



**Universidad Abierta
Interamericana**

***ANGINA VASOESPÁSTICA: “ESPASMO
CORONARIO DE PRESENTACIÓN SIMULTÁNEA
Y MIGRATORIA”***

Tutor: Levin, Ricardo

Alumna: Zúñiga Infantas María Teresa

Título a Obtener: Especialista en Cardiología

Facultad: Medicina y Ciencias de la Salud

Junio - 2017

INDICE

	Página
○ Introducción	3
○ Marco Teórico	5
○ Definición	5
○ Criterios diagnósticos	6
○ Elementos de los criterios diagnósticos de la angina vasoespástica	6
○ Grafico 1: algoritmo diagnóstico de la angina vasoespástica	8
○ Fisiopatología:	9
○ Sustrato patogénico de la angina vasoespástica	9
○ Grafico 2 : mecanismos patogénicos del espasmo de la arteria coronaria	10
○ Hiperreactividad de las células del musculo liso vascular	11
○ Grafico 3: presentación esquemática de los cambios estructurales de la pared arterial coronaria durante el espasmo.	12
○ Disfunción endotelial	14
○ Sistema nervioso autónomo	16
○ Actividad Simpática	16
○ Inflamación de Bajo grado	17
○ Estrés oxidativo	17
○ Disfunción microvascular	17
○ Grafico 4 : paciente normotensivo e Hipertensiva	18
○ Etiología , factores de riesgo y Triggers	19
○ Hipertensión arterial y dislipidemia	19
○ Tabaquismo, edad, y proteína C reactiva	19
○ Grafico 5: factores predisponentes del angina vasoespástica	20
○ Alcohol y deficiencia de magnesio	21
○ Hipotiroidismo e hipertiroidismo	21
○ Factores genéticos	21
○ Otros	22
○ Epidemiología	22
○ Presentación clínica	23

○ Tabla 1 : puntuación de riesgo de eventos adversos mayores	24
○ Síntomas subjetivos	25
○ Hallazgos físicos	26
○ Diagnostico = métodos de evaluación	26
○ Electrocardiograma transitorio	26
○ Monitoreo ambulatorio del ECG	27
○ Rol de las pruebas de stress	27
○ Indicaciones para realizar pruebas de espasmo provocativo	28
○ Cinecoronariografía	29
○ Ultrasonido intravascular	31
○ Tratamiento	32
○ Grafico 6 : medicamentos usados en la angina vasoespástica	32
○ Antagonistas del calcio	32
○ Nitratos	31
○ Bloqueadores de los receptores B adrenérgicos	35
○ Aspirina	35
○ Estatinas	36
○ Inhibidores de la Rho Kinasa	36
○ Corticosteroides	36
○ Magnesio	37
○ Intervención coronaria percutánea	37
○ Vitamina E	38
○ Angina vasoespástica refractaria	38
○ Complicaciones	39
○ Presentación de caso clínico	41
○ Discusión	57
○ Conclusiones	63
○ Bibliografía	66
○ Abreviaturas	75

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica implica trastornos estructurales y funcionales de la circulación coronaria. La enfermedad arterial coronaria (EAC) aterosclerótica estructural es bien reconocida, con estrategias de diagnóstico y tratamiento establecidas. Por el contrario, la EAC funcional ha recibido una atención limitada y rara vez se estudia activamente en la investigación de la cardiopatía isquémica. La angina vasoespástica abarca el grupo de enfermedad arterial coronaria funcional cuya patología es atribuible al espasmo focal de una arteria coronaria epicárdica, llevando a isquemia miocárdica grave. Aunque frecuentemente se cree que el espasmo ocurre en arterias sin estenosis; muchos pacientes con angina vasoespástica presentan espasmo adyacente a placas ateromatosas. La causa exacta del espasmo no está bien definida, pero puede estar relacionada a la hipercontractilidad del músculo liso vascular debido a mitógenos vasoconstrictores, leucotrienos o serotonina ^{1,2}.

Se han descrito diferentes patrones de angina vasoespástica; y entre ellos ^{3,4}: el espasmo migratorio: presentando diferentes localizaciones vasculares en diferentes momentos; el espasmo secuencial: con diferentes localizaciones sucesivas en dos regiones vasculares adyacentes, y el espasmo simultáneo: presentando diferentes localizaciones de presentación simultánea; considerándose como el de peor pronóstico al espasmo multivaso, siendo de mayor gravedad el tipo secuencial y simultáneo⁴

Aunque represente aproximadamente el 2,0% de los ingresos hospitalarios con un patrón clínico de angina inestable y una tasa anual de muerte de 0.5%⁵; la importancia de establecer el diagnóstico de angina vasoespástica se basa en los principales eventos adversos asociados con este trastorno incluyendo muerte cardíaca súbita⁶, el infarto agudo de miocardio⁷ y el síncope⁸ que pueden ocurrir antes de que se considere el diagnóstico de vasoespasmo⁹; por ende, resulta de interés actualizar la etiología, diagnóstico, fisiopatología y tratamiento de la angina vasoespástica, con especial enfoque en aquellas formas refractarias a la medicación.

MARCO TEÓRICO

1. DEFINICIÓN

La angina vasoespástica, denominada anteriormente de Prinzmetal o angina variante, es una entidad clínica caracterizada por episodios de angina de reposo que responden rápidamente a los nitratos de acción corta y son atribuibles al vasoespamo de la arteria coronaria. Prinzmetal y colaboradores¹⁰ describieron inicialmente un síndrome clínico que se manifiesta como angina de reposo asociada con elevación del segmento ST que respondía rápidamente a los nitratos sublinguales y dado que ello difería de la angina clásica descrita por Heberden (angina de esfuerzo asociada con la depresión ST), se refirió a la misma como "angina variante"¹¹.

Con el advenimiento de la angiografía coronaria, estudios posteriores confirmaron la sospecha original de Prinzmetal que la angina variante era atribuible al espasmo de la arteria coronaria; pero también demostró que los episodios podrían estar asociados con la depresión del segmento ST. En consecuencia, el término "angina vasoespástica" evolucionó con el transcurso de los años¹², y debe considerarse como una categoría diagnóstica amplia que incluye tanto episodios espontáneos documentados de angina de pecho producidos por espasmo de las arterias coronarias como inducidos durante los protocolos de prueba de espasmo provocativo. Aunque puede coexistir potencialmente con trastornos microvasculares coronarios y / o enfermedad coronaria estructural, la angina vasoespástica es una entidad clínica que se centra en la hiperreactividad de las arterias coronarias epicárdicas a estímulos vasoconstrictores¹³

En el espasmo coronario, la vasoconstricción excesiva produce una reducción transitoria del flujo sanguíneo (isquemia miocárdica). A pesar que el espasmo coronario ocurre principalmente en arterias coronarias grandes, también es conocido por presentarse en la microvasculatura. El espasmo coronario no siempre es precedido de situaciones que provoquen elevación del consumo de oxígeno miocárdico. En este sentido, el vasoespasmo es una condición

patológica que es claramente distinguible de la demanda isquemia /angina secundaria representada por angina de esfuerzo¹.

2. **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS:**

Dentro de la literatura, ha habido una variedad de definiciones para la angina vasoespástica, lo que conduce a la confusión, en consecuencia, el grupo de estudio de trastornos vasomotores coronarios (COVADIS) ha publicado criterios diagnósticos para la angina vasoespástica¹²

Hay tres elementos fundamentales que establecen el diagnóstico de angina vasoespástica, incluyendo la angina sensible a los nitratos, los cambios electrocardiográficos isquémicos transitorios y la evidencia angiográfica del espasmo de las arterias coronarias¹

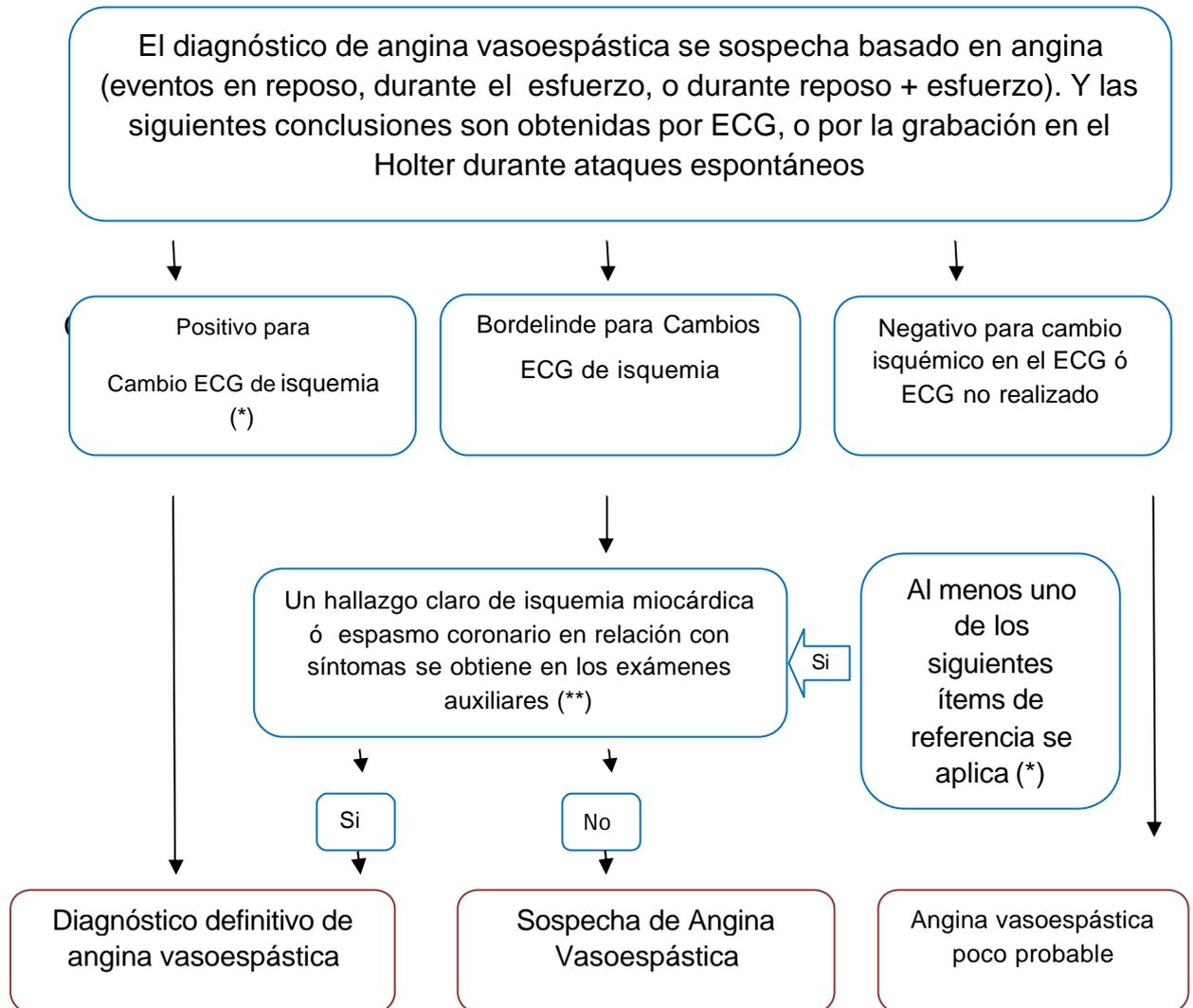
➤ **Elementos diagnósticos de la angina vasoespástica**^{12, 14, 1}

- Angina con respuesta a los nitratos durante el episodio espontáneo, con al menos uno de los siguientes:
 - a. angina, especialmente entre la noche y temprano por la mañana
 - b. Variación diurna marcada en la tolerancia al ejercicio (en particular reducción de la capacidad al ejercicio en la mañana)
 - c. La hiperventilación puede precipitar un episodio
 - d. Los bloqueadores de los canales de calcio (pero no los β -bloqueadores) suprimen los episodios
- Cambios isquémicos transitorios durante el episodio espontáneo, incluyendo cualquiera de los siguientes en al menos dos derivaciones contiguas:
 - a. Elevación del segmento ST =0,1 mV
 - b. Depresión del segmento ST =0,1 mV

- Espasmo de la arteria coronaria ; definido como oclusión transitoria total o subtotal de la arteria coronaria (> 90% de constricción) con angina y cambios isquémicos del ECG de forma espontánea o en respuesta a un estímulo provocativo (típicamente acetilcolina, ergotamina o hiperventilación)

En los pacientes con un episodio espontáneo documentado, el diagnóstico se puede hacer en base a la angina sensible al nitrato con los cambios transitorios asociados en el ECG. Ocasionalmente, puede ocurrir un episodio espontáneo durante la angiografía diagnóstica para que los tres elementos puedan ser documentados. Sin embargo, los episodios espontáneos típicos no están documentados en sí; Como tal, las pruebas de provocación se llevan a cabo para hacer el diagnóstico de angina vasoespástica que se confirma si el estímulo provocador indujo dolor torácico, cambios transitorios de ECG y una respuesta de espasmo coronario > 90 por ciento ^{12, 15, 16},

Grafico 1 : Algoritmo diagnóstico de Angina Vasoespástica:¹



Ítems de referencia (*): Un episodio anginoso que desaparece rápidamente después de la administración de nitratos y que cumple al menos uno de los cuatro elementos mencionados previamente. El cambio isquémico se define como una elevación transitoria del ST de 0,1 mV o más, una depresión del ST de 0,1 mV o más, o una nueva aparición de la onda U negativa, registradas en al menos dos derivaciones contiguas en el ECG de 12 derivaciones. Si el cambio isquémico del ECG se prolonga, los pacientes deben ser tratados como se especifican en las directrices para el tratamiento del síndrome coronario agudo ¹.

Ítems de referencia ():** Los exámenes incluyen la prueba de provocación de espasmo coronario inducida por fármacos durante cateterización cardiaca y la prueba de hiperventilación. Se considera positiva la detección de espasmo coronario en la angiografía coronaria o en la prueba de inducida por acetilcolina o ergonovina. Se define como oclusión transitoria, total o subtotal (> 90% estenosis) de una arteria coronaria con signos ,síntomas de isquemia miocárdica (dolor y cambio isquémico del ECG)^{1,14}.

3. FISIOPATOLOGÍA:

La angina vasoespástica es causada por espasmo focal o difuso de la capa de músculo liso de la pared arterial de una arteria coronaria resultando en una obstrucción de alto grado^{13,17}.

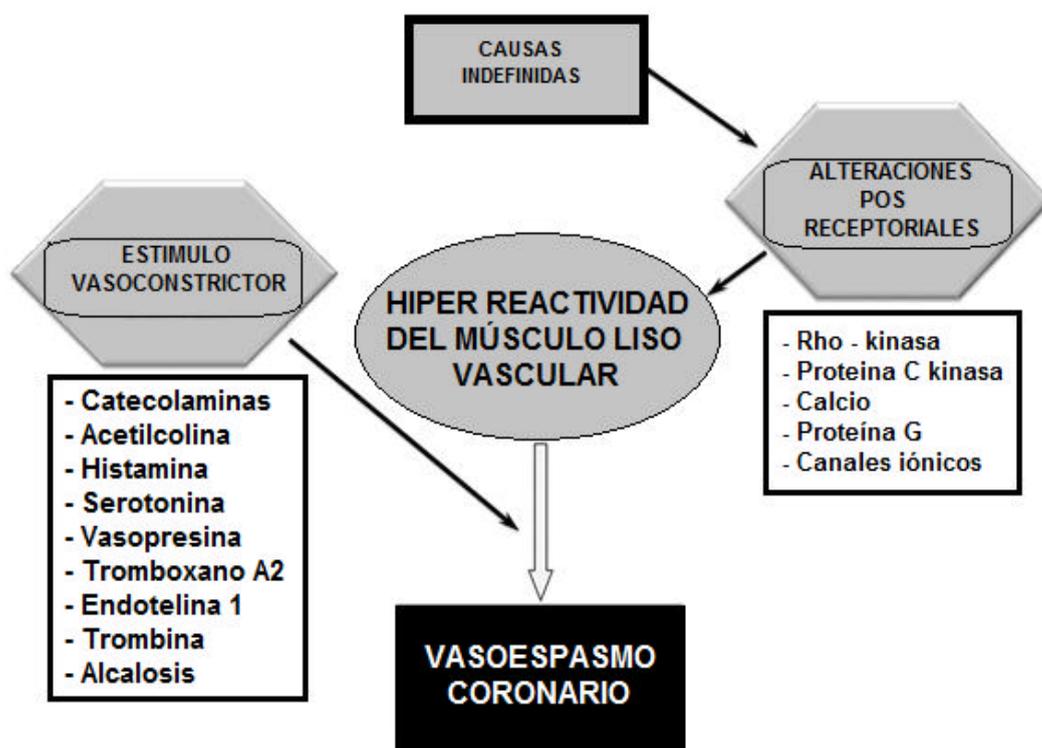
La isquemia miocárdica transitoria causa angina en muchos pacientes y el infarto de miocardio puede desarrollarse en algunos de ellos .Se cree que la hiperreactividad del músculo liso vascular es fundamental en la patogénesis de la angina vasoespástica ^{13,17}. El espasmo puede ocurrir en ausencia de cualquier aumento previo de la demanda de oxígeno del miocardio y puede darse en vasos coronarios normales o enfermos. Normalmente es focal en su distribución anatómica, aunque se han descrito espasmos en más de un sitio y espasmo difuso ¹⁸. El espasmo puede ocurrir en vasos coronarios angiográficamente normales, pero más comúnmente en el sitio de placas ateroscleróticas de severidad variable ¹⁸

Las arterias coronarias son capaces de ajustar el suministro de sangre al corazón durante diferentes condiciones de carga, ya sea mediada por vasoconstricción o vasodilatación; y en los pacientes con angina vasoespástica hay una respuesta vasoconstrictora anormal. Se han propuesto diferentes mecanismos patogénicos siendo los más comunes la hiperreactividad de las células del músculo liso vascular, la disfunción endotelial, la inflamación de bajo grado y una alteración de la respuesta del sistema nervioso autónomo, y los que a su vez pueden ser modificados por factores genéticos ^{19,20}.

