



A debate: Isquemia sin enfermedad coronaria obstructiva. Es necesario un estudio invasivo fisiológico macro- y microvascular

Debate: Ischemia without obstructive coronary artery disease. An invasive coronary physiological macro- and microvascular assessment is necessary

Enrique Gutiérrez Ibañez*

Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón, Hospital Gregorio Marañón, Madrid, España

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:
<https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000242>



PREGUNTA: ¿Podría decirnos cuál es la prevalencia de la angina sin enfermedad coronaria obstructiva entre los pacientes remitidos a angiografía invasiva y cómo ha evolucionado en los últimos años?

RESPUESTA: Alrededor de la mitad de los pacientes remitidos para cateterismo por sospecha de angina estable muestran coronarias sin lesiones obstructivas¹. Esta proporción es aún mayor en las series de pacientes estudiados por tomografía computarizada coronaria, en las que 3 de cada 4 pacientes no presentan lesiones obstructivas. Las mujeres tienen una prevalencia mayor que los varones, del 70%. Por tanto, la angina sin lesiones obstructivas no debe considerarse un problema secundario, sino un aspecto fundamental del trabajo diario en el laboratorio de hemodinámica. Además, estos pacientes tienen altas tasas de angina recurrente y discapacidad², por lo que diagnosticarlos y tratarlos correctamente es muy importante.

P.: Hemos utilizado la expresión «sin enfermedad coronaria obstructiva», que es matizable. Quizás sería mejor decir «sin estenosis angiográficamente significativas». ¿Cree que debe excluirse siempre la significación fisiológica de las estenosis, incluso de las leves, con guía de presión?

R.: Con la evidencia disponible, creo que no está justificado recomendar el uso sistemático de guías de presión para valorar lesiones epicárdicas leves. Si bien es cierto que la correlación y la concordancia entre la angiografía y la reserva fraccional de flujo (RFF) son modestas, esto es especialmente importante en estenosis del 50-90%, en las que la angiografía suele sobreestimar la gravedad funcional sistemáticamente, llegando a tasas de falsos positivos superiores al 50%³. En el extremo opuesto, las lesiones menores del 50% por angiografía tienen un riesgo relativamente bajo de ser isquémicas por RFF, y anecdótico si son menores del 30%. En un estudio realizado en 139 pacientes con angina sin lesiones obstructivas se

encontró una frecuencia de lesiones con RFF $\leq 0,8$ del 5%⁴. Por otra parte, conviene recordar que el punto de corte validado para calificar una lesión coronaria de isquémica es 0,75, aunque en la práctica se utilice 0,8 para decidir la revascularización.

Respecto al beneficio clínico de este enfoque, los grandes ensayos clínicos que han demostrado la utilidad de la RFF solo investigaron lesiones mayores del 50%, por lo que no tenemos datos que apoyen la utilidad clínica de investigar lesiones leves^{5,6}. El ensayo RIPCORD-2⁷, presentado en septiembre de 2021 en el Congreso de la Sociedad Europea de Cardiología, incluyó pacientes con al menos una lesión del 30% o más, en los que se estudiaron todos los vasos con RFF y no se encontró beneficio clínico. Esto subraya que probablemente el mayor beneficio de la RFF consiste en evitar revascularizaciones innecesarias y en aclarar la significación de lesiones dudosas.

En la práctica, creo que lo mejor es individualizar la decisión teniendo en cuenta la gravedad angiográfica, la localización de la lesión y la calidad de la valoración angiográfica. No es igual una lesión del 20% en una diagonal que una del 40% en la descendente anterior proximal, y no ofrece las mismas dudas una lesión focal en un segmento bien estudiado que una enfermedad larga y calcificada en la que existan dificultades para hacer una buena valoración angiográfica por curvas, acortamiento, etc. Finalmente, hay que tener en cuenta que si se decide medir la función microvascular con una guía de flujo-presión se puede determinar al mismo tiempo la RFF en las lesiones que se consideren dudosas.

P.: Una vez excluida la estenosis significativa del vaso epicárdico, ¿cuál sería el protocolo de evaluación en la sala de hemodinámica?

R.: La valoración invasiva de la isquemia sin lesiones obstructivas descansa en dos pilares: el estudio de la microcirculación y el estudio de la reactividad vascular.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Gregorio Marañón, Doctor Esquerdo 46, 28007 Madrid, España.
Correo electrónico: egutibanes@gmail.com [E. Gutiérrez Ibañez].

Online: 08-09-2021.

Full English text available from: www.recintervcardiol.org/en.

