

Angina Variante

Juan Carlos Kaski & Ramón Arroyo-Espliguero

Introducción

La primera descripción clara de la angina de pecho variante fue ofrecida por Prinzmetal y cols., en 1.959 (1). Informaron sobre pacientes que se presentaron con dolor torácico en reposo y supradesnivel transitorio del segmento ST en el ECG. El mecanismo patogénico más común en la angina de pecho variante es el espasmo coronario, y puede ocurrir en vasos angiográficamente normales o enfermos.

Fisiopatología

Las evidencias actuales sugieren que es probable que el espasmo coronario sea el resultado de hiperreactividad coronaria local no específica a estímulos constrictores (2). Se ha informado que una alteración de la transducción de señal en las células del músculo liso vascular es responsable de la hiperreactividad coronaria local observada en el vasoespasmo coronario. La fosforilación de las subunidades regulatorias de la cadena ligera de miosina (rMLC), que aumenta la afinidad de la miosina por la actina, es determinada por el balance entre la quinasa MLC (MLCK) y la fosfatasa MLC (MLCPh). La rho-quinasa, activada por la GTPasa RhoA *upstream*, reduce la actividad de MLCPh y de este modo aumenta la contracción del músculo liso para una concentración de calcio dada ("sensibilización al calcio") (3).

Se ha demostrado que la rho-quinasa se regula en alta en el sitio espástico y media la hipercontractilidad con sustancias vasoactivas (4).

No es probable que solamente la disfunción endotelial sea responsable del espasmo coronario en pacientes con angina variante. Sin embargo, la producción disminuida de NO y/o su biodisponibilidad puede potencialmente cambiar el equilibrio a favor de la RhoA y la activación de Rho-quinasa y determinar mayor contractilidad vascular (5).

Presentación clínica

Los pacientes con angina variante, experimentan angina típica en reposo asociadas con supradesnivel transitorio del segmento ST en el ECG, que tiende a ocurrir

principalmente de noche o al amanecer. El espasmo coronario puede desarrollarse durante el ejercicio en aproximadamente un 30% de los pacientes. Aunque el espasmo coronario tiende a resolverse espontáneamente, los episodios prolongados vasoespásticos pueden resultar en infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita cardíaca (6,7).

El espasmo coronario con frecuencia es un proceso focal que afecta solamente a un segmento de una arteria. Sin embargo, puede ser un proceso generalizado que resulta en un estrechamiento coronario difuso. Se ha informado que el espasmo de múltiples vasos ocurre en aproximadamente el 9% de los casos, y es más común en pacientes con arterias coronarias angiográficamente normales o con obstrucciones no significativas hemodinámicamente (8). Se ha informado sobre arteriogramas coronarios normales o levemente anormales en aproximadamente el 40% de los pacientes con angina vasoespástica.

Técnicas de diagnóstico

Pruebas de apremio farmacológico

La prueba con ergonovina es tal vez el test de apremio farmacológico más sensible y específico en la angina variante (9). La ergonovina se ha administrado en forma segura bajo monitoreo ECG y ecocardiográfico. Sin embargo, la seguridad de la administración de ergonovina fuera del laboratorio de cateterismo se ha cuestionado sobre la base de que puede ser difícil invertir el espasmo con el uso de nitratos IV en contraste con los nitratos intracoronarios. La acetilcolina (ACh) intracoronaria también es útil para la prueba de apremio farmacológico y se ha informado que esta prueba es sensible y relativamente segura (10). La prueba de hiperventilación tiene una sensibilidad y especificidad de 62% y 100% respectivamente. Los pacientes con prueba de hiperventilación positiva tuvieron ataques anginosos, espasmos de múltiples vasos y bloqueo AV de alto grado o taquicardia ventricular durante ataques con mayor frecuencia (11).

El papel clínico de la prueba de apremio farmacológico para el espasmo coronario es controvertido. La prueba de apremio no invasivo como el eco estrés con ergonovina puede ser útil para descartar el espasmo en pacientes con sospecha clínica intermedia de

angina variante, mientras que las pruebas invasivas deberían limitarse a los pacientes con angina vasoespástica refractaria para identificar un objetivo para stent coronario (12).

