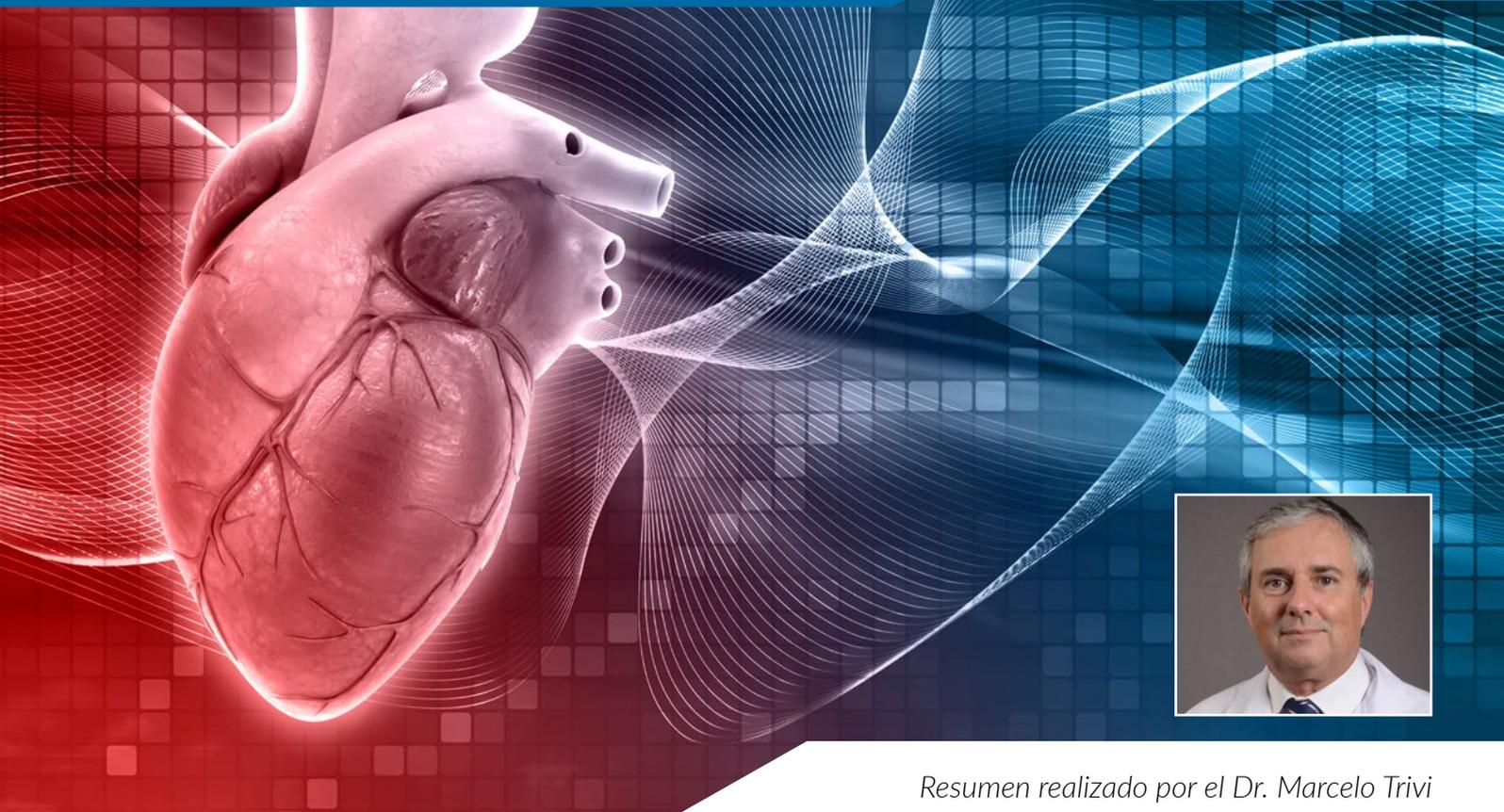


# RESUMEN DEL DOCUMENTO DEL CONSENSO DE EXPERTOS SOBRE ISQUEMIA SIN OBSTRUCCIONES CORONARIAS - INOCA

2ª PARTE



Resumen realizado por el Dr. Marcelo Trivi

## DIAGNÓSTICO

### PRUEBAS NO INVASIVAS PARA DETECTAR ISQUEMIA

Las pruebas no invasivas convencionales (SPECT y Eco estrés) se basan en detectar relativamente grandes diferencias regionales en la perfusión o motilidad en las zonas isquémicas comparadas con las sanas. Estas técnicas no son útiles cuando la isquemia afecta en forma global al miocardio, sin diferencias regionales, como justamente ocurre en pacientes con disfunción microvascular (CMD). Tampoco hay técnicas que permitan la visualización anatómica directa de la microcirculación. Por ende, se debe recurrir a mediciones de parámetros que reflejen el estado funcional, tal como la me-

dicción del flujo sanguíneo miocárdico o la reserva de flujo.

La reserva de flujo coronario (CFR) es el cociente entre el flujo hiperémico en respuesta a diferentes estímulos vasoactivos y el flujo coronario en reposo. Incluye el flujo epicárdico y la microcirculación. Pero una vez que se ha descartado la obstrucción de arterias epicárdicas es un marcador de CMD.

La máxima vasodilatación necesaria para el cálculo de CFR se logra mediante la administración endovenosa de vasodilatadores endotelio-independientes, como Adenosina o Regadenoson.

Si bien la primera línea de estudios diagnósticos en la angina de pecho es no invasiva, en pacientes con enfermedad no obstructiva en

2ª entrega del resumen del Documento de Expertos de la Sociedad Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (EAPCI) que evalúa la importancia de la isquemia sin obstrucciones coronarias (INOCA).<sup>1</sup>