2604-7306 / © 2021 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Permanyer Publications. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND 4.0.

El estudio de la microcirculación se basa en la valoración del flujo coronario en situación de reposo y en condiciones de hiperemia máxima. Para ello se utiliza una guía de presión y flujo, que puede ser de termodilución (PressureWire, Abbott, EE.UU.) o de Doppler (Combwire, Philips, Países Bajos), se hacen mediciones basales y luego se induce hiperemia máxima con adenosina y se repiten las mediciones. Ello permite estimar la reserva coronaria de flujo, que es el cociente entre el flujo hiperémico y el basal, y que debe ser > 2 . Una reserva < 2 implica que, en situaciones de ejercicio u otro estresor, el paciente es incapaz de duplicar su aporte de oxígeno al miocardio, por lo que entrará en isquemia con facilidad. Además de la reserva coronaria de flujo, combinando la presión y el flujo hiperémicos se puede estimar la resistencia microvascular. La medida más utilizada es el índice de resistencia microvascular, que se considera patológico si es $> 25^8$.

La segunda parte es la valoración de la vasorreactividad, pues las arterias coronarias no responden necesariamente a los estímulos fisiológicos de la misma forma que a la adenosina. En realidad, el flujo coronario y el tono vascular, tanto de la arteria epicárdica como de la microcirculación, dependen en gran medida de la producción de óxido nítrico por el endotelio, y si esta se encuentra alterada se puede observar vasoconstricción paradójica en situaciones fisiológicas que requerirían hiperemia. Por ello, es preciso valorar la reactividad coronaria, preferentemente con la prueba de acetilcolina. Ello permite descartar angina vasoespástica y disfunción endotelial. Hemos publicado en *REC: Interventional Cardiology* un artículo en el que describimos en detalle cómo hacer e interpretar la prueba de acetilcolina⁹.

Este enfoque basado en la función microvascular y la prueba de acetilcolina tiene el apoyo del grupo de expertos de la Sociedad Europea de Cardiología⁸. Respecto a la logística del procedimiento, cada laboratorio tiene que valorar, de acuerdo con su disponibilidad de tiempo, recursos y experiencia, si hacer el procedimiento *ad hoc* o de forma programada, y en qué orden realizar las pruebas. Hay que tener en cuenta que, mientras la valoración de la microcirculación requiere la administración previa de nitroglicerina, la prueba de acetilcolina requiere lo contrario. Por ello, una posibilidad es hacer primero la angiografía sin nitroglicerina, luego la prueba de acetilcolina y por último evaluar la función microvascular. Si se ha administrado nitroglicerina para el diagnóstico, probablemente sea mejor determinar a continuación la función microvascular y dejar la prueba de acetilcolina para el final.

P.: ¿Es posible derivar implicaciones terapéuticas del estudio integral de la fisiología microvascular y macrovascular coronaria?

R.: El principal problema de la disfunción microvascular y endotelial es que no se dispone de grandes ensayos clínicos que hayan demostrado beneficio en cuanto a eventos adversos con ninguna medicación. No obstante, esto no debe llevarnos al nihilismo terapéutico, pues sí existen estudios que han mostrado la utilidad de diferentes medicaciones en la reducción de los síntomas y la mejoría de la calidad de vida.

Si el paciente es diagnosticado de disfunción microvascular, la terapia de primera línea son los betabloqueantes. Como apoyo o como alternativa se pueden utilizar ivabradina, ranolazina, nicorandil y calcioantagonistas; la nitroglicerina no es muy útil, pues tiene poco efecto sobre la microcirculación. También se recomienda considerar las estatinas y los inhibidores del sistema renina-angiotensina como prevención primaria de eventos.

Si lo que predomina es vasoconstricción por disfunción endotelial o angina vasoespástica, deben evitarse los betabloqueantes, que pueden agravar el problema. La terapia de primera línea en este

caso son los calcioantagonistas, los nitratos y el nicorandil. También en esta situación se pueden considerar las estatinas y los inhibidores del sistema renina-angiotensina.

A menudo se ha defendido el uso de un tratamiento empírico como un enfoque más simple que el diagnóstico fisiológico y el tratamiento dirigido. Una vez más, cada centro debe adaptar su práctica clínica a sus posibilidades, pero mi experiencia es que estos pacientes, cuando no se estudian a fondo, no suelen tener el régimen de visitas frecuentes que requeriría un tratamiento empírico cuidadoso; al contrario, suelen ser dados de alta o revueltos de año en año, lo que hace imposible un correcto seguimiento de los síntomas y de la efectividad del tratamiento. Por otra parte, teniendo en cuenta que en función del problema fisiológico hay tratamientos poco efectivos (como los nitratos en la disfunción microvascular) y otros dañinos (como los betabloqueantes en el vasoespasmo), creo que el tratamiento empírico puede llegar a plantear verdaderos dilemas ante un paciente que no responde bien.

