

SEGUIMIENTO NO INVASIVO DEL TRATAMIENTO AJUSTADO EN PACIENTES CON ANGINA MICROVASCULAR

MAGALI GOBBO¹, ALEJANDRO MERETTA¹, M. AGUSTINA SCIANCALEPORE²,
GIULIANA ROCCELLA¹, OSVALDO MASOLI¹

¹Sección Medicina Nuclear, ²Sección Ultrasonido Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Resumen Actualmente existen múltiples métodos invasivos y no invasivos que pueden emplearse para establecer el diagnóstico de disfunción microvascular (DMV) en pacientes con INOCA (por sus siglas en inglés: *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) y angina microvascular (AMV). No obstante, todavía no contamos con un enfoque de tratamiento específico para este grupo de pacientes. La tendencia actual es ajustar el tratamiento al mecanismo fisiopatológico implicado, añadiendo antagonistas del calcio en aquellos pacientes en los que se demuestre disfunción endotelial, o bien bloqueadores beta en aquellos que presenten disfunción músculo liso dependiente. Presentamos tres casos clínicos de INOCA con sospecha de AMV. A dos de ellos se les realizó diagnóstico no invasivo de DMV mediante CZT-SPECT, utilizando como apremio dipiridamol para evaluar el mecanismo músculo liso dependiente y test de frío para evaluar el mecanismo endotelio dependiente. Según los resultados obtenidos se ajustó el tratamiento, se realizó seguimiento clínico y valoración de la angina por la escala de Seattle, con nueva valoración de la función microvascular a los 6 meses. El tercer caso clínico, en cambio, es una paciente que inició tratamiento empírico para ambos mecanismos y posteriormente abandonó el tratamiento instaurado, evaluándose la función microvascular bajo tratamiento farmacológico y sin el mismo.

Palabras clave: microcirculación, isquemia miocárdica, SPECT

Abstract *Non-invasive follow-up of adjusted treatment in patients with microvascular angina.* There are currently multiple invasive and non-invasive methods that can be used to establish the diagnosis of microvascular dysfunction (MVD) in patients with INOCA (Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries) and microvascular angina. However, we still do not have a specific treatment approach for this group of patients. The current trend is to adjust the treatment to the pathophysiological mechanism involved, adding calcium blockers in those patients where endothelial dysfunction is demonstrated or beta blockers in those patients who present smooth muscle-dependent dysfunction. We present three clinical cases of INOCA with suspected microvascular angina. Two of them underwent a non-invasive diagnosis of MVD by CZT-SPECT, using dipyridamole to evaluate the smooth muscle-dependent mechanism and cold pressor test to evaluate the endothelium-dependent mechanism. According to the results obtained, the treatment was adjusted, clinical follow-up was carried out and angina was assessed using the Seattle scale, with a new microcirculation assessment at 6 months. The third clinical case, on the other hand, was a patient who began empirical treatment for both mechanisms and subsequently abandoned the established treatment. Microvascular function was evaluated under pharmacological treatment and without it.

Key words: microvascular circulation, myocardial ischemia, SPECT

El síndrome INOCA (*Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) se define por la presencia de signos o síntomas de isquemia sin enfermedad coronaria epicárdica obstructiva y es un hallazgo cada vez más frecuente¹⁻³.

Actualmente, su prevalencia alcanza hasta a un 70% de las mujeres sintomáticas y hasta a un 30% de los

hombres sintomáticos, que son remitidos a una angiografía diagnóstica.

Una de las causas propuestas de este síndrome es la angina microvascular (AMV) provocada por disfunción microvascular (DMV), que puede evaluarse en forma no invasiva, mediante la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y la reserva de flujo miocárdica (RFM)⁴⁻⁶.

Los nuevos equipos CZT-SPECT permiten establecer la presencia de DMV evaluando diferentes mecanismos fisiopatológicos según el apremio que se utilice: dipiridamol para la valoración del mecanismo endotelio

Recibido: 16-III-2022

Aceptado: 23-V-2022

Dirección postal: Magali Gobbo, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, 1428 Buenos Aires, Argentina
e-mail: magali_gobbo@hotmail.com

independiente y test de frío (TF), para la valoración endotelio dependiente⁷⁻⁹.

En condiciones normales, tras la administración de dipiridamol, el FSM debe aumentar al menos dos veces su valor basal, con lo que se obtendrá una RFM mayor o igual a 2, mientras que, con el TF el FSM debe aumentar al menos 50% sobre el valor basal, con lo que se obtendrá una RFM mayor o igual a 1.5¹⁰⁻¹².