la angiogramografía o sin isquemia inducible en las pruebas funcionales, y sospecha de CMD o de angina vaso espástica (VSA,) deben considerarse también las pruebas invasivas. Varias pruebas no invasivas permiten calcular CFR pero la prueba de acetilcolina solo puede hacerse en forma invasiva.

### DIAGNÓSTICO INVASIVO EN LA SALA DE CATETERISMO

Durante la angiogramografía coronaria se utiliza una guía de alambre diagnóstica que se coloca en la arteria Descendente Anterior. Puede ser una guía de termodilución o una guía Doppler. La adenosina se administra en bolo intracoronario (hasta 200 mg) o en infusión (140  $\mu$ g/kg/min). El CFR se calcula dividiendo el flujo hiperémico sobre

el basal. El punto de corte es de 2 para la termodilución y de hasta 2.5 para Doppler.

Combinando flujo y presión se puede calcular el índice de resistencia microvascular (IMR): presión distal durante hiperemia sobre tiempo de tránsito medio. Un  $IMR \geq 25$  representa disfunción microvascular. Por otro lado, el índice de resistencia de velocidad miocárdica hiperémica (HMR) se obtiene por Doppler y sus valores normales son inferiores a 1.9: aquellos con este índice incrementado tienen mayor recurrencia de dolor de pecho. El valor de corte de PET sería de 2.5.

Por su parte FFR, que se usa para determinar la significación funcional de una estenosis, se calcula como la presión intracoronaria

distal durante la hiperemia sobre la presión aórtica media y sus valores anormales son 0.8.

Por ende, en la evolución invasiva es posible determinar CMD endotelio-independiente (CFR, IMR), CMD endotelio-dependiente (respuesta microvascular a la acetilcolina), respuesta vasoespástica epicárdica a la acetilcolina y valoración de estenosis intermedias con FFR.

