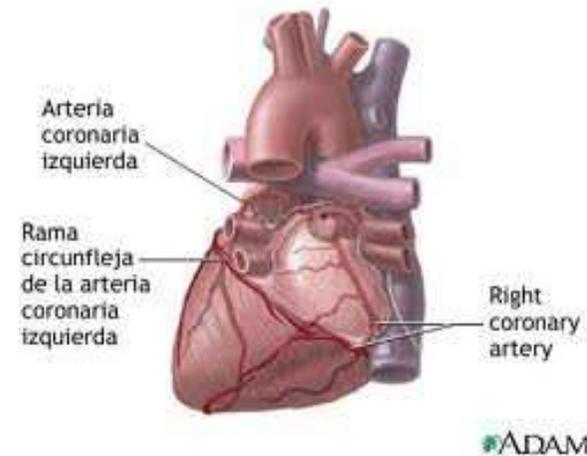
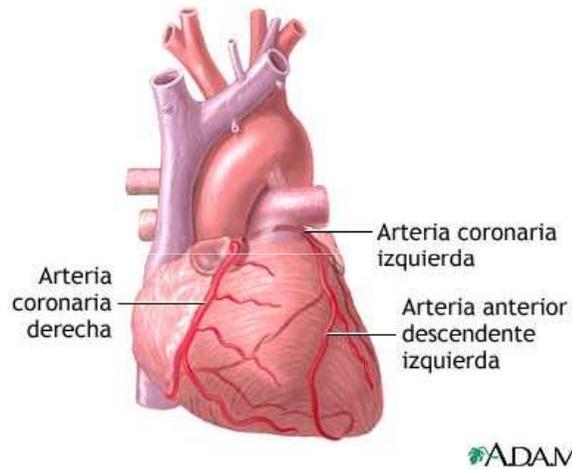


VASOESPASMO CORONARIO



ANA CASADO PLASENCIA

Cardiología. HGUGM.

20 octubre 2010.



INTRODUCCIÓN

- ▶ 1959 - Prinzmetal: Dolor en reposo con \uparrow ST.
- ▶ Epidemiología: Inc mayor en Japón. \downarrow en los últimos años.

**Coronary Artery Spasm as a Frequent Cause of Acute Coronary Syndrome:
The CASPAR (Coronary Artery Spasm in Patients With Acute Coronary
Syndrome) Study**

Peter Ong, Anastasios Athanasiadis, Stephan Hill, Holger Vogelsberg, Matthias
Voehringer, and Udo Sechtem
J. Am. Coll. Cardiol. 2008;52;523-527
doi:10.1016/j.jacc.2008.04.050

- ▶ 30% de los SCACEST no presenta lesiones coronarias significativas \rightarrow Inyección intracoronaria de Ach.
- ▶ Exclusión (26%): Miocarditis, Tako-tsubo, EPOC, IRC, alergia a contrastes.
 - \rightarrow **Test +: 49%** de los tests realizados.
 - 84% tuvieron dolor. 48% tuvieron cambios eléctricos (47% no concluyentes).



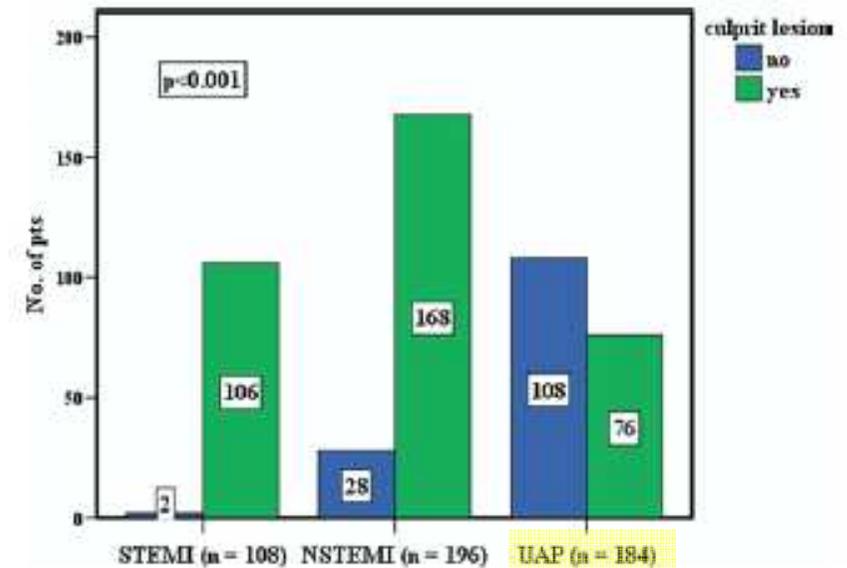
Table 1 Patient Main Clinical Characteristics

