

## En la enfermedad cardíaca isquémica los hombres y las mujeres son diferentes... pero iguales

*In Ischemic Heart Disease Men and Women are Different... But the Same*

“... la sociedad podrá escribir en su bandera:  
de cada cual según su capacidad;  
a cada cual según sus necesidades.”

KARL MARX

Crítica del Programa de Gotha

### INTRODUCCIÓN

Hace algunas décadas la enfermedad cardiovascular se consideraba una enfermedad de los hombres, mientras que se pensaba que las mujeres tenían un riesgo muy bajo de enfermedad coronaria. Sin embargo, la comunidad médica ahora reconoce que la enfermedad cardíaca isquémica es la primera causa de mortalidad en mujeres de mediana edad.

¿Pero se comportan igual las presentaciones según el género? Veamos qué sucede en dos formas de presentación, la angina crónica estable (ACE) y el síndrome coronario agudo (SCA).

### SÍNTOMAS Y LESIÓN CORONARIA OBSTRUCTIVA SEGÚN EL GÉNERO

#### La angina crónica estable y el género femenino

En comparación con los hombres, cuando las mujeres se presentan con síntomas de dolor de pecho, la presentación inicial más común es la angina estable.

Interesantemente, en el registro del este de Dinamarca, que incluyó 11.223 personas entre 1998 y 2009, se realizó una cinecoronariografía ante la sospecha de angina de pecho estable como síntoma inicial y los hombres presentaron el 19% (1.226/6.512) de arterias coronarias normales (0% de estenosis en todas las arterias) y las mujeres el 48% (2.253/4.711). En el período del estudio, la proporción de pacientes sin obstrucción coronaria (ninguna o lesión < 50%) se incrementó del 54% al 73% en las mujeres y del 19% al 41% en los hombres. (1) Con el mismo grado de síntomas de angina estable de inicio, la presencia de angiografías coronarias normales aumentó progresiva y sostenidamente en los últimos 10 años y, a su vez, las mujeres presentaban un grado menor de obstrucción coronaria epicárdica que los hombres.

Ya se conocía que en el Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE), de 883 mujeres derivadas para angiografía coronaria, el 62% tenían coronarias normales (< 50% de estenosis) y el restante 38% tenían

lesiones coronarias significativas (> 50% de estenosis), la mitad lesiones de un solo vaso coronario y la otra mitad lesiones de dos a tres vasos. (2)

En la cohorte de pacientes de British Columbia (Canadá), de 32.856 pacientes con sospecha de enfermedad cardíaca isquémica, el 7,1% de los hombres *versus* el 23,3% de las mujeres presentaban una angiografía coronaria completamente normal (0% de obstrucción). (3)

En el registro sueco Swedish Coronary Angiography and Angioplasty Register (SCAAR), que comprendió el período 2006-2008 e incluyó 12.200 pacientes con dolor de pecho estable derivados para angiografía coronaria diagnóstica por primera vez, el 30,1% de los hombres *versus* el 64,5% de las mujeres presentaban una angiografía coronaria normal o con lesiones no significativas (< 50% de obstrucción). (4)

En un registro aún más grande realizado en los Estados Unidos, de 375.886 pacientes con sospecha de angina de pecho estable, el 51% de las mujeres y el 33% de los hombres no tenían estenosis coronaria significativa (definida como < 70% de estenosis); los resultados concuerdan con los datos mostrados anteriormente. (5)

#### El síndrome coronario agudo y el género femenino

En el gran estudio GUSTO IIb (Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb), de 12.142 pacientes con SCA, el 30,5% de las mujeres con angina inestable (*versus* el 13,9% de los hombres) y el 10,2% de las mujeres con infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del ST (*versus* el 6,8% de los hombres) tenían angiografía coronaria normal. (6)

En otras series, el 10% de los hombres y el 25% de las mujeres admitidas en el hospital con el diagnóstico de SCA se encuentran con angiografía coronaria “normal”. (7)

#### Variabilidad hospitalaria de la frecuencia de angiografía con coronarias normales

En un análisis retrospectivo de 565.504 pacientes del registro CathPCI de 2005 a 2008 en 691 hospitales de los Estados Unidos, sin IAM previo o revascularización, que realizaron angiografía coronaria electiva, se evaluó la frecuencia de hallazgos de enfermedad coronaria no obstructiva (< 50% en cualquier vaso). La frecuencia de enfermedad coronaria no significativa fue del 55% y varió entre los distintos hospitales del 0% al 77%, con una mediana del 55% (intervalo intercuartil 48-61%). (8)

Era más probable que los hospitales con mayor frecuencia de enfermedad coronaria no obstructiva realizaran procedimientos en pacientes más jóvenes, con menor riesgo en el puntaje de Framingham, asintomáticos o con síntomas atípicos y con evaluación funcional negativa o no realizada y, además, con pequeño volumen de cateterismos en los laboratorios de hemodinamia.