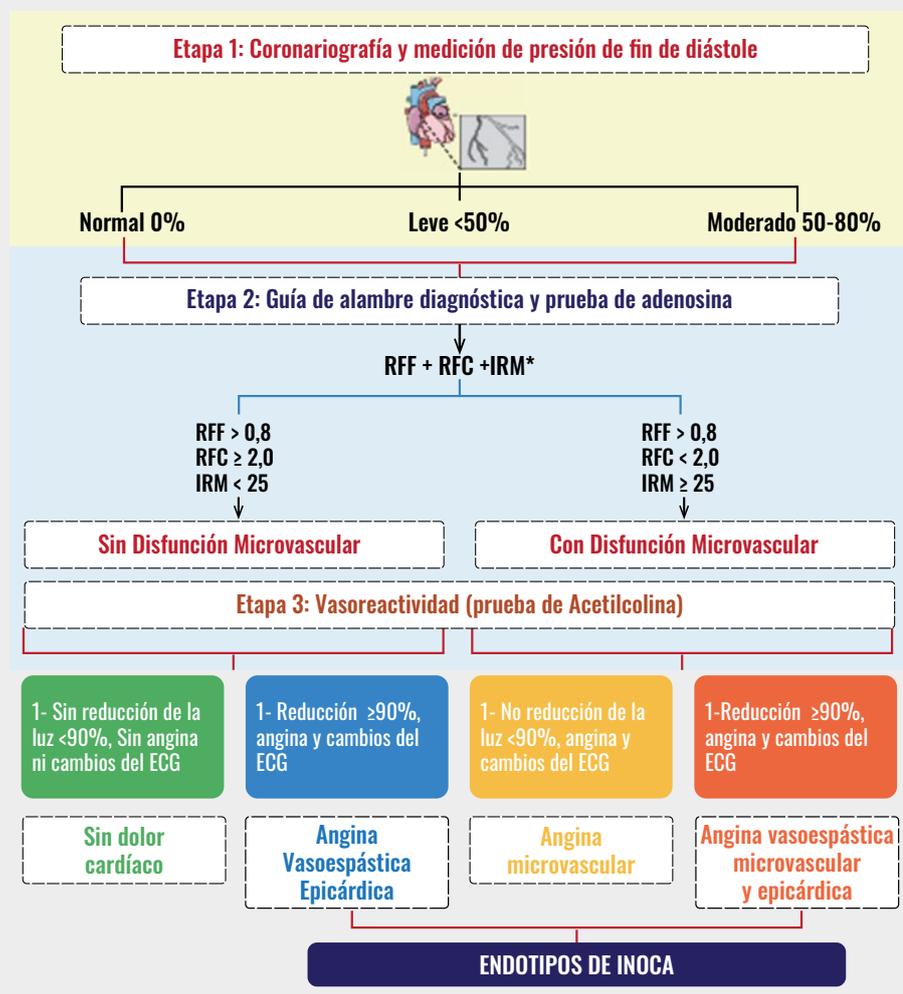
### ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA CON EVALUACIÓN FUNCIONAL FARMACOLÓGICA

La prueba más establecida para valorar vasoreactividad es la infusión intracoronaria de acetilcolina (ACH) que influencia en el tono vascular coronario mediante receptores muscarínicos en endotelio y células musculares lisas. Su utilización es recomendada por las guías 2019 de la Sociedad Europea de Cardiología en base a su eficacia y seguridad. Se la utiliza en concentraciones crecientes de  $10^{-6}$ ,  $10^{-5}$ , y  $10^{-4}$  mMol/L respectivamente.

Las etapas en la evaluación de INOCA se grafican en la figura 3. Algunos centros prefieren seguir la secuencia 1-3-2 en lugar de la 1-2-3.

Los riesgos de estas pruebas están bien establecidos y debieran sopesarse con los beneficios del correcto diagnóstico del paciente. Sólo un estudio piloto (CorMicA) ha encontrado beneficios en término de síntomas.