3.1 Sustrato patogénico de la angina vasoespástica

Sería el resultado de la interacción de dos componentes: (1) una anomalía generalmente localizada, pero a veces difusa de una arteria coronaria que se hace hiperreactiva a estímulos vasoconstrictores y (2) un estímulo vasoconstrictor capaz de inducir espasmo a nivel del segmento coronario hiperreactivo.²⁰

Grafico 2: Mecanismos patogénicos del espasmo de la arteria coronaria²⁰



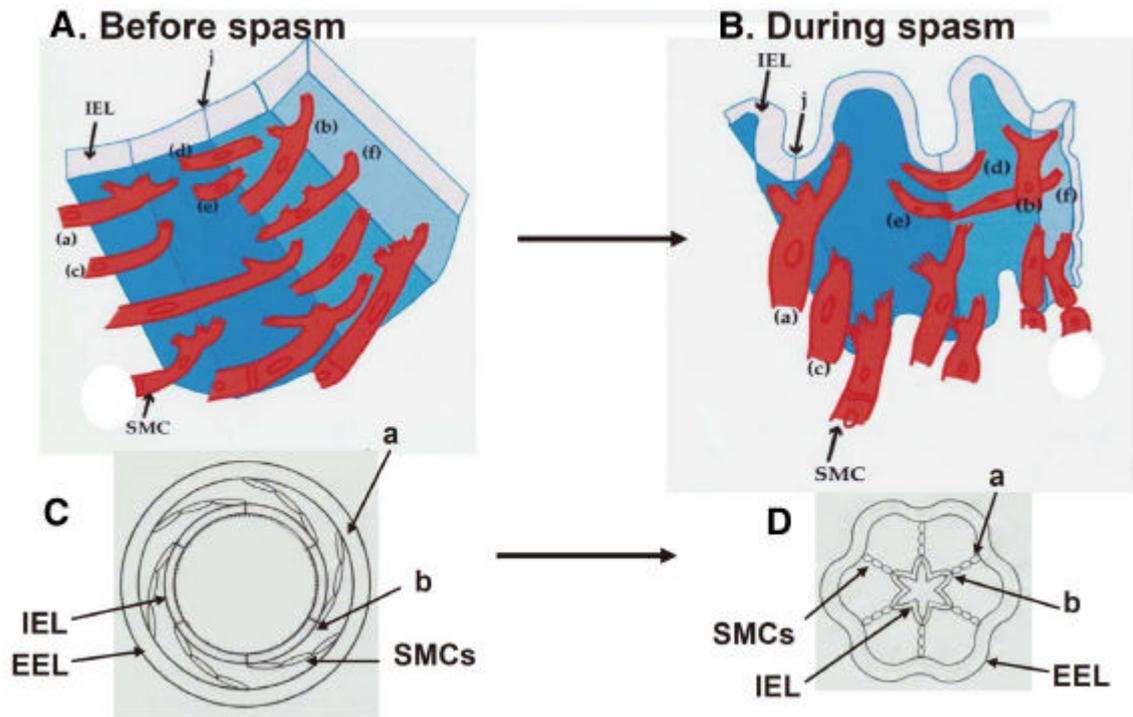
3.2 Hiperreactividad de las células del musculo liso vascular

Es el principal sustrato fisiopatológico para el espasmo y los primeros estudios de la anatomía coronaria humana han demostrado que todos los vasos coronarios incluyendo los de diámetro microvascular, tienen una estructura de pared similar que incluye una capa de musculo liso vascular (CMLV)²¹

Los estudios en animales utilizando microscopía electrónica han proporcionado conocimientos sobre la mecánica de la CMLV durante el espasmo; en ellos se muestra que el reordenamiento radial de las células del músculo liso vascular medial, debido a su propia contracción y el consiguiente engrosamiento y plegado de la lámina elástica interna crean un efecto de estrechamiento que provoca disminución del lumen^{22,23}

Las vías moleculares que conducen al espasmo todavía no se entienden completamente, pero la vía de la rho-quinasa ha emergido un papel importante en la génesis del espasmo²¹

Grafico 3: Presentación esquemática de los cambios estructurales de la pared arterial coronaria durante el espasmo²²



- (A) Patrones de conexión de la Célula muscular lisa a la lámina elástica interna (IEL) en el estado no espástico²².
- (B) Patrones de conexión de las células musculares lisas y sus patrones de dirección durante el espasmo²².
- (C) Patrón de células musculares lisas que conectan la lámina elástica interna a la lámina elástica externa (EEL) en el estado no espástico²².
- (D) Patrón reajustado de las células musculares lisas que conectan la lámina elástica interna a la lámina elástica externa en el estado espástico²².

(A y B indican los puntos de conexión a la lámina elástica interna y externa respectivamente). La contracción de las células musculares lisas reduce la distancia entre a y b con reordenamiento radial resultante de dichas células llevando al plegado de la lámina elástica interna, recolección de la lámina elástica externa con engrosamiento medial y estrechamiento luminal^{22, 19}

En pacientes con angina variante, el vasoespasmo puede ser provocado por varios estímulos que actúan a través de diferentes receptores y diferentes mecanismos celulares sugiriendo una localización intracelular responsable de la hiperreactividad ²⁴. Sin embargo la contracción de las células del músculo liso vascular está regulada por un sistema complejo, aún no completamente elucidado de diferentes vías intracelulares que involucran varias proteínas, enzimas y sustancias reguladoras. Teóricamente las anomalías en cualquiera de estas vías podrían ser responsables de la hiperreactividad coronaria de las células del musculo liso vascular²⁰.

La posibilidad de inducir la hiperreactividad de la CMLV en un segmento coronario se demostró por primera vez por Shimokawa en un modelo porcino en el que la adventicia de un segmento coronario fue expuesta a un estímulo inflamatorio (interleucina-1 β); después de 2 semanas se desarrolló una estenosis coronaria en el segmento que también mostró una respuesta espástica a la administración de serotonina, histamina y factor activador de plaquetas ²⁵. Efectos similares en este modelo se obtuvieron mediante el uso de otras citoquinas inflamatorias, como la interleucina ²⁶, factor de necrosis tumoral α y factor de crecimiento derivado de plaquetas^{26,27}.

Curiosamente, el desarrollo de una respuesta espástica por las CMLV se asoció con la evidencia histológica de cambios fenotípicos hacia la diferenciación ²⁶. Los datos posteriores sugirieron que en este modelo animal, los principales mecanismos de la hiperreactividad de la célula muscular lisa vascular estaban representados por un aumento de la actividad de la Rho-quinasa; una enzima que favorece la vasoconstricción aumentando la sensibilización al Ca²⁺ en la cadena ligera de miosina tanto a través de un efecto directo como indirecto a través de la inhibición de la enzima miosina fosfatasa ^{28,1}.

La Rho-quinasa se encontró de hecho sobre expresada en este modelo, y un inhibidor de Rho-quinasa (hydroxyfasudil); fue capaz de prevenir el vasoespasmo coronario. Es importante destacar que se ha demostrado que el hydroxyfasudil previene el vasoespasmo de la arteria coronaria inducido por acetilcolina en pacientes con angina vasoespástica, lo que sugiere que esta

enzima puede realmente tener un papel en el contexto clínico y por lo tanto puede constituir un objetivo terapéutico importante²⁹.

En este mismo modelo, sin embargo, la susceptibilidad al espasmo coronario parecía estar también mediada por la activación de la proteína Kinasa C (PKC), que también aumenta la sensibilidad al Ca^{2+} en la cadena ligera de miosina al inhibir la activación de la fosfatasa miosina. Los activadores de PKC fueron realmente capaces de favorecer, mientras que los inhibidores de PKC previnieron la inducción del espasmo coronario por acción de la serotonina y la histamina²⁹.

Recientemente, se ha desarrollado otro modelo experimental de espasmo de la arteria coronaria caracterizado por hiperreactividad de las célula muscular lisa vascular en ratones ; el SUR-2 un componente del canal de K^{+} dependiente de ATP³⁰; en este modelo el espasmo espontáneo se produjo en arterias coronarias completamente normales y causó muerte súbita. Sin embargo; esta se debió a una bradiarritmia severa, más que a una taquiarritmia, como sucede más frecuentemente en pacientes con angina vasoespástica^{31,32}. Sin embargo, este modelo destaca dos hallazgos importantes:

- ❖ mutaciones en proteínas de iones. Los canales tienen el potencial de causar hiperreactividad de la célula muscular lisa vascular y contribuir a la patogénesis del espasmo de la arteria coronaria²⁰
- ❖ la hiperreactividad de la célula muscular lisa vascular puede ser causada por anomalías funcionales en ausencia de lesiones ateroscleróticas²⁰.

3.3 Disfunción endotelial:

El endotelio tiene un papel crucial en la regulación fisiológica del tono vascular coronario, principalmente a través de la liberación de sustancias vasodilatadoras el más importante de los cuales es el óxido nítrico (ON). Por lo tanto, un daño endotelial significativo podría perjudicar la vasodilatación favoreciendo así el espasmo coronario en respuesta a los estímulos

vasoconstrictores de la endotelina 1 (ET-1)³³

Los estudios experimentales, in vivo e in vitro, indican que las sustancias vasoactivas (acetilcolina, serotonina, histamina) producen un fenómeno vasodilatador inducido por la liberación de ON en la célula endotelial normal³⁴. Considerando que en caso de deterioro de la función endotelial, la respuesta puede ser invertida debido a la falla en la liberación de ON y la reacción vasoespástica directa sobre las células musculares lisas vasculares³⁵. Entretanto, los datos sugieren que la inflamación y el estrés oxidativo pueden facilitar la génesis de la angina vasoespástica, superponiendo un daño extra en las células endoteliales disfuncionales³⁵.

En los pacientes con angina vasoespástica, se sugiere una afectación de la disfunción endotelial en la patogénesis del espasmo de las arterias coronarias en base a las siguientes observaciones:

- La disfunción endotelial puede mostrarse en las arterias coronarias no espasmódicas y en las arterias periféricas^{18,36}.
- Una mayor prevalencia de mutaciones del gen Oxido Nítrico sintetasa asociada con una producción reducida de ON por las células endoteliales³⁶.
- El hallazgo que algunas formas de tratamiento (vitamina E, estatinas), conocidas por mejorar la función endotelial, también disminuyen los síntomas^{37,38}.

Otras observaciones, sin embargo, desafían la hipótesis de un papel primario de la disfunción endotelial en la patogénesis del espasmo de arterias coronarias. En primer lugar, la lesión endotelial es muy común en pacientes con factores de riesgo cardiovascular o aterosclerosis³⁹. En segundo lugar el uso de la sustancia P, un vasodilatador endotelial puro dependiente que ha demostrado que la disfunción endotelial en el sitio del espasmo de la arteria coronaria no siempre está presente en los pacientes con angina variante.

Finalmente, en pacientes con angina vasoespástica, algunos estudios no demostraron disfunción endotelial en arterias coronarias no espasmódicas así como en arterias periféricas y así mismo otros estudios tampoco demostraron mayor prevalencia de polimorfismos de ON sintasa asociados con disfunción endotelial⁴⁰.

3.4 Sistema nervioso autónomo

La precipitación del espasmo coronario por acetilcolina y metacolina sugiere un papel importante en el desequilibrio del tono autonómico en el desencadenamiento del espasmo coronario. Los episodios de angina vasoespástica ocurren más a menudo desde la medianoche hasta la mañana temprano (cuando predomina el tono vagal)⁴¹.

Estudios de variabilidad de la frecuencia cardíaca han demostrado que el aumento del tono vagal y la hiperreactividad a la estimulación simpática se producen en pacientes con angina vasoespástica. Estas observaciones son apoyadas por la observación de que la denervación simpática quirúrgica puede ser una terapia eficaz en pacientes refractarios al tratamiento médico⁴².

3.5 Actividad simpática

La noradrenalina, el neurotransmisor simpático, puede desencadenar vasoconstricción en las células musculares lisas vasculares a través de la estimulación de los receptores α -adrenérgicos. Los estudios clínicos han confirmado que el espasmo coronario puede ser inducido por catecolaminas o por estímulos (por ejemplo, ejercicio, prueba en frío) que incrementan la actividad del sistema simpático^{43, 20}.

Además, se ha sugerido que la inducción del espasmo de arterias coronarias por algunas sustancias (cocaína, anfetaminas) está relacionada con la activación simpática y / o la sensibilización de la célula del músculo liso vascular a las catecolaminas⁴⁴. Además, se sabe que los β -bloqueantes

pueden exacerbar los ataques de angina en pacientes con angina vasoespástica, probablemente debido al bloqueo de los receptores β_2 con acción vasodilatadora coronaria, que incrementa el efecto alfa. Además, se ha demostrado que el bloqueo α resulta ineficaz para controlar los síntomas en estos pacientes ²⁰

3.6 Inflamación de bajo grado

Los biomarcadores de inflamación de bajo grado, como la proteína C reactiva de alta sensibilidad, el ligando CD 40 y la interleucina 6, están elevados en pacientes con angina vasoespástica en comparación con pacientes con angina de otra etiología ⁴⁵. La inflamación de bajo grado puede causar una regulación positiva de la rho-quinasa, lo que lleva al espasmo coronario. Esto también puede explicar el vínculo entre el tabaquismo y el vasoespasmo asociado con inflamación⁴⁶.

3.7 Estrés oxidativo

Los biomarcadores de el estrés oxidativo (tioredoxina) están elevados en pacientes con vasoespasmo coronario ⁴⁷.

Por otra parte, las concentraciones del antioxidante (vitamina E) están reducidas en pacientes con angina vasoespástica ³⁷. Aunque aún existe debate sobre si el estrés oxidativo es una causa directa de espasmo coronario, debido a que también está presente en otras enfermedades vasculares, aún así podría considerarse un cofactor en la génesis del vasoespasmo.¹⁹

3.8 Disfunción microvascular asociada

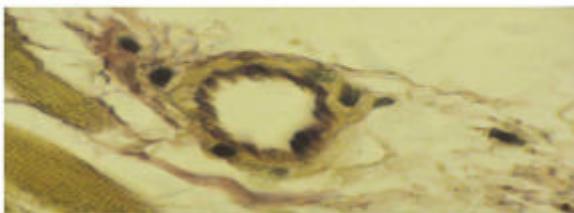
Además del espasmo de grandes vasos epicárdicos, se ha demostrado disfunción microvascular coexistente en algunos pacientes con angina vasoespástica que podría contribuir a la isquemia miocárdica. En un estudio de 55 pacientes, el espasmo epicárdico fue provocado por dosis máximas de acetilcolina intracoronaria, en 14 de estos pacientes, las dosis submáximas de

acetilcolina provocaron isquemia miocárdica documentada por el desarrollo de dolor torácico, cambios isquémicos en el ECG y producción de lactato, en ausencia de un espasmo epicárdico de grandes arterias; estos pacientes eran predominantemente mujeres con antecedentes de dolor torácico prolongado (> 30 min) ⁴⁸.

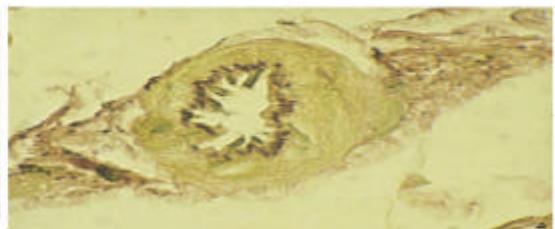
Los cambios tempranos o los daños en la vasculatura coronaria en respuesta a factores de riesgo cardiovasculares pueden afectar tanto a la microcirculación como a arterias epicárdicas ⁴⁹. Es bien sabido que los factores de riesgo cardiovascular están asociados con inflamación vascular, lo que puede conducir a una microcirculación alterada resultando concebible que provoquen cambios estructurales que conduzcan al daño permanente de la microcirculación. En la hipertensión, factor de riesgo predisponente para el desarrollo de vasoespasmo, se observa a menudo engrosamiento de la íntima y fibrosis peri vascular, lo cual afecta la capacidad de la microvasculatura para dilatarse independientemente de la función del músculo liso vascular. Un medio inflamatorio puede conducir a cambios estructurales y aumentar la tendencia de la microcirculación al espasmo. Sin embargo, los desencadenantes exactos que conducen a ello todavía son poco conocidos. ³³

GRAFICO 4: ¹⁹

Normotensive patient



Hypertensive patient



Espesor normal de la pared vascular de los microvasos en un paciente normotenso (izquierda) y aumento del grosor de la pared vascular, fibrosis peri vascular, proliferación de la íntima en un paciente hipertenso (derecha).

4. ETIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO :

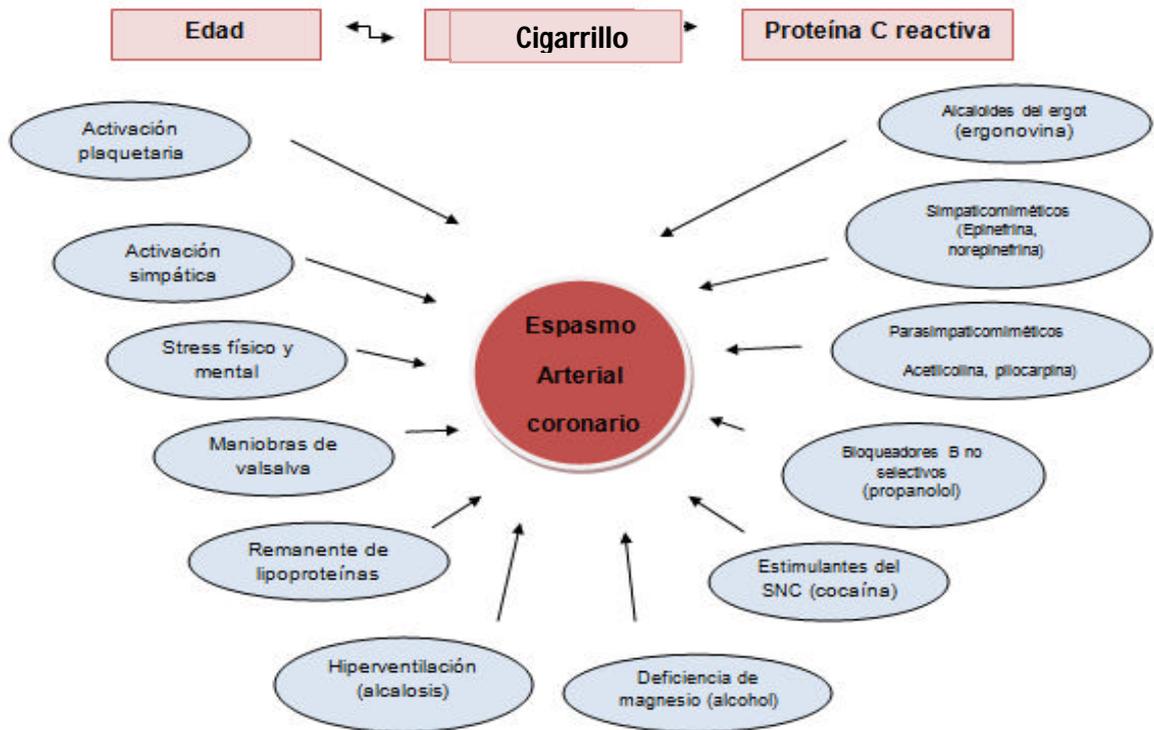
4.1 Dislipidemia:

Los pacientes con angina vasoespástica frecuentemente tienen anomalías en el metabolismo de los lípidos y la glucosa como complicaciones. El stress oxidativo puede estar asociado con anomalías en el metabolismo de los triglicéridos, en la reducción del nivel de colesterol HDL y la tolerancia a la glucosa ¹

4.2 Tabaquismo, Edad y Proteína C reactiva:

El tabaquismo, la edad y la proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-PCR) son factores de riesgo significativos para el espasmo coronario ^{50, 51}. Los factores de riesgo a menudo coexisten e interactúan entre sí y se ha demostrado que los sujetos de mayor edad son más propensos a desarrollar espasmo de arterias coronarias que pacientes más jóvenes. Además, estos factores pueden ser específicos de género, y la edad parece desempeñar un papel más significativo en los hombres ⁵¹. Mientras que los fumadores activos constituyen el 45-75% de los pacientes con espasmo coronario, el 25-55% de los pacientes no fuman ⁵¹

Gráfico 5 Factores Predisponentes de la Angina Vasoespástica ⁵¹:



Si bien recientemente se ha descubierto que el nivel elevado de PCR-hs es un factor de riesgo importante para el desarrollo de espasmo coronario, su relación con el síndrome coronario agudo puede diferir entre los géneros. En los pacientes con niveles bajos de PCR-h, se ha demostrado que la diabetes mellitus contribuye al desarrollo de espasmo arterial coronario en hombres pero no en mujeres; sin embargo, en pacientes con altos niveles de PCR-s, la diabetes mellitus y la hipertensión arterial presentan efectos deletéreos sobre el desarrollo de la angina vasoespástica, especialmente en mujeres ⁵².