	All Patients	Culprit Lesion Present	Culprit Lesion Absent	p Value
n	488	350	138	
Gender, male	315 (64.5%)	249 (71.1%)	66 (47.8%)	<0.0001
Age, yrs (mean ± SD)	66 (±12)	67 (±12)	62 (±13)	<0.0001
Risk factors				
Hypertension	310 (70.6%)	223 (71.9%)	87 (67.4%)	NS
Diabetes mellitus	126 (28.8%)	102 (33%)	24 (18.6%)	0.002
Hypercholesterolemia	262 (59.8%)	189 (61.2%)	73 (56.6%)	NS
Smokers	118 (26.7%)	90 (28.7%)	28 (21.9%)	NS
Obesity	69 (15.8%)	48 (15.5%)	21 (16.4%)	NS
Positive family history of CVD	141 (32.3%)	87 (28.1%)	54 (42.2%)	0.001
Cardiac markers and LVEF				
LVEF, % (IQR)	61 (47-71)	56 (44-69)	59 (39-69)	<0.001
Tnl, µg/l, n < 0.16 (IQR)	1.70 (0.04-22.01)	6.41 (0.49-51.76)	0.02 (0.02-0.28)	<0.001
CK, U/l, n < 180 (IQR)	143 (69-599)	332 (115-714)	83 (56-128)	<0.001
BNP, pg/ml, n < 80 (IQR)	193 (67-600)	247 (80-1018)	59 (25-178)	<0.001



BNP – B-type natriuretic peptide; CK – creatine kinase; CVD – cardiovascular diseases; IQR – interquartile range; NS – not significant; Tnl – troponin I.

- ▶ AVP:
 - ▶ Más jóvenes.
 - ▶ No FRCV clásicos, salvo importante tabaquismo.



FISIOPATOLOGÍA

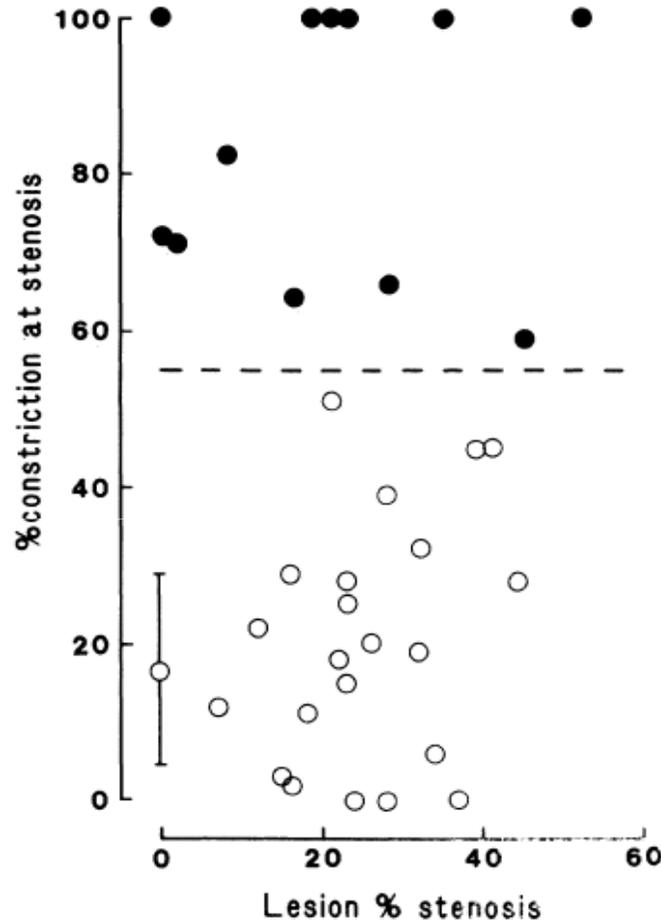


FIGURE 1. Percent constriction at a stenosis after i.v. ergonovine plotted against the severity of the stenosis for group A (closed circles) and group C (open circles). For comparison, the mean vasoconstriction (\pm SD) for all proximal normal arterial segments from group B is shown at the lower left. There was no overlap between group A and groups B and C. The dashed line represents the suggested criterion for a positive response (55% constriction).

