

UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

ARTERIAS CORONARIAS NO OBSTRUIDAS EN LA
ACTIVACIÓN DE URGENCIA DEL LABORATORIO DE
CATETERISMO CARDIACO EN PACIENTES CON
SOSPECHA DE SÍNDROME CORONARIO AGUDO EN EL
HOSPITAL SAN JUAN DE DIOS, DE FEBRERO 2011 A
AGOSTO 2014

Tesis sometida a la consideración de la Comisión del
Programa de Estudios de Posgrado de Cardiología para
optar al grado y título de Especialista en Cardiología

MOISÉS VÁSQUEZ MACHADO

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2015

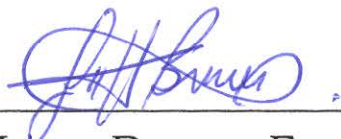
DEDICATORIA

A todos mis profesores y compañeros en cuya excelencia académica, profesional y humana encuentro estímulo para intentar ser mejor

AGRADECIMIENTOS

Es necesario mencionar y agradecer a las personas que colaboraron con la realización de esta investigación ninguno de los cuales tiene responsabilidad en los errores o limitaciones de la misma salvo mi propia persona. Al Dr. Jorge Brenes Fernández por su colaboración como tutor y ejemplo integral de profesional. El Dr. Allan Ramos Esquivel, brillante médico internista, bioestadista y futuro oncólogo quien ayudó a la realización del análisis estadístico de los datos. Al personal del laboratorio de Hemodinamia del Hospital San Juan de Dios Lic. Josué Ruiz, Técnicos Juan Reyes y Eduardo Arias por disposición y ayuda al compartir la información de la base de datos del laboratorio de Hemodinamia del Hospital San Juan de Dios

“Esta tesis fue aceptada por la Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar al grado y título de Especialista en Cardiología.”



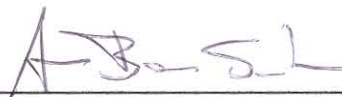
Dr. Jorge Brenes Fernández

Tutor de Tesis



Dr. Ricardo Fernández González

Lector de Tesis



Dr. Andrés Benavides Santos

Director

Programa de Posgrado en Cardiología



Moisés Vásquez Machado

Candidato

Tabla de contenidos

	Página
Introducción	1
Materiales y métodos	10
Resultados	13
Discusión	20
Referencias	38

Resumen en español

El dolor torácico agudo es una de las causas más frecuentes de presentación al departamento de emergencias. Esta presentación sugiere síndrome coronario agudo basado en historia clínica, electrocardiograma y biomarcadores; sin embargo algunos pacientes no muestran obstrucciones coronarias en la angiografía, generando incertidumbre diagnóstica. Estudios recientes sugieren que la miocarditis es el principal diagnóstico diferencial de este escenario clínico y la resonancia magnética cardiovascular se está convirtiendo en el estudio de elección. El objetivo de esta investigación es determinar la prevalencia, etiología y evolución de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en los que se documenta arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en el Hospital San Juan de Dios, de febrero 2011 a agosto 2014. En un estudio retrospectivo de expedientes clínicos se obtuvo una muestra de 27 pacientes sin evidencia de obstrucción coronaria que fue comparada con 27 pacientes con enfermedad obstructiva. Se documentó una prevalencia de 10.8% de arterias coronarias no obstruidas en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Entre estos pacientes un 41% no evidenció suficientes elementos para llegar a un diagnóstico definitivo, un 15% sufrió infarto de miocardio con arterias coronarias normales, otro 15% tuvo causas no cardíacas de dolor y en un 11% la presentación clínica se debió a disritmias. No hubo diferencias significativas entre los grupos en elementos de historia clínica (excepto en antecedente de enfermedad coronaria previa), electrocardiograma, biomarcadores o evolución. No se documentó ningún caso de miocarditis. El ecocardiograma podría ser de ayuda. Las causas documentadas de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco son diferentes a las reportadas en otros estudios y probablemente indican que nuestros pacientes requieren un mejor abordaje diagnóstico.