### LOS SÍNTOMAS SIN LESIONES CORONARIAS, ¿SON BANALES O RECURRENTES?

Se suele pensar que ante síntomas sospechosos de angina de pecho con angiografía sin lesiones coronarias el paciente evolucionará sin volver a presentar dolores de pecho.

Pero ya en el estudio WISE, (2) el 45% las mujeres sin enfermedad obstructiva coronaria seguían presentando angina a los 5 años de seguimiento, con una frecuencia similar que aquellas con lesiones de uno a tres vasos coronarios. A los 5 años, el 20% de las mujeres con coronarias normales se habían hospitalizado por dolor en el pecho, en comparación con el 38% de las que tenían lesiones de tres vasos coronarios.

En una revisión reciente del pronóstico a largo plazo en pacientes con síndrome X cardíaco (angina de pecho en una prueba de esfuerzo positiva con arteriografía coronaria normal), en la que se incluyeron 16 estudios con 1.694 pacientes, la recurrencia del dolor de pecho varió entre el 13,2% y el 89,9% para los diferentes registros, con una frecuencia promedio del 55% (IC 95% 53-58), que puede repetirse semanalmente durante un tiempo prolongado. (9)

El ensayo clínico BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) evaluó el tratamiento óptimo en 2.368 pacientes con diabetes y enfermedad coronaria documentada. Al momento del enrolamiento era más probable que, respecto de los hombres, las mujeres tuvieran angina, 67% *versus* 58% ( $p < 0,01$ ) a pesar de menor enfermedad en la angiografía coronaria (números de lesiones significativas  $2,3 \pm 1,7$  *vs.*  $2,8 \pm 1,8$ ;  $p < 0,01$ ). Sin embargo, las mujeres refirieron más angina que los hombres en forma significativa durante el transcurso de 5 años seguimiento (OR 1,51, IC 99% 1,21-1,89;  $p < 0,0001$ ). (10)

En el registro canadiense de British Columbia, en los pacientes con angiografía coronaria normal la readmisión hospitalaria, por SCA o dolor de pecho para cateterismo cardíaco a los 180 días, fue significativamente mayor en las mujeres en comparación con los hombres (OR ajustado 4,06, IC 95% 1,15-14,31). (3)

Podemos concluir que la angina de pecho en pacientes con angiografía coronaria normal no indica una evolución con pocos síntomas, sino, por el contrario, con recurrencia de dolores durante un largo período y aun con nuevas internaciones. También en pacientes con lesiones coronarias documentadas, las mujeres presentan más síntomas de angina de pecho durante el seguimiento.

### PRONÓSTICO A LARGO PLAZO SEGÚN EL GÉNERO

#### Con lesiones obstructivas de las arterias coronarias

El ya citado ensayo clínico BARI 2D siguió durante 5 años a las 702 (30%) mujeres y los 1.666 (70%) hombres incluidos. La frecuencia acumulada a 5 años del punto final de muerte, IAM o accidente cerebrovascular no mostró diferencias entre géneros, mujeres 26% y hombres 22% [HR 1,11 (0,85-1,44);  $p = 0,69$ ]; la necesidad de revascularización subsiguiente tampoco fue diferente, 35% y 32%, respectivamente [HR 1,04 (0,82-1,31);  $p = 0,69$ ]. (10)

#### Sin lesiones obstructivas de las arterias coronarias

Si bien el WISE comunicó que en el total de mujeres la muerte cardiovascular o el IAM no mortal a 5 años va del 4% al 38%, respectivamente, de mujeres con enfermedad coronaria no obstructiva ( $< 50%$ ) a las de tres vasos coronarios ( $> 50%$ ) ( $p < 0,0001$ ), (2) en un estudio más reciente se compararon los eventos cardiovasculares (muerte cardiovascular, IAM, ACV u hospitalización por insuficiencia cardíaca) a 5 años del grupo de 540 mujeres del WISE con angina y enfermedad coronaria no obstructiva (estenosis  $< 50%$ ) con una cohorte control del WTH de 1.000 mujeres sin enfermedad coronaria. Los eventos fueron del 16% en las mujeres del WISE con enfermedad coronaria no obstructiva (estenosis del 1% al 49%), 7,9% en aquellas con coronarias normales (estenosis del 0%) y 2,4% en el grupo control asintomático ( $p < 0,002$ ). (11)