Existe alguna evidencia que los factores genéticos y la resistencia a la insulina se asociarían con angina vasoespástica ⁵³.

4.3 Alcohol y deficiencia de magnesio:

El alcohol promueve la excreción urinaria de magnesio (Mg), que a su vez es probable que conduzca a la deficiencia de dicho oligoelemento en los tejidos. Se ha demostrado que muchos pacientes con angina vasoespástica tienen deficiencia de magnesio, y que su administración intravenosa previene los ataques de espasmo coronario relacionados con hiperpnea^{54,1}

4.4 Hipotiroidismo e hipertiroidismo:

Las hormonas tiroideas tienen un efecto directo sobre los miocitos cardíacos, las células endoteliales y las células del músculo liso vascular, lo que resulta en hipertrofia y rigidez de los vasos. Asociándose el hipotiroidismo manifiesto o subclínico con disfunción endotelial. Cuando se reduce la biodisponibilidad de óxido nítrico, prevalece el efecto vasoconstrictor y por ende el flujo sanguíneo coronario no aumenta, e incluso puede llegar a disminuir. Además, ha sido demostrado que la reserva de flujo coronario resulta menor en el hipotiroidismo manifiesto o subclínico y constituye un factor importante a tener en cuenta en la angina vasoespástica⁵⁵.

Los estudios in vitro demostraron mayor contractilidad del músculo liso vascular en respuesta a agentes vasoconstrictoras como catecolaminas y 5-hidroxitriptamina en la tirotoxicosis. El estado hipertiroideo se asocia con mayor actividad simpático-suprarrenal debido a la mayor sensibilidad de receptores adrenérgicos. En consecuencia, la estimulación del sistema simpático y de los receptores alfa-adrenérgicos en arterias coronarias conduce a vasoespasmo coronario y es probable que estos mecanismos sean la base de la asociación de espasmo coronario con hipertiroidismo⁵⁶.

4.5 Factores genéticos

Varios polimorfismos genéticos han sido descritos como potencialmente implicados en la predisposición de espasmo coronario. La mayoría de estas

mutaciones se refieren al gen que codifica la enzima óxido nítrico sintetasa, pero también se han sugerido mutaciones en otras moléculas responsables de la modulación del tono vascular. Sin embargo, debe mencionarse que casi todos estos estudios se han realizado en pacientes asiáticos y sólo recientemente un estudio en pacientes italianos ha descrito polimorfismos genéticos asociados con la disfunción microvascular coronaria¹⁹

La mutación o polimorfismo del gen de la ON sintetasa endotelial, el polimorfismo del gen de la paroxonasa I, polimorfismos para los receptores adrenérgicos y serotoninérgicos, para la enzima convertidora de la angiotensina y las citoquinas inflamatorias estarían involucradas en la patogénesis del vasoespasmo. En Japón, el gen phox de la NADH / NADPH oxidasa p22 es un punto de susceptibilidad en los hombres, mientras que los genes de la estromelisina-1 y la interleucina-6 son lugares de susceptibilidad en las mujeres⁵¹.

4.6 Otros:

El espasmo coronario también puede desencadenarse ante estrés físico y / o mental , hiperventilación, prueba al frío, maniobra de valsalva, tras la administración de agentes como la cocaína, marihuana, sumatriptan, agentes simpaticomiméticos (Epinefrina, norepinefrina), agentes beta bloqueantes, agentes parasimpaticomiméticos (metacolina, pilocarpina) y alcaloides del ergot (ergonovina, ergotamina.)^{57, 58, 51}. Las plaquetas activadas pueden desencadenar espasmo coronario liberando sustancias vasoconstrictoras, incluyendo tromboxano y serotonina⁵¹.

5. EPIDEMIOLOGÍA:

La prevalencia reportada de angina vasoespástica varía considerablemente entre los estudios clínicos, dependiendo en gran parte de la ubicación geográfica de la población estudiada, así como de los criterios utilizados para definir la enfermedad. En los Estados Unidos, la frecuencia está entre las más bajas del mundo, con alrededor del 4% de los pacientes sometidos a angiografía coronaria que muestran evidencia de espasmo focal (definida como

una reducción del 75% en el diámetro de la arteria con la administración de ergonovina). Sin embargo en Europa alrededor del 12% de los pacientes presentaron estudios positivos basados en ergonovina, mientras que en Japón, donde se producen el mayor número de publicaciones sobre vasoespamo coronario, las tasas positivas de estudio resultan del 30%⁵⁹.

La edad a la que aparecen los síntomas es muy variable, pero en promedio, los pacientes están alrededor de los 50 años al inicio de los síntomas. Se cree que es más común en mujeres, aunque algunos estudios pronósticos de pacientes con angina vasoespástica sugieren una preponderancia masculina. Un estudio de 2012 pacientes coreanos observó que los hombres eran más propensos a desarrollar vasoespamo coronario en respuesta a la acetilcolina intracoronaria. Entre las mujeres, la angina vasoespástica puede ser relativamente más común en pacientes blancos (22%) que en pacientes japoneses (11%). En general, los pacientes japoneses son mucho más propensos a desarrollar vasoespamo coronario que los pacientes de raza caucásica. Cuando fueron evaluados por el mismo equipo, los pacientes japoneses tenían una incidencia de espasmo tres veces mayor que sus homólogos caucásicos, aunque los dos grupos de pacientes tenían un tono coronario basal promedio similar^{59,19}.

6. PRESENTACIÓN CLÍNICA

En la práctica clínica, el diagnóstico de angina vasoespástica suele sub considerarse en pacientes con dolor torácico. Por lo tanto, el período para el diagnóstico después de la presentación inicial a un médico es de 2 meses. Si no se hace un diagnóstico correcto se expone al paciente a un riesgo innecesario de acontecimientos cardíacos adversos mayores (MACE) , falta de terapia efectiva y el inicio de terapia inadecuada²

La prevalencia de MACE (incluyendo muerte) en la angina vasoespástica es difícil de definir debido a la variación en la definición del trastorno. Los estudios iniciales informan una tasa de MACE en 3 años de 5-37%, mientras que estudios más recientes describen una tasa de 1% o menos independientemente de la prevalencia, es desconcertante que el MACE tiende

a ocurrir dentro de los 3 meses de inicio de los síntomas, a menudo cuando el diagnóstico de angina vasoespástica todavía está por hacerse. El diagnóstico se debe considerar especialmente en los pacientes que presentan síndrome coronario agudo sin lesión culpable, síncope no explicado o aquellos que sobreviven a la muerte súbita cardíaca ²

La Asociación Japonesa de espasmos coronarios ha establecido un amplio registro de angina vasoespástica del cual han identificado 7 variables clínicas independientes que predicen la ocurrencia de MACE a los 5 años ⁶⁰

Tabla 1: Puntuación de Riesgo de Espasmo coronario ⁶⁰

Determinantes clínicos	Hazard ratio (95% CI)	Score asignado
Paro cardíaco fuera del hospital	3.79 (1.61– 8.94)	4
Estenosis orgánica significativa	2.24 (1.33– 3.78)	2
Angina en reposo	1.71 (1.08– 2.72)	2
Tabaquismo	1.71 (1.04– 2.79)	2
Espasmo multivaso	1.69 (1.03– 2.78)	2
Elevación del ST durante el ataque anginoso	1.54 (0.95– 2.50)	1
Uso de Beta bloqueadores	2.00 (0.88– 4.54)	1

La puntuación de riesgo de la Asociación de espasmos coronarios del Japón (JCSA) define (puntuación de 0 a 9) predice el riesgo de MACE (muerte cardíaca, infarto de miocardio no mortal y choque de CDI) en pacientes con angina vasoespástica. Bajo riesgo (0-2) 0,5% de MACE en 5 años; Riesgo intermedio (3-5) 0,8% de MACE en 5 años; Alto riesgo (6-9) 3,1% de MACE en 5 años ⁶⁰.

6.1 Síntomas subjetivos¹ :

- Caracterizado por un dolor vago que no puede ser indicado con un solo dedo, con una sensación de compresión y opresión en el precordio especialmente en el centro de la región sub esternal. De vez en cuando los síntomas se desarrollan en la parte superior del abdomen. Los pacientes son a menudo asintomáticos ^{1, 61}
- Suele aparecer en reposo, con dolor persistente durante varios a unos 15 minutos. El dolor irradia a menudo al cuello, mandíbula, hombro izquierdo, y en otras partes, ocasionalmente acompañado de síntomas tales como entumecimiento y debilidad del hombro izquierdo y brazo superior ¹.
- Los eventos anginosos debido al espasmo coronario a menudo persisten más tiempo que los episodios de angina de esfuerzo debido a lesiones orgánicas estenóticas y son a veces acompañados de diaforesis y alteración de la conciencia incluyendo síncope¹.
- Puede ser inducido por hiperpnea y el consumo de alcohol¹.
- Los nitratos de acción rápida son notablemente eficaces contra los episodios de espasmo coronario¹.
- Los bloqueadores de los canales de calcio suprimen los episodios de espasmo¹.
- Los episodios a menudo se pueden acompañar de arritmias (bloqueo auriculoventricular completo, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular) o de síncope¹.

- Los episodios típicamente ocurren en reposo entre la noche y temprano en la mañana. Generalmente no son inducidos por el ejercicio diurno. Tiene variación diurna con un pico entre la noche y la madrugada. Se observó que 67% de los eventos son episodios asintomáticos de isquemia miocárdica sin síntomas subjetivos⁶¹.

Por lo general los eventos pueden ser inducidos por un esfuerzo leve incluso en la madrugada, pero no son inducidos con el esfuerzo extenuante incluso en la tarde. Por lo tanto, la variación diurna también se observa en la tolerancia al ejercicio en pacientes con angina vasoespástica¹.

- Los episodios de espasmo coronario pueden ocurrir con frecuencia, es decir, varias veces al día, o puede no ocurrir durante varios meses a varios años¹.

6.2 Hallazgos físicos:

Durante los episodios, se puede auscultar ritmo de galope; este es causado por la disminución del movimiento de la pared, regurgitación mitral y otros cambios resultantes de la isquemia. Si los síntomas desaparecen tras la administración de un nitrato de acción rápida o un agente similar, estos hallazgos suelen también desaparecer. La hipotensión puede ocurrir durante los eventos¹

7. DIAGNÓSTICO – MÉTODOS DE EVALUACIÓN:

7.1 ECG transitorio:

Los cambios isquémicos del ST en múltiples derivaciones de un ECG de 12 derivaciones se observan habitualmente durante un episodio de dolor en el pecho. A diferencia de la mayoría de las otras causas de dolor torácico y cambios isquémicos del ST, el segmento ST vuelve rápidamente a la línea de base después de la resolución de los síntomas. Ocasionalmente, puede

observarse un período transitorio de inversión de la onda T antes de la normalización del ECG. Otras anomalías electrocardiográficas reportadas incluyen una onda R alta y ancha, la desaparición de la onda S, una onda T más alta y ondas U negativas^{62,1}

7.2 Monitoreo ambulatorio de ECG (holter):

El monitoreo ambulatorio de ECG puede detectar episodios de elevación y o depresión de segmento ST con o sin angina y debe realizarse en pacientes en los que se está considerando el diagnóstico. El hallazgo de cambios transitorios de ST isquémicos en el monitor ambulatorio, combinado con una historia típica, puede confirmar el diagnóstico. Dado que los episodios de angina vasoespástica pueden ser infrecuentes, se puede requerir un seguimiento a largo plazo (7 a 14 días) con un registrador de eventos. Además de ayudar con el diagnóstico, se debe realizar un monitoreo ambulatorio para evaluar la eficacia de la terapia, dado que los episodios asintomáticos son frecuentes y a veces asociados con arritmias significativas. En un informe que utilizó la monitorización ambulatoria de ECG de 24 horas, el 79% de los episodios fueron asintomáticos^{1,63}.

7.3 Rol de las pruebas de stress:

La documentación de un episodio de vasoespamo espontáneo puede establecer el diagnóstico de angina vasoespástica, pero ocurren con poca frecuencia, lo que hace necesario el uso de pruebas provocadoras. Sin embargo, la determinación de la adecuación de pruebas inductoras de espasmo para un paciente en particular no sólo requiere una comprensión de los métodos involucrados sino también una cuidadosa consideración de los beneficios potenciales y los riesgos^{2,1}.

7.3.1 Indicaciones para pruebas de espasmo provocativo^{1,2}:

Clase I:

Historia sospechosa de angina vasoespástica sin episodio espontáneo documentado, especialmente si:

- Angina de reposo sensible a los nitratos, y / o
- Variación diurna marcada en el inicio de los síntomas / tolerancia al ejercicio y / o
- Angina de reposo sin enfermedad coronaria obstructiva
- Presentación de síndrome coronario agudo en ausencia de lesión culpable
- Paro cardíaco resucitado inexplicado
- Síncope inexplicado con dolor torácico previo
- Angina recurrente en reposo después de una angioplastia exitosa.

Clase IIa:

- test invasivo para pacientes no respondedores a la terapia farmacológica diagnosticados de forma no invasiva.

Clase IIb:

- Episodio espontáneo documentado de angina variante
- test invasivo para pacientes respondedores a la terapia farmacológica diagnosticados de forma no invasiva

Clase III:

- Síndrome coronario agudo
- Enfermedad arterial coronaria severa de múltiples vasos, incluyendo estenosis de la arteria coronaria izquierda principal.
- Disfunción miocárdica severa
- Pacientes sin ningún síntoma sugestivo de angina vasoespástica.

Los ensayos de espasmo provocativo implican el uso de un estímulo ya sea farmacológico (acetilcolina o ergonovina) o no farmacológico (hiperventilación, prueba en frío) y una modalidad de evaluación para evaluar la respuesta vasomotora que pueden incluir síntomas de angina, cambios isquémicos en el ECG, defecto de perfusión reversible, anormalidad de movimiento de la pared regional reversible u oclusión vascular subtotal / total en la angiografía. Los enfoques no invasivos de las pruebas de espasmo provocativo han incluido pruebas de hiperventilación con monitoreo de ECG o pruebas de ergonovina / ergometrina por vía intravenosa con ECG y monitorización ecocardiográfica. Sin embargo, el método gold standard resulta la angiografía coronaria invasiva ya que detecta la imagen directa del espasmo coronario, siendo la inyección intracoronaria de acetilcolina el mayor estímulo provocador de uso habitual, porque la ergonovina no se encuentra disponible en muchos países².

Las pruebas provocadoras de espasmo han tenido una historia limitada después de la experiencia temprana con la ergometría; la valoración solamente del ECG y manejada sobre todo con nitratos sublinguales cuando ocurría la elevación del ST. Este enfoque fue abandonado cuando una serie de casos informó MACE en 5 pacientes durante las pruebas, incluyendo 3 muertes. Con la evolución de la angiografía coronaria y la prueba invasiva de espasmo provocativo, la seguridad de esta investigación ha mejorado notablemente debido a la identificación temprana del espasmo. Las pruebas para espasmo con acetilcolina intracoronaria han demostrado ser particularmente seguras y no se han reportado muertes en estudios de gran tamaño. Sin embargo, pueden ocurrir eventos adversos significativos durante las mismas, incluyendo arritmias cardíacas, disección de la arteria coronaria y shock^{2,64}.

7.4 Cinecoronariografía:

Se recomienda la CCG diagnóstica para los siguientes pacientes:

? Pacientes con sospecha de angina vasoespástica basada en la historia clínica y un ECG (en reposo, estrés o ambulatorio) que muestre cambios en el segmento ST isquémico transitorio, debiendo excluir la obstrucción fija severa.

La obstrucción fija de alto grado puede ser la causa de los cambios isquémicos del segmento ST o podría estar presente en un sitio anatómico alejado del sitio del espasmo ⁶⁵.

? Es razonable referir a un paciente con antecedentes importantes de angina vasoespástica para CCG, incluso si la prueba de estrés y los monitoreos ambulatorios son normales (esto es particularmente cierto si los episodios de dolor no ocurrieron durante la monitorización ambulatoria) ⁶⁵.

Se pueden realizar tres pruebas de provocación (ergonovina, acetilcolina e hiperventilación) en hemodinamia para intentar confirmar el diagnóstico. Estas pruebas se realizan sólo cuando se sospecha el diagnóstico de angina vasoespástica. En la actualidad, la prueba de provocación farmacológica no se realiza con frecuencia y debería ser utilizada sólo por equipos experimentados. La provocación con acetilcolina intracoronaria es una prueba útil; la seguridad de la administración de acetilcolina se evaluó en un estudio de 921 pacientes sometidos a cinecoronariografía diagnóstica por sospecha de isquemia miocárdica y que no presentaban estenosis coronarias de alto grado (lesión =50 por ciento de estenosis); se sometió a pruebas con alta dosis de acetilcolina; el espasmo epicárdico (> 75 por ciento de reducción en el diámetro luminal asociado a angina y anomalías isquémicas en el electrocardiograma) se desarrolló en un tercio de pacientes. En este estudio, hubo una baja incidencia de complicaciones graves (menos del 1 por ciento) ⁶⁵.

La prueba con hiperventilación se ha evaluado en estudios de pacientes controlados con ECG y tuvo una alta especificidad (100 por ciento) y una sensibilidad entre 55 y 95 por ciento, dependiendo de la frecuencia de ataques diario; pero rara vez se utiliza como prueba de provocación durante la cinecoronariografía coronaria ^{65, 66}.

La presentación en forma de espasmo multivaso varía en frecuencia, según el método diagnóstico empleado, desde el 5,6 al 45%, llegando al 75% cuando se realiza estudio cinecoronariográfico con inducción farmacológica ⁴

7.5 Ultrasonido intravascular (IVUS)

El IVUS es una herramienta útil en la sala de hemodinamia. Es el primer método de imagen clínico que visualiza directamente las características del endotelio coronario incluyendo la aterosclerosis y otras condiciones patológicas. Existen pocos datos sobre los hallazgos de la ecografía intravascular en pacientes con angina vasoespástica, especialmente con respecto a patrones de remodelación vascular. En un estudio que realizó Hong y colaboradores en 36 pacientes diagnosticados de espasmo coronario por cinecoronariografía y cambios en el ECG se les realizó IVUS y comparó el segmento coronario donde se produjo el vasoespamo con los segmentos proximal y distal; encontrando en los segmentos de vasoespamo lesiones ateroscleróticas con mayor contenido lipídico en comparación con los segmentos donde no se observó vasoespamo, concluyendo que los segmentos con vasoespamo muestran características de aterosclerosis temprana a tener en cuenta ^{67,1}.