Resumen en inglés

Acute chest pain is one of the most common reasons for presentation to the emergency department. This presentation suggests acute coronary syndrome based on history, electrocardiography and biomarkers; however some patients have no coronary obstruction on angiography, leading to diagnostic uncertainty. Recent studies suggest that myocarditis is the main differential diagnosis in this clinical picture and cardiovascular magnetic resonance is becoming the diagnostic modality of choice. The objective of this investigation was to determine the prevalence, etiology and evolution of patients with a suspected acute coronary syndrome with unobstructed coronary arteries during emergency catheterization laboratory activation in the Hospital San Juan de Dios, from February 2011 to August 2014. In a retrospective study of clinical charts we obtain a sample of 27 patients without coronary obstructions which were compared with 27 patients with obstructive coronary disease. We documented a prevalence of 10.8% of unobstructed coronary arteries in patients with a suspected acute coronary syndrome. Among those patients 41% didn't had enough elements to arrive to a definitive diagnosis, 15% suffered myocardial infarction with normal coronary arteries, another 15% had a non-cardiac cause of chest pain and in 11% the clinical presentation was due to dysrhythmia. There weren't significant differences between the groups in elements of the clinical history (except for previous coronary disease), electrocardiography, biomarkers or evolution. No a single case of myocarditis was detected. The echocardiogram might be helpful. The documented etiologies were different from those reported in other studies and probably show that our patients require a better diagnostic approach.

Lista de cuadros

	Página
Cuadro 1. Características de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria en la angiografía de urgencia	17
Cuadro 2. Diagnóstico ecocardiográfico en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria en la angiografía de urgencia	18
Cuadro 3. Hallazgos angiográficos en los pacientes con y sin evidencia de obstrucción coronaria durante la angiografía de urgencia por sospecha de síndrome coronario agudo	19
Cuadro 4. Diagnóstico final en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria durante la angiografía de urgencia	19

Lista de figuras

	Página
Figura 1. Proceso de obtención del grupo de estudio de 27 pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo y arterias coronarias no obstruidas	13
Figura 2. Distribución porcentual de los diagnósticos finales en los pacientes con arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo	15

Introducción

El síndrome coronario agudo es un término introducido por Fuster y colegas en 1985⁽¹⁾ que diferencia las manifestaciones agudas, inestables y potencialmente fatales de la aterosclerosis coronaria, de las manifestaciones silentes o estables de la enfermedad. El puente entre estas dos condiciones es la placa inestable⁽²⁾; las claves diagnósticas a la presencia de estas placas son la angina progresiva, cambios en el segmento ST u onda T, y elevación de las troponinas cardíacas, todos ellos indicadores de isquemia en desarrollo.

A principios del siglo XX, la enfermedad arterial coronaria era considerada una condición seria pero la distinción entre sus dos principales presentaciones, la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio, no era clara. Para los 1920s, las distintas manifestaciones clínicas y patológicas de la angina de pecho crónica y el infarto agudo de miocardio estaban establecidas y sus diferencias reconocidas.⁽³⁾ En los 1930s fue descrita una condición caracterizada por dolor de pecho prolongado que algunas veces precedía el desarrollo del infarto agudo de miocardio⁽⁴⁾, y para los 1940s un síndrome intermedio entre la angina de pecho y el infarto agudo de miocardio, el llamado “síndrome intermedio” era bastante frecuente⁽⁵⁾. A principios de 1970s, el término angina inestable fue acuñado⁽⁶⁾ y actualmente se considera esta designación para incluir pacientes con angina severa de novo, pacientes con angina acelerada, y pacientes con angina en reposo pero sin evidencia de necrosis miocárdica.

Conforme la angina inestable era más claramente definida, se dirigió la atención a la separación de pacientes con infarto agudo de miocardio entre aquellos que evidenciaban o no elevación del segmento ST electrocardiográficamente. Se hizo evidente que los pacientes con angina inestable realmente tenían o eventualmente desarrollaban la última condición, es decir, infarto de miocardio sin elevación del segmento ST. Para los 1990s, con el desarrollo de marcadores bioquímicos más sensibles para la detección de necrosis miocárdica, la distinción entre angina inestable e infarto de miocardio sin elevación del segmento ST se hizo nuevamente borrosa. De hecho, un porcentaje cada vez mayor de pacientes con la primera condición se demuestra en realidad tienen la segunda. Para el final del siglo XX, fue claro que desde un punto de vista clínico y fisiopatológico estas dos condiciones deben considerarse juntas y actualmente se refiere a ellas como síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.⁽⁷⁾