Circulation

JOURNAL OF THE AMERICAN HEART ASSOCIATION

American Heart Association
Learn and Live™

Pathophysiology of coronary artery spasm

B Freedman, DR Richmond and DT Kelly

Circulation 1982;66:705-709

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214
Copyright © 1982 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

- ▶ MacAlpin RN (1980): El aumento de la sensibilidad a la vasoconstricción está en relación directa con el estrechamiento producido por la placa de ateroma.
- ▶ Brown et al. & Freedman et al. (1982): No se excluye la contribución de factores geométricos en la hipensibilidad coronaria, pero sí deben de existir otros de mayor importancia.

FISIOPATOLOGÍA II

- ▶ *Mayer et al. (1998)*: Alteración sistémica de la producción de óxido nítrico o desequilibrio entre la relajación inducida por el endotelio y los factores que provocan la constricción.
- ▶ *Okumura et al. (2000) & Egashira et al. (2002)*: Aumento de la actividad de la fosfolipasa C que moviliza Ca^{2+} de los depósitos intracelulares a través de la vía del trifosfato de inositol → Potenciación de la contracción de las células musculares lisas.
- ▶ *Hung et al. (2005)*: La existencia de concentraciones elevadas de PCR sérica apoya una etiología inflamatoria crónica de bajo grado.
- ▶ *Murase et al. (2004)*: Los polimorfismos en el gen de la sintetasa del ON se asocian al espasmo coronario en una población japonesa.
- ▶ *Park et al. (2006)*: Los polimorfismos del receptor α_2 presináptico y β_2 postsináptico se asocian a la angina vasoespástica en una población coreana.

Importancia del estímulo adrenérgico
y el fondo genético.

- ▶ Dolor anginoso especialmente intenso entre 00:00 y 08:00, a veces en grupos de 2-3 en 30-60 min.

Circunstancias desencadenantes:

- ▶ Tabaco, frío, estrés emocional.
- ▶ Enfermedades reumatológicas (fenómeno de Raynaud).
- ▶ Ejercicio.

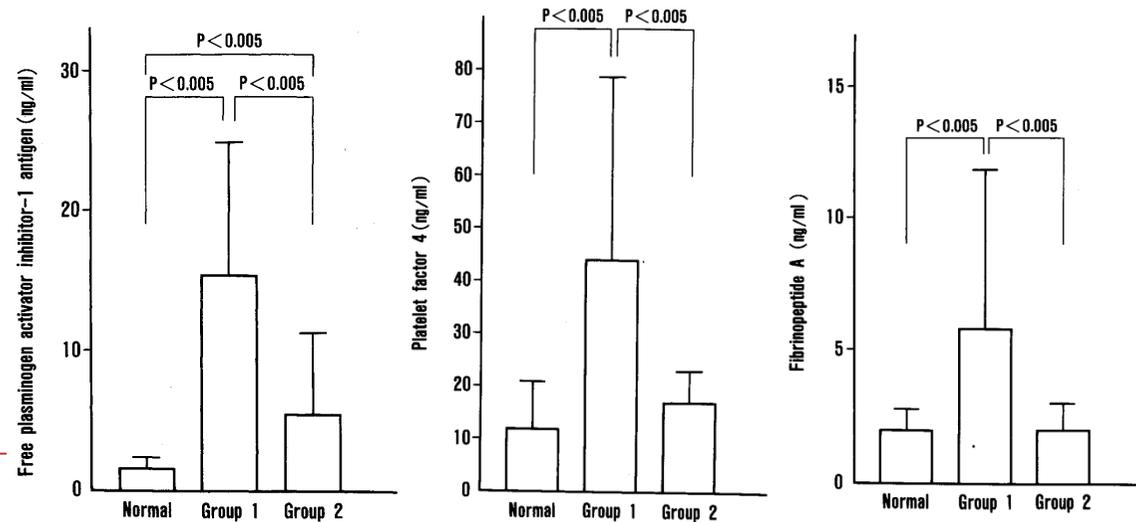
Japanese Circulation Journal
Vol.60, May 1996

Characteristics of Vasospastic Angina With Exercised-Induced Ischemia
— Analysis of Parameters of Hemostasis and Fibrinolysis —

Kazuyuki Sakata, M.D., Tsuneo Hoshino, M.D., Hiroshi Yoshida, M.D.
Hiroshi Shugino M.D., Fumiharu Miura, M.D.
and Akikazu Takada, M.D.*

