la cual ha adquirido gran importancia¹, el vasoespasmio de arterias coronarias epicárdicas, enfermedad coronaria ectásica, fenómeno de flujo lento o síndrome de flujo lento coronario por sus características clínicas propias⁵, trastornos de hipercoagulabilidad^{4,6}, síndrome de corazón partido o Takotsubo, coronarias de origen y trayecto anómalo, puentes intra-miocárdicos, uso de drogas ilícitas estimulantes del sistema nervioso central como lo son la cocaína, las anfetaminas y sus nuevas variedades que generan disfunción endotelial con espasmo coronario epicárdico y más recientemente el cannabís sintético que genera obstrucción coronaria distal^{1,5,7,8}.

Sin embargo, no siempre se realiza el diagnóstico adecuado de dichas entidades por falta de protocolos para el diagnóstico diferencial y/o por lo complejo de su análisis, requiriendo estudios especiales de alto costo; no disponibles en muchos centros, entre ellos los estudios no invasivos

como: la tomografía de emisión de positrones; que evalúa la isquemia a nivel celular, la resonancia magnética cardíaca; que evalúa la isquemia y necrosis miocárdica a nivel tisular, la angio-tomografía coronaria multicorte y los estudios coronarios invasivos tales como el ultrasonido intravascular (*Intravascular Ultrasound: IVUS*) y el análisis de la reserva del flujo fraccional coronario (*Fractional Flow Reserve: FFR*).

En consecuencia, al desconocerse el mecanismo de base se genera una gran incógnita diagnóstica y al momento de la toma de decisiones muchos pacientes no reciben tratamiento ajustado a cada etiología con posteriores repercusiones⁹.

Actualmente la isquemia miocárdica tanto aguda como crónica, con coronarias sin lesiones producto de mecanismos fisiopatológicos o entidades nosológicas de reciente descripción, es un área muy importante de investigación ya que se desconocen muchos aspectos y existen pocos estudios clínicos aleatorizados para definir pautas tanto diagnósticas como terapéuticas^{5,4,10,11}.

En nuestro medio existen muy pocos estudios al respecto. Por lo antes expuesto se realizó un estudio cuyo *objetivo primario* fue la detección de la prevalencia y perfil clínico de los pacientes con síndrome coronario agudo que fueron sometidos a cateterismo cardíaco y cuyo resultado fueron coronarias sin lesiones angiográficas obstructivas que acudieron a un servicio público de cardiología de referencia durante un periodo de 2 años (enero 2015 a enero 2017). Así mismo, el *objetivo secundario* fue determinar los eventos cardiovasculares mayores registrados en ese periodo, comparados con aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva.

MÉTODOS

Estudio retrospectivo de casos y controles, cuyo objetivo primario fue analizar la prevalencia y perfil clínico (dado por los factores de riesgo cardiovascular más frecuentemente asociados y la relación demográfica) del SCA en pacientes con coronarias sin lesiones obstructivas que ingresaron en el Servicio de Cardiología de la Ciudad Hospitalaria "Dr. Enrique Tejera", Valencia, Venezuela y como objetivo secundario los desenlaces mayores, comparado (como referencia) con los pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva.

La muestra estuvo comprendida por pacientes adultos con SCA a los cuales se les realizó en forma consecutiva angiografía coronaria, estos se dividieron en dos grupos, aquellos con coronarias sin lesiones obstructivas (SLO), definidos como pacientes con coronariografías de aspecto angiográfico normal, sin lesiones estenóticas o con lesiones mínimas tipo irregularidades parietales o con estenosis <30% (criterios similares a otros estudios)¹² y los que tenían enfermedad arterial coronaria aterosclerótica o lesiones obstructivas angiográficas significativas mayores o iguales al 50% (CLO), los cuales fueron comparados para el análisis

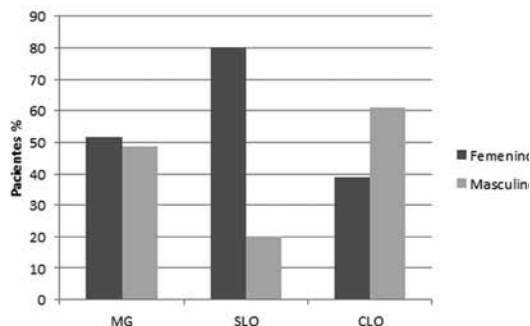


FIGURA 1.

