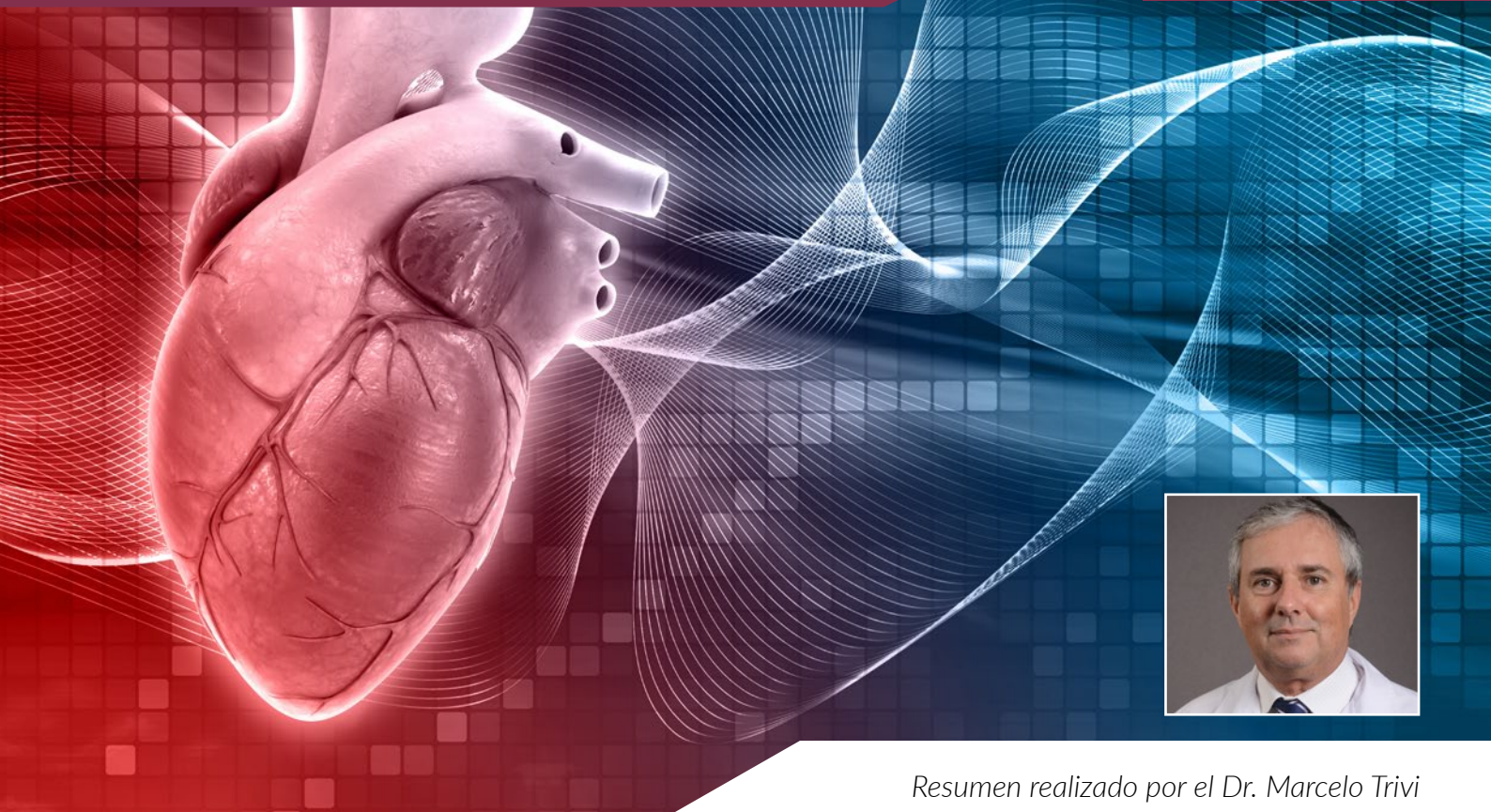


RESUMEN DEL DOCUMENTO DEL CONSENSO DE EXPERTOS SOBRE ISQUEMIA SIN OBSTRUCCIONES CORONARIAS - INOCA

1ª PARTE



Resumen realizado por el Dr. Marcelo Trivi

Este Documento de Expertos de la Sociedad Europea de Intervenciones Cardiovasculares Percutáneas (EAPCI) evalúa la importancia de la isquemia sin obstrucciones coronarias (INOCA). Fue propuesto por el comité de mujeres de EAPCI, escrito con la colaboración del Grupo de Trabajo de Fisiopatología Coronaria y Microcirculación de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) y aprobado por COVADIS (Estudio Internacional Sobre Afecciones Vasomotoras Coronarias) y por el Comité de Guías de Práctica Clínica de ESC¹.