TABLE I GROUP CHARACTERISTICS

	Normal	Group 1	Group 2
Site of spasm			
LAD	—	10	11
CX	—	0	2
RCA	—	5	5
% stenosis*	—	34±5	18±3

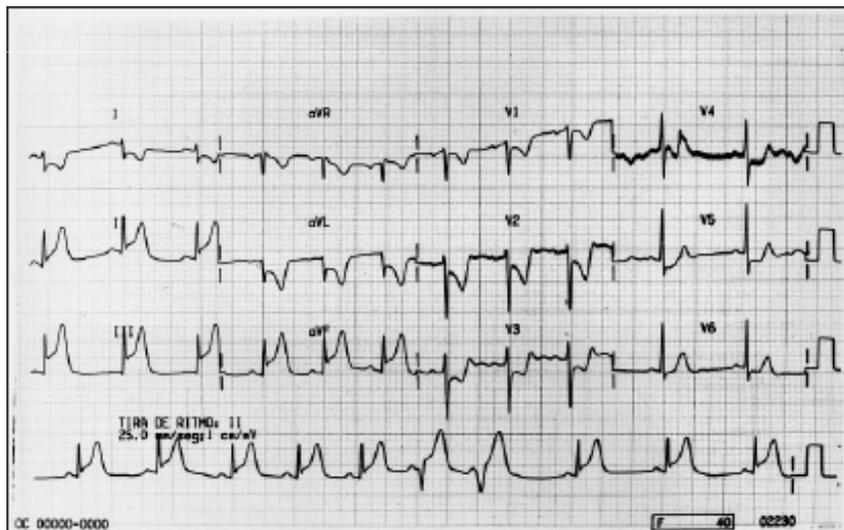




- Fármacos: Adrenalina.

Vasoespasmismo inducido por adrenalina como forma de presentación de una angina variante

J. Amador Rubio Caballero, J. Francisco Oteo Dominguez, Carolina Maicas Bellido, Tomás Cantón, Ramón Barciela, L.M. García Moreno, Juan Alcalá y Luis Rodríguez Padial



Un varón de 41 años, sin historia de cardiopatía isquémica previa, acudió a urgencias por una reacción anafiláctica. Tratado con 0,5 mg de adrenalina subcutánea, al poco tiempo presentó dolor torácico y en el ECG se detectó una elevación del segmento ST en derivaciones de cara inferior. No hubo evidencia de necrosis miocárdica. Un cateterismo reveló coronarias angiográficamente normales. A los 8 meses del ingreso, tras realizar un ejercicio físico intenso notó un dolor torácico severo observándose en el ECG de nuevo elevación del segmento ST en cara inferior, con buena respuesta a la nitroglicerina. Fue diagnosticado de angina vasospástica. Una prueba de esfuerzo realizada bajo medicación con calcioantagonistas resultó negativa. Un año después el paciente está asintomático.