Distribución porcentual de pacientes con SCA según el género. CLO: Grupo con lesiones obstructivas; MG: Muestra global; SLO: Grupo sin lesiones obstructivas.

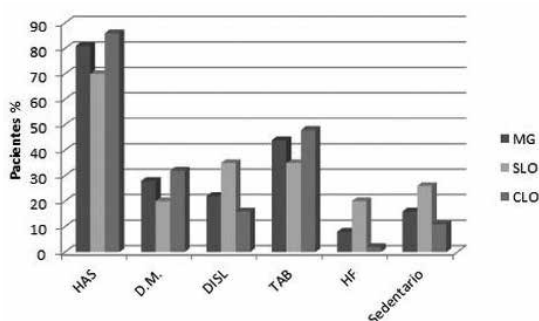


FIGURA 2.

Distribución de los factores de riesgo cardiovascular de los pacientes con SCA. CLO: Enfermedad coronaria obstructiva; MG: Muestra General; SLO: sin lesiones obstructivas; DM: Diabetes mellitus; DISL: Dislipidemia; HAS: Hipertensión arterial; HF: Historia familiar de EAC precoz; SED: Sedentario; TAB: Tabaquismo. * $P < 0,01$.

subsecuente de su perfil clínico y desenlaces cardiovasculares mayores (combinados e individuales) dados por: Infarto de miocardio, angina recurrente, insuficiencia cardiaca, necesidad de revascularización y muerte.

Criterios de Inclusión

Pacientes mayores de 18 años de edad de cualquier género que ingresaron en la unidad de cuidados coronarios del Servicio de Cardiología en la CHET con diagnóstico de SCA a los cuales se les realizaron angiografía coronaria.

Criterios de Exclusión

Se excluyeron del estudio pacientes con cualquiera de las siguientes condiciones: shock cardiogénico, tratamiento con trombolíticos previo a la angiografía, pericarditis, síndrome aórtico agudo, enfermedad valvular, cardiopatía dilatada, trauma torácico, enfermedades autoinmunes.

Los datos clínicos se recabaron de las historias médicas del servicio de cardiología, el análisis estadístico se realizó con el programa EPI-INFO v7, de libre acceso. Para las variables continuas se compararon con la prueba de t de student (luego de confirmar gaussianidad) y para las variables categóricas se utilizó la prueba χ^2 , asumiendo una significancia estadística de $p < 0,05$.

TABLA 1. Medicación al ingreso y al alta.

CARACTERÍSTICAS	MG n=64	CLO n=44	SLO n=20	p
Edad, media \pm DS (años)	60,9 \pm 10,5	62,1 \pm 9,4	58,3 \pm 12,4	0,18
Femenino, n (%)	33 (51,5)	17 (38,6)	16 (80,0)	0,001*
Hist. EAC familiar precoz, n (%)	5 (7,8)	1 (2,3)	4 (20,0)	0,02*
Diabetes Mellitus, n (%)	18 (28,1)	14 (31,8)	4 (20,0)	0,17
Hipertensión Arterial, n (%)	52 (8,2)	38 (86,3)	14 (70,0)	0,07
Dislipidemia, n (%)	14 (2,8)	7 (15,9)	7 (35,0)	0,05
Sedentarismo, n (%)	10 (15,8)	5 (11,3)	5 (26,3)	0,08
Tabaquismo, n (%)	28 (43,7)	21 (47,7)	7 (35,0)	0,17
TAS mmHg, media \pm DS	135 \pm 19,4	131 \pm 17,4	145 \pm 20,9	0,01*
TAD mmHg, media \pm DS	90 \pm 15,4	89 \pm 16,4	93 \pm 13	0,41
FC lpm, media \pm DS	78 \pm 16,0	77 \pm 16,8	79 \pm 14,2	0,66
Tipo de Evento:				
SCA-CEST, n (%)	6 (9,4)	2 (4,6)	4 (20,0)	0,07
Riesgo TIMI, puntos, media \pm DS	3,5 \pm 1,9	5,0 \pm 1,4	2,75 \pm 1,7	0,21
SCA-SEST, n (%)	58 (90,6)	42 (95,5)	16 (80,0)	0,07
- IM-SEST, n (%)	39 (60,9)	33 (72,7)	6 (35,0)	0,003*
- Angina Inestable, n (%)	19 (29,0)	9 (20,5)	10 (50,0)	0,01*
Riesgo TIMI, puntos, media \pm DS	3,4 \pm 1,4	3,6 \pm 1,2	2,94 \pm 1,7	0,17
Tiempo p/cate, media \pm DS (días)	12 \pm 8	15 \pm 8	9 \pm 6	0,06
ECM combinados	24 (37,5)	13 (29,5)	11 (55,0)	0,05*