La valoración clínica de los pacientes con INOCA se puede realizar a través del cuestionario de Seattle, una escala que permite conocer de manera sencilla la frecuencia de los síntomas de isquemia, la clase funcional y la calidad de vida los pacientes durante el último mes. La realización del cuestionario de Seattle a un mismo paciente en diferentes entrevistas durante su seguimiento, permitiría evaluar si existe o no una mejoría clínica¹³.

Existen múltiples métodos para establecer el diagnóstico de DMV en sujetos con INOCA, pero todavía no contamos con un enfoque de tratamiento específico para este grupo de pacientes. La tendencia actual es tratar de ajustar el tratamiento al mecanismo fisiopatológico involucrado, agregando bloqueantes cálcicos (principalmente diltiazem) en quienes se demuestre disfunción endotelial o beta bloqueantes (principalmente nebivolol) en aquellos con disfunción dependiente del músculo liso, o la combinación de ambos fármacos si se sospechara la coexistencia de ambos mecanismos¹⁴.

Caso clínico 1

Mujer de 55 años, que consultó al Servicio de Emergencias por dolor precordial opresivo en CF II, prolongado, de reciente comienzo sin cambios isquémicos agudos en el ECG al momento del ingreso. Antecedentes de hipertensión (en tratamiento con enalapril), dislipémica y con sobrepeso. Inicialmente se interpretó el cuadro clínico como síndrome coronario agudo, por lo que se le realizó cinecoronariografía (CCG) que no evidenció lesiones angiográficamente significativas, reinterpretándose como INOCA.

Se continuó el estudio etiológico de forma no invasiva, realizándole perfusión miocárdica con dipiridamol y TF con cálculo de RFM.

Ambas perfusiones miocárdicas fueron normales y los resultados obtenidos de RFM fueron 1.5 y 0.67 respectivamente, ambos valores anormales, arribando al diagnóstico de DMV por ambos mecanismos fisiopatológicos, músculo liso dependiente y endotelio dependiente respectivamente (Fig. 1A).

Con estos resultados, la primera medicación en agregarse al tratamiento habitual fue nebivolol y según tolerancia, se combinó posteriormente con diltiazem a dosis bajas. También se optimizó el tratamiento de los factores de riesgo con inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y estatinas.

El estudio se repitió a los 6 meses del tratamiento, cuando ya se percibía una mejoría clínica valorada por la escala de Seattle, donde se documentó menor frecuencia de los episodios de dolor precordial y menor intensidad de los

mismos. Se observó una normalización de la función microvascular músculo liso dependiente (RFM con dipiridamol de 2.29), aunque el TF no mostró cambios significativos en ese período (Fig. 2A).

Si bien estos datos son experimentales y no se registran hasta el momento publicaciones con seguimiento de RFM post-tratamiento, estos resultados apoyarían la hipótesis de la existencia de dos mecanismos de DMV independientes, con diferente respuesta al tratamiento médico. Podría ser que el componente endotelial, quizás, necesite tratamiento por más tiempo para recuperar su función, o quizás, se trate de una DMV de tipo estructural y no meramente funcional a este nivel, con menor potencial de respuesta al tratamiento.

Caso clínico 2

Mujer de 59 años que consultó por episodio de dolor precordial típico y disnea de esfuerzo de aproximadamente un mes de evolución. Antecedentes de diabetes tipo II, dislipemia y ex tabaquismo (5 paquetes/año). Inicialmente se interpretó el cuadro clínico como angina de reciente comienzo, por lo que se le realizó CCG que no evidenció lesiones angiográficamente significativas, reinterpretándose el cuadro clínico como INOCA.

Se continuó el estudio etiológico de forma no invasiva, mediante perfusión miocárdica con dipiridamol y TF con cálculo de RFM.

Ambas perfusiones miocárdicas fueron normales y los resultados obtenidos de RFM fueron 2.45 (normal) y 1.07 (anormal) respectivamente, arribando al diagnóstico de DMV por mecanismo endotelio dependiente (Fig. 1B).

Con los resultados obtenidos, se ajustó el tratamiento médico según la fisiopatología, agregando diltiazem a dosis máximas tolerables y optimizando el tratamiento de los factores de riesgo con IECA y estatinas.