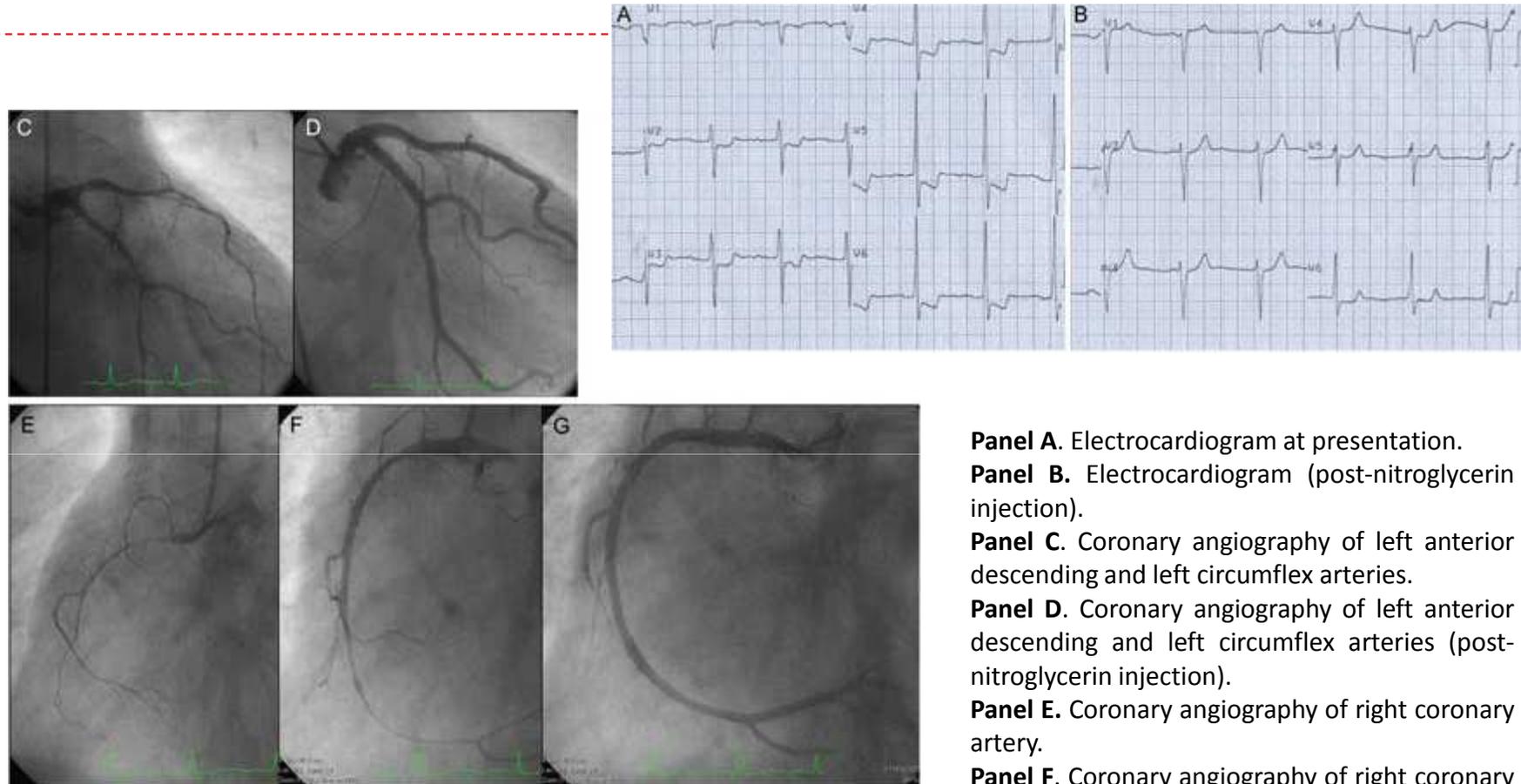


DIAGNÓSTICO

- ▶ **EKG:** La clave para el diagnóstico reside en la detección de una elevación episódica del segmento ST con dolor. Las desviaciones pueden encontrarse en cualquier derivación. En algunos pacientes, episodios de depresión del ST preceden a los episodios de ascenso del ST y se asocian a negativización de las ondas T.

 - ▶ **Coronariografía:** El diagnóstico se basa en el espasmo de una arteria coronaria proximal con isquemia transmural y anomalías de la contracción del VI secundarias. El vasoespasmo puede ocurrir en varios puntos de una arteria o en varias arterias simultáneamente. La localización más frecuente es la CD, seguida de la DA.
-
- 

Vasoespasmo multivaso.



Panel A. Electrocardiogram at presentation.

Panel B. Electrocardiogram (post-nitroglycerin injection).

Panel C. Coronary angiography of left anterior descending and left circumflex arteries.

Panel D. Coronary angiography of left anterior descending and left circumflex arteries (post-nitroglycerin injection).

Panel E. Coronary angiography of right coronary artery.

Panel F. Coronary angiography of right coronary artery (after the first bolus intracoronary nitroglycerin injection).

Panel G. Coronary angiography of right coronary artery (after three boluses of intracoronary nitroglycerin injection).



DIAGNÓSTICO II

▶ Pruebas de provocación:



EN DESUSO

▶ **ERGOBASINA:**

- ▶ Más sensible y específica.
- ▶ 0,05 a 0,4 mg de maleato de ergonovina i.v. en pacientes en los que se haya demostrado mediante coronariografía arterias coronarias normales o casi normales.
- ▶ Complicaciones: IM, trastorno de la conducción, asistolia, taquiarritmias graves.
- ▶ Contraindicaciones: Embarazo, HTA severa, DSVI severa, EAo moderada-severa, estenosis importante del TCI.

▶ **ACETILCOLINA:**

- ▶ Su inyección intracoronaria puede producir un importante espasmo coronario focal, cuando la función del endotelio está alterada.
- ▶ 10, 25, 50 y 100 µg durante un minuto, separadas por intervalos de 5 minutos.

A renaissance of provocative testing for coronary spasm?