INTRODUCCIÓN

La angina de pecho, el síntoma más común de la cardiopatía isquémica afecta a 112 millones de personas en el mundo. Una alta proporción de pacientes con angina, hasta el 70%, no presentan obstrucciones coronarias en la angiografía a pesar de mostrar evidencias de isquemia miocárdica.

Diversos estudios de las últimas 2 décadas han revelado que la disfunción microvascular (CMD) y la disfunción vascular epicárdica son importantes mecanismos en la cardiopatía isquémica. Sin embargo, ambas condiciones son rara vez diagnosticadas y menos aún se instaura una terapéutica adecuada a las mismas. En consecuencia, los pacientes continúan sintomáticos, afectando su calidad de vida y requieren reinternaciones, nuevas coronariografías y presentan nuevos eventos cardiovasculares a corto y largo plazo.

Este documento de consenso provee definiciones y guías de diagnóstico y tratamiento basados en la evidencia disponible sobre INOCA.

CUADROS CLÍNICOS Y ENDOTIPOS

Dentro de los Síndromes Coronarios Crónicos, el desbalance oferta/demanda de flujo sanguíneo provoca angina de pecho debido a isquemia miocárdica por déficit de ATP celular. Esta condición se atribuye habitualmente a obstrucciones coronarias, pero muchas veces ocurre sin obstrucciones limitantes al flujo (Ver Figura 1).

ANGINA MICROVASCULAR

Es la manifestación clínica de la isquemia miocárdica producida por CMD. Puede ser causada por remodelamiento de la microvasculatura (llevando a una alteración fija de la conductancia vía de la microcirculación) o alteraciones vasomotoras afectando la microcirculación (dinámicas). Ambos mecanismos pueden coexistir. En la tabla 1 se resumen los criterios actuales para el diagnóstico de angina microvascular.

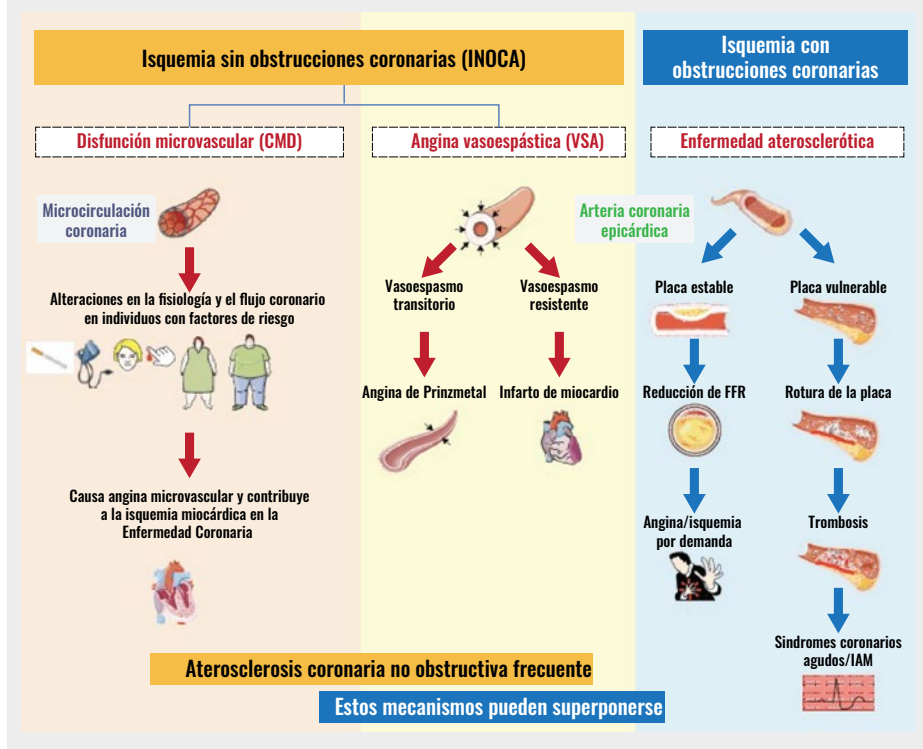
ANGINA VASOESPÁSTICA EPICÁRDICA

La Angina Vasoespástica (VSA) es la manifestación clínica del espasmo coronario de arterias epicárdicas. Fue descrita por Prinzmetal asociada a supradesnivel del segmento ST, aunque después se reconocieron variantes con infradesnivel ST o T negativas.