Presentó una mejoría clínica notoria a partir de los 6 meses de tratamiento óptimo, también valorada por la escala de Seattle. Se repitió el estudio para cuantificar nuevamente la RFM (Fig. 2B).

En el segundo estudio, observamos un valor de RFM con dipiridamol y TF normal, lo que supuso una recuperación de la función del endotelio microvascular.

Caso clínico 3

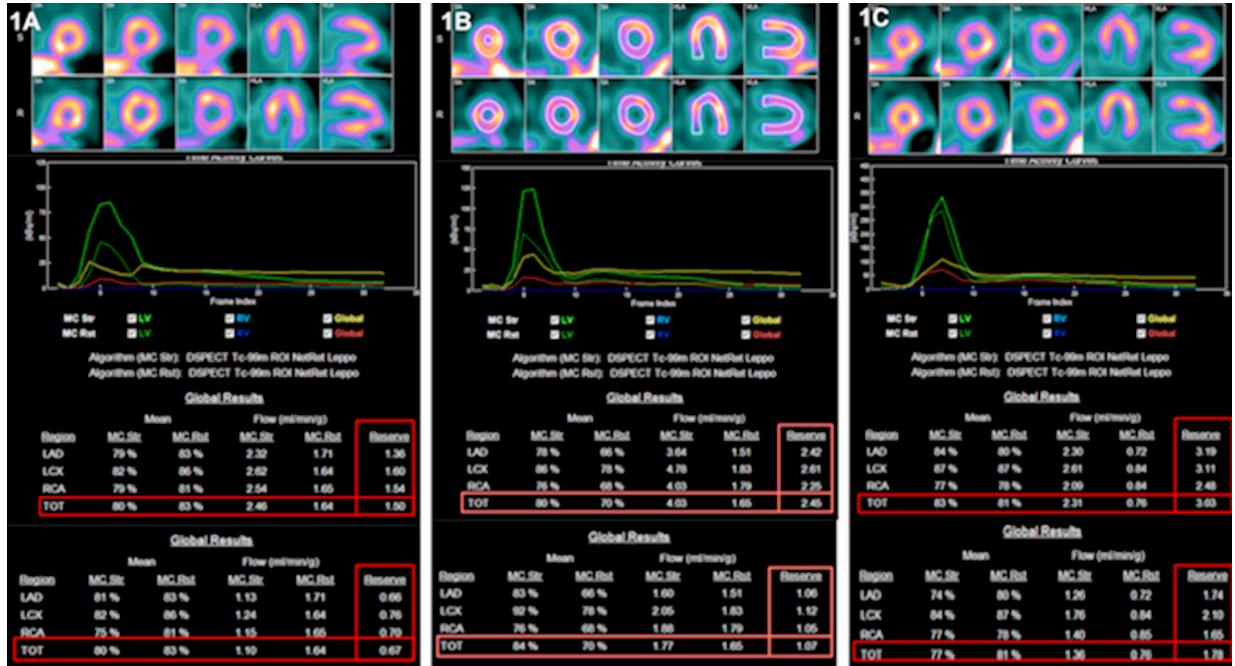
Mujer de 65 años, con antecedentes de dislipemia, sedentarismo y sobrepeso, en seguimiento por dolor precordial típico al inicio del esfuerzo (menos de 100 metros de caminata), con ecostress positivo por cambios en el electrocardiograma durante el máximo esfuerzo a los 7 METS (infradesnivel del segmento ST en DII, DIII y de V4 a V6).

Se le realizó CCG que no evidenció lesiones angiográficamente significativas, interpretándose como INOCA. La paciente se medicó empíricamente con nebivolol y diltiazem. Meses más tarde, sin interrumpir la medicación, se le solicitó perfusión miocárdica con dipiridamol y TF con cálculo de RFM.

Ambas perfusiones miocárdicas fueron normales y los resultados obtenidos de RFM fueron 2.29 (normal) y 1.5 (normal) respectivamente (Fig. 1C). Los resultados no fueron compatibles con DMV, pero el tratamiento ya instaurado no se modificó. Sin embargo, la paciente comenzó a manifestar signos leves de intolerancia a los fármacos, por lo que decidió no continuar el tratamiento con los mismos.