Karen K. Hamilton, and Carl J. Pepine

J. Am. Coll. Cardiol. 2000;35:1857-1859

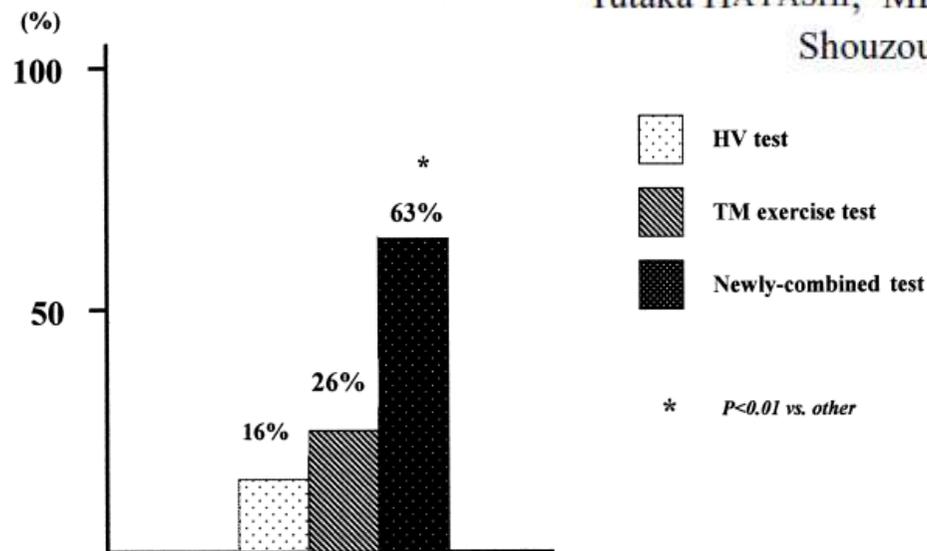


DIAGNÓSTICO III

- ▶ Otros tests de provocación:
 - ▶ Histamina, dopamina, serotonina.
 - ▶ Frío.
 - ▶ Hiperventilación, alcalosis inducida.
 - ▶ Ejercicio.

New Protocol to Detect Coronary Spastic Angina without Fixed Stenosis

Shozo SUEDA,¹ MD, Haruhisa HASHIMOTO,² MD, Naoto OCHI,¹ MD,
Yutaka HAYASHI,¹ MD, Hiroyuki KAWADA,¹ MD, Takashi TSURUOKA,¹ MD,
Shouzou MATSUDA,¹ MD and Tadao URAOKA,¹ MD



Sensibilidad: 63%.
Especificidad: 100%.

Figure 1. Sensitivity of the three tests.

TRATAMIENTO

- ▶ Prohibición absoluta del tabaco.
 - ▶ Tratamiento médico:
 - ▶ **Calcioantagonistas y nitratos:** A dosis máximas y largo plazo, 90% de eficacia en alivio de los síntomas y supresión de la isquemia asintomática.
 - ▶ **Betabloqueantes**
 - ▶ Con lesiones fijas: Reducción de la frecuencia de angina inducida por el ejercicio.
 - ▶ Con coronarias normales: Peligro de bloqueo de los receptores β_2 .
 - ▶ AAS: En teoría, puede \uparrow la isquemia, al \downarrow la síntesis de prostaciclina.
 - ▶ Otros: Prazosina, nicorandilo, estradiol, magnesio.
 - ▶ Novedad: Fluvastatina.
-





Vascular Disorders

Effects of a 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase Inhibitor, Fluvastatin, on Coronary Spasm After Withdrawal of Calcium-Channel Blockers

Hirofumi Yasue, MD,* Yuji Mizuno, MD,* Eisaku Harada, MD,* Teruhiko Itoh, MD,* Hitoshi Nakagawa, MD,* Masafumi Nakayama, MD,† Hisao Ogawa, MD,† Shinji Tayama, MD,‡ Takasi Honda, MD,‡ Seiji Hokimoto, MD,§ Shuichi Ohshima, MD,§ Youichi Hokamura, MD,|| Kiyotaka Kugiyama, MD,¶ Minoru Horie, MD,# Michihiro Yoshimura, MD,** Masaki Harada, MD,†† Shiroh Uemura, MD,‡‡ Yoshihiko Saito, MD,‡‡ for the SCAST (Statin and Coronary Artery Spasm Trial) Investigators

Kumamoto, Yamanashi, Shiga, Tokyo, Kyoto, and Nara, Japan

Table 2 Ischemic ECG Changes Accompanying ACh-Induced Coronary Spasm at Baseline and After 6 Months of Treatment

