

UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ
FACULTAD DE MEDICINA
TRABAJO FIN DE GRADO EN MEDICINA



UNIVERSITAS
Miguel Hernández



Actualización del tratamiento y diagnóstico de la
disfunción microvascular coronaria

Autor: Eduardo Herranz Moreno

Tutor: Vicente Ignacio Arrarte Esteban

Departamento y Área: Medicina Clínica - Cardiología

Curso académico 2023/2024 – Convocatoria de Junio

“Por enseñarme a leer con cuidado, no estar satisfecho con mis propios pensamientos superficiales y no conformarme fácilmente a interpretaciones apresuradas de los demás.”

Agradecimiento a Rústico. *Marco Aurelio. (170 d.C.)*



A Vicente, mi tutor, por estar en todo momento presente y mostrar todo tipo de apoyo en esta revisión. A mis padres y hermano, por el respaldo dado durante toda la carrera. A mis compañeros y compañeras pichenses y a Laura porque sin ellos/as no estaría escribiendo estas palabras. A Ana, por ser y estar, siempre, estando y siendo Ana. Y, por último (por ende, más importante), a Bobó, por ser esa persona que me enseña a enseñar y a no ver “disfunciones” allá donde miro.

GRACIAS.



ÍNDICE

RESUMEN	5
ABSTRACT	6
INTRODUCCIÓN	7
OBJETIVOS	9
MATERIAL Y MÉTODOS	9
RESULTADOS	10
DISCUSIÓN.....	15
CONCLUSIONES	20
BIBLIOGRAFÍA.....	21
ANEXOS	25

Actualización del tratamiento y diagnóstico de la disfunción microvascular coronaria.

RESUMEN

Introducción:

La disfunción microvascular coronaria (DMC) es una afección que compromete la función o la estructura normal de la microcirculación coronaria, conduciendo a una capacidad reducida para aumentar el flujo sanguíneo en respuesta a la demanda, lo que resulta en isquemia miocárdica. La DMC afecta tanto a hombres como a mujeres, siendo más prevalente en mujeres postmenopáusicas y vinculada a diversos factores, incluyendo enfermedades sistémicas y factores de riesgo cardiovascular. Aunque su etiología y fisiopatología no están completamente claras, la DMC presenta síntomas como dolor torácico, disnea y fatiga, a menudo malinterpretados como otras afecciones cardíacas, como la enfermedad coronaria obstructiva.

Objetivos:

Esta revisión bibliográfica trata de actualizar la evidencia sobre posibles tratamientos para la DMC. Evaluar las opciones de diagnóstico y explorar las diferencias de género en su manejo.

Material y Métodos:

Se realizó una búsqueda en PubMed sobre tratamientos, métodos de diagnóstico y diferencias de género en la DMC, seleccionando estudios relevantes según criterios de inclusión.

Resultados:

Se identificaron tratamientos farmacológicos usados en la DMC, incluyendo estatinas, bloqueadores de canales de calcio, betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA), moduladores del óxido nítrico, antianginosos e inhibidores de la rho-quinasa. Estos fármacos muestran mejorar la función endotelial junto con la calidad de vida, y el marcador de lesión microvascular. Además, los métodos diagnósticos, como la angiografía coronaria con pruebas funcionales y junto con las pruebas de imagen, son cruciales para evaluar la microcirculación coronaria. Se observaron diferencias de género en la presentación clínica y capacidad diagnóstica, destacando la necesidad de una evaluación personalizada en mujeres.

Discusión:

La falta de evidencia específica en el tratamiento de la DMC resalta la importancia de personalizar la terapia según la respuesta del paciente. Se necesitan más investigaciones para mejorar la comprensión y manejo de la enfermedad. Los métodos de diagnóstico intravasculares son fundamentales para poder evaluar la enfermedad. Hay un sesgo de género que considerar en la presentación clínica, siendo más prevalente esta enfermedad en las mujeres.

Conclusión:

Existen diferentes estrategias farmacológicas con cierto beneficio demostrado, pero este se obtiene a través de estudios con bajo poder estadístico y una muestra pequeña para poder generalizarlo como tratamiento estándar, enfatizando la necesidad de una terapia personalizada. Se requieren más investigaciones para avanzar en el conocimiento y manejo de la enfermedad, considerando cuidadosamente las diferencias de género en su presentación y diagnóstico.

Palabras clave: disfunción microvascular coronaria, tratamiento, diagnóstico, perspectiva de género.

ABSTRACT

Introduction:

Coronary microvascular dysfunction (CMD) is a condition that compromises the function or normal structure of the coronary microcirculation, leading to reduced capacity to increase blood flow in response to demand, resulting in myocardial ischemia. CMD affects both men and women, being more prevalent in postmenopausal women and linked to various factors, including systemic diseases and cardiovascular risk factors. Although its etiology and pathophysiology are not completely clear, CMD presents symptoms such as chest pain, dyspnea, and fatigue, often misinterpreted as other cardiac conditions, such as obstructive coronary artery disease.

Objectives: This bibliographic review aims to update the evidence on possible treatments for DMC. Evaluate diagnostic options and explore gender differences in their management.

Materials and Methods: A search was conducted on PubMed regarding treatments, diagnostic methods, and gender differences in CMD, selecting relevant studies according to inclusion criteria.

Results: Pharmacological treatments used in CMD were identified, including statins, calcium channel blockers, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors (ACEIs), nitric oxide modulators, antianginal agents, and rho-kinase inhibitors. These drugs have shown to improve endothelial function along with quality of life and the marker of microvascular injury. Additionally, diagnostic methods, such as coronary angiography with functional tests and imaging tests, are crucial for evaluating coronary microcirculation. Gender differences in clinical presentation and diagnostic capability were observed, highlighting the need for personalized assessment in women.