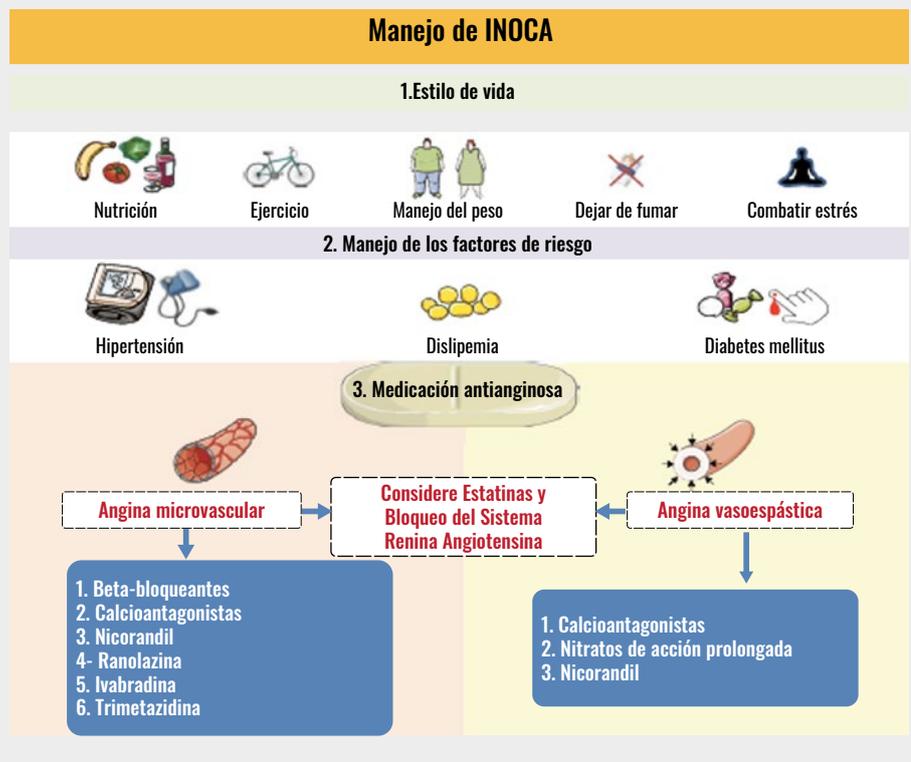
Figura 3 - Etapas en la evaluación invasiva de INOCA



## MANEJO DE INOCA (VER FIGURA 4)

Debe ser centrado en el paciente bajo un enfoque multidisciplinario. Desafortunadamente, los estudios sobre tratamiento de CMD son pequeños y heterogéneos en diseño y metodología, por lo que

Figura 4 - Tratamiento de INOCA



hay pocos tratamientos basados en evidencia.

**El manejo del estilo de vida** es fundamental y entre ellos se destaca la obesidad y el estrés, por lo que la colaboración de nutricionistas y psicólogos es muy importante. Lo mismo ocurre con la actividad física.

También los **factores de riesgo** tradicionales pueden contribuir a la disfunción microvascular y el vasoespasmo. El control estricto de la presión arterial preferentemente con una combinación de bloqueantes del sistema renina angiotensina y calcio antagonistas o beta-bloqueantes, dependiendo del mecanismo predominante de la angina.

**Tratamiento antianginoso:** es desafiante dado que se trata de un grupo heterogéneo y hay falta de estudios controlados. El tratamiento estándar habitualmente es desalentador. La eficacia de los nitratos de acción corta es variable, e incluso los de acción prolongada

pueden ser contraproducentes en angina microvascular por robo coronario. En caso de evidencia de vasoespasmo los calcio antagonistas son drogas de 1ª línea. A veces se requieren dosis altas o combinaciones de los mismos (Diltiazem y Amlodipina).

En los pacientes con MVA, reduce CFR o IMR aumentada se recomiendan beta-bloqueantes, calcio antagonistas e inhibidores de la enzima convertidora (IECA). Los IECA incluso han demostrado mejorar el flujo miocárdico hiperémico.

Las drogas de primera línea pueden ser combinadas como Ranolazina, Ivabradina e incluso antidepresivos tricíclicos, como Imipramina.

Las guías europeas de Síndromes Coronarios Crónicos también recomiendan Trimetazidina en los pacientes donde no se controlan los síntomas o no toleran otros medicamentos. Un 25% de los pacientes son refractarios a estas opciones terapéuticas y requerirán

más intervenciones farmacológicas, e incluso se debe recurrir en casos extremos a contrapulsación externa.