ECG Changes	Statin Group			Nonstatin Group		
	Baseline	6 Months	p Value	Baseline	6 Months	p Value
LCA	ST-segment elevation	11/26 (42.3%)	3/26 (11.5%)	9/27 (33.3%)	6/27 (22.2%)	0.0229
	ST-segment depression	15/26 (57.7%)	9/26 (34.6%)	18/27 (66.7%)	15/27 (55.6%)	
	Total	26/26 (100%)	12/26 (46.2%)	27/27 (100%)	21/27 (77.8%)	
RCA	ST-segment elevation	10/19 (52.6%)	5/19 (26.3%)	6/16 (37.5%)	5/16 (31.3%)	0.2258
	ST-segment depression	9/19 (47.4%)	5/19 (26.3%)	10/16 (62.5%)	8/16 (50.0%)	
	Total	19/19 (100%)	10/19 (52.6%)	16/16 (100%)	13/16 (81.3%)	

ACh = acetylcholine; ECG = electrocardiogram; LCA = left coronary artery; RCA = right coronary artery.

S

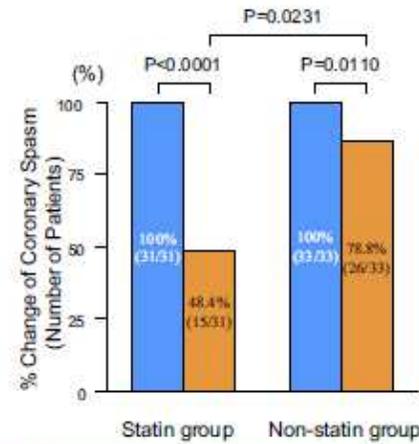


Figure 1 Statin and ACh-induced Coronary Spasm

Number of patients with acetylcholine (ACh)-induced coronary spasm at baseline (blue bars) and after 6 months (orange bars) of treatment in the statin group and nonstatin group.

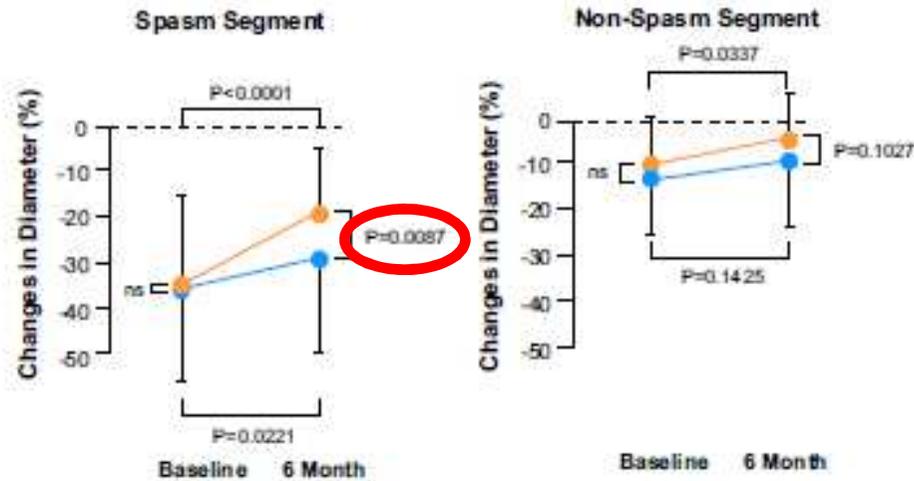


Figure 2 Coronary Artery Diameter Change to ACh Injection

Response of coronary artery diameter to intracoronary injection of acetylcholine (ACh) (50 µg) at baseline and after 6 months of treatment at the spasm segment (left) and the nonspasm segment (right) in the statin group (orange; n = 63) and nonstatin (blue; n = 66) group.

TRATAMIENTO II

▶ Otras terapias:

▶ ICP.

▶ Con lesiones obstructivas proximales separadas fijas: Útil, pero... El espasmo puede desarrollarse en un lugar distinto de la estenosis inicial.

▶ Sin enfermedad obstructiva fija: CONTRAINDICADO.

▶ DAI → A considerar en pacientes con fibrilación ventricular asociada a la isquemia que siguen teniendo isquemia manifiesta a pesar de un tratamiento médico máximo.