Discussion: The lack of specific evidence in CMD treatment underscores the importance of tailoring therapy according to patient response. More research is needed to improve understanding and management of the disease. Intravascular diagnostic methods are fundamental for evaluating the disease. There is a gender bias to consider in clinical presentation, with this disease being more prevalent in women.

Conclusion: There are different pharmacological strategies with some demonstrated benefit, but this is obtained through studies with low statistical power and a small sample size to be able to generalize it as a standard treatment, emphasizing the need for personalized therapy. More research is needed to advance the knowledge and management of the disease, carefully considering gender differences in its presentation and diagnosis.

Keywords: coronary microvascular dysfunction, treatment, diagnosis, gender perspective.

INTRODUCCIÓN

La disfunción microvascular coronaria (DMC) es una enfermedad que afecta a la función o a la estructura normal de la microcirculación coronaria (<10 μm) en su capacidad de aumentar el flujo sanguíneo en respuesta a un aumento de la demanda, que puede llevar a desencadenar una isquemia de la zona miocárdica que irrigan los vasos afectados.¹ La DMC afecta a hombres y a mujeres en cualquier rango de edad, aunque es más común en mujeres, sobre todo en postmenopáusicas.²

Se desconoce con totalidad su etiología, pero se cree que está relacionada con una combinación de factores. Entre ellos se incluyen enfermedades sistémicas como la diabetes, la hipertensión, obesidad, hipercolesterolemia. También, influyen los factores de riesgo cardiovascular junto con hábitos tóxicos (tabaquismo, alcohol, inactividad física). Por último, posiblemente hay factores hormonales que pueden influir en su aparición, ya que, la DMC es más común en mujeres posmenopáusicas.^{1,3}

En cuanto a la fisiopatología, podemos encontrar influencia tanto de factores funcionales funcionales, estructurales y moleculares. Las alteraciones funcionales engloban mecanismos vasodilatadores y vasoconstrictores que pueden ser modificados por sustancias vasodilatadoras reguladas por el endotelio como las prostaglandinas, el óxido nítrico y los factores hiperpolarizantes derivados del endotelio; o vasoconstrictoras como la endotelina. Las estructurales se enfocan en una modificación hipertrófica con un estrechamiento de la luz que lleva a una rarefacción capilar. Las moleculares se centran en el estrés oxidativo provocado por un aumento de especies reactivas de oxígeno llevando a una respuesta inflamatoria; por otro lado, la vía de la rho-quinasa activa las vías de las interleuquinas que lleva a un aumento de la inflamación endotelial por su papel en la regulación del calcio intracelular.^{2,3}

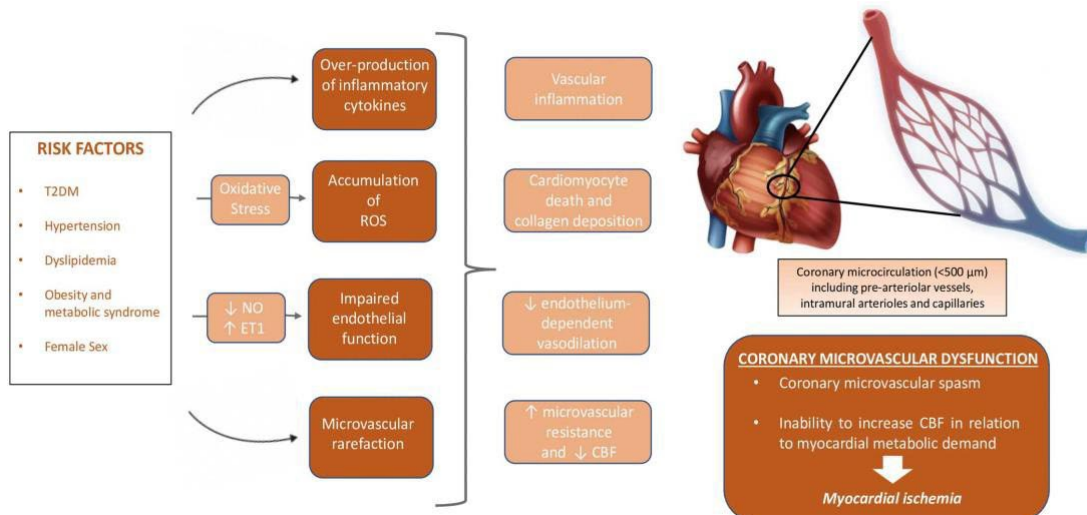


Figura 1. (Tomado de Crea et al. 2023)

Respecto a la clínica puede variar según la persona y la posible causa presente. Los síntomas más comunes que refieren lo/as pacientes son el dolor torácico, que es descrito como una sensación de presión o ardor en el pecho que suele aparecer durante el ejercicio o situaciones de estrés, que puede irradiarse al cuello o a los brazos; la sensación disneica que puede presentarse en las mismas situaciones en las que aparece el dolor torácico; también, la fatiga, sensación de debilidad o cansancio, que dificulta las actividades del día a día y puede ser muy incapacitante. Aun con todo lo explicado, puede incluso ser asintomática.¹

Como se describe en el párrafo anterior, la clínica de la DMC puede ser muy similar a la de otras afectaciones cardiacas. Además, pueden coexistir la DMC con otras patologías. Por lo que se debe realizar un correcto diagnóstico diferencial que descarte, al menos, las siguientes:

- Enfermedad coronaria obstructiva (ECO): es la causa más común de angina. Las arterias coronarias principales están estrechadas o bloqueadas por lo que reduce el flujo sanguíneo al corazón.
- Angina vasoespástica: En la angina vasoespástica, los vasos coronarios principales se estrechan repentinamente, lo que provoca dolor en el pecho.
- Patología valvular cardíaca: Las válvulas cardíacas defectuosas pueden dificultar el bombeo de sangre hacia los troncos coronarios, lo que puede provocar angina.