P.: ¿Cuáles son las evidencias clínicas que apoyan una valoración integral invasiva de la circulación coronaria? ¿Se han identificado ventajas en términos de pronóstico?

R.: Numerosos estudios desde la década de 1990 han mostrado que las alteraciones fisiológicas en los pacientes con angina sin lesiones obstructivas se relacionan directamente con la isquemia miocárdica y con el pronóstico a largo plazo, así como con la presencia de placas de ateroma y datos de vulnerabilidad en los estudios de imagen intravascular. Esto es importante, porque es incorrecto asumir que todos los pacientes con angina sin lesiones tienen la misma enfermedad y el mismo pronóstico benigno. La realidad es que los pacientes con disfunción endotelial y microvascular tienen un pronóstico bastante peor que aquellos con un estudio normal. Además, pequeños estudios han permitido establecer la eficacia de diferentes medicaciones según el tipo de disfunción fisiológica, como ya hemos comentado, avalando así el tratamiento dirigido.

Respecto al beneficio pronóstico del tratamiento personalizado, el ensayo CorMicA ha demostrado que este enfoque es superior al tratamiento empírico, consiguiendo una mejor calidad de vida a los 6 y 12 meses¹⁰. Hasta la fecha no se han realizado estudios con suficiente tamaño muestral para detectar un beneficio en cuanto a eventos adversos. El ensayo iCorMicA (Clinicaltrials.gov. Identificador: NCT04674449), actualmente en marcha, va a reclutar 1.500 pacientes e investigar el beneficio en calidad de vida y eventos adversos. En cualquier caso, teniendo en cuenta los resultados del estudio ISCHEMIA¹¹, creo que centrar el interés de un tratamiento exclusivamente en la reducción de eventos «duros» es un error, ya que puede llevar a desechar terapias que ayudan mucho a los pacientes desde el punto de vista sintomático y funcional. Creo, en conclusión, que hay suficientes datos científicos para afirmar que los pacientes con angina sin lesiones obstructivas se benefician mucho de conocer su fisiología y recibir un tratamiento personalizado.

FINANCIACIÓN

Sin financiación.

CONFLICTO DE INTERESES

El autor ha recibido honorarios por actividades de formación organizadas por Abbott.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wang ZJ, Zhang LL, Elmariah S, Han HY, Zhou YJ. Prevalence and Prognosis of Nonobstructive Coronary Artery Disease in Patients Undergoing Coronary Angiography or Coronary Computed Tomography Angiography. *Mayo Clin Proc.* 2017;92:329-346.
2. Shaw LJ, Merz CNB, Pepine CJ, et al. The Economic Burden of Angina in Women With Suspected Ischemic Heart Disease: Results From the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circulation.* 2006;114:894-904.
3. Park S-J, Kang S-J, Ahn J-M, et al. Visual-Functional Mismatch Between Coronary Angiography and Fractional Flow Reserve. *JACC Cardiovasc Interv.* 2012;5:1029-1036.
4. Lee BK, Lim HS, Fearon WF, et al. Invasive evaluation of patients with angina in the absence of obstructive coronary artery disease. *Circulation.* 2015;131:1054-1060.
5. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med.* 2009;360:213-224.
6. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001.
7. Curzen N. RIPCORD 2: does routine pressure wire assessment influence management strategy of coronary angiography for diagnosis of chest pain? En: ESC Congress 2021. The Digital Experience; 2021, 27-30 August. Disponible en: <https://digital-congress.escardio.org/ESC-Congress/sessions/2835-hot-line-ripcord-2>. Consultado 4 Sep 2021.
8. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J.* 2020;41:3504-3520.
9. Gutiérrez E, Gomez-Lara J, Escaned J, et al. Valoración de la función endotelial y provocación de vasoespasmo coronario mediante infusión intracoronaria de acetilcolina. Documento técnico del Grupo de Trabajo de diagnóstico intracoronario de la Asociación de Cardiología Intervencionista. *REC Interv Cardiol.* 2021. <https://doi.org/10.24875/RECIC.M21000211>.
10. Ford TJ, Stanley B, Sidik N, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:33-45.
11. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1395-1407.