Los calcio antagonistas dihidropiridínicos inhiben la entrada de calcio intracelular, específicamente en la periferia, lo que resulta en vasodilatación periférica. Los calcio antagonistas no DHP tienen efecto cronotrópico e inotrópico negativo, disminuyendo el stress parietal mediante la reducción de la contractilidad ventricular izquierda y la demanda de oxígeno del miocardio. El Verapamilo y diltiazem se someten a un amplio metabolismo de primer paso, ya que sólo el 10% y 20% respectivamente de la dosis administrada por vía oral llega a la circulación sistémica; por lo tanto, se recomiendan dosis más altas de calcio antagonistas no DHP al inicio del tratamiento; mientras que este efecto no se observa con los DHP. Además, el uso de verapamilo de liberación prolongada por la noche ha demostrado mejoría significativa en la tolerancia limitada por síntomas durante el ejercicio, asimismo reduce la duración del episodio anginoso y controla la frecuencia cardíaca en pacientes con isquemia, en comparación con la amlodipina ⁶⁸.

Antman ⁶⁹ encontró que la nifedipina de liberación rápida de 40 a 160 mg reducía la ocurrencia semanal de angina de 16 a 2 episodios, así como los requerimientos de nitroglicerina en 127 pacientes con angina vasoespástica. En más de 50% de los pacientes se observó alivio completo de la angina y reducción de la frecuencia de los episodios. En estudios retrospectivos pequeños, se encontró que la nifedipina de liberación rápida reducía significativamente el número de ataques anginosos en dosis que oscilaban entre 30 y 120 mg día ⁶⁹.

La eficacia y seguridad de la amlodipina fueron estudiadas en un ensayo simple ciego aleatorizado, en 52 pacientes con angina vasoespástica recibiendo amlodipina 10 mg vs placebo; tras 4 semanas los episodios de angina diarios se redujeron significativamente en el grupo amlodipina en comparación con placebo. Durante el mismo período el número de tabletas de nitroglicerina utilizados diariamente fue menor en los pacientes que recibieron amlodipina, pero sin significancia estadística., 29 pacientes fueron tratados con amlodipina 5 a 15 mg por más de 1 año y demostraron disminución de la crisis de 1,6 a 0,1 episodios al día en 1 año; además, el

uso de nitroglicerina de acción corta se redujo de 1.3 tabletas por semana a 0,2 tabletas por semana ⁷⁰

El verapamilo disminuye significativamente la frecuencia de ataques anginosos, reduce la administración de comprimidos de nitroglicerina por semana, así como el número de hospitalizaciones. Del mismo modo el diltiazem ha demostrado una disminución significativa en los días libres de angina de pecho, en la frecuencia de ataques de angina, y en el consumo de nitroglicerina cuando se utilizaron dosis mayores de 240 mg al día ⁶⁸

8.2 Nitratos (Clase Ia) ¹:

Los nitratos se metabolizan en óxido nítrico, que a su vez activan la guanilato ciclasa para aumentar el GMP cíclico, dando como resultado la relajación del músculo liso vascular. Los nitratos también suprimen la actividad de la Rho-quinasa vía ON al músculo liso. Ejercen efectos sobre el espasmo coronario por un mecanismo de acción diferente al de los bloqueadores de los canales de calcio; por lo tanto, es apropiado que los pacientes sean tratados con una combinación de un calcio antagonista más un nitrato ¹.

El dinitrato o el mononitrato de isosorbide de acción rápida tienen un inicio de acción retrasado en comparación con la nitroglicerina sublingual y proporcionan alivio durante un período de tiempo mayor. Se ha demostrado que los nitratos de acción prolongada suprimen los episodios agudos de angina y también previenen eventos recurrentes. En la práctica, los calcio antagonistas son típicamente preferidos en comparación a los nitratos de acción prolongada, debido a la menor tolerancia potencial del nitrato; por ende se deberá utilizar en un intervalo libre de nitratos de 12 a 14 horas entre la dosis nocturna y la dosis matutina para reducir la formación de superóxido y evitar la tolerancia a este fármaco ⁶⁸

8.3 Bloqueadores de los receptores B- adrenérgicos (Clase IIa)¹

El uso de bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos que no poseen actividad antagonista alfa-adrenérgica (es decir, todos excepto labetalol y carvedilol) deben evitarse en la angina vasoespástica, ya que podría exacerbar el vasoespasmo coronario^{69, 68}.

La estimulación del receptor beta2-adrenérgico dilata vasos sanguíneos periféricos. Por lo tanto, el bloqueo de los receptores beta2-adrenérgicos puede conducir a la estimulación del receptor alfa1-adrenérgico, convirtiendo los efectos de la estimulación simpática en una respuesta alfa1-adrenérgica (vasoconstrictora) más potente. En general, los antagonistas de los receptores beta-adrenérgicos deben evitarse en la angina vasoespástica debido a su potencial para exacerbar o provocar ataques anginosos. Si este fármaco está absolutamente indicado, se puede considerar labetalol o carvedilol porque estos agentes poseen propiedades mixtas (antagonistas de los receptores alfa1 y beta-adrenérgicos), dando como resultado una vasodilatación global⁶⁸

8.4 Aspirina:

Existen datos limitados sobre el uso de la aspirina (ASA) en la angina vasoespástica sin enfermedad arterial coronaria obstructiva concomitante. Teóricamente, las dosis altas (> 325 mg al día) de AAS puede agravar el vasoespasmo de las arterias coronarias mediante el bloqueo de la producción de prostaciclina a través de la ciclooxigenasa. Bajas dosis de ASA (<100 mg) bloquean al tromboxano A₂, un vasoconstrictor y por lo tanto tendría un efecto beneficioso sobre el proceso de la enfermedad. En general el uso de AAS a dosis altas se debe evitar en pacientes con angina vasoespástica, ya que puede provocar exacerbaciones sin embargo las dosis bajas parecieran ser seguras y podrían ser eficaz en la prevención de los ataques agudos^{68, 71}

8.5 Estatinas (Clase IIb)¹

Las estatinas han demostrado ser eficaces en la prevención del espasmo coronario y pueden ejercer sus beneficios por vía del de óxido nítrico endotelial o efectos directos en el músculo liso vascular. Más allá de su capacidad para mejorar el metabolismo de los lípidos, las estatinas ejercen efectos pleiotrópicos, como la actividad antioxidante, que puede ayudar a atenuar la vasoconstricción⁶⁵.

8.6 Inhibidores de la Rho quinasa (Clase IIa)¹

Fasudil es un inhibidor de la rho quinasa que ha demostrado inhibir el espasmo inducido por acetilcolina^{29, 65}

8.7 Corticosteroides (Clase IIb)¹:

El espasmo coronario puede ser inducido por hiperreactividad arterial causada por inflamación de la pared arterial coronaria y los corticosteroides tendrían un rol importante al suprimir dicha hiperreactividad y así aliviar la inflamación. De hecho, Forman describió la angina vasoespástica complicada por muerte súbita en quien se encontró infiltración de mastocitos en el sitio del vasoespasmo documentado por angiografía coronaria. También Kohchi et al informó que la infiltración focal de las células inflamatorias se presentaba en la adventicia de la arteria coronaria⁷².

Otro mecanismo potencial de la eficacia de los corticosteroides en la angina vasoespástica sería la acción directa sobre la hiperreactividad de las células del músculo liso vascular; Miyagawa y colaboradores sugirieron que la hiperreactividad vascular en mujeres posmenopáusicas podría ser normalizado por los efectos de la hormona esteroidea ovárica a través de la acción directa de señales de el calcio intracelular y en la proteína Kinasa C de las células del músculo liso vascular coronario⁷².

8.8 Magnesio:

El magnesio (Mg) puede tener un efecto a nivel de los canales de calcio y puede prevenir la contracción del músculo liso vascular. La infusión de Mg suprime los ataques anginosos inducidos por hiperventilación o por infusión intracoronaria de acetilcolina en pacientes con angina vasoespástica. Los ataques anginosos están estrechamente relacionados con el alcohol en algunos pacientes en realidad el hábito de beber puede inducir a la deficiencia latente de Mg probablemente porque acelera la excreción de este facilitando así el desarrollo del espasmo de las arterias coronarias. En un estudio de 22 pacientes con angina vasoespástica que recibieron magnesio intravenoso (n = 14) en comparación con placebo (n = 8) mostraron vasodilatación coronaria cuando se repitió la cinecoronariografía con acetilcolina intracoronaria ⁶⁵.

8.9 Intervención coronaria percutánea (ICP) (Clase IIa)¹:

No está indicado habitualmente en pacientes con espasmo focal y enfermedad obstructiva mínima. Sin embargo, la PCI puede ser útil si existe enfermedad coronaria obstructiva significativa y se crea que es un posible desencadenante del espasmo focal. Los resultados son variables en este contexto y dependen en parte de la gravedad de la obstrucción fija. La colocación de stent en la arteria coronaria puede ser una terapia eficaz para pacientes seleccionados con vasoespasmo refractario a la medicación que se asocia con enfermedad coronaria de leve a moderada y en quienes el segmento vasoespástico puede ser claramente identificado. Sin embargo, muchos pacientes con angina vasoespástica, incluyendo aquellos con espasmo documentado en el sitio de estenosis coronaria, tienen espasmo multivaso. El papel de la revascularización en este escenario es incierto y esto fue abordado en un estudio de 45 pacientes con vasoespasmo coronario documentado y estenosis severa que se sometieron a angioplastia con balón; después de un seguimiento de siete meses, no se observó reestenosis y las repetidas pruebas de provocación con acetilcolina intracoronaria no indujeron espasmo en el sitio de la estenosis inicial; sin embargo el espasmo en un sitio diferente al vaso dilatado y / o en otro vaso ocurrió en el 77 por ciento de los pacientes y el espasmo multivaso ocurrió

en el 62 por ciento; estos datos sugieren que la terapia médica eficaz, como el uso de los bloqueadores de los canales de calcio debe continuar después de la revascularización ^{2,65}.

9. Vitamina E:

Los niveles bajos de vitamina E pueden ser el resultado del agotamiento de este antioxidante por el aumento del estrés oxidativo de los lípidos, como la producción de radicales libres inducida por alteración frecuentemente repetida entre isquemia miocárdica regional transitoria severa y reperfusión. Por otra parte también es posible que la oxidación de los lípidos, especialmente LDL, pueda estar directamente relacionada con la patogénesis del espasmo de la arteria coronaria. La LDL oxidada tiene propiedades potencialmente citotóxicas y aterogénicas; además causa deterioro de la vasorregulación dependiente del endotelio y potencia la vasoconstricción inducida por el agonista a través de la acción directa sobre el músculo liso vascular. La preservación de la relajación del vaso dependiente del endotelio por la vitamina E se ha demostrado en un modelo de conejo. Aunque la conversión de LDL nativo a su forma oxidada tiene lugar en el subendotelio, este proceso puede ser regulado por la propensión de LDL a sufrir oxidación lipídica. El contenido reducido de la vitamina E antioxidante en LDL puede promover la oxidabilidad, dando como resultado la formación de LDL oxidada en el espacio subendotelial, aunque los niveles de LDL o de a-tocoferol en plasma no siempre se correlacionan con la resistencia a la oxidación, la deficiencia plasmática de vitamina E puede causar un desequilibrio entre los pro oxidantes y los antioxidantes, y este proceso puede ser crucial para predisponer la aparición del espasmo de la arteria coronaria ⁷³.

10. Angina vasoespástica refractaria:

Se define como episodios de angina vasoespástica que no responden a 2 vasodilatadores coronarios en dosis convencionales (normalmente antagonistas del calcio y nitratos) durante un episodio agudo e intratable de espasmo de las arterias coronarias. Se puede considerar la administración

intracoronaria de nitratos y / o verapamilo pero generalmente el problema tiene una naturaleza más crónica. El manejo de la angina vasoespástica refractaria crónica es en gran medida empírica, con reportes de casos que sugieren que las siguientes estrategias son efectivas: a) dosis altas de calcio antagonistas (verapamilo o diltiazem 960 mg / día y / o nifedipina 100 mg / día), b) fármacos antiadrenérgicos incluyendo guanetidina y clonidina (c) fasudil, d) corticosteroides, e) bloqueo del ganglio estrellado izquierdo y f) angioplastia intracoronaria selectiva. El bypass de la arteria coronaria con denervación cardiaca se ha utilizado en el pasado, pero con resultados desfavorables^{2,1}

11. Complicaciones:

El infarto de miocardio y las arritmias potencialmente mortales pueden ocurrir en aproximadamente el 25 por ciento de los pacientes no tratados con angina vasoespástica. La terapia que reduce la frecuencia de los episodios sintomáticos parece disminuir la frecuencia de eventos que amenazan la vida^{6,7}.

El infarto agudo de miocardio en pacientes con angina vasoespástica se debe generalmente a la enfermedad coronaria obstructiva concurrente. En la angina vasoespástica sola, el vasoespasmo coronario puede desencadenar la formación de trombos; la lipoproteína (Lp a) puede desempeñar un papel en este contexto e interferir con la fibrinólisis compitiendo con la unión del plasminógeno a moléculas y células, se cree que la (Lp a) sérica elevada se asocia con antecedentes de infarto de miocardio previo en pacientes con vasoespasmo coronario^{65,6}.

Las arritmias son comunes y pueden poner en peligro la vida durante un episodio de espasmo coronario. Los pacientes pueden reportar palpitaciones o experimentar pre-síncope o síncope⁶². El tipo de arritmia está determinado en parte por el vaso involucrado y el territorio que se ha convertido en isquémico. El bloqueo auriculoventricular ocurre con mayor frecuencia con espasmo de la arteria coronaria derecha, mientras que la taquicardia ventricular debida a la isquemia de una gran porción del ventrículo izquierdo se produce frecuentemente con espasmo de la arteria descendente anterior izquierda^{65,7}.

Se desconoce el abordaje óptimo de los pacientes con angina vasoespástica y paro cardíaco repentino. En un estudio observacional de 23 pacientes con vasoespasmo se colocó el cardio desfibrilador implantable (CDI) en arritmia ventricular documentada, todos los pacientes estaban vivos durante un seguimiento medio de 2,1 años (cuatro fibrilaciones ventriculares y un episodio de actividad eléctrica sin pulso en cinco pacientes) ⁶⁵

Presentación de Caso Clínico

Se presenta un paciente (S.O) de sexo femenino de 53 años de edad; con factores de riesgo cardiovasculares de hipertensión arterial, dislipidemia y tabaquismo activo 40 pack por año; con antecedentes familiares de madre con enfermedad coronaria a los 50 años de edad y antecedentes personales de pre eclampsia (en sus dos gestaciones G2P1102) ambas con culminación de embarazo por cesárea (Fecha de último parto en 1996), fecha de última menstruación 2001, hemitiroidectomía izquierda por nódulos tiroideos en 1997, Tiroiditis de Hashimoto diagnosticada en 1997, migraña y sin antecedentes de internaciones previas.

Peso: 67 kg Talla: 1.56 m² IMC 27,9 kg/m²

Medicada con Levotiroxina 250 ug/día en ayunas (sin control desde el año 2008), Amlodipina 5 mg en la mañana y 10 mg en la noche y Sumatriptán 50 mg 1 comprimido en crisis migrañosa.

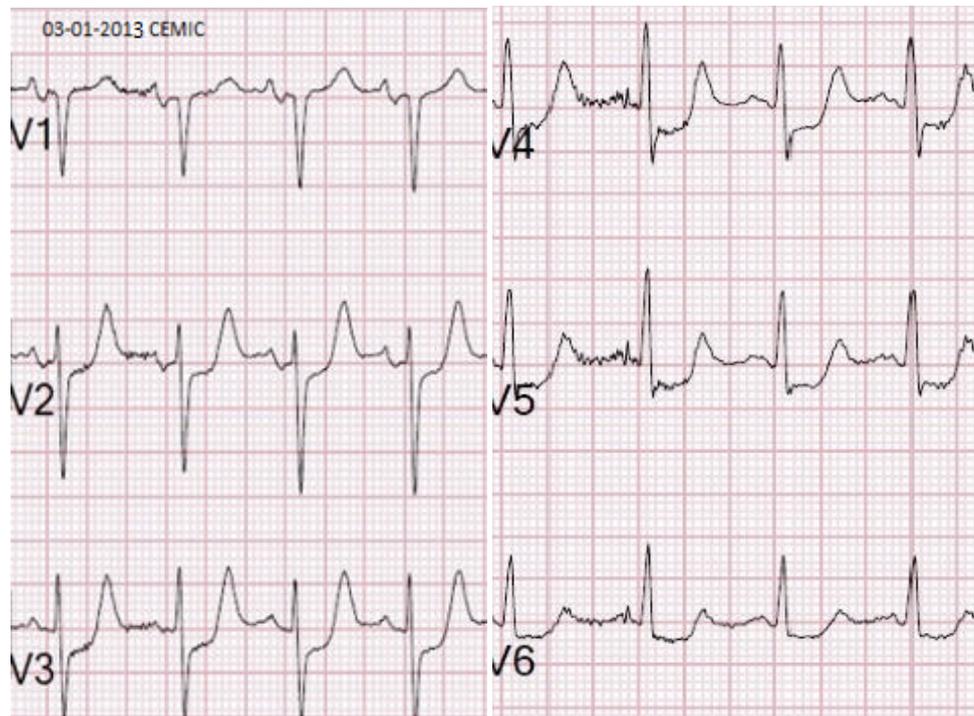
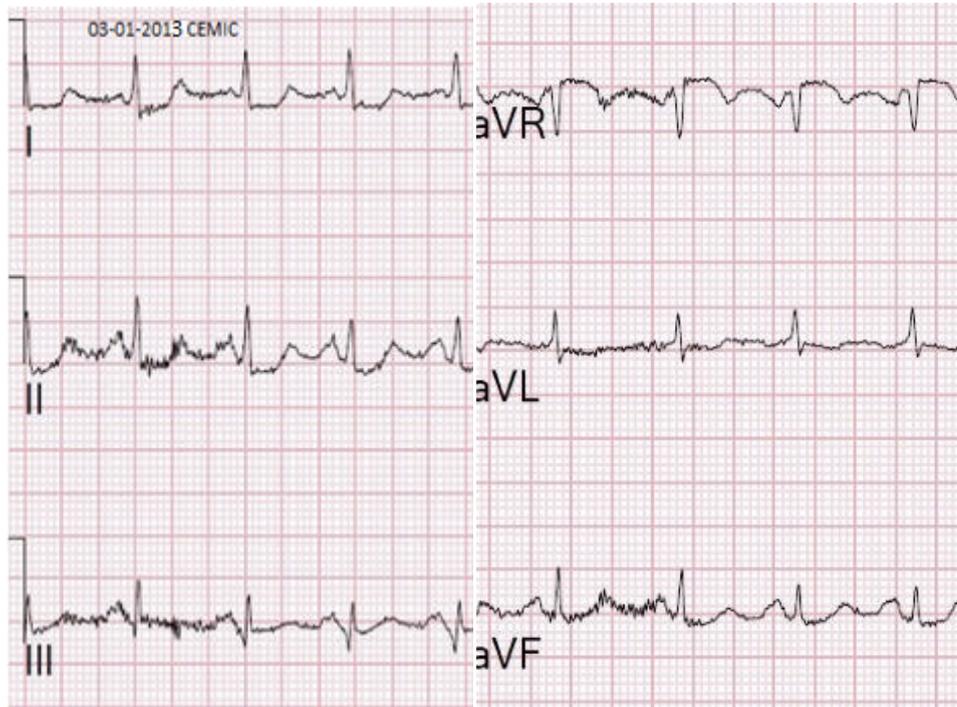
Se describe la evolución y los hallazgos clínicos, electrocardiográficos, de laboratorio y pruebas diagnósticas encontradas en dicha paciente desde el primer día de internación hasta sus múltiples reingresos a Unidad Coronaria.