Tratamiento

Terapia médica

Ataques agudos

El espasmo coronario puede ser una condición peligrosa para la vida y los episodios agudos deben tratarse rápidamente. Las preparaciones de nitrato sublingual generalmente alivian el dolor torácico y los cambios ECG en cuestión de minutos. Usualmente se requiere internación para realizar monitoreo ECG y estabilización clínica mediante la administración de nitroglicerina intravenosa. En el laboratorio de cateterismo, las preparaciones de nitratos intracoronarios pueden emplearse para aliviar los espasmos.

Terapia a largo plazo

La terapia a largo plazo tiene por objetivo evitar el espasmo coronario e isquemia miocárdica asociada, dolorosa o silente, y también reducir eventos cardíacos (es decir, angina inestable, infarto de miocardio y muerte). La terapia debe mantenerse a una dosis alta al menos durante los 3-6 meses iniciales, puesto que los eventos cardíacos serios en pacientes con angina variante pueden ocurrir dentro de tal período. Puede considerarse retirar los agentes antianginosos en pacientes que no tienen arritmias serias o episodios sincopales durante los ataques y luego de un período asintomático prolongado de aproximadamente 12-18 meses. En cada caso, una evaluación cuidadosa de la actividad de la enfermedad, es decir monitoreo Holter y pruebas de apremio, resulta necesaria antes de interrumpir la terapia.

Los bloqueantes de los canales de calcio (nifedipina, diltiazem y verapamilo) y nitratos (y combinaciones de los mismos) son una terapia efectiva a largo plazo. Son considerados actualmente los agentes de elección para la terapia de angina vasoespástica. Las formulaciones más nuevas de actuación prolongada o de liberación sostenida también son efectivos (13). Generalmente se precisan altas dosis durante los

primeros 3-4 meses de tratamiento. La dosis puede titularse individualmente para minimizar los efectos colaterales y para evitar la hipotensión.

El tratamiento con los bloqueantes de α -receptores puede ser de algún beneficio, especialmente en pacientes con respuesta incompleta a los bloqueantes del canal de calcio y nitratos.

β -bloqueantes, aspirina y espasmo coronario

El β -bloqueo como única terapia puede ser deletéreo en pacientes con angina vasoespástica, especialmente en aquellos que tienen arterias coronarias normales o aterosclerosis coronaria leve. El β -bloqueo también puede ser útil en los pocos pacientes que desarrollan espasmo en asociación con una respuesta simpática marcada o migraña. Aun así, el tratamiento sólo con beta bloqueo (especialmente los β -bloqueantes no selectivos) probablemente deba contraindicarse en pacientes con espasmo coronario.

La aspirina debe emplearse con precaución puesto que es un inhibidor de la producción de prostaciclina.

Revascularización coronaria y braquiterapia

La revascularización coronaria percutánea puede resultar útil si hay coronariopatía fija-obstructiva hemodinámicamente significativa. El stent también puede ser clínicamente efectivo para los pacientes altamente sintomáticos con ataques anginosos no controlados asociados con coronariopatía obstructiva de leve a moderada, en quienes un segmento localizado de arteria coronaria vasoespástica puede identificarse claramente (14), dado el hecho de que la mayor parte de los pacientes con prueba de apremio positiva y síntomas recurrentes parecen tener obstrucciones en el sitio con espasmo coronario (15). Sin embargo, el espasmo puede recurrir en sitios diferentes del segmento tratado, incluyendo espasmo de múltiples vasos.

La revascularización coronaria percutánea y la quirúrgica no se indican en pacientes con espasmo coronario aislado sin estenosis coronaria ateromatosa hemodinámicamente significativa. Sin embargo, recientemente se ha informado sobre resultados exitosos con injertos de bypass coronario en dos pacientes con angina vasoespástica refractaria peligrosa para la vida y con arterias coronarias normales. Ha surgido cierta inquietud,

sin embargo, con respecto a la permeabilidad a largo plazo de injerto de arteria mamaria izquierda por flujo competitivo (16).

A pesar del aumento inmediato de la vasoconstricción y espasmo inducido por braquiterapia por β -irradiación intravascular en altas dosis, puede ocurrir pérdida de movimiento de los vasos por varias semanas luego de la aplicación de la irradiación intracoronaria, lo que sugiere un beneficio potencial de esta técnica en pacientes con angina variante altamente sintomática y refractaria (17).