Muestra global: MG; grupo de enfermedad arterial coronaria obstructiva: CLO y grupo sin lesiones coronarias obstructivas: SLO. DS: Desviación estándar, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: tensión arterial diastólica, IM-CEST: infarto de miocardio con elevación del segmento ST, Escala de riesgo TIMI para IMCEST y para IMSEST, IMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST. Tiempo p/cate: Periodo desde que llega a la emergencia hasta la realización del cateterismo. ECM: Eventos Cardiovasculares Mayores combinados (Angina, reingreso por angina, necesidad de revascularización, Insuficiencia cardiaca y muerte). * $P < 0,05$ para significancia con prueba de χ^2

La realización del estudio fue aprobado por el comité de investigación y de ética de la institución.

RESULTADOS

Se evaluaron un total de 64 pacientes, 44 (69%) de los cuales pertenecieron al grupo CLO y 20 (31%) al grupo SLO. La distribución por género en la muestra global fue balanceada siendo 48% masculinos y 51% femeninos, sin embargo, el sexo femenino predominó en el grupo SLO frente al grupo CLO, (80% vs 38,6%; $p=0,001$; Figura 1). La edad promedio de la muestra global fue de 61 ± 11 años, sin diferencia significativa entre ambos grupos. En cuanto a los factores de riesgo, la hipertensión arterial sistémica en esta población fue por demás elevada (81%), seguidos del tabaquismo (44%), diabetes mellitus (28%) y dislipidemia (22%), sin diferencias significativas entre ambos grupos (Figura 2). Aun cuando la presencia de hipertensión arterial sistémica fue similar para ambos grupos, la tensión arterial sistólica (TAS) de ingreso estuvo más elevada en los pacientes SLO (Tabla 1) $p=0,01$.

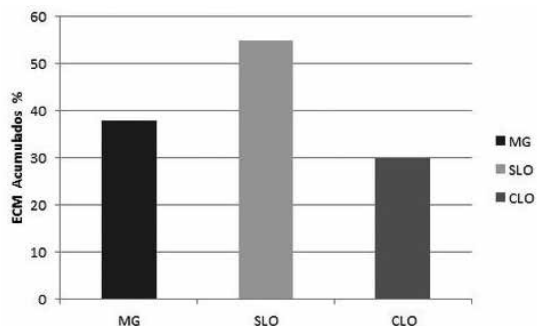


FIGURA 3.

Eventos cardiovasculares combinados, frecuencia acumulada en 2 años.

CLO: pacientes con lesiones obstructivas; MG: Muestra Global; SLO: pacientes sin lesiones obstructivas; ECM: Eventos cardiovasculares mayores acumulados (Angina recurrente, IM, IC, Revascularización y muerte). * $p=0,05$.

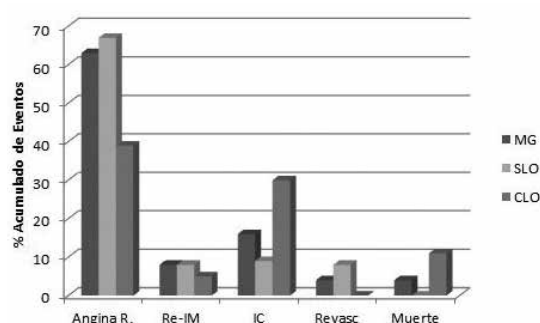


FIGURA 4.

Eventos cardiovasculares mayores individuales en 2 años.

CLO: pacientes con lesiones obstructivas; MG: Muestra global; SLO: Sin lesiones obstructivas. Angina R: Angina Recurrente; Re-IM: Re-infarto; IC: Insuficiencia Cardíaca; Revasc: Revascularización nueva.