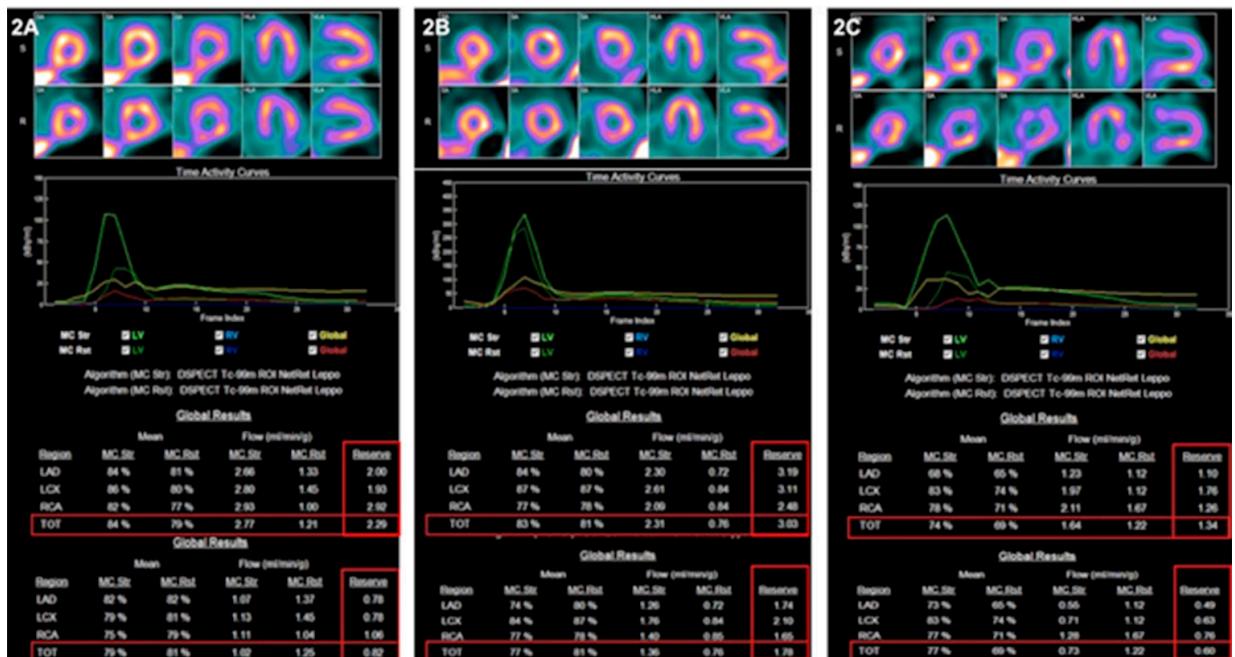
Un año más tarde, consultó por empeoramiento de la frecuencia e intensidad de los síntomas. Esta vez, previo al reinicio del tratamiento, se le realizó cálculo de RFM. Los resultados obtenidos fueron RFM con dipiridamol de 1.34 (anormal) y con TF de 0.60 (anormal), compatible con una DMV músculo liso y endotelio dependiente. (Fig. 2C).

Fig. 1.– Valores de flujo sanguíneo miocárdico y reserva de flujo miocárdica obtenidos en los estudios basales.



Cuadros superiores: dipiridamol. Cuadros inferiores: Test de frío

Fig. 2.– Valores de flujo sanguíneo miocárdico y reserva de flujo miocárdica obtenidos en los estudios de seguimiento.



Cuadros superiores: dipiridamol. Cuadros inferiores: Test de frío

En esta paciente se pudo observar la función microvascular de manera inversa: cuando estaba medicada no se evidenció DMV, mientras que, tras meses de abandono de tratamiento y concomitantemente a la reaparición de los síntomas, pudo demostrarse un mecanismo mixto de DMV subyacente.

Discusión

Si bien es sabido que la presencia de DMV empeora el pronóstico con respecto a quienes poseen una función microvascular conservada, y que éste es peor aún cuando la DMV es sintomática, todavía no contamos con un enfoque de tratamiento específico para este grupo de pacientes. Esto trae aparejado, la existencia de múltiples combinaciones de fármacos, incluso sin una evidencia certera de su beneficio.

Existe acuerdo científico en considerar a los cambios en el estilo de vida, el control de los factores de riesgo coronario y el entrenamiento físico regular, como pilares terapéuticos fundamentales para lograr una mejoría clínica. Sin embargo, con respecto al tratamiento farmacológico, la recomendación no es tan clara ni tan precisa, aunque la tendencia actual es adecuar el uso de drogas al mecanismo fisiopatológico causal de la DMV, basándose principalmente en los hallazgos del CormicA trial¹⁵.