Terapia con cardiodesfibrilador implantable (CDI)

Las arritmias, -es decir bloqueo AV y arritmias ventriculares peligrosas para la vida- son un hallazgo frecuente durante los ataques vasoespásticos agudos. En la mayor parte de los casos, el tratamiento adecuado con vasodilatadores de la angina variante que se presenta con síncope, evita más episodios de vasoespasmo, con lo que el uso de terapia CDI resulta innecesario. Sin embargo, el CDI debe contemplarse como opción terapéutica en los pacientes con angina vasoespástica refractaria con síncope y/o arritmias ventriculares graves y espasmos de múltiples vasos, a pesar de ausencia de estenosis de arteria coronaria fija-obstructiva grave (18).

Medidas generales

Mecanismos desencadenantes: varios factores se han asociado con recurrencia de vasoespasmo coronario, como ser tabaquismo, adicción a la cocaína, alta ingesta de alcohol, hipomagnesemia, uso de inhibidores de la recaptación de serotonina e hiperventilación. La exposición al frío y el estrés emocional también se han asociado con ataques vasoespásticos recurrentes.

Agentes farmacológicos: el espasmo coronario también se ha asociado con agentes antimigraña, quimioterapia, anestésicos y antibióticos (19). La efedrina, ergonovina, ergotamina, sumatriptán, bromocriptina, 5-fluoruracil, propofol y amoxicilina se han vinculado con casos de vasoespasmo severo. Los agonistas selectivos de la serotonina tipo 1 (5-HT-1B/D), orales y subcutáneos, como el sumatriptán, también se han implicado en el infarto miocárdico inducido por espasmo y su uso en pacientes con angina variante puede ser problemático (20-23).

Drogas ilícitas: los infartos relacionados con espasmos coronarios en personas más jóvenes se asocian con abuso de drogas, y la cocaína suele ser la causa más frecuente. Sin embargo, la mayor parte de las sustancias ilícitas empleadas más comúnmente pueden causar vasoespasmo cuando se usan solas o en combinación (24). La terapia vasodilatadora puede salvar vidas en el tratamiento de pacientes con espasmo coronario inducido por cocaína, mientras que se ha informado que las drogas trombolíticas y el propranolol tienen efectos deletéreos en estos casos (25).

Desarrollos recientes

Se ha informado que el fasudil, un inhibidor de la rho-quinasa, inhibe la hipercontractilidad coronaria inducida por serotonina y las fosforilaciones MLC aumentadas en el segmento coronario espástico (26). El fasudil también fue efectivo en la prevención selectiva del espasmo coronario inducido por acetilcolina en pacientes con angina vasoespástica (27). El fasudil puede ser una elección más adecuada para los pacientes con angina vasoespástica que los bloqueantes de los canales de calcio, por su efecto espasmolítico selectivo.

Pronóstico

El pronóstico es bueno en pacientes con angina variante y arteriogramas coronarios normales que responden al tratamiento con bloqueantes de los canales de calcio o nitratos. La incidencia de infarto agudo de miocardio, las arritmias malignas y la muerte súbita es extremadamente baja en esta cohorte de pacientes. En una gran serie de 277 pacientes con seguimiento medio de 7,5 años, la angina recurrente fue común (39%), pero la muerte cardíaca y el infarto de miocardio fueron relativamente poco frecuentes y ocurrieron en 3,5% y 6,5% de los pacientes, respectivamente (28).

Los estudios de seguimiento a largo plazo han demostrado que los episodios de angina variante pueden persistir a pesar del tratamiento con los bloqueantes de los canales de calcio y nitratos. Los síntomas persistentes se asocian con el hábito continuado de tabaquismo, dosis insuficiente de agentes antianginosos y exposición continua a los desencadenantes de espasmo.