- Trastornos del ritmo cardíaco: Los trastornos del ritmo cardíaco, como la taquicardia, aumentan la demanda de oxígeno del corazón, pudiendo llevar a una angina.¹⁻³

El diagnóstico se basa en la historia clínica, el examen físico y las pruebas complementarias. Para su evaluación, las pruebas complementarias que requieren un estudio funcional de las arterias coronaria, para el cual hay diferentes métodos los cuales se reflejarán más adelante en la presente revisión. Hay que destacar el estudio de la reserva de flujo coronario (CFR) que es la relación entre la velocidad hiperémica máxima y la velocidad de flujo coronario basal. La CFR es usada como marcador de la capacidad vasodilatadora, siendo >2,5 su valor en rango de normalidad, siendo patológico valores inferiores.⁴

OBJETIVOS

Esta revisión tiene como objetivo principal:

- Revisar la evidencia de los fármacos que hayan demostrado efectos beneficiosos sobre la DMC a través de bibliografía publicada.

Como objetivos secundarios:

- Valorar las diferentes opciones en el diagnóstico diferencial con otras patologías cardiacas basado en la evidencia mediante bibliografía publicada.
- Valorar las diferencias del diagnóstico con perspectiva de género en la evidencia a través de la bibliografía publicada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Para la realización de esta revisión se ha realizado una búsqueda bibliográfica sobre los tratamientos para la DMC y su pronóstico; sobre los diferentes métodos de estudio de diagnóstico y evolución de la enfermedad; y sobre la diferencia de diagnóstico con perspectiva de género. Como criterios de inclusión tenemos:

- Estudios sobre fármacos aprobados para la DMC.

- Artículos que investiguen su posible beneficio para la DMC.
- Estudios y publicaciones sobre la aplicación de métodos diagnósticos actualizados para la DMC.
- Publicaciones sobre el diagnóstico diferencial de género de la DMC.

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica utilizando PubMed como fuente principal. La metodología de búsqueda fue la siguiente, utilizando los diferentes términos Mesh junto con el conector booleano AND:

- (*"Microvascular Angina"[Mesh]*) AND (*"Microvascular Angina/therapy"[Mesh]*). De la que obtuvieron 271 resultados. Se aplicaron los filtros "Clinical Trial", "Free Full Text" y "Randomized Controlled Trial" con los que se obtuvieron 19 artículos de los cuales se seleccionaron 6.
- (*"Microvascular Angina"[Mesh]*) AND (*"Microvascular Angina/diagnosis"[Mesh]*). De los que se obtuvieron 530 artículos que aplicando los filtros "Free Full Text" y "5 years" se obtuvieron 29 artículos de los cuales se seleccionaron 2.
- (*"Microvascular Angina"[Mesh]*) AND (*"Diagnosis, Differential"[Mesh]*). Que resultaron con 75 artículos y aplicando el filtro de "Free Full Text", se hallaron 9 publicaciones de las cuales se seleccionaron 3.

Se han utilizado 5 subreferencias obtenidas tras la lectura de forma completa de algunas de las referencias seleccionadas en acuerdo con las ecuaciones de búsqueda mostradas.

RESULTADOS

A continuación, los resultados del objetivo principal se van a exponer por mecanismo de acción o grupo farmacológico para una mejor comprensión.

1. Estatinas

Kayikcioglu et al. en un estudio simple ciego, aleatorizado y con placebo con 40 diagnosticados de DMC. La mitad recibieron pravastatina durante 3 meses. Se midieron, tanto al principio como al final del estudio, niveles lipídicos, pruebas de esfuerzo (Anexo 1) limitadas por la clínica, e imágenes de ultrasonido vascular de la arteria braquial. Los

resultados mostraron un aumento significativo en la duración del ejercicio en el grupo de la estatina ($p = 0,001$). Asocian este resultado a la mejoría de las funciones endoteliales.⁵

Eshtehardi et al. reflejaron en su estudio experimental en 20 pacientes occidentales con EAC de grado moderado en el que se observó que las dosis elevadas de atorvastatina provocaban cambios en la composición del ateroma coronario, los cuales determinaban una modificación en el fenotipo de la placa ateromatosa, que llevo a una disminución del engrosamiento de la íntima significativamente menor (4% frente a 12%; $P < 0,0001$) de la previa. En este estudio se registró una leve mejora no significativa en la función microvascular coronaria en la CFR (+0,26 [RIC, -0,37 a 0,76]; $P = 0,23$).⁶

2. Bloqueadores de canales de calcio

Jansen et al. realizaron un ensayo clínico aleatorizado y controlado con placebo con 73 pacientes midiendo pruebas de función coronaria, angina y calidad de vida p. 38 pacientes fueron tratados con diltiazem y 35 con placebo durante 6 semanas. La mejora en las pruebas de función coronaria no mostró una diferencia significativa ($p = 0,58$) entre los grupos en los tres parámetros. Concluyeron que el diltiazem no mejoró la calidad de vida o los síntomas entre el grupo que si lo recibió y el grupo placebo.⁷

3. Betabloqueantes

Sen et al. Realizaron un estudio, prospectivo, aleatorizado, controlado, simple ciego con 38 pacientes con DMC con un grupo control de 16 pacientes. Se les prescribió nebivolol durante 12 semanas. Se midió L-arginina, dimetilarginina asimétrica y óxido nítrico endotelial en una prueba de esfuerzo al inicio y a las 12 semanas. Los niveles en los pacientes a comienzo del estudio eran más bajos que en el grupo control y a las 12 semanas hubo un aumento significativo ($p < 0,001$) respecto al control refiriendo que había una mejora en la función endotelial, respecto al otro grupo. Reflejan un aumento significativo ($p < 0,01$) en la duración total de la prueba de esfuerzo en el grupo al que se le administro el nebivolol.⁸