El tiempo a la reperfusión es un determinante importante de pronóstico en pacientes que se presentan con infarto miocardio con elevación del segmento ST^(8,9) o en aquellos que se presentan con situaciones de urgencia en el contexto de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST que ameritan revascularización inmediata: shock cardiogénico, falla cardíaca franca con severa disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, angina de reposo recurrente o persistente a pesar de tratamiento médico intensivo, inestabilidad hemodinámica debida a complicaciones mecánicas (insuficiencia mitral, comunicación interventricular) o arritmias ventriculares inestables.^(10,11) De

ahí que la estrategia de tratamiento del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST incluye la intervención coronaria percutánea inmediata o la fibrinólisis según disponibilidad^(12,13), mientras que para el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST se recomienda una estrategia inmediata (temprana) o selectiva invasiva (conservadora) de acuerdo a indicadores pronósticos durante el evento índice.^(10,11)

Permitir la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco a partir del servicio de emergencias es una estrategia clave para reducir el tiempo de isquemia en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Hay información limitada sobre la activación de urgencia por falsos positivos en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea por sospecha de síndrome coronario agudo.

En 1980, De Wood y colaboradores⁽¹⁴⁾ reportaron que pacientes que se presentan con dolor torácico agudo, elevación del segmento ST persistente que progresa a ondas Q en el electrocardiograma, y elevación de los niveles de biomarcadores cardíacos tenían oclusión coronaria trombótica total en 87% de los casos. Existe una variedad de condiciones serias además del infarto agudo de miocardio que pueden ocasionar elevación del segmento ST en el electrocardiograma.⁽¹⁵⁾

La medición de troponinas es rutinaria en el abordaje y estratificación del riesgo de pacientes que se presentan de forma aguda con dolor torácico. La elevación de troponinas puede de forma precisa predecir síndrome coronario

agudo en presencia de enfermedad arterial coronaria.^(16,17) Al estar tratando con situaciones clínicas potencialmente letales se vuelve indispensable el uso de biomarcadores cada vez más sensibles para evitar pasar por alto un verdadero positivo con la consecuencia esperable que aumentarán los falsos positivos por lo que en un subgrupo de pacientes con dolor torácico agudo y elevación troponinas, la angiografía coronaria subsiguiente revela arterias coronarias normales o con enfermedad arterial coronaria sin limitación del flujo.^(18,19) Estos pacientes representan un dilema diagnóstico difícil.^(20,21) Hay una variedad de potenciales causas para este escenario, incluyendo etiologías no cardíacas, infarto miocardio con arteria coronaria recanalizada, y miocarditis aguda.^(20,22) Varios estudios han mostrado que este escenario se presenta en una proporción no despreciable de pacientes, sino que hasta 10% de los pacientes inicialmente diagnosticados con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y 32% con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST.⁽²³⁾

En pacientes con síndrome coronario agudo, las terapias antitrombótica, antiplaquetarias e intervencional juegan un papel fundamental, pero no hay evidencia que apoye el uso de estos tratamientos en ausencia de enfermedad trombótica. De tal forma que el dilema no sólo es diagnóstico sino de manejo. Por esta razón, definir la etiología subyacente de la presentación clínica es fundamental y se justifica investigación adicional, ya que la ausencia de un diagnóstico preciso es probable que resulte en pacientes que no reciban un tratamiento y/o seguimiento apropiado. La actual falta de certeza diagnóstica

podría explicar por qué en esta cohorte de pacientes se ha reportado un mal pronóstico.^(24,25)

Las guías sobre el manejo del síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST del colegio americano de cardiología y la asociación americana del corazón recomiendan que el médico del departamento de emergencias tome una decisión en relación con la terapia de reperfusión dentro de los primeros diez minutos a partir de la interpretación del electrocardiograma inicial.⁽¹²⁾ Lo anterior puede ser complicado porque las decisiones clínicas frecuentemente se realizan sin un electrocardiograma anterior como comparación o tiempo para observar los cambios evolutivos en el segmento ST o los resultados de los biomarcadores cardiacos.