El diagnóstico de ingreso más frecuente en la muestra de pacientes estudiada fue en 94% de los casos el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (SCA-SEST), la mayor proporción (61%) fue para el infarto de miocardio sin elevación del segmento ST (IM-SEST) con riesgo de eventos cardiovasculares a corto plazo, estimada según la escala TIMI de riesgo con valor promedio de 3.4 ± 1.4 puntos. En el grupo SLO, la entidad clínica predominante fue también el SCA-SEST con 80%, distribuidos en angina inestable vs IM-SEST: 62.5% vs 37.5%, $p=0.005$. Así mismo, se evidenció un importante número de pacientes con desenlaces cardiovasculares combinados (infarto de miocardio, angina recurrente, insuficiencia cardíaca necesidad de revascularización y muerte) con 55% en el grupo SLO vs 30% en el grupo CLO ($p=0.05$) en la evaluación a los 2 años (Tabla 1, Figura 3), al analizar los desenlaces individuales no hubo diferencia estadística entre los grupos siendo el de mayor frecuencia la angina recurrente, $p=0.26$ (Tabla 3, Figura 4).

Por otra parte, en lo referido al tratamiento se pudo observar que el uso de beta-bloqueantes fue mayor en el grupo CLO frente al SLO, (72.7% vs 35%; $p=0.002$), de igual manera ocurrió con el uso de inhibidores de la enzima convertasa (61.3% vs 30%; $p=0.01$), los nitratos (58.1% vs 5%; $p=0.008$), las estatinas (81,8% vs 50%; $p=0.006$). En el caso

TABLA 2.

Tratamiento recibido durante la hospitalización.

TRATAMIENTO	Total n=64	CLO n=44	SLO n=20	p
BB, n(%)	39 (60,9)	32 (72,7)	7 (35,0)	0,003*
IECA, n(%)	33 (51,1)	27 (61,3)	6 (30,0)	0,012*
ACC, n(%)	12 (18,7)	8 (18,1)	4 (20,0)	0,42
ARAI, n(%)	23 (35,9)	11 (25,0)	12 (60,0)	0,005*
Nitrato, n(%)	30 (47,6)	25 (58,1)	5 (25,0)	0,008*
Antiagregantes P., n(%)	60 (93,7)	42 (95,4)	18 (90,0)	0,22
Estatinas, n(%)	46 (71,8)	36 (81,8)	10 (50,0)	0,006*

Grupo con lesiones angiograficas obstructivas, SLO: Grupo sin lesiones obstructivas; BB: Betabloqueantes, IECA: Inhibidor de la enzima convertasa de Angiotensina, ACC: Antagonista de los canales de calcio; ARA-II: Antagonista de los receptores de Angiotensina II, Antiagregantes plaquetarios. * $p<0,05$ significancia estadística, prueba de X^2

TABLA 3.

Eventos Cardiovasculares mayores individuales en un periodo de 2 años.

DESENLACES	CLO n=13	SLO n=11	p
Angina Recurrente, n(%)	7 (39)	8 (67)	0,26
Re-infarto, n(%)	1 (5)	1 (8)	NS
Insuficiencia Cardíaca, n(%)	4 (30)	1 (9)	NS
Revascularización, n(%)	0	1 (8)	NS
Muerte, n(%)	1 (11)	0	NS
Antiagregantes P., n(%)	42 (95,4)	18 (90,0)	0,22
Estatinas, n(%)	36 (81,8)	10 (50,0)	0,006*

CLO: Grupo con lesiones angiograficas obstructivas, SLO: Grupo sin lesiones obstructivas

de tratamiento con ARA-II fue mayor su uso en el grupo SLO vs CLO (11% vs 60%; $p=0.004$). El uso de los bloqueadores de canales de calcio fue similar en ambos grupos (18% vs 20%; $p=0.23$).

DISCUSIÓN

En el presente estudio se evaluaron las características clínicas y de seguimiento a 64 pacientes con SCA realizando comparaciones entre los pacientes con y sin lesiones coronarias angiográficas. Evidenciándose en el grupo SLO un predominio del sexo femenino lo cual concuerda con reportes previos^{12,13,14,15,16,17}. La historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz, fue un orden de magnitud mayor en prevalencia en los pacientes del grupo SLO, aspecto este referido y controversial en algunos estudios¹, sin embargo, los resultados del presente estudio apoyan la relación familiar o genética presente en los casos del grupo SLO.