En la revisión citada del pronóstico a largo plazo en pacientes con síndrome X cardíaco (16 estudios con 1.694 pacientes), (9) el evento cardíaco mayor (muerte cardiovascular, IAM y revascularización) varió del 0% al 3,8% (promedio 1,5% a 5 años IC 95% 1-2,2); un estimado de 0,3% eventos cardíacos mayores por año.

Volviendo a la cohorte retrospectiva de angiografía coronaria ante la sospecha de angina de pecho como síntoma de inicio, de todos los pacientes del este de Dinamarca (11.223 personas entre 1998 y 2009), (1) la población de la cohorte se comparó con una población normal (sin antecedentes de enfermedad cardiovascular y con un cuestionario de Rose para angina de pecho negativo) de 5.705 personas de Copenhague.

Los grupos de angina de pecho estable se agruparon en 3.479 pacientes con coronarias normales (0% de estenosis), 1.709 pacientes con lesiones coronarias no obstructivas ( $< 50%$  de estenosis) y 6.040 pacientes con lesiones coronarias obstructivas ( $> 50%$  de estenosis); a su vez, cada grupo se dividió en mujeres y hombres.

Las mujeres tenían 2,4-4,3 años más que los hombres cuando se comparaban dentro de cada grupo con el mismo grado de enfermedad coronaria y tanto en mujeres como en hombres la edad promedio se incrementaba con el aumento de la enfermedad coronaria. Menos pacientes con coronarias normales tenían diabetes o tomaban drogas antihipertensivas o hipolipemiantes.

No había interacción entre mujeres y hombres en la mortalidad ni en los eventos cardiovasculares adversos mayores (MACE) (muerte cardiovascular, IAM, ACV

o internación por insuficiencia cardíaca), por lo cual se utilizó la combinación de género para cada grupo.

A 5 años en el punto final MACE el grupo con coronarias normales tenía un HR de 1,52 (IC 95% 1,27-1,83;  $p < 0,001$ ) (8,5% de eventos), comparado con la población normal de referencia (4,0%). El grupo con lesiones coronarias no obstructivas tenía un HR de 1,85 (IC 95% 1,51-2,28;  $p < 0,001$ ) (11,0%). La diferencia significativa con el grupo control sucede tanto en el primer año como en el período posterior.

La mortalidad también se incrementa a un HR de 1,29 (IC 95% 1,07-1,56;  $p = 0,007$ ) en los pacientes con coronarias normales y aún más en aquellos con lesiones no obstructivas [HR 1,52 (IC 95% 1,24-1,88);  $p < 0,001$ ].

Este estudio de cohorte demuestra que en comparación con la población sin enfermedad cardíaca, en los pacientes con coronarias normales y lesiones coronarias no obstructivas se asocia, respectivamente, un riesgo incrementado de MACE del 52% y 85% y un riesgo aumentado de mortalidad de cualquier causa del 29% y 52%, sin diferencias entre hombres y mujeres. Tanto para mujeres como para hombres hay un incremento gradual en el riesgo de un futuro MACE y de mortalidad con el aumento de los grados de enfermedad coronaria.

Los resultados de este estudio refuerzan nuestro conocimiento de que la enfermedad cardíaca isquémica estable predice el incremento del riesgo de resultados cardiovasculares adversos aun en la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva.

### ¿EXISTE LA ANGINA MICROVASCULAR?

En los pacientes con síntomas típicos de dolor por isquemia miocárdica y demostración objetiva por infradesnivel del ST o alteración de la perfusión en la prueba de ejercicio con coronarias completamente normales se sospecha la posibilidad de una "angina microvascular" y se piensa que la "disfunción microvascular" coronaria puede llevar a síntomas y signos de SCA o de angina estable.