Automatic Implantable Cardioverter Defibrillator for the Treatment of Ventricular Fibrillation Following Coronary Artery Spasm

ANGIOLOGY

▶

PRONÓSTICO

- ▶ *FASE AGUDA ACTIVA*: Frecuentes episodios cardiacos y de angina durante los **primeros 6 meses** a partir del diagnóstico.
- ▶ *ESTABILIZACIÓN DEL CUADRO*: Los síntomas y los episodios cardiacos tienden a disminuir con el tiempo → Puede intentarse una **disminución progresiva y cautelosa de los calcio-antagonistas**.
- ▶ *REMISIÓN*: Más frecuente en los pacientes con **estenosis significativas de las arterias coronarias** y en los que **dejaron de fumar**.
- ▶ *REACTIVACIÓN*: Tras periodo de estabilidad, episodios de **isquemia frecuentes y graves**. Buena respuesta al tratamiento con calcio-antagonistas y nitratos.
- ▶ *MUERTE SÚBITA*: Mayor riesgo si existen arritmias graves (TV, FV, BAV de alto grado, asistolia).



PRONÓSTICO I

European Heart Journal (1996) 17, 1015–1021

Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries

Long-term follow-up of 277 patients

M. Bory, F. Pierron, D. Panagides, J. L. Bonnet, S. Yvorra and L. Desfossez

Department of Cardiology A, CHU Timone, Marseilles, France

- ▶ La angina recidivante es frecuente (39%), pero la muerte cardiaca (3,5%) y el IM (6,5%) son relativamente raros.

Table 3 Predictive factors for coronary events

Factors	Major coronary events: Sudden death, MI and angina requiring repeat coronary arteriography				
	yes (80)	no (152)	<i>P</i> univ.	<i>P</i> Cox	RR
Age (years)	54-38	54-13	ns	ns	—
M/F (n)	63/17	110/42	ns	ns	—
Systemic hypertension (n)	32	41	0.04	0.01	2.7
Irregularities (n)	56	73	0.002	0.04	2.1
Ejection fraction (%)	67-06	68.7	ns	ns	—
Onset of angina (months)	27-89	23-26	ns	ns	—
History of MI (n)	7	13	ns	ns	—
Prinzmetal's variant angina (n)	43	81	ns	ns	—
Spontaneous Prinzmetal's variant angina (n)	20/34	33/63	ns	—	—
Occlusive spasm (n)	13/52	24/109	ns	—	—
Negative test after treatment (n)	35/44	97/110	ns	—	—

Clinical characteristics associated with myocardial infarction, arrhythmias, and sudden death in patients with vasospastic angina

M Nakamura, A Takeshita and Y Nose

Circulation 1987;75:1110-1116

Circulation is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214

Copyright © 1987 American Heart Association. All rights reserved. Print ISSN: 0009-7322. Online ISSN: 1524-4539

TABLE 1
Rates of cardiac complications during the follow-up study

	n (%)
Sudden death	5 (2%)
Myocardial infarction [^]	18 (5%)
Arrhythmias	
VT and/or VF	23
2 and/or 3 degree AVB	23 (14%)
VT/VF and AVB	3

VT = ventricular tachycardia; VF = ventricular fibrillation; AVB = atrioventricular block.

TABLE 2
Coronary angiographic findings in patients with and without complications

	Fixed stenosis >75%	Fixed stenosis <75%	Normal	Total
No complication	79	112	48	239
Sudden death	1	4	0	5
Myocardial infarction				
Nonfatal	9	3	2	14
Fatal	2	0	0	2
Arrhythmias				
VT and/or VF	7	12	4	23
2- and/or 3-degree AVB	3	14	5	22
VT/VF + AVB	0	0	3	3
Total	101	145	62	308

CONCLUSIONES

- ▶ La angina vasoespástica es una entidad cada vez menos frecuente, en parte por la generalización del tratamiento calcio-antagonista como tratamiento antihipertensivo, en parte por la infrautilización de las técnicas necesarias para su diagnóstico (test de provocación).
- ▶ Su fisiopatología, aún hoy, no está completamente aclarada, no obstante parecen aspectos clave en ella tanto el estímulo adrenérgico como el fondo genético.
- ▶ El tratamiento se basa en calcio-antagonistas a dosis altas asociados o no a nitratos. Han surgido recientemente nuevas estrategias que pretenden completar este tratamiento (fluvastatina). No obstante, intervenciones más agresivas son en ocasiones necesarias (ICP, DAI).
- ▶ El pronóstico es globalmente bueno, siendo el evento más frecuente la recidiva anginosa. El IM, arritmias graves o muerte súbita son raros, pero existen.