Cortell A y cols en 2009¹³ en un estudio pronóstico de SCA-SEST, a 76% de los pacientes que ingresaron por infarto de miocardio sin elevación del segmento ST, se les realizó cateterismo antes de las 48 horas con el objetivo principal

de evaluar los eventos cardiovasculares mayores en el grupo de pacientes con coronarias sin lesión obstructiva, en un seguimiento de 3 años e identificar los factores de riesgo asociados. El hallazgo fue que el 13% de estos pacientes tenían coronarias sin lesiones obstructivas (en el presente estudio el valor fue 18%). Cortell A y cols, en el grupo de pacientes sin lesiones obstructivas significativas, mostraron predominio extremo del sexo femenino similar al hallazgo de este estudio. Otras variables de interés como la ausencia de diabetes y una menor proporción de descenso del ST en el ECG fueron elementos marcadores de mayor probabilidad de coronariografía sin lesiones obstructivas en el SCA-SEST, encontrando en este subgrupo de pacientes una disminución de la probabilidad de muerte o infarto del 30%¹³.

Los resultados de la presente investigación en relación al perfil clínico de los pacientes con SCA sin lesiones obstructivas (SCA-SLO) concuerdan en gran medida con reportes previos al tener mayor prevalencia de SCA-SEST y ocurrir predominantemente en mujeres, con una tendencia de menor prevalencia de diabetes y con una incidencia a 2 años de menor tasa de mortalidad en el grupo sin lesiones obstructivas.

En cuanto al mecanismo fisiopatológico basado en los propios hallazgos se podría especular que muchos casos fueron por enfermedad microvascular (o espasmo de la microcirculación) ya que de los pacientes con SCA-SEST del grupo SLO la mayoría lo eran por angina inestable 62.5% y aquellos con IM-SEST (37.5%) muchos pudieron estar relacionados con trombolisis espontánea o embolización distal.

Si se considera el estudio a gran escala **CRUSADE** de 55.514 pacientes con SCA-SEST, en el cual se comparó la diferencia de géneros del SCA-SEST con coronarias sin lesiones, a quienes se les realizó angiografía, encontraron 10% (5.538 pacientes) con enfermedad arterial coronaria no obstructiva y de estos 15.1% eran mujeres y 6,8% hombres. El estudio **CRUSADE** concluyó que el IM-SEST, con coronariografías normales, es 2 veces más común en mujeres, e independiente del sexo el perfil clínico es similar a aquellos con enfermedad arterial coronaria y los desenlaces son más favorables en aquellos sin lesiones obstructivas en ambos sexos¹⁴.

En la población estudiada hubo 31% de pacientes con SCA sin lesiones obstructivas, esta mayor la prevalencia se puede deber a un sesgo de selección ya que se trata de un estudio retrospectivo del subgrupo de pacientes con SCA que por razones de factibilidad institucional y/o personal pudieron ser sometidos a angiografía coronaria, lo cual no fue por definición de protocolo.

En cuanto al perfil de riesgo de los pacientes de acuerdo al tipo de SCA, los pacientes con SCA-SEST no tuvieron diferencias significativas entre los grupos CLO y SLO, teniendo en ambos grupos un valor promedio de 3 puntos en la escala de riesgo TIMI, representando un riesgo intermedio de eventos (equivalente al 13% de probabilidad de eventos combinados de IM, necesidad de revascularización o muerte en 15 días). De la misma manera para los 6 pacientes con

SCA-CEST, no hubo diferencias significativas en el puntaje de riesgo TIMI para ambos grupos (*Tabla 1*), esto es congruente con otros estudios¹⁵.

En estudios recientes en pacientes diabéticos con SCA y con angina estable que tenían coronarias angiográficamente sin lesiones, pero de calibre muy fino, el IVUS demostró ateromatosis difusa con adelgazamiento progresivo, concéntrico y uniforme de la luz del vaso. Lo que aparentaban ser coronarias constitucionalmente de calibre muy fino sin lesiones, en realidad se trataba de una enfermedad arterial coronaria difusa que de otro modo no hubiese sido posible diferenciar¹⁸.

Los síndromes coronarios espásticos presentan un verdadero reto, ya que en muchos pacientes en el momento de la angiografía el espasmo que ocasionó el evento no está presente y muchas veces se desestima dicho diagnóstico, a menos que se realice el test de estimulación de espasmo con ergonovina o acetilcolina que poco se realiza en los laboratorios de hemodinámica hoy en día, quedando así como una interrogante diagnóstico en la mayoría de estos casos^{19,10,20,21}.

Llama la atención en esta investigación que los pacientes del grupo SLO hayan recibido menos tratamiento con nitratos (*Tabla 2*), a pesar de que en los mecanismos involucrados están los síndromes vasoespásticos, donde se preconiza el uso de nitratos, bloqueadores de los canales de calcio y evitar el uso de beta-bloqueantes particularmente los no selectivos ya que propician el vasoespasmo.