La evaluación de la microvasculatura coronaria descansa en sus aspectos funcionales y no en una visualización directa como ocurre con las lesiones epicárdicas coronarias. (12)

Se están evaluando múltiples y diferentes pruebas para reconocer el estado de la microcirculación coronaria. Por ejemplo, el eco-Doppler transtorácico de medición del flujo coronario epicárdico, que no posee riesgo y permite mediciones repetidas ante diferentes estímulos dilatadores de la microvasculatura coronaria, ya sea con adenosina o dipiridamol. Si la velocidad del flujo coronario (VFC) en el pico de la vasodilatación es  $< 2,0$  veces la velocidad de reposo, sugiere fuertemente disfunción microvascular coronaria. (13) Recientemente se demostró una relación entre la alteración de la VFC con la adenosina en la arteria descendente anterior en 10 pacientes con síndrome X y defectos de perfusión miocárdica inducida por la dobutamina en la resonancia magnética cardíaca, comparado con 10 controles. (14)

Otros métodos en evaluación son la ecocardiografía de estrés con contraste en respuesta a la adenosina, las imágenes de resonancia magnética con drogas farmacológicas y con el gadolinio como trazador de flujo de defectos de perfusión miocárdica local, hasta llegar a la tomografía por emisión de positrones (PET) que permite medir el flujo coronario por gramo de tejido miocárdico. (13)

En el estudio WISE, con un seguimiento a 3 años de las mujeres con coronarias normales, el grupo con espectroscopia de resonancia magnética anormal (reducción en el ATP-fosfocreatina) consistente con isquemia miocárdica, con cada disminución del 1% se incrementaba en un 4% el riesgo de hospitalización por angina con repetición del cateterismo coronario y mayores costos de tratamiento. (15)

En un estudio más reciente del WISE, en 152 mujeres con coronarias normales y un seguimiento medio de 5,4 años, el pico de la VFC (medido con una guía Doppler intracoronaria)  $< 2,32$  luego de la adenosina intracoronaria, un vasodilatador microvascular independiente del endotelio, aumentaba los MACE, con un HR de 1,20 (IC 95% 1,05-1,38;  $p = 0,008$ ). (16)

También se ha investigado la reactividad alterada a la acetilcolina intracoronaria como indicador de disfunción microvascular y predictor pronóstico de eventos cardiovasculares.

En el estudio WISE, las mujeres con una respuesta dilatadora coronaria anormal a la acetilcolina tienen menos tiempo libre de eventos cardiovasculares ( $p = 0,004$ ). (17)

En un estudio de los últimos años, que llegó a importantes conclusiones, se incorporaron 42 pacientes que presentaban angina inestable con coronarias normales (lesiones  $< 50\%$ ) y a todos se les realizó: a) un estudio de perfusión con resonancia magnética cardíaca (RMC), primer pasaje de gadolinio antes y después de una infusión intravenosa de adenosina buscando isquemia, b) una angiografía coronaria y c) una prueba de acetilcolina intracoronaria, luego de excluir enfermedad coronaria obstructiva significativa. (18)

En el 52% de los pacientes (22/42) se demostró isquemia con la RMC. Con la acetilcolina se manifestó espasmo epicárdico (definido como un estrechamiento de la luz  $\geq 75\%$  del basal, en un segmento coronario, asociado con alteración del ST y síntomas clínicos) en el 24% (10/42), mientras que el 48% (20/42) presentó disfunción microvascular, definida como cambios isquémicos del segmento ST (ECG continuo) con síntomas clínicos. O sea que en el 76% de los pacientes (30/42) se pudo demostrar vasorreactividad microvascular o de las coronarias epicárdicas. En los pacientes con perfusión reversible en la RMC, el 91% (20/22) presentaban vasorreactividad durante la prueba de la acetilcolina intracoronaria, comparado con el 50% (10/22) de los que no mostraban alteración de la perfusión en la RMC ( $p < 0,01$ ), por lo cual el defecto de perfusión reversible detectado en la RMC en pacientes sin enfermedad coronaria significativa se debe mayoritariamente a disfunción microvascular o epicárdica coronaria.

Recientemente, en el estudio ACOVA (Abnormal COronary VAomotion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries) a 124 pacientes con síntomas de angina de ejercicio con angiografía coronaria normal o con mínimas irregularidades (reducción < 20% del diámetro) se les realizó una prueba de acetilcolina intracoronaria. (19)

En el 62% (77/124) de los pacientes se produjo espasmo coronario; 28% (35/124) con espasmo epicárdico ( $\geq 75\%$  de reducción del diámetro con reproducción de los síntomas del paciente) y 34% (42/124) con espasmo microvascular (reproducción de los síntomas, cambios electrocardiográficos isquémicos y ausencia de espasmo epicárdico  $\geq 75\%$ ).