## DÉFICITS EN EL CONOCIMIENTO Y ESTUDIOS FUTUROS

Es evidente que los INOCA a menudo no son correctamente diagnosticados, y en consecuencia no se les administra un tratamiento a medida, y a menudo son caracterizados como “falsos positivos”. En consecuencia, estos pacientes continúan repitiendo angina, con pobre calidad de vida, internaciones repetidas, coronariografías innecesarias y pronóstico desfavorable.

Hay una necesidad urgente de estudios de grandes dimensiones que aborden el problema que se plantea en las tabla 2 y la figura 4. Hay varios estudios en curso, como el CorCTCA (con Tomografía Computada), el WARRIOR (mujeres con tratamiento intensivo con estatinas y IECA) y el PRIZE con Zibotentan (antagonista de endotelina A).

**Tabla 2: Recomendaciones**

- 1) INOCA debe ser reconocido como una entidad clínicamente importante en la práctica médica
- 2) Se debe implementar un protocolo sistemático para el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes por parte de cardiólogos clínicos e intervencionistas.
- 3) Las entidades científicas y la industria farmacéutica debieran favorecer investigaciones para mejorar el conocimiento y la evidencia
- 4) Promover el conocimiento de esta condición a través de campañas y en los medios para asegurar el cuidado de estos pacientes.

## CONCLUSIONES

INOCA representa un problema mayor de salud, se asocia a sub-diagnóstico, sub-tratamiento y mal pronóstico. Este documento de consenso provee guías para el diagnóstico y tratamiento de INOCA basado en la evidencia actual. Se requieren de futuros estudios bien diseñados para contestar preguntas aún sin respuesta en el diagnóstico y tratamiento de estos pacientes.

## REFERENCIAS

1- Vijay Kunadian, Alaide Chieffo, Paolo G Camici, Colin Berry, Javier Escaned, Angela H E M Maas, Eva Prescott, Nicole Karam, Yolande Appelman, Chiara Fraccaro, Gill Louise Buchanan, Stephane Manzo-Silberman, Rasha Al-Lamee, Evelyn Regar, Alexandra Lansky, J Dawn Abbott, Lina Badimon, Dirk J Duncker, Roxana Mehran, Davide Capodanno, Andreas Baumbach, 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, *European Heart Journal*, Volume 41, Issue 37, 1 October 2020, Pages 3504–3520