4. IECA

Pauly et al. Realizaron un estudio a doble ciego aleatorizado con 78 mujeres con DMC y sin EAC obstructiva aplicando quinapril o un placebo midiendo la CFR y la ausencia de clínica de angina al comienzo del estudio y a las 16 semanas. Objetivaron que hubo mejoría significativa de la CFR ($p < 0,019$) y de la angina ($p < 0,037$) del grupo tratado con IECA respecto al grupo placebo.⁹

5. Moduladores del óxido nítrico.

Denardo et al. realizaron un estudio con 23 mujeres sintomáticas con un CFR basal menor o igual que 3'0 y sin lesión obstructiva, que recibieron sildenafil (inhibidor de fosfodiesterasa tipo 5). Se dividieron en grupos de $\leq 2'5$ con y $> 2'5$, con 11 y 12 pacientes respectivamente en los que se midió la CFR tras 45 minutos de la toma de sildenafil oral. Los resultados reflejaron un aumento significativo del CFR en las pacientes del grupo $\leq 2,5$ ($p = 0,006$), pero que no se modificó en las pacientes del grupo que presentaban una CFR $> 2,5$ ($p = 0,07$).¹⁰

6. Antianginosos

Mehta et al. realizaron un estudio piloto cruzado, doble ciego aleatorizado controlado con placebo en 20 mujeres que no tenían EAC, pero sí clínica anginosa. Se les pautó ranolazina o placebo durante 4 semanas. Se evaluaron a través del cuestionario de angina de Seattle y de RM, que incluía el índice de isquemia miocárdica y el índice de reserva de perfusión miocárdica. En 13 pacientes también se evaluó la CFR. Los resultados mostraron una mejoría significativa ($p = 0,008$) en las puntuaciones del cuestionario de angina y una tendencia más alta ($p = 0,059$) en el índice de reperfusión en las pacientes que recibieron ranolazina que en el grupo placebo. En las pacientes que se les realizó la prueba de reactividad coronaria, hubo una mejoría significativa en su índice de reperfusión con ranolazina que con el placebo en aquellas que tuvieron un CFR $\leq 3'0$ en comparación con las que tuvieron un CFR $> 3'0$ (0,48 frente a -0,82, $p = 0,04$).¹¹

Villano et al. realizaron un estudio aleatorizado con 46 pacientes con prueba de esfuerzo positiva, angiografía coronaria normal y CFR $< 2'5$. Se dividieron en tres grupos de 16, 15 y 15 pacientes que recibieron ranolazina, ivabradina y placebo, respectivamente, durante

4 semanas. Se evaluaron, al principio y al final del estudio, la clínica anginosa, la prueba de esfuerzo y la dilatación microvascular en respuesta a adenosina. Los resultados marcaron una mejoría significativa con los 2 fármacos respecto al placebo en la clínica ($p < 0,01$) y la prueba de esfuerzo ($p < 0,03$). La ranolazina obtuvo una respuesta más significativa que la ivabradina en estas pruebas ($p < 0,05$). No se observaron efectos sobre la dilatación microvascular en ninguno de los tres grupos ($p = 0,13$).¹²

7. Inhibidor de la rho-quinasa.

Masumoto et al. realizaron un estudio en 20 pacientes (igual número entre sexos) aleatorizado, controlado con placebo a los que se les provocó un vasoespasmo coronario con acetilcolina, al que todos respondieron. Seguidamente se dividieron en grupo placebo de 5 paciente y en otro de 15 al que le aplicaría fasudil, un inhibidor de la rhoquinasa. Se les provocó otro vasoespasmo a ambos grupos y se les dio placebo o fasudil durante 15 minutos. Se objetivaron los resultados a través de angiografía, de la clínica anginosa y de ECG, al principio y al final del estudio. Observaron que el grupo fasudil obtuvo una disminución marcada de la vasoconstricción ($p < 0.001$), previno la aparición de síntomas y de cambios en el ECG ($p < 0.01$) en todos los pacientes tratados en comparación con el grupo placebo.¹³

8. Nitratos

Russo et al. realizaron un estudio con dos pruebas de esfuerzo en días separados en 29 pacientes con DMC y 24 pacientes con enfermedad obstructiva crónica. En una prueba no se realizó ninguna intervención y la otra se hizo tras la toma de dinitrato de isosorbida sublingual. Refieren un aumento en la duración de la prueba en los pacientes con dinitrato y enfermedad obstructiva ($p = 0,01$), pero no significativa ($p = 0,35$) en los pacientes con DMC y dinitrato.¹⁴

Con respecto al primer objetivo secundario:

- Rehan et al. reflejan en una revisión publicada el presente año que la DMC necesita una evaluación funcional los vasos coronarios. Para estudiar la DMC divide los procedimientos en método invasivos y no invasivos. Mencionan que los métodos invasivos, como la angiografía funcional a través de la una guía de flujo Doppler

intracoronario (CFRDoppl) o con un sensor de temperatura en una guía (CFRthermo), aportan datos como la reserva de flujo coronario (CFR) y la resistencia microvascular pueden objetivar una respuesta vasodilatadora afectada. Reflejan que las pruebas de provocación intracoronaria con acetilcolina o con ergonovina puede diagnosticar una respuesta espasmódica o hipercontractiva coronaria, ya sea a nivel epicárdico o microvascular. Por otro lado, refieren que los métodos no invasivos pueden dar información de la capacidad microvascular dilatadora junto con una estimación del flujo sanguíneo del miocardio. Entre estas pruebas, mencionan la eco Doppler transtorácica refiriendo un uso limitado. La RMN y el PET las menciona para el cálculo de la reserva de perfusión del miocardio dando una mayor resolución y menor complicación, por el no uso de radiación, en la RMN.⁴