Las mujeres constituían el 70% (87/124) del grupo, eran el 77% y el 83% de los que se inducía espasmo epicárdico y microvascular, respectivamente, pero solo el 53% (25/47) de los sin respuesta a la acetilcolina.

Los autores comentan que el espasmo epicárdico fue la mayoría de las veces difuso y localizado en el segmento distal de la arteria coronaria y que a menudo fueron precedidos por desviación isquémica del ST y/o reproducción de los síntomas del paciente, sugiriendo que el espasmo epicárdico a menudo comenzaba con espasmo microvascular. Esto explica que hay un espectro de vasomotilidad coronaria en respuesta a la acetilcolina, que va del rango de hallazgos de cambios sutiles compatible con espasmo microvascular hasta espasmo difuso y distal grave de la arteria coronaria epicárdica.

El espasmo microvascular se demostró en pacientes con síntomas anginosos inducidos por el esfuerzo, lo cual indica que la vasomotilidad microvascular anormal puede ser disparada por el ejercicio físico.

## ALGUNAS CONCLUSIONES

Durante muchos años, y aun ahora, dimos por supuesto que para etiquetar un dolor de pecho como debido a enfermedad cardíaca isquémica, aunque sea un dolor típico de angina, el paciente debía presentar una lesión obstructiva, que llamamos *significativa*, en la angiografía coronaria. Quizás porque creemos a pie juntillas en la experimentación en animales que Gould y Lipscomb describieron en 1974, en la que comprobaron el efecto del estrechamiento progresivo de una arteria coronaria sobre el flujo coronario máximo y de reposo. (20) Demostraron que una reducción  $\geq 50\%$  limitaba la capacidad vasodilatadora máxima y una reducción  $\geq 85\%$  limitaba el flujo coronario de reposo.

Eso se trasladó a la clínica y comenzamos a hablar de las suboclusiones coronarias críticas ( $\geq 85\%$  de obstrucción coronaria) en los pacientes con angina inestable; a su vez hablamos de lesión coronaria significativa ( $\geq 50\%$  de obstrucción coronaria) en una angina crónica estable. Por este mecanismo, a esas lesiones se las transmutó en “estenosis que causan isquemia” y esto impidió que reconociéramos –lo que era evidente ante nuestros ojos– que un apreciable porcentaje de enfermos se presentaban con dolores

típicos, infradesnivel del ST o alteración de la perfusión o la motilidad en el ejercicio... pero tenían coronarias normales o completamente normales; por lo tanto, se convertían en no enfermos. Esta tendencia se acentuó aún más cuando se introdujo una técnica percutánea relativamente simple, como la angioplastia coronaria, que podía reducir la obstrucción coronaria.

Se olvidó la idea simple de que para que la sangre llegue al miocardio debe recorrer muchos más vasos que las arterias coronarias extramiocárdicas epicárdicas. El sistema coronario completo tiene tres compartimientos con funciones diferentes y el flujo sanguíneo coronario circula por la diferencia entre la presión del seno aórtico (nacimiento de las coronarias) y el seno coronario (presión de la aurícula derecha). En ausencia de lesiones obstructivas, las arterias epicárdicas ofrecen poca resistencia ( $\approx 10\%$ ) al flujo, como los capilares y las vénulas (otro  $\approx 10\%$ ), pero estos con una función principal de vasos de capacitancia con la posesión del 90% del volumen total de sangre miocárdica. (12)

El compartimiento proximal está representado por las grandes “*arterias coronarias epicárdicas*”, visualizadas en la angiografía coronaria, que tienen una función de “capacitancia” y ofrecen poca resistencia al flujo coronario; el diámetro aproximado va de 2 a 5 mm hasta 0,5 mm (500  $\mu\text{m}$ ).

El compartimiento intermedio está representado por las “*prearteriolas*”, con un diámetro de 500 a 200  $\mu\text{m}$ ; están caracterizadas por una caída de presión mensurable y progresiva en su recorrido, responsable por  $\approx 25\%$  de la resistencia vascular coronaria total. Estos vasos no están bajo el control vasomotor directo por los metabolitos miocárdicos difusibles debido a su posición extramural y el grosor de su pared. (13)

El compartimiento más distal está representado por las “*arteriolas*” intramurales, estas sí caracterizadas por una considerable caída de presión a lo largo de su trayecto, ya que constituyen el verdadero componente de regulación intramiocárdica de la circulación coronaria y estos vasos representan la proporción más grande ( $\approx 55\%$ ) de la resistencia vascular coronaria total. (21)

Las arteriolas con un diámetro < 200  $\mu\text{m}$  se subdividen en tres categorías, de acuerdo con su diámetro y los mecanismos que regulan su tono. La vasorreactividad dependiente del endotelio prevalece en las “*arteriolas más grandes*”, con un diámetro de 200 a 100  $\mu\text{m}$ , y traslada el estímulo relacionado con el flujo a una respuesta vasomotora; por ejemplo, vasoconstricción con la disminución del flujo y viceversa.