Este estudio evaluó la función coronaria de 151 pacientes sintomáticos durante la angiografía diagnóstica invasiva inicial, aleatorizándolos en dos grupos: manejo terapéutico orientado por los resultados fisiopatológicos invasivos (grupo 1) y un grupo control, y comparó los efectos sobre la calidad de vida y los eventos clínicos a largo plazo entre ambos grupos. Durante el seguimiento logró demostrar que, el grupo 1 presentó una mejoría clínica marcada y sostenida, con una mejor calidad de vida frente al grupo control¹⁶.

Nuestro grupo de trabajo, propone realizar un estudio no invasivo diagnóstico de DMV, idealmente sin que el/la paciente esté recibiendo beta-bloqueantes o bloqueantes cálcicos, para luego agregarlos y titularlos conforme a los resultados obtenidos de RFM y el o los mecanismos fisiopatológicos involucrados. Esto fue lo que ocurrió con las dos primeras pacientes presentadas, que se encontraban solo medicadas con aspirina, IECA y estatinas, pudiendo cuantificarse posteriormente una mejoría de la función microvascular coincidente con la respuesta clínica.

El beneficio de contar con el estudio cuantitativo de la DMV, radica en que la asociación empírica de ambos fármacos (beta-bloqueantes y bloqueantes cálcicos) puede ocasionar menor adherencia al tratamiento en los pacientes debido a la aparición de efectos adversos indeseables de forma más frecuente, como ocurrió en la tercera paciente. Lo paradójico en este caso fue que, al dejar de tomar la medicación, pudimos evaluar la función microvascular sin la acción crónica de ningún fármaco,

llegando a la conclusión de que ambos eran necesarios para su tratamiento, ya que el empeoramiento clínico sin duda guardaba relación con el deterioro de DMV por ambos mecanismos.

La DMV es una enfermedad con prevalencia creciente en los últimos años, que todavía se encuentra sub-diagnosticada y tratada en condiciones sub-óptimas. Conocer la fisiología de la microcirculación, sus mecanismos patológicos y los métodos disponibles para diagnosticarla, resulta fundamental para la práctica clínica diaria actual. El interés científico creciente en esta enfermedad, resulta prometedor para lograr nuevos avances en el tratamiento y seguimiento de la DMV.

Conflicto de intereses: Ninguno para declarar

Bibliografía

- Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One* 2014; 9: e93170.
- Ong P, Camici P, Beltrame J, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol* 2018; 250:16-20.
- Ford T, Ong P, Sechem U, et al. Assessment of vascular dysfunction in patients without obstructive coronary artery disease. Why, how and when. *J Am Coll Cardiol* 2020; 13: 1847-64.
- Schelbert H. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010; 17: 545-54.
- Arrebola-Moreno A, Laclaustra M, Kaski J.C. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol* 2012; 65:80-90.
- Cohen Arazi H, Iglesias R, Duronto E, et al. Isquemia miocárdica sin lesiones coronarias obstructivas: minocainoca. Revisión para la toma de decisiones GRECO (Grupo de Estudio de Enfermedades Coronarias). *Medicina (B Aires)* 2020; 80: 253-70.
- Agostini D, Roule V, Nganoa C, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc-sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018; 45: 1079-90.
- Acampa W, Zampella E, Assante R, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with ⁸²Rubidium PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2021; 28:2827-39.
- Mathew R, Bourque J, Salerno M, et al. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 7: 1577-90.
- Prior JO, Schindler TH, Facta AD, et al. Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 34: 20-27.
- Schindler T, Dilsizian V. Coronary microvascular Dysfunction. Clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020; 13(1Pt1): 140-55.
- Campisi R, Marengo F. Coronary microvascular dysfunction

- in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2017; 7: 196-205.
13. Chan PS, Jones PG, Suzanne A, et al. Development and validation of a short version of the Seattle angina questionnaire. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2014; 7: 640-7.
 14. Kunadian V, Chieffo A, Camici P, et al. An EAPCI Expert consensus document on ischaemia with non-obstructive coronary arteries in collaboration with European Society of Cardiology working group on coronary pathophysiology and microcirculation endorsed by coronary vasomotor disorders international study group. *Eur Heart J* 2020; 41: 3504-20.
 15. Ford TJ, Standley B, Good R, et al. Stratified medical therapy using invasive coronary function testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018; 72 (23 Pt A): 2841-55.
 16. Ford T, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year outcomes of angina management guided by invasive coronary function testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020; 13: 33-45.