# VASTAREL® LP

Trimetazidina 35 mg

ACTÚA  
DIRECTO  
A NIVEL DE LA  
CÉLULA  
CARDÍACA



**PRESENTACIÓN:** 35 mg de trimetazidina x 60 comp. recubiertos

## TRATANDO LA ANGINA DE PECHO DIRECTO A LA RAÍZ DE LA ISQUEMIA

**COMPOSICIÓN:** Cada comprimido recubierto de liberación modificada contiene: Trimetazidina diclorhidrato 35,00 mg. Excipientes: Hidrogenofosfato de calcio dihidratado, Hipromelosa, Povidona, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Macrogol 6000, Recubrimiento rosa 5361 (constituido por: dióxido de titanio (E171), glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, óxido de hierro rojo (E172), estearato de magnesio), c.s. **INDICACIONES:** Indicado en adultos como terapia adicional para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que no están adecuadamente controlados o no toleran terapias antianginosas de primera línea. **MODO DE ADMINISTRACIÓN Y POSOLOGÍA:** Via oral. Según criterio médico. Posología orientativa: un comprimido por la mañana y otro por la noche, durante las comidas. El beneficio del tratamiento debe ser evaluado nuevamente después de tres meses y la trimetazidina debe suspenderse en ausencia de respuesta. Pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada es de 1 comprimido de 35 mg por la mañana durante el desayuno. Pacientes de edad avanzada: Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor exposición a trimetazidina debido a una disminución de la función renal relacionada con la edad. En pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina [30-60] ml/min), la dosis recomendada es de 1 comprimido de 35 mg por la mañana durante el desayuno. El ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada se debe realizar con precaución. **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO:** El resultado del tratamiento debe ser evaluado a los tres meses, y en ausencia de la respuesta esperada debe suspenderse la medicación. Este medicamento no constituye un tratamiento curativo de la angina de pecho. Tampoco está indicado como tratamiento inicial de la angina inestable o del infarto de miocardio, ni en el periodo prehospitalario, ni durante los primeros días de hospitalización. En caso de producirse una crisis anginosa, deberá realizarse una nueva evaluación de la arteriopatía coronaria y estudiarse una posible adecuación del tratamiento (tratamiento farmacológico y eventualmente revascularización). La trimetazidina puede causar o agravar los síntomas parkinsonianos (temblores, acinesia, hipertonia), que se deben investigar regularmente, especialmente en pacientes de edad avanzada. En los casos dudosos, los pacientes deben ser derivados a un neurólogo para que realice las investigaciones pertinentes. La aparición de alteraciones del movimiento tales como síntomas parkinsonianos, síndrome de piernas inquietas, temblores, inestabilidad de la marcha, debe llevar a la retirada definitiva de trimetazidina. Estos casos tienen una baja incidencia y son normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. La mayoría de los pacientes se recuperaron en un plazo de 4 meses tras la retirada de la trimetazidina. Si los síntomas parkinsonianos persisten durante más de 4 meses tras la interrupción del tratamiento, se debe solicitar la opinión de un neurólogo. Pueden producirse caídas, relacionadas con la inestabilidad de la marcha o la hipotensión, en particular en pacientes que estén tomando antihipertensivos (ver reacciones adversas). Se debe tener precaución al prescribir trimetazidina a pacientes en los que se espera una mayor exposición: Insuficiencia renal moderada (ver posología), Pacientes de edad avanzada mayores de 75 años (ver posología). **REACCIONES ADVERSAS:** Respecto a las reacciones adversas asociadas a la trimetazidina y al uso de dicho principio activo, ver también "Advertencias y Precauciones especiales de empleo". se incluyen reacciones adversas procedentes de informes espontáneos y de publicaciones científicas. Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Trastornos del sistema nervioso: frecuentes: mareos, cefaleas; frecuencia no conocida: síntomas parkinsonianos (temblor, acinesia, hipertonia), inestabilidad de la marcha, síndrome de piernas inquietas, otros trastornos del movimiento relacionados, normalmente reversibles tras la interrupción del tratamiento. Frecuencia no conocida: trastornos del sueño (insomnio, somnolencia). Trastornos del oído y del laberinto: No conocida: Vértigo. Trastornos cardíacos: raras: palpitaciones, extrasístoles, taquicardia. Trastornos vasculares: raras: hipotensión arterial, hipotensión ortostática que puede estar asociada con malestar, mareos o caídas, en particular en pacientes que toman antihipertensivos, rubefacción. Trastornos gastrointestinales: frecuentes: dolor abdominal, diarrea, dispepsia, náuseas y vómitos. Frecuencia no conocida: estreñimiento. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: frecuentes: erupción, prurito, urticaria. Frecuencia no conocida: pustulosis exantemática generalizada aguda (PEGA), angioedema. Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: astenia. Trastornos de la sangre y del sistema linfático: frecuencia no conocida: agranulocitosis, trombocitopenia, púrpura trombocitopénica. Trastornos hepatobiliares: frecuencia no conocida: hepatitis. Notificación de sospechas de reacciones adversas: es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar a las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación. **CONTRAINDICACIONES:** Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Enfermedad de Parkinson, síntomas parkinsonianos, temblores, síndrome de piernas inquietas, y otros trastornos del movimiento relacionados. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado N° 37068. Elaborado en: Les Laboratoires Servier Industrie - Francia. **REPRESENTANTE E IMPORTADOR:** SERVIER ARGENTINA S.A. Av. Castañares 3222 (C1406IHS) Capital Federal. Tel: 0800-777-SERVIER (7378437) www.servier.com.ar Directora Técnica: Nayla Sabbatella (Farmacéutica). Última revisión: Mayo 2018.



SERVIER ARGENTINA S.A.  
Av. Castañares 3222 - C.A.B.A.  
Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)  
www.servier.com.ar