Las “*arteriolas medianas*”, con vasos de 100 a 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, reaccionan predominantemente a los cambios de presión intraluminal percibidos por los receptores de estiramiento localizados en las células del músculo liso vascular; este control miogénico hace que la célula se dilate cuando la presión intraluminal cae e inversamente se constriña cuando la presión aumenta.

Finalmente, las “*arteriolas más pequeñas*”, que son vasos de < 40  $\mu\text{m}$  de diámetro, están moduladas por la actividad metabólica del miocardio.



Si la actividad metabólica se incrementa, el contacto directo con los metabolitos lleva a la vasodilatación de las *arteriolas más pequeñas*, lo cual produce una reducción de la presión en las *arteriolas medianas*, y por lo tanto a un reflejo miogénico de dilatación, lo cual, a su vez, incrementa el flujo de las arterias que están por encima, con lo que así resulta una vasodilatación dependiente del endotelio de las *prearteriolas* y los vasos *epicárdicos* más grandes extramurales. (13)

Por lo tanto, el flujo de sangre coronario transcurre por la diferencia de presión entre la aorta y el lecho capilar, con diferentes compartimientos de la microcirculación que están influidos por mecanismos fisiológicos de control de su tono vascular, como hemos descrito, con el metabolismo cardíaco como el factor determinante final; pero también se encuentran modulados por diferentes "*factores neurales*" como la adrenalina y la noradrenalina y fundamentalmente la acetilcolina, que tienen acción sobre las *prearteriolas* y las *arteriolas grandes*, y "*factores mecánicos*" que actúan a nivel de las *arteriolas medianas intramiocárdicas* por compresión extravascular, que son la presión de fin de diástole del ventrículo izquierdo (PFDVI) y del ventrículo derecho (PFDVD).

En la clínica existen drogas que desenmascaran la alteración de estos reguladores en los distintos compartimientos. En la práctica, cuando existe alteración del endotelio, la prueba de la acetilcolina intracoronaria que lleva a vasoconstricción por la estimulación sin oposición de los receptores muscarínicos, debido a la ausencia de endotelio funcional, pone al descubierto la vasodilatación reducida dependiente del endotelio y quizás también por un efecto directo potencial sobre las *prearteriolas* y las *arteriolas grandes*. Otras pruebas con drogas vasodilatadoras independientes del endotelio, como el dipiridamol, la papaverina y la adenosina, demuestran una respuesta reducida del flujo coronario, lo que sugiere un importante papel de la alteración primaria de la relajación de las células del músculo liso de las *arteriolas medianas*.

## EPÍLOGO

Aun cuando existen múltiples estudios experimentales que han demostrado que las alteraciones de la microcirculación coronaria pueden provocar isquemia miocárdica, en la práctica clínica las alteraciones vasculares coronarias, más allá de las *arterias epicárdicas*, permanecen mal comprendidas y muy a menudo cuestionadas por razones diferentes.

En contraposición con la costumbre de observar las obstrucciones de los vasos *epicárdicos*, las *arterias coronarias pequeñas* no se visualizan directamente en la angiografía coronaria.

Hay demasiados métodos complejos y que insumen bastante tiempo, no probados definitivamente, para una cuidadosa evaluación de la microcirculación coronaria durante la investigación invasiva y no invasiva en pacientes individuales.

También en pacientes en los que se sospecha angina microvascular, los hitos de isquemia miocárdica, como la liberación miocárdica de metabolitos por la isquemia o la alteración contráctil del ventrículo izquierdo inducidos por el esfuerzo, muchas veces no se detectan.

Esto sucede porque cuando una estenosis causa una limitación del flujo en una arteria coronaria grande, la alteración de la perfusión miocárdica está homogéneamente distribuida en todas las capas del miocardio perfundido por la arteria estrechada; esto produce lactato en el seno coronario y una alteración segmentaria de la función contráctil que permite su detección.