PREVALENCIA

En varios estudios de grandes dimensiones en diferentes países se observó un predominio de alrededor de 60% de mujeres entre los pacientes con angina y/o signos de isquemia miocárdica sin obstrucciones coronarias.

Figura 1 - Mecanismos de isquemia miocárdica en INOCA y enfermedad coronaria obstructiva



Por otro lado, la prevalencia de CMD entre pacientes con INOCA es de un 30% aproximadamente, aunque varía según el método diagnóstico empleado.

No está clara la relación con los factores de riesgo coronarios tradicionales y los INOCA. En cambio CMD está claramente asociada a factores pro-inflamatorios en mujeres con INOCA. Y el estrés psicosocial es frecuente en ambos sexos.

FISIOPATOLOGIA

En la **angina microvascular** se reconocen 2 endotipos:

1 Remodelación estructural de la microcirculación: hay un incremento de la relación pared/lumen y pérdida de la densidad capilar miocárdica, con reducción de la conductancia. Se asocia a los factores de riesgo cardiovasculares, aterosclerosis, hipertrofia ventricular y miocardiopatías. Una

consecuencia directa de estos cambios es la reducción del rango vasodilatador de la microcirculación, limitando la máxima oferta de sangre y oxígeno al miocardio. La correlación hemodinámica de esta remodelación en respuesta a un vasodilatador endotelio-independiente, como la adenosina, son una reducción en el Flujo de Reserva Coronaria (CFR) y un aumento en la resistencia mínima microcirculatoria (inducida por hiperemia)

2 Disregulación arteriolar funcional: ocurren típicamente en arteriolas de mediano o gran tamaño en las cuales la dilatación mediada por flujo es predominante. Bajo condiciones fisiológicas, un aumento del consumo miocárdico de oxígeno genera una cascada vasodilatadora "río arriba" en los vasos coronarios de resistencia. En presencia de disfunción endotelial esto no ocurre: se asocia a falta de vasodilatación o incluso de vasoconstricción paradójica. Esto ocurre con la prueba de acetilcolina intracoronaria donde hay:

- 1) limitada respuesta vasodilatadora a la droga (menos de 1.5 con respecto al flujo basal),
- 2) marcada reducción del flujo, equivalente a un fenómeno
- 3) estrechamiento difuso de los vasos distales. Estas alteraciones

se asocian frecuentemente con síntomas anginosos y cambios electrocardiográficos, lo que confirma el endotipo de disfunción microvascular.