Referencias

1. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al: Angina pectoris. I: a variant form of angina pectoris. Preliminary report. *Am J Med* 1959;27:375-388.
2. Kaski JC, Crea F, Meran D, et al. Local coronary supersensitivity to diverse vasoconstrictive stimuli in patients with variant angina. *Circulation* 1986;74:1255-65.
3. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm. Is endothelial dysfunction the whole story? *Circulation* 2002;105:1520-1522.
4. Kandabashi T, Shimokawa H, Miyata K, et al: Inhibition of myosin phosphatase by upregulated rho-kinase plays a key role for coronary artery spasm in a porcine model with interleukin-1 β . *Circulation* 2000;101:1319-1323.
5. Lamping KG. Enhanced contractile mechanisms in vasospasm. Is endothelial dysfunction the whole story? *Circulation* 2002;105:1520-2.
6. Maseri A, L'Abbate A, Pesola A, et al: Coronary vasospasm in angina pectoris. *Lancet* 1977;1:713-717.
7. Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, et al: Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary artery spasm. *N Engl J Med* 1992;326:1451-1455.
8. Kaski JC, Maseri A. Coronary artery spasm: European view. *Coronary Art Dis* 1990;1:660-667.
9. Hamilton KK, Pepine CJ. A renaissance of provocative testing for coronary spasm?. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1857-1859.
10. Sueda S, Saeki H, Otani T, et al: Major complications during spasm provocation tests with an intracoronary injection of acetylcholine. *Am J Cardiol* 2000;85:391-394.
11. Nakao K, Ohgushi M, Yoshimura M, et al: Hyperventilation as a specific test for diagnosis of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1997;80:545-549.
12. Adlam D, Azeem T, Ali T, et al: Is there a role for provocation testing to diagnose coronary artery spasm?. *Int J Cardiol* 2005;102:1-7.
13. Bott-Silverman C, Heupler FA. Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:200-205.
14. Gaspardone A, Tomai F, Versaci F, et al: Coronary artery stent placement in patients with variant angina refractory to medical treatment. *Am J Cardiol* 1999;84:96-98.
15. Ozaki Y, Takatsu F, Osugi J, et al: Long-term study of recurrent vasospastic angina using coronary angiograms during ergonovine provocation testes. *Am Heart J* 1992;123:1191-1198.
16. Ono T, Ohashi T, Asakura T, et al: Internal mammary revascularization in patients with variant angina and normal coronary arteries. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 2005;4:426-428.
17. Erne P, Jamshidi P, Juelke P, et al: Brachytherapy: Potential therapy for refractory coronary spasm. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1415-1419.
18. MacAlpin RN. Cardiac arrest and sudden unexpected death in variant angina: complications of coronary spasm that can occur in the absence of severe organic coronary stenosis. *Am Heart J* 1993;125:1011-1017.
19. El Menyar AA. Drug-induced myocardial infarction secondary to coronary artery spasm in teenagers and young adults. *J Postgrad Med* 2006;52:51-56.
20. O'Connor P, Gladstone P. Oral sumatriptan-associated transmural myocardial infarction. *Neurology* 1995;45:2274-2276.
21. Stricker BH. Coronary vasospasm and sumatriptan. *BMJ* 1992;305:118.
22. Willett F, Curzen N, Adams J, et al: Coronary vasospasm induced by subcutaneous sumatriptan. *BMJ* 1992;304:1415.
23. Luwaert RJ, Descamps O, Majois F, et al: Coronary artery spasm induced by 5-fluorouracil. *Eur Heart J* 1991;12:468-470.
24. Pederson KJ, Kuntz DH, Garbe GJ. Acute myocardial ischemia associated with ingestion of bupropion and pseudoephedrine in a 21-year-old man. *Can J Cardiol* 2001;17:599-601.
25. Hoffman RS, Hollander JE. Thrombolytic therapy and cocaine-induced myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1996;14:693-695.
26. Shimokawa H, Seto M, Katsumata N, et al: Rho-kinase-mediated pathway induces enhanced myosin light chain phosphorylation in a swine model of coronary artery spasm. *Cardiovasc Res* 1999;43:1029-1039.
27. Masumoto A, Mohri M, Shimokawa H, et al: Suppression of coronary artery spasm by the Rho-kinase inhibitor fasudil in patients with vasospastic angina. *Circulation* 2002; 105:1545-1547.
28. Bory M, Pierron F, Panagides D, et al: Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996;17:1015-1021.