- Ong et al. realizaron una revisión comparativa que refleja una división en métodos de evaluación invasivas y no invasivas. Entre las no invasivas destacan la RMN y el PET. Entre las dos mencionan el punto a favor de la RMN contra el PET de la no exposición a radiación. Refieren que la ecoDoppler puede hacer una estimación del CFR, pero es observador dependiente por lo que mencionan que su uso es limitado. En cuanto a las pruebas invasivas, objetivan que se encargan de evaluar la CFR y la reserva de flujo microvascular a través del test vasodilatador de adenosina y con test de espasmo coronario con acetilcolina o con ergonovina. Reflejan que para un diagnóstico completo hay que realizar una evaluación de la constricción y dilatación.¹⁵
- Everars et al. realizaron un estudio con 40 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria a los que se les evaluó un total de 98 vasos mediante un PET y seguidamente con angiografía invasiva con mediciones de CFRDoppl y CFRthermo. El estudio compara las pruebas invasivas con la no invasiva. El estudio reveló una correlación entre la CFR PET y la CFRDoppl y una diferencia de correlación significativa entre la CFR PET y la CFRthermo.¹⁶

Con respecto al segundo objetivo secundario:

- Nugent et al. realizaron una revisión en la muestran distintos puntos de diferencias de género. En ella refieren que, respecto a los hombres, la clínica de angina de pecho

puede tener una descripción atípica de esta. Mencionan que los métodos diagnóstico van orientados a las lesiones coronarias epicárdicas. Refieren que más del 50% de las pacientes con clínica anginosa no tienen lesión coronaria visible en la angiografía. Objetivan que la DMC es una entidad que presenta un sesgo en su objetivación en pacientes que no presentan obstrucción coronaria que mantienen pruebas de esfuerzo positivas y dolor de pecho. Refieren que esta epidemiología puede ser debida a la nocicepción anormal, una deficiencia estrogénica y por alteración en la homeostasis endotelial como componentes fisiopatológicos. Concluyen que si se realiza una buena asociación entre la clínica de origen cardiaco no obstructivo con el género puede mejorar la morbimortalidad en las mujeres.¹⁷

DISCUSIÓN

La DMC es una patología que no tiene un único abordaje terapéutico específico. Como refieren Yang et al. una de las primeras actuaciones y de las más importantes es la gestión de los factores de riesgo y hábitos de vida a través del abandono de hábitos tóxicos, pérdida de peso, realización de ejercicio regularmente, hábitos alimenticios saludables, control de glucemia, presión arterial e hiperlipemia. Estas actuaciones pueden tener un efecto positivo directo sobre la DMC y su prevención, además, de la clínica en las patologías cardiovasculares.¹

La bibliografía publicada actualmente escasa, como vemos en los resultados de las ecuaciones de búsqueda. También vemos que es de baja calidad, ya que los estudios son con bajo número de pacientes, por lo que es cuestionable y con bajo poder estadístico sacar conclusiones sobre el beneficio de los tratamientos.

En la guía de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) habla sobre la DMC y recomienda el uso de bloqueadores del canal de calcio, estatinas y betabloqueantes, junto con un control de los factores de riesgo.¹⁸ En la búsqueda realizada hemos visto referenciadas más posibles tratamientos para la DMC. Comenzado con los primeros grupos que menciona la ESC, las estatinas, según Kayikcioglu et al. y Eshtehardi et al., muestran un aumento de las funciones endoteliales que deriva en un aumento en la

duración de la prueba de esfuerzo, aparte de su función antitriglicérmica. Pero estamos ante dos estudios que plantean una muestra poblacional pequeña y no refieren resultados sobre la clínica anginosa.^{5,6} Continuando con los betabloqueantes y los bloqueadores de calcio, según reflejan Sen et al., el nebivolol, un betabloqueante, presenta una mejoría, al igual que las estatinas, en la función endotelial que se correlaciona con la mejoría en la prueba de esfuerzo; al contrario que el diltiazem, que si muestra mejoría en pacientes con lesiones epicárdicas pero no con afectación microvascular.^{7,8} Esto nos puede orientar a que un abordaje terapéutico sea más efectivo en medio-largo plazo con betabloqueantes y estatinas.

Los IECAS, como el quinapril, han mostrado un aumento en la CFR, siendo más objetivable en pacientes que mostraban un $CFR \leq 2,5$, más el añadido de la mejoría en la clínica anginosa. Tal como reflejan Pauly et al., el papel del eje renina-angiotensina es importante en este tipo de pacientes que marcan una diferencia al ser tratados con quinapril, sobre todo en aquellos pacientes que muestran una disfunción microvascular más grave.⁹ Se presenta la misma situación con un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo 5 como el sildenafil, que es un modulador del óxido nítrico. Tiene un papel representativo en pacientes que presentan de inicio un $CFR \leq 2,5$ con síntomas de isquemia cardiaca, al haber mostrado un aumento significativo a corto plazo.¹⁰ Otro estudio que utiliza el CFR como método de evaluación es el que realizan Mehta et al. que estudiaron el efecto de la ranolazina en 20 pacientes mujeres. La ranolazina es un antianginoso que, a través de la reducción intracelular de calcio por la inhibición de la corriente de sodio, aumenta la relajación ventricular.¹¹ Reflejaron, al igual que los previos, la ranolazina tenía eficacia en el aumento del CFR en las que presentaban un CFR disminuido (punto de corte de 3,0) y mejoría de la clínica de dolor de pecho. Se ha comparado la ranolazina con la ivabradina (otro antianginoso) con una mejoría en cuanto a la clínica anginosa y un aumento en la duración de la prueba de esfuerzo, comparando los dos con un grupo placebo.¹² Villano et al. aumentan evidencia de la efectividad de la ranolazina como antianginoso en paciente con DMC, incluso más que la ivabradina. Aunque ninguno de los dos consiguió diferenciarse en lo que la dilatación microvascular, se refiere.¹² Esto refleja que la ranolazina, uno de los antianginosos más recientes, puede ser un tratamiento prometedor en estos pacientes, pero estos estudios se continúan con las limitaciones de

los estudios anteriores, ya que las n son pequeñas (78, 35, 20 y 46 respectivamente), por lo que el uso de estos fármacos tendría que ser estudiado con más detalle en una mayor población.