Aunque la reperfusión rápida es una importante medida de calidad de la atención otorgada, las consecuencias potenciales clínicas y financieras asociadas con las falsas alarmas necesitan considerarse.⁽²⁶⁾

El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia, etiología y evolución de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en los que se documenta arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en el Hospital San Juan de Dios, de febrero 2011 a agosto 2014. En Costa Rica no existen estudios previos que evalúen la prevalencia, etiología y evolución de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en los que se documenta arterias coronarias no

obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco.

Conocer la prevalencia de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco es importante en nuestro medio porque la angiografía coronaria es un procedimiento invasivo no exento de complicaciones por lo que es fundamental la selección adecuada de los pacientes. En caso de que la prevalencia en nuestro país sea más alta que la reportada en la literatura se debe hacer un análisis del abordaje clínico que se está dando a los pacientes que se presentan con sospecha de síndrome coronario agudo porque implicaría que el diagnóstico diferencial está siendo un poco limitado. Caso contrario que la prevalencia sea menor podría tener que ver con que nuestra población sea altamente seleccionada al no tener siempre disponible la angiografía coronaria de urgencia. En toda suerte la información global es ciertamente limitada como ya se ha mencionado por lo que el estudio vendría a colaborar en este sentido.

Existen causas alternativas de dolor torácico, elevación de troponinas o cambios electrocardiográficos que simulen un síndrome coronario agudo que es vital reconocer para un manejo apropiado del paciente.^(23,27,28,29) Más importante talvez que determinar la prevalencia, es identificar las causas de este escenario clínico puesto que el pronóstico de los pacientes se puede ver alterado dependiendo de las mismas. Al conocer estas etiologías se podrá abordar más adecuadamente a estos pacientes. La información en relación con

la prevalencia de los desórdenes heterogéneos que simulan un infarto de miocardio es escasa.⁽²³⁾ Actualmente se reconoce a la resonancia magnética cardiovascular como método diagnóstico de elección en los pacientes que se presentan con arterias coronarias no obstruidas durante la evaluación por sospecha de síndrome coronario agudo⁽³⁰⁾ puesto que da el diagnóstico apropiado en cerca de dos terceras partes de estos pacientes.^(31,32) Assomull y colaboradores⁽³²⁾ evaluaron el papel de la resonancia magnética cardiovascular en 60 pacientes que se presentaron con dolor torácico, elevación de troponinas, y arterias coronarias no obstruidas. La resonancia magnética cardiovascular con realce tardío con gadolinio dio un nuevo diagnóstico en 65% de los pacientes (miocarditis fue el más frecuente) y excluyó patología significativa en los demás. En un registro⁽³¹⁾ de 1335 pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST a los que se les realizó angiografía coronaria. Larson y colaboradores reportaron que en 14% no tenían una arteria culpable y 9.5% no tenían enfermedad arterial coronaria significativa. En el grupo sin una clara arteria culpable, la resonancia magnética cardiovascular estableció que los diagnósticos más frecuentes eran miocarditis (31%), cardiomiopatía Takotsubo (31%), e infarto agudo de miocardio sin lesión angiográfica (29%). En relación con la última, en muchos pacientes con infarto de miocardio o con síndrome coronario agudo, la arteria culpable puede ser no identificada por la ausencia de enfermedad arterial coronaria o la ausencia de características angiográficas típicas o porque hay presencia de enfermedad arterial coronaria y más de una arteria podría ser responsable. En estas circunstancias, por la

visualización de la localización del infarto de miocardio, la utilización de la resonancia magnética cardiovascular puede ser útil en la identificación de la arteria relacionada con el infarto.⁽²³⁾