Pero, por el contrario, en situación de disfunción de la microvasculatura coronaria la anomalía puede no comprometer a todos los microvasos que corresponden a la rama coronaria de manera uniforme y pueden estar distribuidos en forma dispersa en el miocardio. Esta distribución de las anomalías de la perfusión miocárdica puede aportar una explicación plausible para las dificultades de obtener evidencias objetivas de isquemia miocárdica, ya sea en los metabolitos del seno coronario porque los focos de isquemia miocárdica esparcidos pueden no detectarse por la dilución en un flujo más grande de áreas normales, o la imposibilidad de detectar anomalías contráctiles debido a la función normal del tejido miocárdico circundante. También explicaría la poca elevación enzimática en la enfermedad de Tako-Tsubo.

No obstante, esta distribución esparcida de la isquemia miocárdica resulta suficiente para producir síntomas, cambios electrocardiográficos y también defectos de la perfusión miocárdica que se pueden detectar con diferentes métodos.

En un paciente con angina de esfuerzo típica y comprobación de isquemia miocárdica en las pruebas de provocación, estos hallazgos son aceptados al demostrarse obstrucción significativa de una o más de las *arterias coronarias*. En un paciente similar, con comparable evidencia de isquemia, pero sin obstrucción en las *arterias coronarias*, generalmente se considera con sospecha de isquemia o se descarta que la tenga. Pero como la sensibilidad y la especificidad de las pruebas de provocación se basan en la presencia o la ausencia de al menos una lesión significativa de un vaso coronario y, en realidad, no en alguna evidencia real de isquemia miocárdica, esas pruebas se etiquetan como "*falsos positivos*".

Por lo tanto, todas las pruebas conocidas en las que el patrón oro (*gold standard*) es la angiografía coronaria van a tener una "*especificidad*" baja debido a la presencia de "*falsos positivos*" para lesión significativa, aun cuando el paciente pueda presentar una verdadera isquemia miocárdica debido a alteraciones de la microcirculación. Por ello, cuando utilizamos estas pruebas, deberíamos decir que tienen baja especificidad y alta proporción de falsos positivos "*solamente*" para la presencia de lesiones coronarias significativas, pero ninguna de estas pruebas puede descartar que el paciente tenga síntomas y prueba de provocación positiva debido a isquemia miocárdica por otro mecanismo.

En esta situación de alta sospecha con angiografía sin lesiones que la justifiquen, quizás se debería terminar el estudio, luego de la angiografía coronaria, con una prueba de inyección intracoronaria por pasos graduados de acetilcolina, para poder descubrir que dos de cada tres pacientes tienen alteraciones funcionales de la microvasculatura coronaria.

Por último, no deberíamos dejar de considerar que la presencia más frecuente de coronarias normales se da en mujeres; esto llevó al desarrollo del mito de la “alta frecuencia de falsos positivos” en mujeres, y quizás esta diferencia en la eficiencia de las pruebas y una inconsciente discriminación de género llevan a las consecuencias prácticas de dichas asunciones: menos derivación para evaluaciones cardíacas, como pruebas de provocación, angiografía coronaria, y menos tratamiento preventivo agresivo con drogas como aspirina y estatinas en las mujeres en comparación con los hombres. (22)

En los registros con angina estable, las mujeres tienen menos enfermedad obstructiva coronaria, aunque similar resultado, debido a que tienen mayor edad que los hombres. A su vez, en las cohortes de seguimiento de pacientes con coronarias normales, las mujeres no se diferencian de los hombres en la presencia de eventos a largo plazo.

De modo que, si bien la presentación de la isquemia coronaria aguda y crónica es distinta en las mujeres que en los hombres,... sus resultados a largo plazo son similares.

Para hablar de igual derecho de las personas se necesita una comparación, que con el nacimiento de la burguesía utiliza la metáfora del cambio de mercancías equivalentes o de valores iguales. Como Marx dice (23): “el derecho igual todavía es el derecho burgués... consiste en que la medida se hace con una escala igual... Este derecho igual es un derecho desigual para trabajo desigual... admite tácitamente como privilegio natural la desigualdad de aptitudes individuales y por consiguiente la desigualdad de la capacidad productiva. Así, pues, por su contenido, como todos los derechos, es un derecho de la desigualdad. Pero los individuos desiguales (y no serían individuos diferentes si no fueran desiguales) solo son mensurables con la misma escala de medida cuando se los considera desde el mismo punto de vista, únicamente cuando se los comprende desde un determinado aspecto... Para evitar todas estas dificultades, el derecho tendría que ser, no igual, sino desigual... cuando al desarrollarse en todos sus aspectos los individuos, se desarrollen también las fuerzas productivas y fluyan con todo su caudal los manantiales de la riqueza colectiva, solo entonces podrá rebasarse el estrecho horizonte del derecho burgués y la sociedad podrá escribir en su bandera: *de cada cual según su capacidad; a cada cual según sus necesidades*”.