Cuando se analizan los desenlaces clínicos registrados en 2 años, se obtuvo a diferencia de lo reportado en la literatura, mayor tendencia de eventos cardiovasculares acumulados (angina, IM, nuevas revascularizaciones, IC y muertes) en el grupo SLO; pero al analizar los eventos cardiovasculares mayores individuales, se observa que realmente no hubo diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (*Tabla 3*). Se debe tomar en cuenta que para el análisis de los desenlaces una limitante importante es el carácter retrospectivo del estudio y el hecho que no todos los pacientes atendidos en fase aguda realizan sus evaluaciones de control y seguimiento en la misma institución.

Diferentes estudios revelan que la angina microvascular con coronarias sin lesiones obstructivas significativas es responsable del 25% de los SCA en las mujeres y del 10% en los hombres^{1,18,19,10,20,22}. En los casos agudos el diagnóstico diferencial debe descartar la trombosis transitoria, en el cual el trombo desaparece rápidamente, ya sea por trombolisis espontánea o por embolización, espasmo coronario epicárdico o la presencia de dos síndromes clínicos específicos como: la angina por espasmo microvascular y la cardiomiopatía relacionada al stress o enfermedad de Takotsubo.

El diagnóstico requiere la evidencia de síntomas típicos de origen coronario con cambios dinámicos del segmento ST-T en el ECG y a veces elevación de biomarcadores de necrosis miocárdica, en presencia de coronariografía sin lesiones obstructivas, con efecto de discinesia tipo balonamiento apical del ventrículo izquierdo, ya sea en la ventriculografía

o en el ecocardiograma, la evidencia de enfermedad microvascular se obtiene mediante la evaluación de la respuesta de estimulación de vasoconstricción y vasodilatación, y la exclusión del vasoespasma coronario epicárdico y del trombo intracoronario transitorio, el primero se logra con pruebas de estimulación y el segundo se asume por exclusión²¹. Tanto el síndrome de angina microvascular como la cardiomiopatía de Takotsubo se postula lo provoca el espasmo microvascular, por espasmo difuso o por espasmo microvascular severo con oclusión total del vaso por un periodo relativamente corto o moderado en un segmento miocárdico, con mayor frecuencia en la pared antero-apical y con resolución espontánea^{16,17,23,24}.

El grupo de Niccoli propone cuatro mecanismos involucrados en la patogénesis de la obstrucción microvascular coronaria: 1) la lesión por isquemia, 2) lesión por reperfusión, 3) embolización distal y 4) susceptibilidad individual, tanto genética como por coagulación persistente¹. Sería interesante ahondar en cuanto a la susceptibilidad genética pues en el presente estudio se pudo observar que los pacientes del grupo SLO presentaron mayor prevalencia estadísticamente significativa de historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz.

Dentro de los mecanismos fisiopatológicos propuestos, son factores moduladores de la obstrucción microvascular coronaria: la variabilidad genética, la diabetes, la hiperglicemia aguda, la hipercolesterolemia y la falta de acondicionamiento previo. Factores genéticos pueden modular la liberación de adenosina, que normalmente desempeña un papel importante en la homeostasis, a nivel miocárdico protege de una excesiva carga, disminuyendo la contractilidad y provocando simultáneamente vasodilatación a nivel microvascular, mejorando el aporte de oxígeno tisular, principal factor humoral de regulación de la reserva funcional coronaria. En situaciones de isquemia pueden variar dichas concentraciones según los requerimientos y alteraciones en este mecanismo, con deficiencia en la producción o liberación de adenosina lo que puede producir isquemia en ausencia de enfermedad arterial coronaria epicárdica obstructiva, a este hallazgo actualmente se le denomina espasmo coronario microvascular, principal mecanismo de la enfermedad coronaria microvascular (CMD: coronary microvascular disease)^{1,25,22}.

Entre los mecanismos fisiopatológicos para explicar el dolor coronario se postula una interesante hipótesis descrita como "corazón sensible", respaldada por varios estudios con muestras pequeñas de pacientes con dolor sugestivo coronario y pruebas de esfuerzo positiva pero sin evidencia sólida de isquemia miocárdica en otras pruebas como ecocardiografía de estrés. En esta misma línea se realizaron estudios de perfusión cerebral con tomografía de emisión de positrones que mostraron alteración de la perfusión en la región de activación cortical del hemisferio derecho del operculum insula / frontal que a su vez crea patrones alterados de las señales aferentes viscerales que pudieran producir percepción anormal de dolor durante estrés car-

diaco en ausencia de isquemia²², lo cual suma al carácter controversial de este tema, incrementando así el interés de investigar en esta área.