Otro fármaco prometedor es un inhibidor de la rho-quinasa, fasudil. La vía de la rho-quinasa se encuentra involucrada en el vasoespasmo, en el cúmulo de células inflamatorias y la disfunción endotelial. El fasudil se encarga de prevenir la vasoconstricción coronaria provocada por la acetilcolina.¹³ Como refieren Masumoto et al., el fasudil reacciona en los pacientes que tienen una vasoconstricción otorgando mejora en la angina y en los signos electrocardiográficos; pero sigue teniendo una muestra pequeña para darla más validez al fármaco.¹³ Los nitratos de corta duración son de primera elección en pacientes con clínica anginosa. Pero su uso en pacientes que presentan DMC, como marcan Russo et al., no marca una mejoría. Si que lo hace en pacientes con lesiones obstructivas en la realización de la prueba de esfuerzo marcando un aumento en la duración de esta.¹⁴ Esto nos deja un poco en duda si sería rentable la aplicación de este en la DMC.

En lo que respecta a los tratamientos, haría falta un mayor número estudios para poder enfocar una terapia mas dirigida. A esto hay que añadirle el sesgo que han presentado todos los estudios mencionados en cuanto al escaso tamaño muestral, por lo que los resultados, aunque sean significativos, pueden mostrar una evidencia limitada del uso de los diferentes tratamientos expuestos. Hemos visto que los mejores tratamientos para la disminución de la CFR han sido el quinapril, el inhibidor de la rho-quinasa, y la ranolazina, siendo esta ultima la más novedosa y que mejores resultados ha estado mostrando, posiblemente para su uso en 2ª línea.

Enfocándonos en los métodos diagnósticos, se ha mostrado que hay métodos invasivos y no invasivos. De estos, queda claro que la DMC es, casi, un diagnóstico de exclusión; ya que, antes se tienen que haber descartado las patologías obstructivas o macroscópicas.¹⁹ Una vez resuelto eso, la manera de evaluación puede ser el PET o la RMN funcional, si vamos a los medios no invasivo que, comparando entre los dos, la RMN tiene el valor añadido de la no irradiación al paciente. La ecoDoppler puede dar mucha

información, pero es muy dependiente del observador por lo que su uso es más limitado.^{4,15,19} Para el diagnóstico definitivo es necesario una angiografía, en la que se mida la CFR mediante test de vasoconstricción y vasodilatación, objetivándonos el estado funcional coronario microvascular. Comparando la pruebas de imagen con las no invasivas, se vio que hay correlación en la medición intravascular del CFRDoppler y una CFR a través del PET, pero como en se menciona la n es pequeña y puede tener este resultado un valor limitado.^{4,16} Respecto a este punto, en definitiva, vemos que es necesaria la prueba angiográfica para poder objetivar el estado vascular macro y microscópicamente y, aunque las pruebas de imagen son correspondidas y pueden ayudar, son necesarias para estimar un tratamiento eficaz.

Por último, y como se ha explicado al comienzo del presente trabajo, dicha patología es más frecuente en mujeres menopausicas.¹⁹ Esto se ha visto reflejado en los estudios mostrados, ya que, en algunos la población muestral era, en su totalidad, mujeres. Para dar más valor a este apartado, ahora está en desarrollo un estudio para el tratamiento de la DMC en el que hay un tamaño muestral de 4422 mujeres.²⁰ En la patología vascular cardiaca más del 50% de las mujeres no tienen una lesión obstructiva cuando presenta una clínica anginosa, y en cuanto a la angina, la clínica es diferente a la mostrada en el hombre, por lo que percepción nuestra y presentación de la paciente, como angina, debe ser bien objetivada sin el sesgo del típico de que no se manifiesta con la clínica típica de dolor precordial irradiado a brazo izquierdo. Se cree que la causa en las mujeres menopausicas puede deberse a diversos factores como el déficit de estrógenos, la modificación de la homeóstasis del endotelio, entre las causas más significativas.¹⁷ Se ha visto que aquellas con nocicepción anormal presentan más riesgo de DMC; por lo que es algo importante que debe tener en cuenta el clínico cuando se encuentre ante una paciente con esas características, ya que, los métodos diagnósticos van enfocados a alteraciones epicárdicas.¹⁷ Puede que sea, esta, una de las razones de la poca evidencia publicada. Con todo ello, se considera necesario la disminución del sesgo de género en los estudios, para poder arrojar resultados más fiables y generalizados en ambos sexos, y aunque es igual de importante en esta como en otras patologías, en la DMC si se consigue la eliminación de dicho sesgo se podrá conseguirá un diagnóstico precoz con una mejoría en la calidad de vida de estas pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- Número limitado de estudios clínicos.
- Tamaño muestral escaso en los estudios.
- Ausencia de diagnósticos claramente dirigidos a esta enfermedad.



CONCLUSIÓN

- No hay un tratamiento farmacológico específico ante la DMC con evidencia de peso, por lo que, se debe individualizar la terapia con los diferentes fármacos que han presentado una mejoría en la clínica y el pronóstico de la DMC. Por lo tanto, vemos que es necesario un aumento en las investigaciones sobre la DMC y su tratamiento.
- Para el diagnóstico de la DMC es necesaria la angiografía con estudio funcional microvascular coronario con estímulos vasoconstrictores y vasodilatadores, acompañado de pruebas de imagen. Además de ser realizar más estudios que marquen la objetivación de las pruebas y un aumento en su desarrollo.
- Es importante tener en cuenta el sesgo de género en la DMC, tanto a nivel clínico como en la investigación aumentado, necesariamente, estudios sobre la DMC en todos sus ámbitos y en mujeres.