Primera Internación por dolor precordial el 03/01/2013; ingresando por ángor de 45 días de evolución en Clase Funcional (CF) II; de pocos minutos de duración, que cede espontáneamente, con progresión a CF IV en las últimas 24 hrs, Ingresa a guardia de hospital privado (CEMIC) por ángor en Clase Funcional IV (por la mañana), intensidad 9/10 mayor a 20 minutos de duración; siendo medicada con nitroglicerina sublingual y ticagrelor; se le realiza ECG intradolor (grafico 7).

Posteriormente es derivada a unidad coronaria del hospital universitario UAI con persistencia de ángor 9/10; que cede parcialmente en intensidad (2/10) con la administración de nitroglicerina endovenosa.

Gráfico 7: ECG de ingreso (intradolor):

Ritmo Sinusal Frecuencia Cardiaca 100 por minuto, PR 0,16 segundos, QRS 0,12 segundos, eje: 20+ grados, QT 0,36 segundos, infradesnivel horizontal del segmento ST 2.5mm en DI, AVL, DII, DIII e infra ST de 3.5 mm de V2 a V6, supra de AVR 1mm.



Ingresa a unidad coronaria con tensión arterial: 160/100 mmhg, frecuencia cardiaca: 115 por minuto, frecuencia respiratoria: 18 por minuto, piel diaforética, fría, Glasgow 15/15 sin foco motor, pupilas isocóricas reactivas, ruidos cardiacos taquicárdicos rítmicos R1 y R2 positivo en 4 focos, no R3, no soplos, sin signos de congestión, murmullo vesicular pasa bien en ambos hemitórax no se ausculta ruidos agregados, sonoridad conservada, abdomen blando depresible, no doloroso, no viseromegalia, peristalsis presente, extremidades sin edemas, con llenado capilar menor de 2 segundos, pulsos simétricos presentes, se ausculta soplo carotideo izquierdo

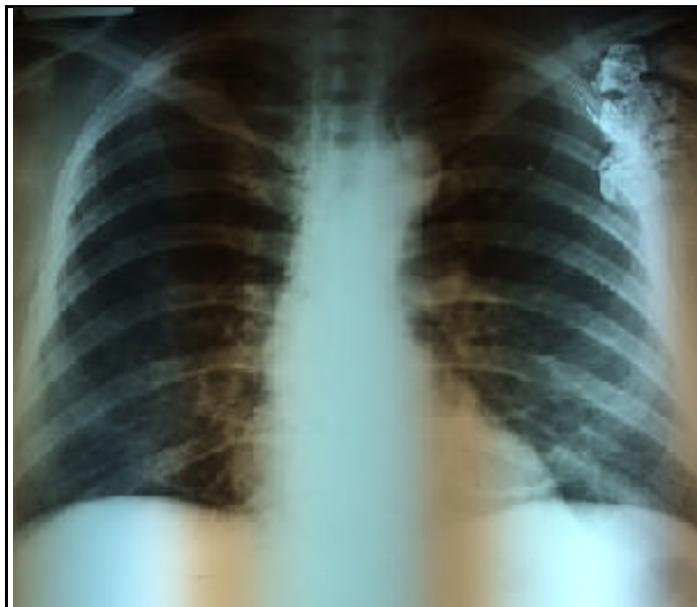
Se realiza laboratorio, hematología y bioquímica de ingreso: con tres juegos de enzimas cardiacas negativas y patrón de perfil tiroideo correspondiente a hipertiroidismo; asimismo se observa perfil de dislipidemia.

Tabla 2: Laboratorio durante internación

☞ Hemoglobina: 13,8 mg/dl
☞ Glóbulos Blancos: 10 700 mm ³
☞ Plaquetas 304 000 mm ³
☞ Glucemia : 69 mg/dl
☞ Urea :26 mg%
☞ Creatinina :0,9 mg/dl
☞ Ionograma Plasmático: Sodio:141, Potasio 4,2, Cloro 110 meq/l
☞ CPK: 46 //55//58
☞ LDH: 592//600//602
☞ TGO: 10 mUL/ml
☞ TGP: 17 mUL/ml
☞ Fosfatasa Alcalina 17 mUL/ml
☞ Bilirrubina Total 0.3 mg/%
☞ Quick 100%
☞ KPPT 30"
☞ TSH 0,11 valor normal 0,40 a 4,0 mUL/ml
☞ Tiroxina T4: 12 valor normal 4,50-10 ug/dl

☞ Triodotironina T3 libre: 2,36 valor Normal 2,30-4,20 pg/ml
☞ Colesterol total : 300 mg/dl
☞ Triglicéridos: 230 mg/dl
☞ LDL: 170 mg%
☞ HDL 50mg%

- **Radiografía de Tórax:** rotada, incompleta, con Índice cardiotorácico menor a 0,5, senos costo diafragmáticos libres.



Es considerado como síndrome coronario de alto riesgo por cambios electrocardiográficos y persistencia de ángor bajo efecto de vasodilatadores endovenosos (nitroglicerina); decidiéndose realizar Cinecoronariografía (CCG)

➤ **Cinecoronariografía 03/01/2013:**

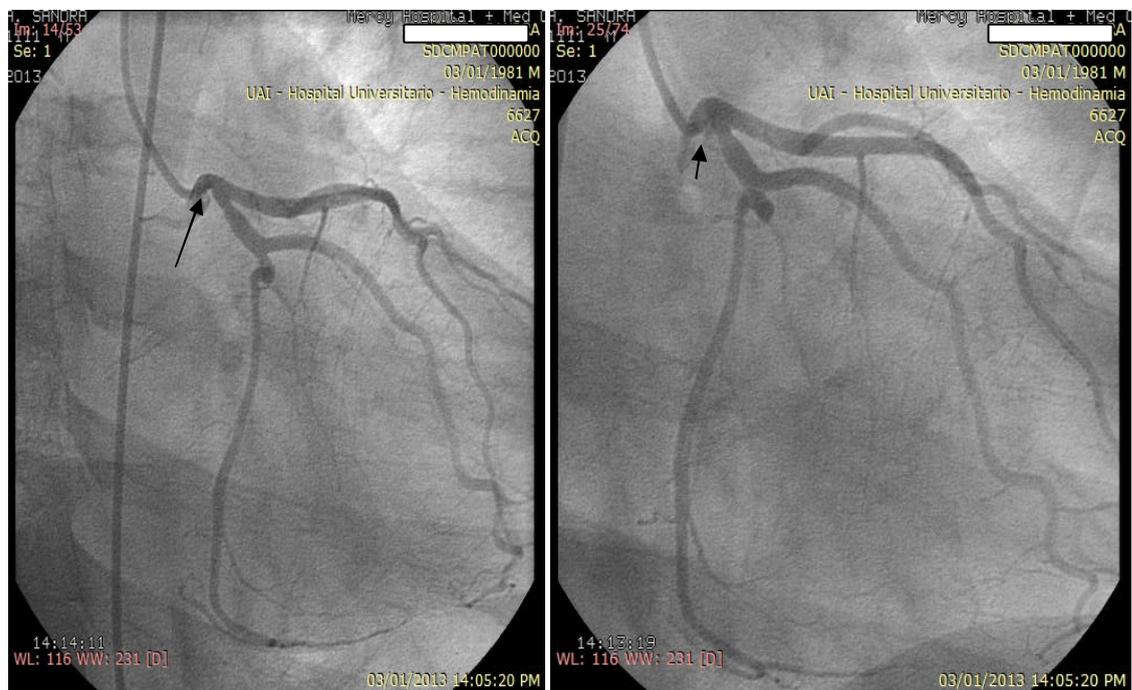
Arteria Coronaria Izquierda:

- **Ostium y tronco:** corto con obstrucción leve del 10% (Presento importante espasmo coronario el cuál cede con la inyección de Nitroglicerina Intracoronario).
- **Arteria descendente Anterior:** Buen calibre, sin lesiones angiográficamente significativas.
- **Arteria Circunfleja:** Dominante, de buen Calibre. Obstrucción leve del 20-30% a nivel proximal, tipo anular.

Arteria Coronaria Derecha: No dominante de buen Calibre. Sin lesiones angiográficamente significativas.

Conclusiones: Vasoespamo coronario del tronco de la coronaria izquierda, asociado a ángor

Gráfico 8: imagen de la izquierda: Espasmo de tronco de la coronaria izquierda, imagen de la derecha: post administración de NTG intracoronario (Proyección oblicua caudal derecha)

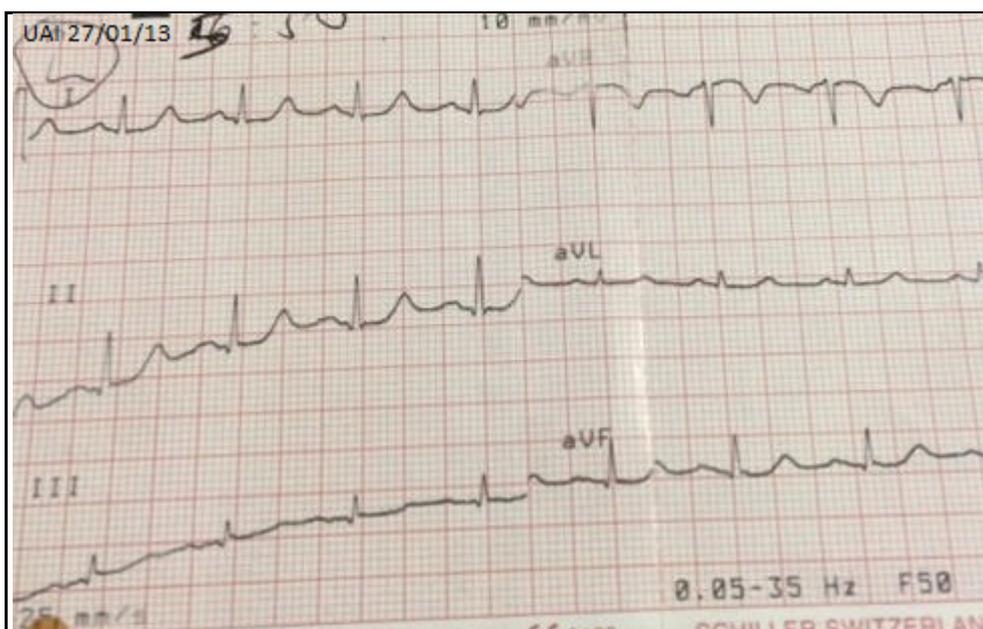


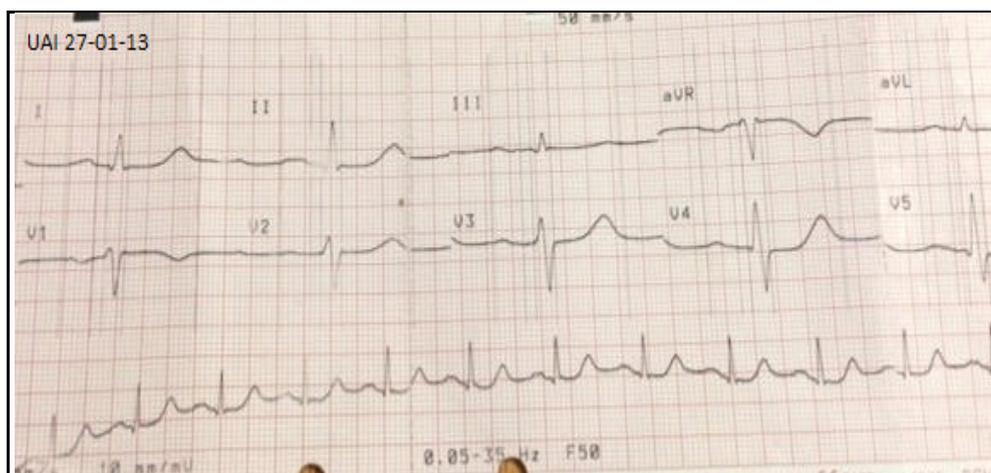
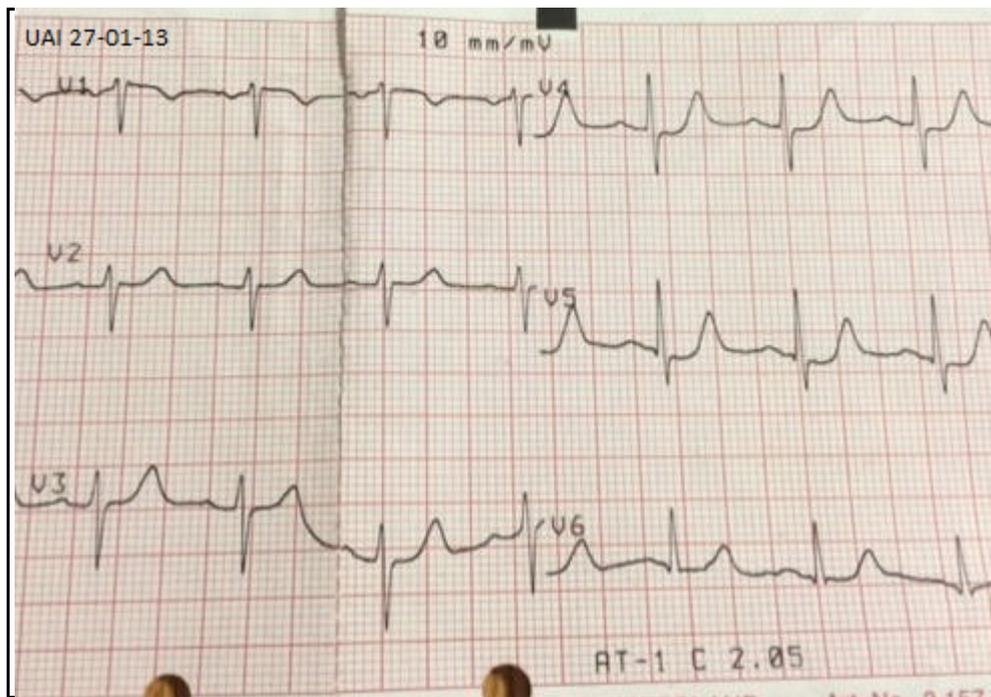
Se interpreta como angina vasoespástica y como factor descompensante a la enfermedad endocrina no controlada (hipertiroidismo inducido o "iatrogénico"); decidiéndose en conjunto con el servicio de clínica médica la reducción a la mitad de dosis de levotiroxina y el retiro de medicación antimigrañosa (sumatriptán) con posterior alta sanatorial e instauración de la siguiente medicación: levotiroxina 125 μ g día, diltiazem acción prolongada 180 mg día 8:00 hrs, mononitrato de isosorbide 20 mg 8:00 y 16:00 hrs, aspirina 100 mg con el almuerzo, Atorvastatina 40 mg con la cena y Clonazepam 0,5 mg por la noche

Paciente reingresa a UCO del Hospital UAI 23 días después del alta sanatorial (27/01/13) por ágor en Clase Funcional IV 10/10 que la despierta durante la madrugada; cediendo con mononitrato de isosorbide y parche de nitroglicerina. tensión arterial 130/70 mmhg FC 100 por minuto al ingreso. Se realiza ECG de ingreso (grafico 9) exámenes de laboratorio que muestran una troponina ultrasensible positiva de 4,74 ng/ml y tres juegos de enzimas cardíaca negativas al ingreso CPK 81/89/92, LDH 395/390/400

Grafico 9: ECG ingreso intradolor

Ritmo sinusal FC 100x, PR 0,16 mseg, eje 20+, QT 0,36 mseg, ST rectificado en DI y AVL e infradesnivel horizontal de V4 a V6 de 1.0 mm.





Se Programa a paciente durante la internación para nueva cinecoronariografía previa a realización de IVUS; demostrando espasmo coronario en arteria descendente anterior y circunfleja asociado a ángor luego de las primeras inyecciones coronarias; que responden a la administración de nitroglicerina Intracoronario, no evidenciándose obstrucciones significativas severas a destacar durante el IVUS.

➤ **Ecografía Intravascular Coronaria (IVUS) - grafico 11:**

Arteria evaluada: Tronco de la coronaria Izquierda y Descendente Anterior.

Sitio de Estenosis:

- Diámetro luminal: 6,4 mm
- Diámetro luminal máximo 8.3 mm
- Índice de excentricidad luminal:0,5
- Área del vaso (membrana elástica externa): 8.0 mm³
- Área luminal de referencia: 8,0 mm³

Características de la placa:

- Grosor de ateroma máximo: 1,0 mm
- Grosor del ateroma mínimo: 0,4 mm
- Índice de excentricidad de la placa : 0,5
- Carga de la placa 20%
- Características ecogénicas de la placa: dura

Conclusión: estenosis leve de tronco de la coronaria izquierda, espasmo coronario simultáneo en arteria descendente anterior y árcunfleja asociado a ángor en sala de hemodinamia

Gráfico 10: Se observa a la izquierda espasmo simultáneo de arteria circunfleja y descendente anterior; imagen a la derecha post administración de NTG intracoronaria (Proyección oblicua caudal derecha).