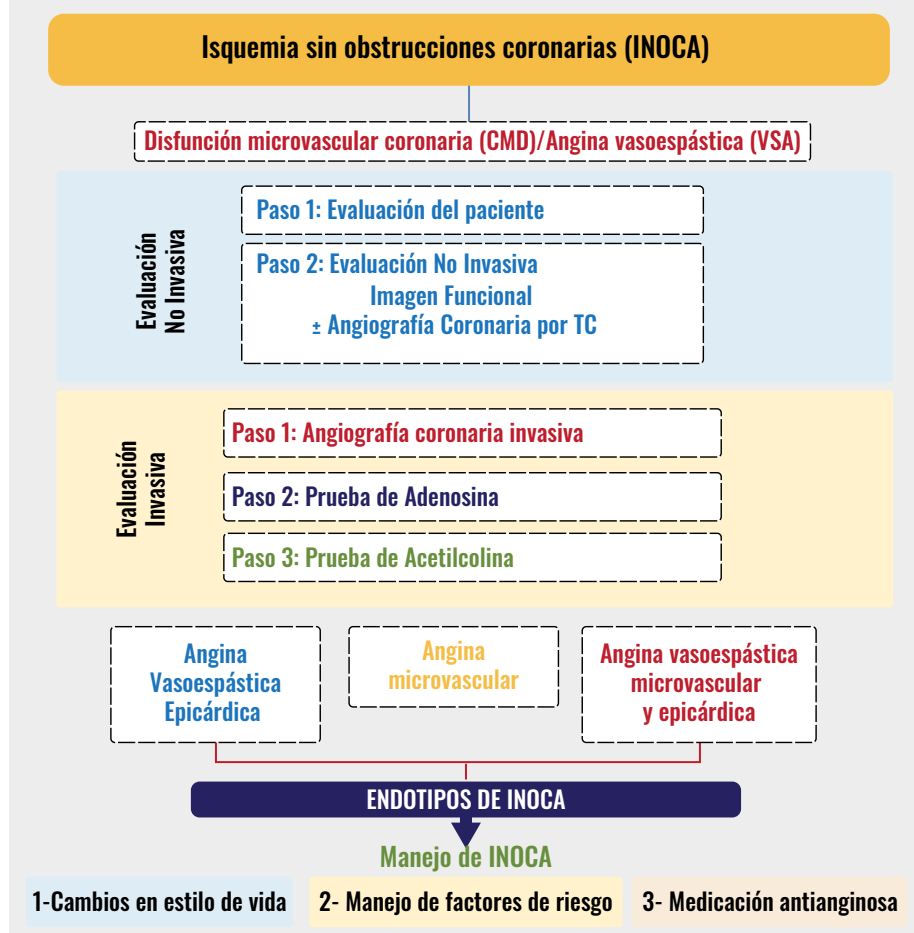
El **espasmo epicárdico** se origina en segmentos arteriales hiperactivos con máxima respuesta a estímulos vasoconstrictores. Estos pueden ser el frío, el tabaco, drogas, estrés, picos de presión o hiperventilación. También pueden ser reacciones alérgicas o segmentos adyacentes a stents liberadores de drogas. El sustrato puede ser malfunción del endotelio o de las células musculares. Esta hiperreactividad muscular parece ser el componente clave del espasmo de vasos epicárdicos. La disfunción endotelial parece facilitar la inducción de espasmo en segmentos hiperreactivos.

Tabla 1 - Criterios diagnóstico de angina microvascular propuesto por el grupo COVADIS

Criterio	Evidencia	Diagnóstico
1	Síntomas isquémicos	Angina (esfuerzo o reposo) Disnea de esfuerzo
2	Ausencia de obstrucciones coronarias	Coronariografía (angiografía o TC)
3	Evidencias objetivas de isquemia miocárdica	Defectos de perfusión, motilidad, o de reserva coronaria
4	Disfunción microvascular	Reserva coronaria disminuida (<2) Espasmo microvascular* Resistencia coronaria reducida (IMR<25)

* Espasmo microvascular definida como reproducción de los síntomas con cambios electrocardiográficos sin espasmo epicárdico.

Figura 2 -Secuencia Diagnóstica en INOCA



PRESENTACIÓN CLÍNICA

Los pacientes con INOCA se presentan con un amplio espectro de síntomas y signos, a menudo catalogados como de origen no cardíaco, lo que lleva a pacientes poco estudiados y mal tratados. Pueden presentarse con angina similar a aquellos con obstrucciones coronarias, pero también con disnea, dolor atípico, etc.

Hay diferencias de género: con los mismos síntomas es menos probable que las mujeres tengan enfermedad obstructiva y mucho más probable que tengan CMD. Además, los síntomas pueden variar con el tiempo.

PRONÓSTICO

El pronóstico de los pacientes con INOCA dista de ser benigno. La calidad de vida se ve afectada,

con mayor riesgo de discapacidad y alta incidencia de eventos, tales como mortalidad, morbilidad y costos elevados, asociados a reinternaciones, recateterismos, etc.

La presencia de enfermedad coronaria no severa, la persistencia de los síntomas, aún los estudios de perfusión o eco estrés anormales, o la documentación de CMD o de angina vasoespástica empeoran el pronóstico.

No considerar la posibilidad de INOCA, suspendiendo el tratamiento médico en un paciente con angina sin obstrucciones coronarias en la angiografía, debiera ser un error a evitar.

En la Figura 2 se resume la secuencia diagnóstica propuesta para INOCA. Será desarrollada en la 2ª parte de este resumen.

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 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 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 (C1406HS) 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