BIBLIOGRAFÍA

1. Yang Z, Liu Y, Li Z, Feng S, Lin S, Ge Z, Fan Y, Wang Y, Wang X, Mao J. Coronary microvascular dysfunction and cardiovascular disease: Pathogenesis, associations and treatment strategies. *Biomed Pharmacother.* 2023 Aug;164:115011. doi: 10.1016/j.biopha.2023.115011. Epub 2023 Jun 13. PMID: 37321056.
2. Park JJ, Park SJ, Choi DJ. Microvascular angina: angina that predominantly affects women. *Korean J Intern Med.* 2015 Mar;30(2):140-7. doi: 10.3904/kjim.2015.30.2.140. Epub 2015 Feb 27. PMID: 25750553; PMCID: PMC4351318.
3. Crea F, Montone RA. Pathophysiology of coronary microvascular dysfunction. *Vascul Pharmacol.* 2023 Dec;153:107239. doi: 10.1016/j.vph.2023.107239. Epub 2023 Oct 28. PMID: 37898380.
4. Rehan R, Yong A, Ng M, Weaver J, Puranik R. Coronary microvascular dysfunction: A review of recent progress and clinical implications. *Front Cardiovasc Med.* 2023 Jan 26;10:1111721. doi: 10.3389/fcvm.2023.1111721. PMID: 36776251; PMCID: PMC9908997.
5. Kayikcioglu M, Payzin S, Yavuzgil O, Kultursay H, Can LH, Soydan I. Benefits of statin treatment in cardiac syndrome-X1. *Eur Heart J.* 2003 Nov;24(22):1999-2005. doi: 10.1016/s0195-668x(03)00478-0. PMID: 14613735.
6. Eshtehardi P, McDaniel MC, Dhawan SS, Binongo JN, Krishnan SK, Golub L, Corban MT, Raggi P, Quyyumi AA, Samady H. Effect of intensive atorvastatin therapy on coronary atherosclerosis progression, composition, arterial remodeling, and microvascular function. *J Invasive Cardiol.* 2012 Oct;24(10):522-9. PMID: 23043036.
7. Jansen TPJ, Konst RE, de Vos A, Paradies V, Teerenstra S, van den Oord SCH, Dimitriuleen A, Maas AHEM, Smits PC, Damman P, van Royen N, Elias-Smale SE. Efficacy of Diltiazem to Improve Coronary Vasomotor Dysfunction in ANOCA: The EDIT-CMD

- Randomized Clinical Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2022 Aug;15(8):1473-1484. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.03.012. Epub 2022 Apr 2. PMID: 35466050.
8. Sen N, Tavit Y, Erdamar H, Yazici HU, Cakir E, Akgül EO, Bilgi C, Erbil MK, Poyraz F, Okyay K, Turfan M, Cemri M. Nebivolol therapy improves endothelial function and increases exercise tolerance in patients with cardiac syndrome X. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2009 Oct;9(5):371-9. PMID: 19819787.
 9. Pauly DF, Johnson BD, Anderson RD, Handberg EM, Smith KM, Cooper-DeHoff RM, Sopko G, Sharaf BM, Kelsey SF, Merz CN, Pepine CJ. In women with symptoms of cardiac ischemia, nonobstructive coronary arteries, and microvascular dysfunction, angiotensin-converting enzyme inhibition is associated with improved microvascular function: A double-blind randomized study from the National Heart, Lung and Blood Institute Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Am Heart J*. 2011 Oct;162(4):678-84. doi: 10.1016/j.ahj.2011.07.011. Epub 2011 Sep 6. PMID: 21982660; PMCID: PMC3191889.
 10. Denardo SJ, Wen X, Handberg EM, Bairey Merz CN, Sopko GS, Cooper-Dehoff RM, Pepine CJ. Effect of phosphodiesterase type 5 inhibition on microvascular coronary dysfunction in women: a Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) ancillary study. *Clin Cardiol*. 2011 Aug;34(8):483-7. doi: 10.1002/clc.20935. Epub 2011 Jul 21. PMID: 21780138; PMCID: PMC3151010.
 11. Mehta PK, Goykhman P, Thomson LE, Shufelt C, Wei J, Yang Y, Gill E, Minissian M, Shaw LJ, Slomka PJ, Slivka M, Berman DS, Bairey Merz CN. Ranolazine improves angina in women with evidence of myocardial ischemia but no obstructive coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011 May;4(5):514-22. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.03.007. PMID: 21565740; PMCID: PMC6364688.
 12. Villano A, Di Franco A, Nerla R, Sestito A, Tarzia P, Lamendola P, Di Monaco A, Sarullo FM, Lanza GA, Crea F. Effects of ivabradine and ranolazine in patients with

- microvascular angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2013 Jul 1;112(1):8-13. doi: 10.1016/j.amjcard.2013.02.045. Epub 2013 Apr 1. PMID: 23558043.
13. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, Urakami L, Usui M, Takeshita A. Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation.* 2002 Apr 2;105(13):1545-7. doi: 10.1161/hc1002.105938. PMID: 11927519.
14. Russo G, Di Franco A, Lamendola P, Tarzia P, Nerla R, Stazi A, Villano A, Sestito A, Lanza GA, Crea F. Lack of effect of nitrates on exercise stress test results in patients with microvascular angina. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2013 Jun;27(3):229-34. doi: 10.1007/s10557-013-6439-z. PMID: 23338814.
15. Ong P, Safdar B, Seitz A, Hubert A, Beltrame JF, Prescott E. Diagnosis of coronary microvascular dysfunction in the clinic. *Cardiovasc Res.* 2020 Mar 1;116(4):841-855. doi: 10.1093/cvr/cvz339. PMID: 31904824.
16. Everaars H, de Waard GA, Driessen RS, Danad I, van de Ven PM, Raijmakers PG, Lammertsma AA, van Rossum AC, Knaapen P, van Royen N. Doppler Flow Velocity and Thermodilution to Assess Coronary Flow Reserve: A Head-to-Head Comparison With [¹⁵O]H₂O PET. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018 Oct 22;11(20):2044-2054. doi: 10.1016/j.jcin.2018.07.011. Epub 2018 Sep 26. PMID: 30268877.
17. Nugent L, Mehta PK, Bairey Merz CN. Gender and microvascular angina. *J Thromb Thrombolysis.* 2011 Jan;31(1):37-46. doi: 10.1007/s11239-010-0477-1. PMID: 20419338; PMCID: PMC3768268.
18. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020 Jan

14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: Eur Heart J. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.