En el presente estudio no se evaluaron los diferentes mecanismos fisiopatológicos relacionados al SCA por no contar con exámenes, tales como: pruebas no invasivos tipo angio-TAC coronaria multicorte y resonancia magnética cardíaca, y pruebas invasivas de estimulación de vasoespasma coronario, IVUS y reserva del flujo fraccional coronario (FFR) necesarios para dilucidarlos¹⁸.

En este centro asistencial por primera vez se buscó caracterizar al grupo de pacientes que ingresan al servicio de cardiología con diagnóstico SCA y angiogramas que muestran coronarias normales o sin lesiones obstructivas significativas, encontrando un comportamiento similar en algunos aspectos a muchos de los estudios y revisiones publicadas^{1,13,14}.

En los pacientes con SCA con coronarias sin lesiones se pensó por mucho tiempo que eran de pronóstico benigno. En la actualidad, evidencia más reciente ha demostrado que no es así y que muchos presentan importante recurrencia de angina y rehospitalizaciones, en algunos comparables con enfermedad coronaria obstructiva de 1 vaso con incidencia de IM y mortalidad menor²⁶.

Limitaciones

Entre las limitaciones del estudio cabe señalar el hecho de que el 56% de las angiografías fueron realizadas durante la primera semana del ingreso del paciente, en promedio a los 12 ± 8 días. Los SCA son causados en 69% de los casos por placas vulnerables con estenosis no significativas y en 31% de los casos por placas con estenosis significativas, inclusive en los IM-CEST. A las 24 horas, en el 80% de los casos, ya no se visualiza el trombo por coronariografía. Por otra parte, 10% de los trombos embolizan a la microcirculación, todo ello creando un sesgo de selección según el momento de la angiografía, y cerca del 60% a 70% de los pacientes con IM-CEST presentan estenosis angiográfica significativas por placas ateromatosas, posterior a la lisis del trombo, sea por trombolisis terapéutica o espontánea^{14,22,26}. El tamaño de la muestra fue limitado debido a que nuestro centro no dispone de laboratorio de cardiología invasiva y para lo cual el paciente tiene que ser trasladado a otros centros que implican costos difíciles de cubrir por los pacientes de instituciones públicas. En la institución no hay disponibilidad de métodos no invasivos ni invasivos esenciales para la determinación del mecanismo fisiopatológico, ergo la patología subyacente.

En muchos casos, aún con todos los recursos tecnológicos disponibles, al grupo de pacientes con eventos isquémicos agudos que no tienen lesiones angiográficas obstructivas significativas no se les realizó la investigación del mecanismo patológico subyacente; con estudios de estimulación de vasoespasma, planteándose un dilema diagnóstico, al atribuir la mayoría de los casos a enfermedad microvascular, ya que este diagnóstico se hace por exclusión, por lo

que su manejo clínico es controversial. No existen grandes estudios aleatorizados en este subgrupo de pacientes que evalúen diferentes estrategias terapéuticas^{1,22,23}, por lo que se debería optar por un tratamiento preventivo similar al paciente con factores de riesgo coronario intermedio a elevado, preferencialmente con el empleo de bloqueadores de los canales de calcio y nitratos, evitando beta-bloqueadores, asumiendo la posibilidad de síndrome vasoespástico no documentado, para así disminuir su tasa de recurrencia.

Es necesario realizar estudios prospectivos aleatorizados con tamaño de muestras apropiadas para obtener data más fidedigna y poder elaborar protocolos diagnósticos y terapéuticos basados en mayor nivel de evidencias.

CONCLUSIONES

En este estudio los pacientes con SCA sin estenosis angiográfica significativa se caracterizaron por mayor prevalencia de mujeres, de historia familiar de enfermedad arterial coronaria precoz y presencia de riesgo intermedio para nuevos eventos cardiovasculares, (escala de riesgo TIMI: 3 puntos). A excepción de la historia familiar de enfermedad coronaria precoz, muchos de estos hallazgos concuerdan con reportes previos de la literatura por lo que se requerirá de estudios de mayores dimensiones que evalúen posibles aspectos genéticos involucrados.