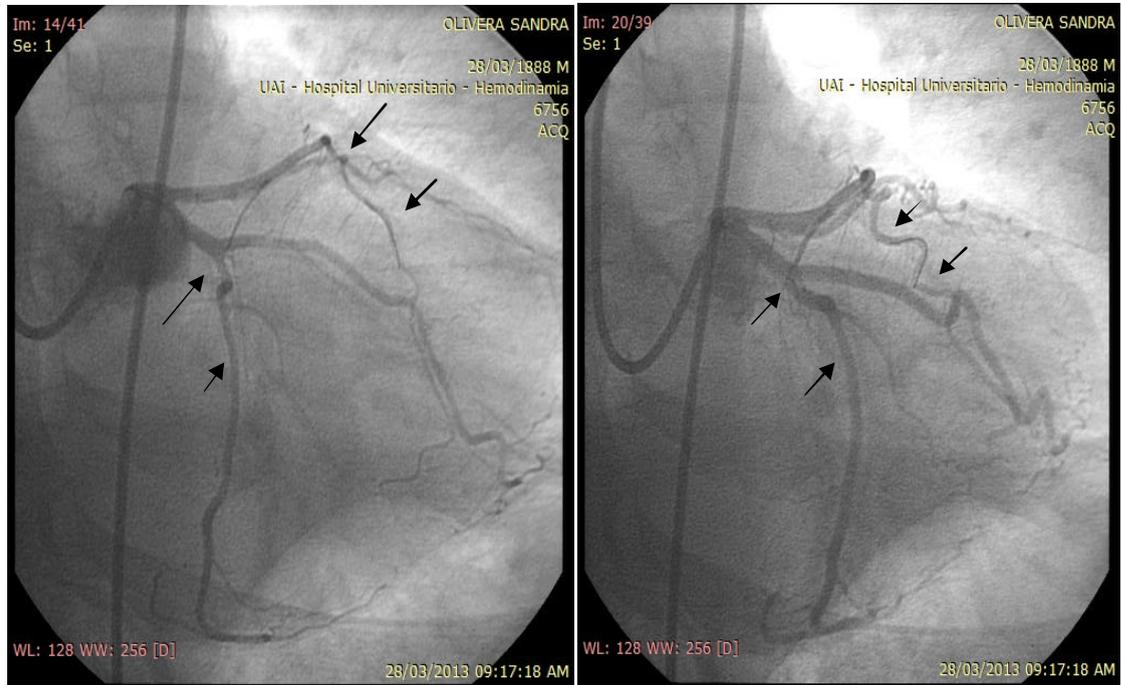
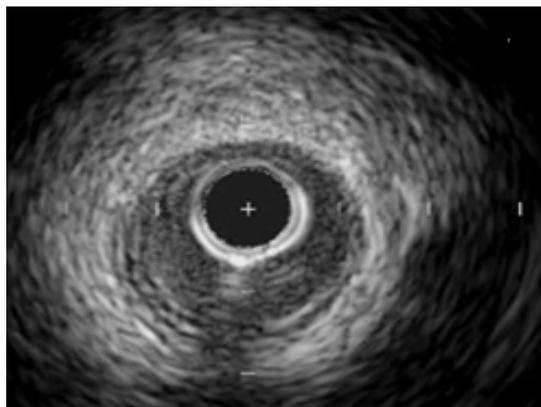


Gráfico 11: IVUS



Se realiza ajuste de medicación dando el alta médica con levotiroxina 125 ucg día, diltiazem acción prolongada 180 mg día 8:00 hrs, mononitrato de isosorbide 20 mg 8:00 y 16:00 hrs, aspirina 100 mg con el almuerzo, atorvastatina 40 mg con la cena, clonazepam 0,5 mg por la noche, alfa Metildopa 250 mg cada 12 horas y amlodipina 10 mg cada 12 horas.

Posteriormente reingresa a unidad coronaria del hospital UAI el 18/02/13: por dolor precordial 9/10 de 30 minutos de duración; en contexto de abandono de medicación ansiolítica y calcio antagonistas (refiere estar deprimida). No se evidencia cambios electrocardiográficos agudos, juegos enzimáticos negativos y control de doble producto (TA 130/85 mmhg y FC 70x), decidiéndose realizar ecostress reposo esfuerzo el cual da negativo para isquemia miocárdica.

Ecocardiograma 2D basal: Ventrículo izquierdo de diámetros y grosores parietales conservados, sin trastornos segmentarios de la Motilidad Parietal

Ecocardiograma 2D Post Esfuerzo Inmediato: se realizan maniobras de hiperventilación, sin objetivarse cambios en la motilidad parietal ni cambios Electrocardiográficos

Ecostress: Prueba suficiente detenida al 87% de la Frecuencia Cardíaca Máxima para la edad por fatiga muscular, completo 300 Kgm (4,28 METS). No presento ágor, ni cambios electrocardiográficos ni arritmias

Se da alta sanatorial con reinicio de medicación que había discontinuado, adicionando ácido ascórbico 1 comprimido 750 mg día, aminotriptilina 25 mg día, nevilolol 5 mg cada 12 horas y rosuvastatina 10 mg día

Reingresando 1 mes después (20/03/13) por ágor durante la madrugada, TA 160/90 mmhg, FC 90 x, no evidenciándose cambios ECG agudos y con 3 juegos enzimáticos negativos CPK 127/113/75, decidiéndose el alta médica.

Paciente cumple medicación prescrita y permanece asintomática sin internaciones por 2 años. En control por consultorio de Endocrinología y Cardiología con último dosaje de TSH 0,4 (Valor Normal 0,4. 4,0uUI/ml) y T4 9,90 (Valor Normal 4,50 -10 uUI/ml), continuando dosis de Levotiroxina 150 mcg día. Exámenes inmunológicos negativos y holter ambulatorio del año 2015 : Ritmo sinusal permanente, FC promedio 77 latidos por minuto (l/x), FC mínima 46l/x, FC máxima 119 l/x, sin pausas significativas, sin arritmias y ecocardiograma ambulatorio de control del 16/04/2015 que no evidencia trastornos de la motilidad parietal.

Dimensión	valor	Dimensión	valor
DDVI	51 cmts	AI	36cmt
DSVI	29 cmts	Raíz aorta	33 cmts
SIV	11 cmts	Fracción acortamiento	43%
PP	10 cmts	Masa VI	200 g
Fracción de acortamiento	43.13%		

Mediciones y Cálculos por Doppler:

Valvula mitral:

-Onda E 0,78 m/seg

-Onda A 1.19 m/seg

-Valvula aortica: Velocidad Pico 1.14 m/seg

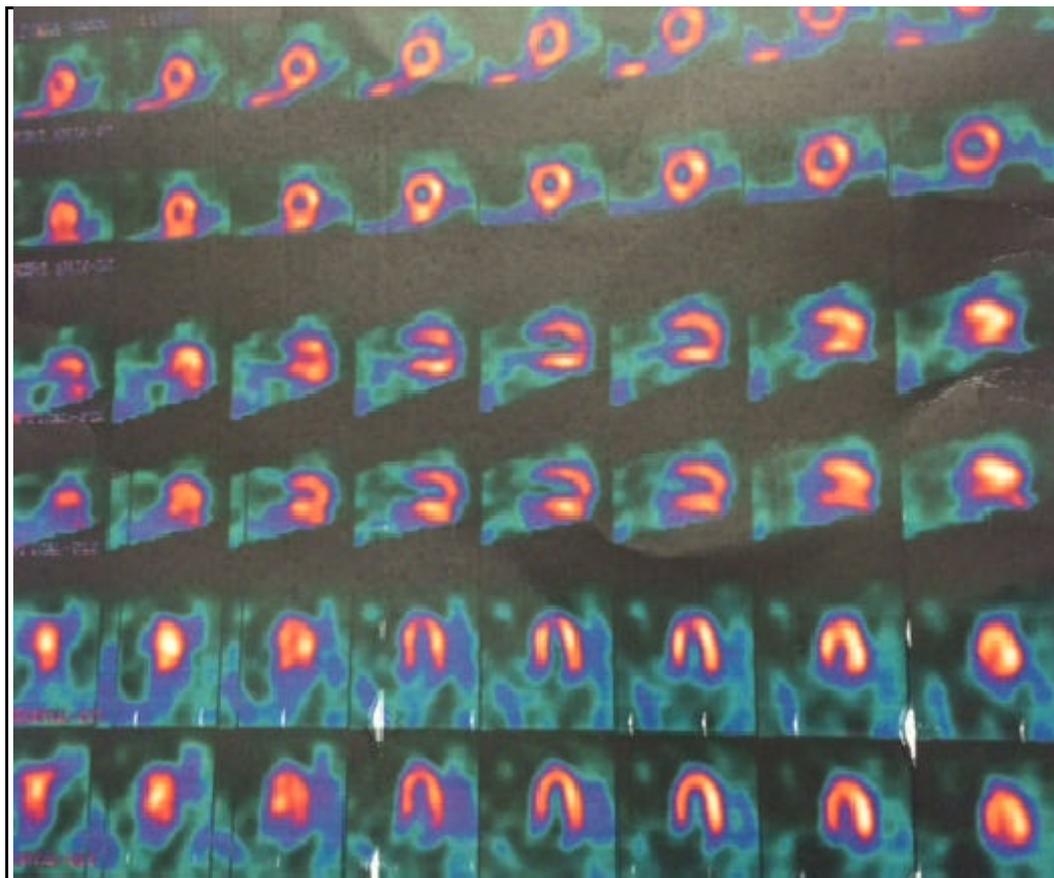
-Valvula Tricúspide: 0,71 m/seg

-Valvula Pulmonar 0,92 m/seg

Bidimensional y Modo M: sin alteración de la Motilidad global y segmentaria, Función sistólica del ventrículo izquierdo (VI) y ventrículo derecho (VD) conservada, válvula mitral, tricuspídea y pulmonar, sin alteraciones orgánicas. Fibrosis aortica leve con apertura conservada. Sin derrame Pericardico. Patrón de relajación prolongada, velocidades y gradientes en rangos normales

Paciente se interna en agosto del 2015 en otra institución por ángor 10/10, durante la madrugada que cede parcialmente en intensidad con nitratos orales, requiriendo nitroglicerina endovenosa cediendo el dolor; TA: 120/70 FC 55x sin signos de congestión, examen físico sin particularidades, sin cambios electrocardiográficos con troponina ultrasensible positiva de 8 ng/ml, decidiéndose en junta médica realización **de prueba de perfusión miocárdica (cámara gama)** en reposo y frio SPECT que evidencia en test de frio moderada isquemia a nivel apical; sin síntomas ni cambios del segmento ST durante dicho estudio.

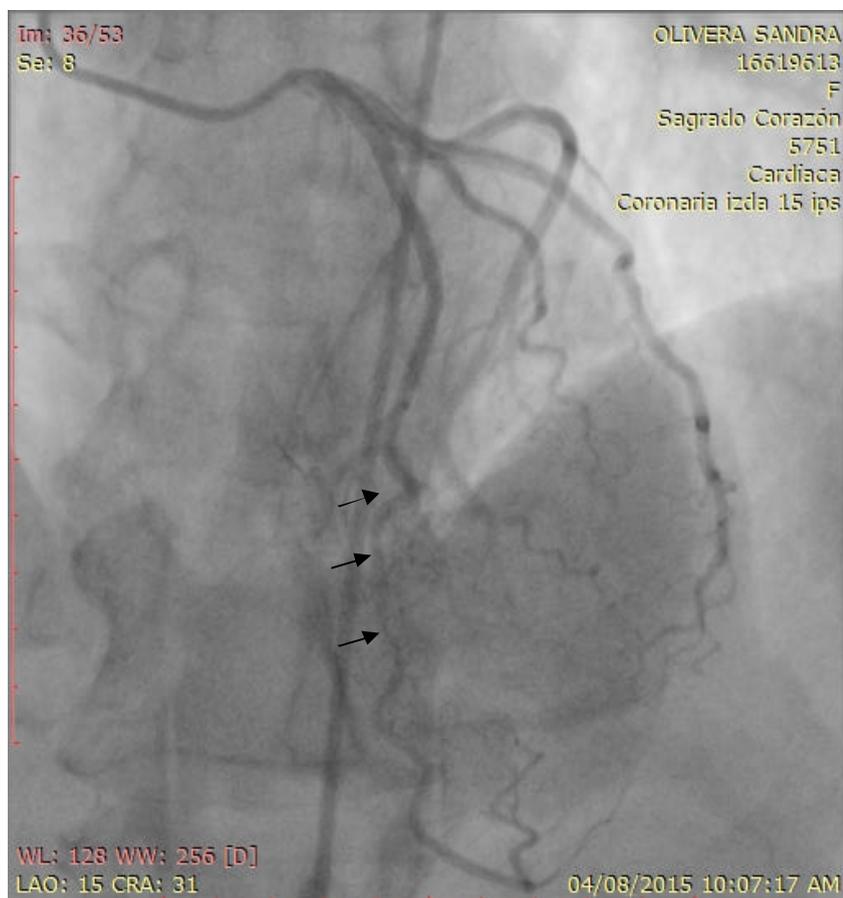
Gráfico 12: cámara gama:



- **Ergometría de la cámara gama:** test de frío, FC máxima 158 lpm, TA máxima 160/120 mmhg, Prueba Insuficiente alcanzo el 70% de la FC Máxima para la edad, culmino la 2da etapa, METS 4,28, sin cambios en ST, extrasístoles supra ventriculares (ESV) escasas.

Posteriormente con los resultados mencionados en la prueba funcional, se decide realizar CCG durante la internación, que evidencia vasoespamo severo de arteria descendente anterior asociado a ángor , que cede con NTG intracoronario y realizan ajuste de medicación previo al alta nevigolol 5 mg cada 12 horas, trimetazidina 35 mg cada 12 hrs, Diltiazem 180 mg cada 12 horas, mononitrato de isosorbide 60 mg cada 12 hrs, aspirina 100 mg día, rosuvastatina 10 mg día, ácido ascórbico 1 comprimido 750 mg día, levotiroxina 150 mcg día, clonazepam 0,5 mg día

Gráfico 13: Espasmo de descendente anterior (proyección oblicua craneal izquierda)



Asintomática durante 1 año; en tratamiento óptimo y en cumplimiento de este, ingresa a UCO UAI 2/8/ 2016 por presentar ángor 8/10 después de haberse realizado ambulatoriamente un ecostress reposo esfuerzo. Ingresando con ángor que cede con NTG endovenosa, juegos enzimáticos negativos CPK 55 Mb 8, LDH 354, sin cambios agudos en el ECG.

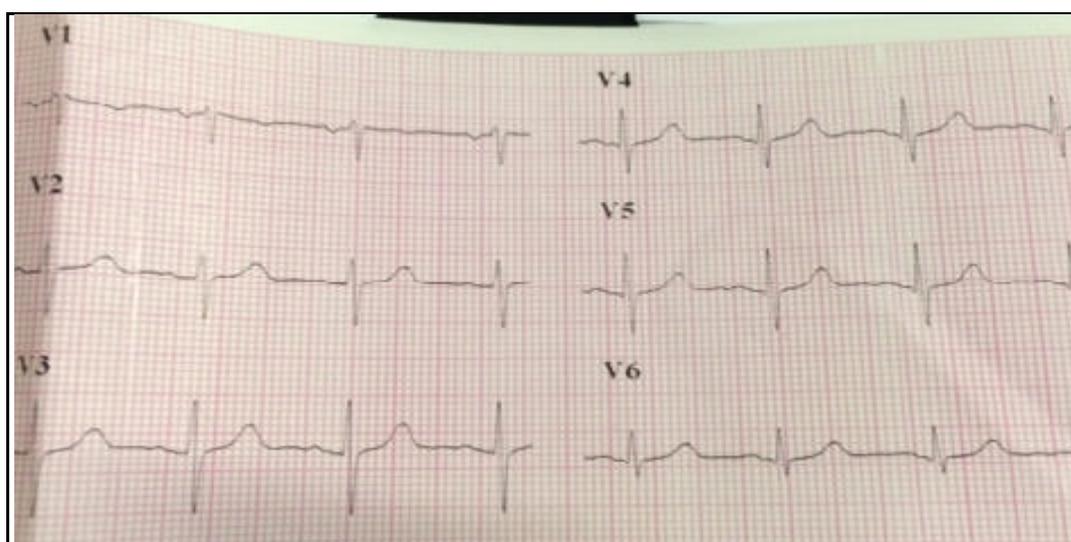
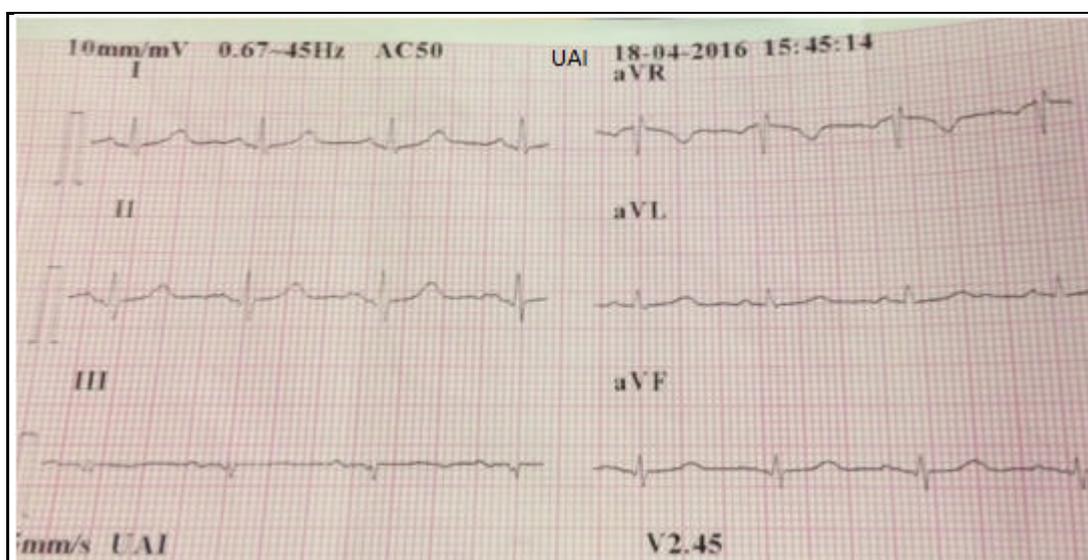
Ecocardiograma en Reposo: Diámetros del VI conservados. Leve Hipertrofia Septal. Hipocinesia Inferolateral basal, resto de los segmentos con motilidad parietal conservada. Fey 58%

ECG basal: Ritmo sinusal, alteraciones inespecíficas de la repolarización ventricular de DII, DII y AVF y de V4 a V6 que se acentúan con el máximo esfuerzo.

Ecocardiograma Post Esfuerzo: Acinesia Inferolateral, basal y media, resto de los segmentos con aumento normal de la MP, Fey 66%, refiere ángor de baja intensidad al 6to minuto de la recuperación.

Conclusiones: test de Eco stress insuficiente, secuela inferolateral basal con isquemia perinecrosis; sin evidencia de nuevas disinergias parietales en otros territorios hasta el doble producto alcanzado 69% FC máxima para la edad, 3era etapa 4.8 METS

Gráfico 14: ECG de ingreso intradolor al hospital universitario Uai: RS FC 80x, PR 0,16 mseg, QRS 0,08 mseg, eje 0 grados, sin cambios segmento ST.