19. Marinescu MA, Löffler AI, Ouellette M, Smith L, Kramer CM, Bourque JM. Coronary microvascular dysfunction, microvascular angina, and treatment strategies. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;8(2):210-20. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.12.008. PMID: 25677893; PMCID: PMC4384521.
20. Handberg EM, Merz CNB, Cooper-Dehoff RM, Wei J, Conlon M, Lo MC, Boden W, Frayne SM, Villines T, Spertus JA, Weintraub W, O'Malley P, Chaitman B, Shaw LJ, Budoff M, Rogatko A, Pepine CJ. Rationale and design of the Women's Ischemia Trial to Reduce Events in Nonobstructive CAD (WARRIOR) trial. *Am Heart J*. 2021 Jul;237:90-103. doi: 10.1016/j.ahj.2021.03.011. Epub 2021 Mar 18. PMID: 33745898.
21. Triantafyllidi H, Birmpa D, Benas D, Trivilou P, Fambri A, Iliodromitis EK. Cardiopulmonary Exercise Testing: The ABC for the Clinical Cardiologist. *Cardiology*. 2022;147(1):62-71. doi: 10.1159/000520024. Epub 2021 Oct 14. PMID: 34649252.

Anexo I: Prueba de esfuerzo.

La prueba de esfuerzo es un estudio en el que se induce un aumento de la demanda cardiaca con el que se espera poder localizar zonas de riesgo isquémico en las que la irrigación sanguínea es adecuada en reposo. En la prueba, la frecuencia cardiaca aumenta hasta el 85% del valor máximo estimado para la edad o hasta la presencia de clínica. El estudio se puede monitorizar con electrocardiograma (ECG) e incluso con estudios por imagen.²¹

El test se realiza para el diagnóstico, monitorización y/o estratificación de la enfermedad coronaria. Esta se puede hacer a través de ejercicio, en una cinta aumentando la pendiente y la velocidad cada tres minutos; o a mediate fármacos como el dipiridamol, adenosina o dobutamina para aquellos pacientes con limitaciones de la movilidad.²¹

En el ECG se vigila la respuesta del segmento ST, de la tensión arterial, además, de la clínica del paciente. Se valora como afectación cuando hay un descenso del segmento ST > 1 mm.²¹



INFORME DE EVALUACIÓN DE INVESTIGACIÓN RESPONSABLE DE 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)

Elche, a 16/10/2023

Nombre del tutor/a	VICENTE IGNACIO ARRARTE ESTEBAN
Nombre del alumno/a	EDUARDO HERRANZ MORENO
Tipo de actividad	Sin implicaciones ético-legales
Título del 1. TFG (Trabajo Fin de Grado)	Actualización del tratamiento y diagnóstico de la disfunción microvascular coronaria.
Evaluación de riesgos laborales	No solicitado/No procede
Evaluación ética humanos	No solicitado/No procede
Código provisional	231015080633
Código de autorización COIR	TFG.GME.VIAE.EHM.231015
Caducidad	2 años

Se considera que el presente proyecto carece de riesgos laborales significativos para las personas que participan en el mismo, ya sean de la UMH o de otras organizaciones.

La necesidad de evaluación ética del trabajo titulado: **Actualización del tratamiento y diagnóstico de la disfunción microvascular coronaria**. ha sido realizada en base a la información aportada en el formulario online: "TFG/TFM: Solicitud Código de Investigación Responsable (COIR)", habiéndose determinado que no requiere ninguna evaluación adicional. Es importante destacar que si la información aportada en dicho formulario no es correcta este informe no tiene validez.

Por todo lo anterior, **se autoriza** la realización de la presente actividad.

Atentamente,

Alberto Pastor Campos
Jefe de la Oficina de Investigación Responsable
Vicerrectorado de Investigación y Transferencia

Información adicional:

- En caso de que la presente actividad se desarrolle total o parcialmente en otras instituciones es responsabilidad del investigador principal solicitar cuantas autorizaciones sean pertinentes, de manera que se garantice, al menos, que los responsables de las mismas están informados.
- Le recordamos que durante la realización de este trabajo debe cumplir con las exigencias en materia de prevención de riesgos laborales. En concreto: las recogidas en el plan de prevención de la UMH y en las planificaciones preventivas de las unidades en las que se integra la investigación. Igualmente, debe promover la realización de reconocimientos médicos periódicos entre su personal; cumplir con los procedimientos sobre coordinación de actividades empresariales en el caso de que trabaje en el centro de trabajo de otra empresa o que personal de otra empresa se desplace a las instalaciones de la UMH; y atender a las obligaciones formativas del personal en materia de prevención de riesgos laborales. Le indicamos que tiene a su disposición al Servicio de Prevención de la UMH para asesorarle en esta materia.

La información descriptiva básica del presente trabajo será incorporada al repositorio público de Trabajos fin de Grado y Trabajos Fin de Máster autorizados por la Oficina de Investigación Responsable de la Universidad Miguel Hernández. También se puede acceder a través de <https://oir.umh.es/solicitud-de-evaluacion/tfg-tfm/>