BIBLIOGRAFÍA

- Niccoli G, Scalone G, Lerman A, Crea F. Coronary microvascular obstruction in acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2016; 37 (13): 1024-33.
- Organización Mundial de la Salud. Enfermedades cardiovasculares 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/es/>
- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 1992; 326: 242-50
- Schwartz L, Bourassa M. Evaluation of patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Arch Intern Med*. 2001; 161: 1825-33.
- Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon - a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97 (4): 197-202.
- Van de Water NS, French JK, Lund M, et al. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin variant G20210A in patients age <50 years with no significant stenoses at angiography three to four weeks after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (3): 717-22.
- Nijjer SS, De Waard G, Sen S, et al. Coronary pressure and flow relationships in humans: phasic analysis of normal and pathological vessels and the implications for stenosis assessment: a report from the Iberian-Dutch-English (IDEAL) collaborators. *Eur Heart J* 2015; ehv626. Disponible en: <http://eurheartj.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehv626>
- Walsh JL, Ossei-Gerning N, Harris BHL. Myocardial infarction with multiple distal occlusions associated with use of the synthetic cannabinoid 5F-AKB48. *Br J Cardiol* 2015; 22 (1): 40.
- Li J, Elrashidi MY, Flammer AJ, et al. Long-term outcomes of fractional flow reserve-guided vs. angiography-guided percutaneous coronary intervention in contemporary practice. *Eur Heart J*. 2013; 34: 1375-83.
- Rigatelli G, Rigatelli G, Rossi P, et al. Normal angiogram in acute coronary syndromes: The underestimated role of alternative substrates of myocardial ischemia. *Int J Cardiovasc Imaging* 2004; 20 (6): 471-5.
- Bosch X, Loma-Osorio P, Guasch E, et al. Prevalencia, características clínicas y riesgo de infarto de miocardio en pacientes con dolor torácico y consumo de cocaína. *Rev Esp Cardiol*. 2010; 63 (9): 1028-34.
- Daniel M, Ekenbäck C, Agewall S, et al. Risk factors and markers for acute myocardial infarction with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 2015; 116 (6): 838-44.
- Cortell A, Sanchis J, Bodí V, et al. Infarto de miocardio sin elevación del ST con coronarias normales: predictores y pronóstico. *Rev Esp Cardiol* 2009; 62 (11): 1260-6.
- Gehrie ER, Reynolds HR, Chen AY, et al. Characterization and outcomes of women and men with non-ST-segment elevation myocardial infarction and nonobstructive coronary artery disease: Results from the CRUSADE Trial. *Am Heart J* 2009; 158 (4): 688-94.
- Larsen AI, Galbraith PD, Ghali WA, et al. Characteristics and outcomes of patients with acute myocardial infarction and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 2005; 95 (2): 261-3.
- Novo, G.; Novo S. Coronary microvascular dysfunction: an update. [Revista electrónica] e-journal of the ESC Council for Cardiol Pract. 2014; 13 (1). Disponible en: <https://www.escardio.org/Journals/E-Journal-of-Cardiology-Practice/Volume-13/Coronary-microvascular-dysfunction-an-update>
- Navarro Valverde C, Núñez GI, Fernández OA. Síndrome coronario agudo y coronariografía sin lesiones significativas: ¿Lo sabemos todo? *Med Clin (Barc)* 2013; 140 (9): 409-14.
- Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124 (13): 1414-25.
- Sun H, Mohri M, Shimokawa H, et al. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (5): 847-51.
- Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: A study of women with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 2004;109 (21): 2518-23.
- Teragawa H, Fujii Y, Oshita C, et al. Importance of the spasm provocation test in diagnosing and clarifying the activity of vasospastic angina. *Interv Cardiol J* 2017; 3 (2): 1-6. A
- Cannon RO. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54 (10): 877-85.
- Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2018; 39 (2): 119-77.
- Salaverría Garzón I, Villaseñor M, Sánchez S, et al. Síndrome de Takotsubo. Un síndrome que simula un infarto de miocardio. *An Med Intern* 2008; 25 (1): 20-2.
- Contreras E. Adenosina: Acciones fisiológicas y farmacológicas. *Biol Med Exp* 1990; 23: 1-12. Disponible en: http://www.biologiachile.cl/biologica_research/VOL23_1990/N1/Enrique_Contreras.pdf
- Redondo-Dieguez A, Gonzalez-Ferreiro R, Abu-Assi E, et al. Pronóstico a largo plazo de pacientes con infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y arterias coronarias sin estenosis significativa. *Rev Esp Cardiol* 2016; 68 (9): 777-84