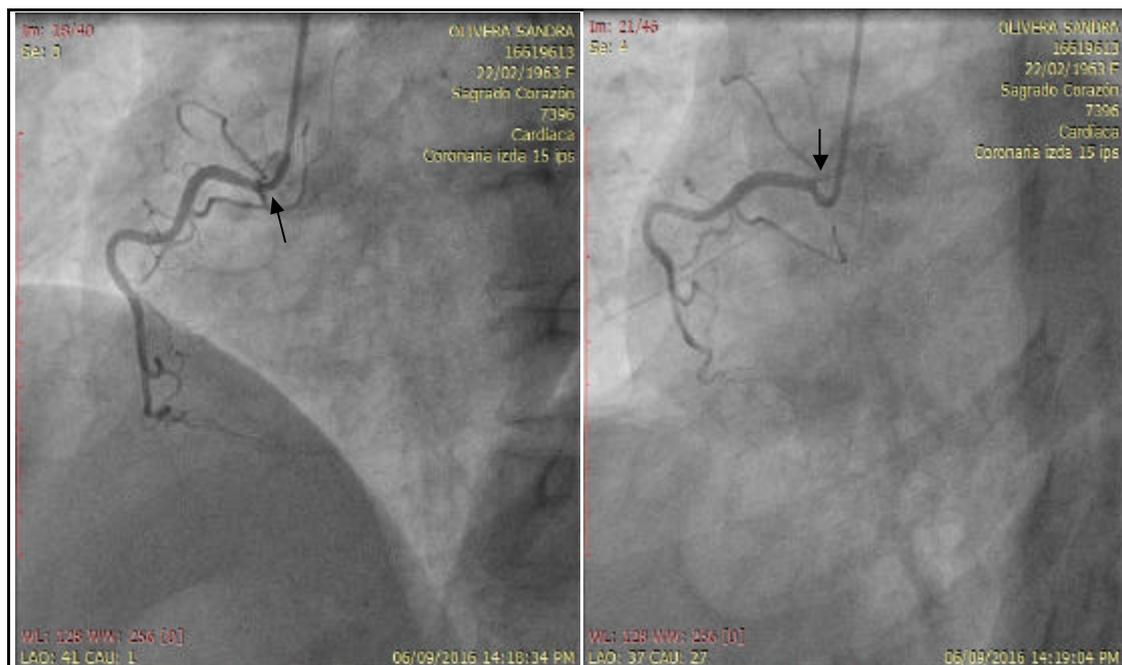
Se da alta médica y es evaluada ambulatoriamente por su médico de cabecera, quien indica cinecoronariografía programada por los cambios realizados en la cara inferolateral durante el ecostress.

CCG 06/09/2016:

Arteria Coronaria Izquierda:

- **Ostium y tronco:** sin lesiones angiográficas.
- **Arteria Descendente Anterior:** es de gran tamaño que llega a la punta del VI, brinda dos ramos diagonales y numerosas septales. No presenta lesiones significativas. Buen lecho distal.
- **Arteria Circunfleja:** Arteria de gran tamaño, la circulación es de tipo izquierda dominante, brinda un ramo latero ventricular y auriculoventricular. Presenta irregularidades parciales leves. Buen lecho distal
- **Arteria Coronaria Derecha:** de mediano tamaño, se observa espasmo ostial asociado a ángor que revierte parcialmente con la administración de NTG, no presenta lesiones angiográficas.

Imagen 15: a la izquierda; espasmo ostial de coronaria derecha; a la derecha: post administración de NTG intracoronario (proyección oblicua anterior izquierda)



Paciente realiza taquicardia ventricular sostenida con descompensación hemodinámica después de realización del cateterismo cardiaco, requiriendo cardioversión eléctrica 360 joules que revierte a ritmo sinusal interconsultando al servicio de electrofisiología quienes indican holter de control cada 3 meses e inicio de amiodarona 200 mg día. Actualmente paciente bajo tratamiento psiquiátrico, por cuadro de depresión severa e intento de suicidio.

En conclusión se describe evolución de paciente con diagnóstico definitivo de angina vasoespástica que pese a la corrección de factores predisponentes de dicha enfermedad y al cumplimiento óptimo de medicación, persiste sintomática para ágor considerándose refractaria al tratamiento.

12. DISCUSIÓN

La angina vasoespástica es un aumento temporal del tono vascular coronario que causa una reducción marcada, pero transitoria del diámetro luminal. Es más frecuente en pacientes de aproximadamente 50 años de edad disminuyendo a medida que avanza la edad, las mujeres fumadoras sufren más frecuentemente espasmos de las arterias coronarias, la HTA, hipercolesterolemia, migraña y el uso de fármacos como la ergotamina y sumatriptán estarían asociados a vasoespasmo coronario importante^{1,46,58}; Hung⁴⁶ describió que los fumadores activos constituían entre el 45-75% de los pacientes con espasmo coronario mientras que el 25-55% de los pacientes no fumaban o eran ex tabaquistas; correlacionaría con lo descrito en el caso clínico donde se presenta a una paciente femenina de 53 años; fumadora de 40 pack por año, HTA en tratamiento, dislipidémica (LDL 170 mg/dl) y con antecedente de migraña en tratamiento con sumatriptán indicado por neurología. Shimizu⁷⁴ realizó un estudio donde se evaluaron los efectos de la infusión intracoronaria de concentraciones graduadas de sumatriptan (receptor de la serotonina) en las arterias coronarias en 9 pacientes, incluyendo 5 anginas vasoespásticas documentadas y 4 participantes con dolor torácico atípico en el grupo de control; el sumatriptán provocó espasmo coronario causando contracciones significativas (reducción del porcentaje % de diámetro de la línea de base luminal en el grupo de pacientes con diagnóstico de angina vasoespástica). Otro rol importante y desencadenante del vasoespasmo son los trastornos endocrino metabólicos; recordando que nuestra paciente presentaba enfermedad de Hashimoto en tratamiento con levotiroxina 250 ucg día y sin control médico durante 6 años de iniciado el tratamiento; con dosaje de hormonas tiroideas que mostraban un perfil de hipertiroidismo inducido o iatrogénico (TSH 0,11 mU/l, T4: 12 ug/dl) que en algún momento se pensó que sería el factor descompensante de sus múltiples internaciones. R A Chudleigh⁷⁵ describió dos casos clínicos de pacientes con IAM causado por espasmo coronario en asociación con tirotoxicosis, describiendo el caso clínico de una paciente que realizó importante vasoespasmo del tronco de la coronaria izquierda con elevación enzimática y con supresión total de la hormona tiroidea

TSH menor 0,02 mu/l; que tras la corrección a parámetros eutiroideos con tionamidas, se produjo la resolución del ángor y la normalización de las apariencias angiográficas y ecocardiográficas.

El diagnóstico se realizó de acuerdo a lo que se describe en las guías y lo recomendado por el grupo de trastornos vasomotores ^{1,12}; nuestra paciente presentó ángor durante la mañana en todas sus internaciones, asociado a cambios ECG que demostraban infradesnivel mayor 0,1 mv en más de dos derivaciones contiguas; asimismo presentó durante la realización de CCG importante vasoespasmo espontáneo; cumpliendo 3 criterios para el diagnóstico de angina vasoespástica. El hallazgo electrocardiográfico clásico en estos pacientes es la elevación del segmento ST durante el episodio isquémico; sin embargo el caso clínico presentado mostró depresión del segmento ST durante los episodios anginosos; podría ser atribuida a isquemia subendocárdica causada por la oclusión incompleta de una arteria coronaria epicárdica y por el aumento transitorio del flujo coronario sustentado por la circulación colateral ⁷⁶. De acuerdo con Tada et ⁶² esta circulación colateral contribuye con el flujo coronario a través de vasos preexistentes en dirección a las regiones isquémicas durante el vasoespasmo coronario, lo que evitaría la isquemia transmural. La desviación en el segmento ST puede depender no sólo de la gravedad y localización del espasmo, sino también de la extensión del desarrollo colateral. Yasue et ⁷⁷ relató que en la angina vasoespástica, la existencia de circulación colateral estaba asociada más frecuentemente con la depresión que con la elevación del segmento ST ⁷⁷.

Nuestra paciente presentó espasmo coronario durante la realización de múltiples cinecoronariografías realizadas en diferentes instituciones; que mostraron vasoespasmo espontáneo de diferente territorio coronario (1era CCG: tronco de la coronaria izquierda, 2da CCG: descendente anterior y circunfleja, 3era CCG. DA y 4ta CCG: coronaria derecha) y espasmo simultáneo de dos territorios del árbol coronario; en el caso presentado fue la arteria descendente anterior y circunfleja asociado a ángor durante el procedimiento; teniendo que ser revertido con NTG intracoronario. En la literatura se describe tres diferentes patrones de espasmo multivaso: 1) el espasmo coronario de localización diferente en diferentes ocasiones (espasmo

migratorio); 2) el espasmo que afecta secuencialmente a dos sitios diferentes (espasmo secuencial); y 3) los espasmos simultáneos en más de un sitio. ³ Onaka³ describió que el espasmo puede ocurrir en más de un sitio en una sola arteria o simultáneamente en múltiples arterias en diferentes ocasiones. Posteriormente, varios estudios han demostrado que la incidencia del espasmo multivaso oscila entre el 25% y el 76%; Okumura ⁷⁷ encontró que la incidencia de espasmo multivaso fue sorprendentemente alta (76%) después de la inyección intracoronaria de acetilcolina; Malcolm⁷⁸ describió tres casos angiográficos separados de espasmo espontáneo y difuso de tres vasos coronarios en pacientes con ángor severo y tabaquismo pesado; con diferentes patrones de cambios ECG ; lo que sugiere que esta entidad puede ser más común de lo que se sospechaba normalmente. Asimismo Fujii ⁷⁹ utilizó la ecocardiografía bidimensional para examinar el movimiento y el engrosamiento de la pared durante los ataques inducidos por la hiperventilación informando que la incidencia de espasmo multivaso fue del 30%;discrepando con lo encontrado en nuestra paciente que no mostró alteración de la motilidad parietal durante dicho estudio ; probablemente porque no fueron realizados intradolor y asimismo porque ya se encontraba medicada bajo tratamiento con nitratos y calcio antagonistas; sin embargo en una de sus internaciones se realizó una cámara gama con test de frio e hiperventilación encontrándose como hallazgo importante isquemia apical.

El espasmo de la arteria coronaria se considera la característica más importante de la angina vasoespástica y su presentación espontánea durante la angiografía coronaria ha sido documentada en casos individuales. Sin embargo, el espasmo multivaso espontáneo es menos común y su demostración angiográfica ha sido más rara aún. En realidad la baja incidencia de espasmo coronario espontáneo durante la angiografía coronaria puede explicarse en parte a varios factores, en sí el espasmo potencial puede estar enmascarado en algunos pacientes por la administración de nitroglicerina o por el efecto vasodilatador del medio de contraste administrado después de un ventriculograma. La menor prevalencia de espasmo contribuiría aún más a su rareza angiográfica ⁷⁸.

La utilización de IVUS es un herramienta útil en pacientes con vasoespasmo coronario sobre todo en aquellos con placas ateroscleróticas de grado leve a moderado en el sitio del espasmo, nuestra paciente tenía lesión leve del 10% a nivel del TCI donde realizó importante espasmo. En un estudio que realizó Hong⁶⁷ a 36 pacientes diagnosticados de espasmo coronario por cinecoronariografía y cambios en el ECG se les realizó IVUS y comparó el segmento coronario donde se produjo el vasoespasmo con los segmentos proximal y distal; encontrando en los segmentos de espasmo lesiones ateroscleróticas con mayor contenido lipídico en comparación con los segmentos donde no se produjo el vasoespasmo; concluyendo que los segmentos en donde se produjo vasoespasmo mostraban características de aterosclerosis temprana a tener en cuenta^{67, 1}.

Se cree que las arritmias son más frecuentes durante el espasmo secuencial y simultáneo asociándose a disociación electromecánica y taquicardia ventricular²⁷; pudiendo llevar a shock cardiogénico dependiendo de la duración de la isquemia; el caso clínico descrito presentaba holters de 24 hrs de control ambulatorio y durante la internación sin evidencia de arritmias ni cambios del segmento ST; sin embargo durante la última internación y realización de CCG presentó importante espasmo ostial de la arteria coronaria derecha que la llevó a presentar taquicardia ventricular sostenida que requirió cardioversión eléctrica con 360 joules. La asociación de espasmo coronario de Japón publicó un score de riesgo de eventos adversos mayores a 5 años desde el inicio del diagnóstico en pacientes con angina vasoespástica; realizándose dicho score a nuestra paciente presentando un puntaje de 6 (riesgo alto) de MACE^{2,4} a tener en cuenta y a realizarse de manera protocolizada en todos los pacientes con angina vasoespástica. Igarashi⁶ analizó veinticinco sobrevivientes de un paro cardíaco repentino y se clasificaron en dos grupos de acuerdo a la presencia o ausencia de enfermedad cardíaca subyacente.; realizando como posterior diagnóstico la prueba de ergonovina y estudio electrofisiológico teniendo como resultado que quince de los pacientes tenían enfermedad cardíaca subyacente, mientras que 10 no lo presentaban; observando en este grupo el espasmo coronario espontáneo en 4 pacientes durante el periodo de observación.

La angina vasoespástica refractaria se define aquella que no responde a dos vasodilatadores coronarios a dosis convencionales; normalmente antagonistas del calcio y nitratos durante un episodio agudo e intratable de espasmo de las arterias coronarias, tal cual como se describe en el caso clínico donde la paciente se encuentra medicada con diltiazem 180 mg cada 12 horas, mononitrato de isosorbide 60 mg cada 12 hrs y rescate con nitratos durante episodios de ángor; a pesar de dicha medicación asociada con vitamina C, magnesio, nebivolol, rosuvastatina, amlodipina y aspirina 100 mg día; la paciente persistía con sintomatología acudiendo a guardia médica en forma continua. Ya se han descrito varios estudios del uso de calcio antagonistas; Harris ⁶⁸ describió que diltiazem disminuye significativamente los días libres de angina de pecho, en la frecuencia de eventos de angina, y en la reducción del consumo de nitroglicerina cuando se utilizaron dosis de más de 240 mg al día ⁶⁸.

Existen datos limitados sobre el uso de la aspirina (AAS) en la angina vasoespástica sin enfermedad arterial coronaria obstructiva concomitante; en general el uso de aspirina a dosis altas se debe evitar en pacientes con angina vasoespástica, ya que puede provocar exacerbaciones sin embargo las dosis bajas parece ser seguro y puede ser eficaz en la prevención de los ataques agudos Kim, describió 424 pacientes que fueron estudiados con un período de seguimiento de 1 año; observándose vasoespasmo difuso con mayor frecuencia en el grupo no aspirina (29% vs 44). Sin embargo aún existe discrepancia en algunos estudios acerca de su uso y la dosis real a utilizar tal como describe Park que estudió también el uso de aspirina a dosis baja (<100 mg) y su efecto en la angina de pecho vasoespástica mediante el uso de pruebas de provocación con acetilcolina intracoronaria, en este estudio 2789 pacientes fueron divididos en 2 grupos: los que tomaban AAS en dosis baja (n = 221) y los que no estaban en tratamiento con AAS (n = 2568); el uso de dosis bajas de AAS se asoció con una mayor incidencia de síntomas isquémicos y vasoespasmo coronario (odds ratio ajustada 1,6; intervalo de confianza del 95%, 1,0-2,3.

⁶⁸, ⁷¹, ⁷¹.

La dislipidemia altera los elementos protectores subyacentes del endotelio coronario nativo, induciendo la hiperactividad de las células del músculo liso vascular y contribuyendo a las ocurrencias de vasoespasmo por lo tanto en estos pacientes se debe corregir los niveles de colesterol y LDL con la utilización de estatinas ya que mejoran sustancialmente la función endotelial, antiinflamatoria e inhiben los efectos del estrés oxidativo, aparte del efecto directo en la placa lipídica, las cohortes prospectivas han confirmado que la estatina adicional a la terapia convencional reduce significativamente el número de pacientes con espasmo coronario en comparación con el tratamiento con solo calcio antagonistas. El beneficio de la fluvastatina 30 mg diarios se evaluó en un ensayo abierto , aleatorizado en 64 pacientes con posible diagnóstico de angina vasoespástica en los que no hubo estenosis coronarias fijas significativas en la CCG y en los que se indujo espasmo coronario por inyección intracoronaria de acetilcolina; después de seis meses, los pacientes se encontraban recibiendo paralelamente calcio antagonistas encontrándose que el porcentaje de pacientes con espasmo coronario inducido por acetilcolina fue significativamente menor en el grupo que recibió fluvastatina en comparación con los que no lo hicieron (48 versus 79%)⁶⁵

Como se puede observar el vasoespasmo coronario es una enfermedad que generalmente no se considera como primer diagnóstico; realmente no se conoce con precisión la base fisiopatológica y tiene aun limitaciones en el tratamiento en aquellas consideradas refractarias.

13.CONCLUSIONES:

- Los trastornos funcionales de la circulación coronaria son pasados por alto fácilmente si no se consideran en la evaluación diagnóstica de pacientes con ángor al ingreso a unidad coronaria.
- La angina vasoespástica es uno de los trastornos vasomotores coronarios más fácilmente definidos debido a que los vasos patológicos pueden ser visualizados y existen terapias que podrían llegar a ser eficaces en algunos pacientes. A pesar de esto, el diagnóstico es a menudo una consideración latente, por lo que los pacientes están innecesariamente expuestos a eventos cardíacos adversos graves.
- Los pacientes con espasmo multivaso de arterias coronarias a menudo tienen arritmias letales y la indicación de un cardiodesfibrilador implantable ha permitido que algunos puedan sobrevivir a arritmias tales como taquicardia o fibrilación ventricular; sin embargo su utilización es aún controvertida y no existen muchos estudios al respecto.
- La mayoría de los estudios han sido realizados en países asiáticos debido a la alta prevalencia mencionada previamente; considerándose una limitación en dicho trabajo ya que no nos permite saber con precisión la casuística en sudamérica y en raza caucásica.
- El espasmo coronario focal está relacionado muchas veces con la aterosclerosis epicárdica y en presencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva, puede ser útil tratar la lesión para prevenir un espasmo adicional; por ende las investigaciones en pacientes con dolor torácico inexplicado no sólo deben integrar durante la cinecoronariografía la reserva de flujo fraccional y el IVUS, sino que también deben incorporarse la evaluación de los trastornos

vasomotores funcionales utilizando por ejemplo; pruebas de provocación intracoronaria para la detección de espasmo coronario.

- El tratamiento debe estar basado en principio, en la modificación de los factores de riesgo cardiovascular, sobre todo en el abandono tabáquico y el estricto control lipídico, ya que se ha demostrado que el incremento plasmático en los niveles de triglicéridos, colesterol LDL y homocisteína se relacionan con una mayor alteración del endotelio de las arterias coronarias, acelerando las lesiones arterioscleróticas y contribuyendo al desarrollo de eventos cardíacos, particularmente en pacientes sin alteraciones coronarias significativas
- Desde el punto de vista terapéutico, los calcio antagonistas son extremadamente eficaces para el espasmo epicárdico, pero se dice que son de eficacia limitada en pacientes con angina microvascular asociada. Los médicos deben ser conscientes de la posibilidad de que el espasmo microvascular coronario también puede contribuir a los síntomas torácicos en aquellos que reciben un diagnóstico de angina vasoespástica y así poder tener un manejo adecuado en ellos.
- El espasmo multivaso es considerada la variable predictora más importante de eventos cardíacos graves, sin embargo la precisión parece estar limitada debido a la baja prevalencia de esta característica. Sin embargo cuando esta ocurre se asocia con un aumento significativo de riesgo de complicaciones clínicas y por lo tanto se debe prestar particular atención.
- Después de más de 60 años desde la descripción de la angina variante los conocimientos de los mecanismos y desencadenantes del vasoespasmo coronario en el entorno clínico sigue siendo limitado. Estudios experimentales y clínicos señalan que el espasmo coronario requiere la presencia de hiperreactividad de las células del

musculo liso vascular a estímulos constrictores; siendo inespecífica, y parece estar relacionada con 1 o más de las vías intracelulares que regulan el tono vascular.