Para hacer realidad ya esta predicción en nuestro trabajo asistencial, conociendo que la presentación

clínica de la isquemia miocárdica tiene *capacidades* diferentes en hombres que en mujeres, para recibir un tratamiento igual, este debería adecuarse a las *necesidades* desiguales por género.

Hernán C. Doval<sup>IMTSAC</sup>

Director de la Revista Argentina de Cardiología

## BIBLIOGRAFÍA

- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-44. <http://doi.org/dzwwk7>
- Shaw LJ, Merz CN, Pepine CJ, Reis SE, Bittner V, Kip KE, 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.
- Humpries KH, Pu A, Gao M, Carere RG, Pilote L. Angina with “normal” coronary arteries: sex differences in outcomes. *Am Heart J* 2008;155:375-81. <http://doi.org/dms3jg>
- Johnston N, Schenck-Gustafsson K, Lagerqvist B. Are we using cardiovascular medications and coronary angiography appropriately in men and women with chest pain? *Eur Heart J* 2011;12:1331-6. <http://doi.org/bq5fvh>
- Shaw LJ, Shaw RE, Merz CN, Brindis RG, Klein LW, Nallamothu B, et al. Impact of ethnicity and genders differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation* 2008;117:1787-801. <http://doi.org/fqkfpn>
- Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndrome. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:226-32.
- Germing A, Lindstaedt M, Ulrich S, Grewe P, Bojara W, Lawo T, et al. Normal angiogram in acute coronary syndrome-preangiographic risk stratification, angiographic findings and follow-up. *Int J Cardiol* 2005;99:19-23.
- Douglas PS, Patel MR, Bailey SR, Dai D, Kaltenbach L, et al. Hospital variability in the rate of finding obstructive coronary artery disease at elective, diagnostic coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:801-9. <http://doi.org/ftzcyj>
- Vermeltfoort IAC, Teule GJJ, van Dijk AB, Muntinga HJ, Rajmakers PGHM. Long-term prognosis of patients with cardiac syndrome X: a review. *Neth Heart J* 2012 <http://doi.org/m9g>
- Tamis-Holland JE, Lu J, Korytkowski M, Magee M, Rogers WJ, Lopes N, et al. Sex differences in presentation and outcome among patients with type 2 diabetes and coronary artery disease treated with contemporary medical therapy with or without prompt revascularization: a report from the BARI 2D Trial (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1767-76. <http://doi.org/m76>
- Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with non obstructive coronary artery disease: a report from Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart project. *Arch Intern Med* 2009;169:843-50. <http://doi.org/b727t6>
- Herrman J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012;33:2171-81. <http://doi.org/kvp>
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction.

Clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317-25. <http://doi.org/fwd4jd>

14. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, et al. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:466-72. <http://doi.org/d9hx4z>

15. Johnson BD, Shaw LJ, Buchthal SD, Bairey Merz CN, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation* 2004;109:2993-9.

16. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2825-32. <http://doi.org/d88h4t>

17. von Mering GO, Arant CB, Wessel TR, McGorray SP, Bairey Merz CN, Sharaf BL, et al. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women. *Circulation* 2004;109:722-5.

18. Yilmaz A, Athanasiadis A, Mahrholdt H, Voehringer M, Ong P, Hill S, et al. Diagnostic value of perfusion cardiovascular magnetic resonance in patients with angina pectoris but normal coronary angiograms assessed by intracoronary acetylcholine testing. *Heart* 2010;96:371-9. <http://doi.org/bxhh5c>

19. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655-62. <http://doi.org/m9h>

20. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenosis on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;34:48-55.

21. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2001;356:830-40.

22. Huqi A, Capozza P, Marzilli M. Stable angina and female gender. *Heart Metab* 2011;50:20-2.

23. Marx, Carlos. *Crítica del Programa de Gotha*. Buenos Aires: Editorial Anteo; 1971.