- El conocimiento de los mecanismos responsables de la hiperreactividad de las células del musculo liso vascular y del vasoespasmo coronario puede constituir la base para desarrollar valiosas opciones terapéuticas en pacientes que presentan una respuesta clínica pobre a la terapia vasodilatadora inespecífica.
- No existe información precisa a cerca del tratamiento en pacientes refractarios a la medicación vasodilatadora y sería un tema de debate a considerar si estos pacientes serian candidatos a transplante cardiaco.
- Se debe tener en cuenta otras medidas terapéuticas descritas como la utilización de los inhibidores de la Rho Kinasa , magnesio, vitamina C, y lo último que se está estudiando pero aún con muy poca evidencia en pacientes con vasoespasmo severo refractario al tratamiento antianginoso es la terapia con corticosteroides; la asociación del componente alérgico con lleva a la hiperreactividad vascular coronaria debido a la inflamación local de la pared vascular pudiendo ser responsable del espasmo de la arteria coronaria en estos pacientes

BIBLIOGRAFÍA:

1. Group JJW, Yasue H, Omote S, et al. Guidelines for Diagnosis and Treatment of Patients With Vasospastic Angina (Coronary Spastic Angina) (JCS 2013). *Circ J.* 2014;78(11):2779-2801. doi:10.1253/circj.CJ-66-0098.
2. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. The Who, What, Why, When, How and Where of Vasospastic Angina. *Circ J.* 2016;80(2):289-298. doi:10.1253/circj.CJ-15-1202.
3. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al. Clinical observation of spontaneous anginal attacks and multivessel spasm in variant angina pectoris with normal coronary arteries: Evaluation by 24-hour 12-lead electrocardiography with computer analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27(1):38-44. doi:10.1016/0735-1097(95)00423-8.
4. Onaka H, Hirota Y, Shimada S, et al. Prognostic significance of the pattern of multivessel spasm in patients with variant angina. *Jpn Circ J.* 1999;63(7):509-513. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10462015>. Accessed November 27, 2016.
5. Fox K, Alonso García MÁ, Ardissino D, et al. Guía sobre el manejo de la angina estable. Versión resumida. *Rev Española Cardiol.* 2006;59(9):919-970. doi:10.1157/13092800.
6. Igarashi Y, Tamura Y, Suzuki K, et al. Coronary artery spasm is a major cause of sudden cardiac arrest in survivors without underlying heart disease. *Coron Artery Dis.* 1993;4(2):177-185. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8269209>.
7. Da Costa A, Isaaz K, Faure E, Mourot S, Cerisier A, Lamaud M. Clinical characteristics, aetiological factors and long-term prognosis of myocardial infarction with an absolutely normal coronary angiogram; a 3-year follow-up study of 91 patients. *Eur Heart J.* 2001;22(16).
8. Igarashi Y, Tamura Y, Tanabe Y, Fujita T, Yamazoe M, Shibata A. Angina-linked syncope and lack of calcium antagonist therapy predict cardiac arrest before definitive diagnosis of vasospastic angina. *Coron Artery Dis.* 1994;5(11):881-887. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7719520>.

9. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, et al. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol.* 2007;118(1):41-47. doi:10.1016/j.ijcard.2006.06.016.
10. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. I. A variant form of angina pectoris; preliminary report. *Am J Med.* 1959;27:375-388. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14434946>.
11. Silverman ME. William Heberden and Some Account of a Disorder of the Breast. *Clin Cardiol.* 1987;10(3):211-213. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3549087>.
12. Beltrame JF, Crea F, Kaski JC, et al. International standardization of diagnostic criteria for vasospastic angina. *Eur Heart J.* August 2015;ehv351. doi:10.1093/eurheartj/ehv351.
13. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation.* 1986;74(6).
14. JCS Joint Working Group. Guidelines for diagnosis and treatment of patients with vasospastic angina (coronary spastic angina) (JCS 2008): digest version. *Circ J.* 2010;74(8):1745-1762. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20671373>.
15. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34(38):2949-3003. doi:10.1093/eurheartj/eht296.
16. Sueda S, Ochi N, Kawada H, et al. Frequency of provoked coronary vasospasm in patients undergoing coronary arteriography with spasm provocation test of acetylcholine. *Am J Cardiol.* 1999;83(8):1186-1190. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10215281>.
17. Kaski JC, Maseri A, Vejar M, Crea F, Hackett D, Halson P. Spontaneous coronary artery spasm in variant angina is caused by a local hyperreactivity to a generalized constrictor stimulus. *J Am Coll Cardiol.* 1989;14(6):1456-1463. doi:10.1016/0735-1097(89)90382-3.
18. Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, et al. Diffuse disorder of coronary artery vasomotility in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll*

- Cardiol.* 1996;27(1):45-52. doi:10.1016/0735-1097(95)00432-7.
19. Ong P, Aziz A, Hansen HS, et al. Structural and Functional Coronary Artery Abnormalities in Patients With Vasospastic Angina Pectoris. *Circ J.* 2015;79(7):1431-1438. doi:10.1253/circj.CJ-15-0520.
 20. Lanza GA, Careri G, Crea F. Mechanisms of Coronary Artery Spasm. *Circulation.* 2011;124(16).
 21. Shimokawa H. Cellular and molecular mechanisms of coronary artery spasm: lessons from animal models. *Jpn Circ J.* 2000;64(1):1-12. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10651199>.
 22. Uchida Y, Uchida Y, Matsuyama A, et al. Functional medial thickening and folding of the internal elastic lamina in coronary spasm. *American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology* Published 1 February 2011 Vol. 300 no. 2, H423-H430 DOI: 10.1152/ajpheart.00959.2010
 23. Gross L, Epstein EZ, Kugel MA. Histology of the Coronary Arteries and their Branches in the Human Heart. *Am J Pathol.* 1934;10(2):253-274.7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19970139>.
 24. McFadden EP, Clarke JG, Davies GJ, Kaski JC, Haider AW, Maseri A. Effect of Intracoronary Serotonin on Coronary Vessels in Patients with Stable Angina and Patients with Variant Angina. *N Engl J Med.* 1991;324(10):648-654. doi:10.1056/NEJM199103073241002.
 25. Shimokawa H, Ito A, Fukumoto Y, et al. Chronic treatment with interleukin-1 beta induces coronary intimal lesions and vasospastic responses in pigs in vivo. The role of platelet-derived growth factor. *J Clin Invest.* 1996;97(3):769-776. doi:10.1172/JCI118476.
 26. Fukumoto Y, Shimokawa H, Ito A, et al. Inflammatory cytokines cause coronary arteriosclerosis-like changes and alterations in the smooth-muscle phenotypes in pigs. *J Cardiovasc Pharmacol.* 1997;29(2):222-231. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9057072>.
 27. Kozai T, Shimokawa H, Yamawaki T, et al. Platelet activating factor causes hyperconstriction at the inflammatory coronary lesions in pigs in vivo. *Coron Artery Dis.* 1997;8(7):423-432. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9383603>.
 28. Hirano K. Current topics in the regulatory mechanism underlying the Ca²⁺ sensitization of the contractile apparatus in vascular smooth muscle. *J Pharmacol Sci.* 2007;104(2):109-115.

- <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17538233>. Accessed December 29, 2016.
29. Shimokawa H, Yasuda S. Myocardial ischemia: Current concepts and future perspectives. *J Cardiol.* 2008;52(2):67-78. doi:10.1016/j.jjcc.2008.07.016.
 30. Chutkow WA, Pu J, Wheeler MT, et al. Episodic coronary artery vasospasm and hypertension develop in the absence of Sur2 KATP channels. *J Clin Invest.* 2002;110(2):203-208. doi:10.1172/JCI15672.
 31. Romagnoli E, Lanza GA. Acute myocardial infarction with normal coronary arteries: Role of coronary artery spasm and arrhythmic complications. *Int J Cardiol.* 2007;117(1):3-5. doi:10.1016/j.ijcard.2006.10.001.
 32. Maseri A, Severi S, Marzullo P. Role of coronary arterial spasm in sudden coronary ischemic death. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;382:204-217. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7044239>.
 33. Hong Lifeng LS and LJ. Chinese Medical Journal: a peer reviewed, open access journal, published semimonthly by the Chinese Medical Association. *Chinese Medical Journal.* doi:0366-6999.20131949.
 34. Maseri A. Safety of provocative tests of coronary artery spasm and prediction of long-term outcome: need for an innovative clinical research strategy. *Eur Heart J.* 2013;34(4).
 35. Vanhoutte PM, Shimokawa H. Endothelium-derived relaxing factor and coronary vasospasm. *Circulation.* 1989;80(1):1-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2661051>.
 36. Moriyama Y, Tsunoda R, Harada M, et al. Nitric oxide-mediated vasodilatation is decreased in forearm resistance vessels in patients with coronary spastic angina. *Jpn Circ J.* 2001;65(2):81-86. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11216830>.
 37. Motoyama T, Kawano H, Kugiyama K, et al. Vitamin E administration improves impairment of endothelium-dependent vasodilation in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(6):1672-1679. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9822095>.
 38. Yasue H, Mizuno Y, Harada E, et al. Effects of a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Fluvastatin, on Coronary Spasm After Withdrawal of Calcium-Channel Blockers. *J Am Coll Cardiol.*

- 2008;51(18):1742-1748. doi:10.1016/j.jacc.2007.12.049.
39. Rodriguez-Porcel M, Lerman LO, Herrmann J, Sawamura T, Napoli C, Lerman A. Hypercholesterolemia and Hypertension Have Synergistic Deleterious Effects on Coronary Endothelial Function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003;23(5).
 40. Casas JP, Cavalleri GL, Bautista LE, Smeeth L, Humphries SE, Hingorani AD. Endothelial nitric oxide synthase gene polymorphisms and cardiovascular disease: a HuGE review. *Am J Epidemiol.* 2006;164(10):921-935. doi:10.1093/aje/kwj302.
 41. Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation.* 1974;50(3):534-539. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4415644>.
 42. Bertrand ME, Lablanche JM, Tilmant PY, Ducloux G, Warembourg H, Soots G. Complete denervation of the heart (autotransplantation) for treatment of severe, refractory coronary spasm. *Am J Cardiol.* 1981;47(6):1375-1378. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7015819>.
 43. Yasue H, Horio Y, Nakamura N, et al. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation.* 1986;74(5).
 44. El Menyar AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med.* 52(1):51-56. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16534169>.
 45. Ong P, Carro A, Athanasiadis A, et al. Acetylcholine-induced coronary spasm in patients with unobstructed coronary arteries is associated with elevated concentrations of soluble CD40 ligand and high-sensitivity C-reactive protein. *Coron Artery Dis.* 2015;26(2):126-132. doi:10.1097/MCA.000000000000181.
 46. Hung M-Y, Hsu K-H, Hung M-J, et al. Interaction between cigarette smoking and high-sensitivity C-reactive protein in the development of coronary vasospasm in patients without hemodynamically significant coronary artery disease. *Am J Med Sci.* 2009;338(6):440-446. doi:10.1097/MAJ.0b013e3181b9147f.

47. Miyamoto S, Kawano H, Sakamoto T, et al. Increased Plasma Levels of Thioredoxin in Patients with Coronary Spastic Angina. *Antioxid Redox Signal*. 2004;6(1):75-80. doi:10.1089/152308604771978363.
48. Sun H, Mohri M, Shimokawa H, Usui M, Urakami L, Takeshita A. Coronary microvascular spasm causes myocardial ischemia in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(5):847-851. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11869851>.
49. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol*. 2014;12(1):48-62. doi:10.1038/nrcardio.2014.160.
50. Hung M-Y, Hsu K-H, Hung M-J, Cheng C-W, Cherng W-J. Interactions among gender, age, hypertension and C-reactive protein in coronary vasospasm. *Eur J Clin Invest*. 2010;40(12):1094-1103. doi:10.1111/j.1365-2362.2010.02360.x.
51. Hung M-J, Hu P, Hung M-Y. Coronary artery spasm: review and update. *Int J Med Sci*. 2014;11(11):1161-1171. doi:10.7150/ijms.9623.
52. Hung M-J, Hsu K-H, Hu W-S, Chang N-C, Hung M-Y. C-Reactive Protein for Predicting Prognosis and Its Gender-Specific Associations with Diabetes Mellitus and Hypertension in the Development of Coronary Artery Spasm. Aoki I, ed. *PLoS One*. 2013;8(10):e77655. doi:10.1371/journal.pone.0077655.
53. Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, et al. Insulin Resistance Associated With Compensatory Hyperinsulinemia as an Independent Risk Factor for Vasospastic Angina. *Circulation*. 1995;92(7).
54. Goto K, Yasue H, Okumura K, et al. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol*. 1990;65(11):709-712. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2316451>.
55. Taddei S, Caraccio N, Viridis A, et al. Impaired Endothelium-Dependent Vasodilatation in Subclinical Hypothyroidism: Beneficial Effect of Levothyroxine Therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3731-3737. doi:10.1210/jc.2003-030039.
56. Lin J-W, Lian W-C, Lin T-K. Coronary Vasospasm Associated with Hyperthyroidism.

57. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, et al. The Effect of Atherosclerosis on the Vasomotor Response of Coronary Arteries to Mental Stress. *N Engl J Med.* 1991;325(22):1551-1556. doi:10.1056/NEJM199111283252205.
58. Pitts WR, Lange RA, Cigarroa JE, Hillis LD. Cocaine-induced myocardial ischemia and infarction: pathophysiology, recognition, and management. *Prog Cardiovasc Dis.* 40(1):65-76. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9247556>. Accessed January 5, 2017.
59. Stanley S Wang, MD, JD, MPH Clinical Cardiologist, Austin Heart South; Director of Legislative Affairs, Austin Heart; Director, Sleep Disorders Center at Heart Hospital of Austin; Assistant Professor of Medicine (Adjunct) U of NCS of M. Coronary Artery Vasospasm: Background, Etiopathophysiology, Epidemiology. [medscape. http://emedicine.medscape.com/article/153943-overview#a6](http://emedicine.medscape.com/article/153943-overview#a6).
60. Takagi Y, Takahashi J, Yasuda S, et al. Prognostic Stratification of Patients With Vasospastic Angina. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(13):1144-1153. doi:10.1016/j.jacc.2013.07.018.
61. Yasue H, Kugiyama K. Coronary spasm: clinical features and pathogenesis. *Intern Med.* 1997;36(11):760-765. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9392345>.
62. Kishida H, Tada Y, Fukuma N, Saitoh T, Kusama Y, Sano J. Significant characteristics of variant angina patients with associated syncope. *Jpn Heart J.* 1996;37(3):317-326. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8774624>. Accessed January 18, 2017.
63. Enseleit F, Duru F. Long-term continuous external electrocardiographic recording: a review. doi:10.1093/europace/euj054.
64. Ginsburg R, Bristow MR, Kantrowitz N, Baim DS, Harrison DC. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am Heart J* 1981;102(5):819-822. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6795908>.
65. Duane S Pinto, MD M, John F Beltrame, BSc, BMBS, FRACP, PhD, FESC, FACC F, Filippo Crea M. Vasospastic angina. [uptodate. http://www.uptodate.com/contents/vasospastic-angina](http://www.uptodate.com/contents/vasospastic-angina). Published 2015.

66. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation*. 1986;74(6):1255-1265. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3779913>.
67. Hong M-K, Park S-W, Lee CW, et al. Intravascular ultrasound findings of negative arterial remodeling at sites of focal coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Am Heart J*. 2000;140(3):395-401. doi:10.1067/mhj.2000.108829.
68. Harris JR, Hale GM, Dasari TW, Schwier NC. Pharmacotherapy of Vasospastic Angina. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2016;21(5):439-451. doi:10.1177/1074248416640161.
69. Antman E, Muller J, Goldberg S, et al. Nifedipine Therapy for Coronary-Artery Spasm. *N Engl J Med*. 1980;302(23):1269-1273. doi:10.1056/NEJM198006053022301.
70. Nishigaki K, Inoue Y, Yamanouchi Y, et al. Abstract 14717: A Meta-Analysis of Prognostic Effects of Calcium Channel Blockers in Patients with Vasospastic Angina. *Circulation*. 2015;122(Suppl 21).
71. Miwa K, Kambara H, Kawai C, Kyoto J, Kawai C. Effect of aspirin in large doses on attacks of variant angina.
72. Takagi S, Goto Y, Hirose E, et al. Successful treatment of refractory vasospastic angina with corticosteroids: coronary arterial hyperactivity caused by local inflammation? *Circ J*. 2004;68(1):17-22. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14695460>.
73. Miwa K, Miyagi Y, Igawa A, Nakagawa K, Inoue H. Vitamin E deficiency in variant angina. *Circulation*. 1996;94(1):14-18. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8964112>.
74. Shimizu M, Hata K, Takaoka H, et al. Sumatriptan provokes coronary artery spasm in patients with variant angina: Possible involvement of serotonin 1B receptor. *Int J Cardiol*. 2007;114(2):188-194. doi:10.1016/j.ijcard.2006.01.026.
75. Chudleigh RA, Davies JS. Graves' thyrotoxicosis and coronary artery spasm. *Postgrad Med J*. 2007;83(985):e5. doi:10.1136/pgmj.2007.062299.
76. Ozaki Y, Keane D, Serruys PW. Fluctuation of spastic location in patients with vasospastic angina: A quantitative angiographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(7):1606-1614. doi:10.1016/0735-1097(95)00398-3.

77. Okumura K, Yasue H, Horio Y, et al. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation*. 1988;77(3):535-542. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3342484>.
78. Bell MR, Lapeyre AC, Bove AA. Angiographic demonstration of spontaneous diffuse three vessel coronary artery spasm. *J Am Coll Cardiol*. 1989;14(2):523-527. doi:10.1016/0735-1097(89)90211-8.
79. Fujii H, Yasue H, Okumura K, et al. Hyperventilation-induced simultaneous multivessel coronary spasm in patients with variant angina: An echocardiographic and arteriographic study. *J Am Coll Cardiol*. 1988;12(5):1184-1192. doi:10.1016/0735-1097(88)92598-3.

ABREVIATURAS

- EAC: enfermedad arterial Coronaria.
- ECG: Electrocardiograma.
- COVADIS: grupo de estudios de trastornos vasomotores.
- CMLV: células del musculo liso vascular.
- IEL: lamina elástica interna.
- EEL: lamina elástica externa.
- PKC: proteína Kinasa C.
- ON: óxido nítrico.
- ET 1: endotelina 1.
- Hs PCR: proteína C reactiva de alta sensibilidad.
- Mg: Magnesio.
- MACE: eventos cardiacos adversos mayores.
- CCG: cinecoronariografía.
- IVUS: ultrasonido intravascular.
- DHP: dihidropiridinas.
- ASA: aspirina.
- ICP: intervención coronaria percutánea.
- VI: ventrículo izquierdo
- VD: ventrículo derecho
- Fey: fracción de eyección
- AAS: Acido acetil salicílico