En nuestro país no se practica este método de imagen no invasivo por lo que es factible que se tengan etiologías alternativas a la hora de valorar estos pacientes lo que podría tener repercusiones pronósticas de gran trascendencia. Por ejemplo el principal diagnóstico diferencial en este escenario es la miocarditis^(31,32), diagnóstico raro en nuestro medio donde no contamos con resonancia magnética cardiovascular y la biopsia endomiocárdica se realiza con excepción. La cardiomiopatía por estrés o Takotsubo es el segundo diagnóstico diferencial en algunas series⁽³¹⁾ e igualmente es poca la frecuencia con que se diagnostica en nuestro medio. Si el paciente es erróneamente catalogado etiológicamente se puede ver expuesto a tratamientos que no sólo no serán beneficiosos sino que los pueden exponer a efectos adversos injustificables. Por ejemplo si el paciente es catalogado como isquémico sin serlo se verá sometido a antiagregación plaquetaria dual por un año exponiéndose a los riesgos de sangrado sin los beneficios esperables o igualmente puede presentarse el escenario contrario: el paciente siendo isquémico no se le proporciona el tratamiento adecuado por catalogarse en otro grupo etiológico (la recanalización espontánea de la arteria coronaria es la tercera causa de este escenario clínico en algunos estudios⁽³¹⁾).

Finalmente, como ya se mencionó, en algunas series^(24,25) se ha reportado un pronóstico más sombrío en estos pacientes por lo que es muy relevante determinar la evolución de los mismos en nuestro medio para tratar de modificar este pronóstico. Definitivamente el primer paso en ese sentido debe ser la información, que insistimos es limitada a nivel internacional y prácticamente nula a nivel nacional.

Materiales y métodos

El presente protocolo de investigación se encuentra inscrito y aprobado por el Comité Local de Bioética en Investigación del Hospital San Juan de Dios. Se siguió la metodología tal y como fue aprobada por dicho comité, minimizando el riesgo de pérdida de la confidencialidad durante la recolección de datos apeándose a los lineamientos de uso adecuado del expediente clínico.

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo observacional de registros médicos. A partir de la base de datos del Laboratorio de Hemodinamia del Hospital San Juan de Dios se identificaron los pacientes en quienes se realizó arteriografía coronaria mientras se encontraban en el servicio de Emergencias y en los cuales no se realizó angioplastia entre febrero 2011 y agosto 2014.

Una vez identificados los pacientes se realizó la revisión de los expedientes clínicos en la Unidad de Estadística y Registros Médicos del Hospital San Juan de Dios. Se trabajó con la población completa al tratarse de estudio retrospectivo. La población de estudio es aquella en la cual no se documentan obstrucciones coronarias significativas (definidas como mayores al 50%) durante la angiografía coronaria. Los pacientes con obstrucciones coronarias significativas fueron incluidos como grupo comparador. Se excluyeron los pacientes en los cuales la coronariografía fue realizada por motivos diferentes a sospecha de síndrome coronario agudo (por ejemplo, como requisito previo a la cirugía cardíaca o por enfermedad coronaria crónica tras

prueba de detección de isquemia positiva) o aquellos que no contaran con ninguna información sobre la consulta al servicio de Emergencias en la que se practicó la coronariografía o aquellos que fueron erróneamente catalogados como cateterismos de urgencia.

En todos los casos se hizo un análisis exhaustivo del expediente clínico con el fin de garantizar un diagnóstico final lo más objetivo posible. En los casos en los que no se encontraron suficientes elementos para sustentar un diagnóstico final fidedigno se optó por calificarlos como diagnóstico indeterminado. Esta designación puede ser consecuencia que no se practicarán suficientes estudios para llegar a la causa del cuadro clínico o bien los estudios realizados no apoyaran un diagnóstico definitivo. En caso que el cuadro clínico del paciente no tuviera su origen en patología cardíaca o de grandes vasos (por ejemplo cuadro intrabdominal o hematológico) se catalogó como Causa No Cardíaca. Por otro lado en los pacientes que se presentaron con muerte súbita, se mantuvo dicho diagnóstico siempre que la misma no fuera una manifestación de un infarto agudo de miocardio electrocardiográficamente.

Se analizaron los elementos en los que habitualmente se apoya el diagnóstico de síndrome coronario agudo. Así se tomaron elementos de la historia clínica (factores de riesgo cardiovascular), electrocardiograma y biomarcadores (troponina y péptido natriurético cerebral). Además estudios de imagen (ecocardiograma y coronariografía). También se documentó la evolución

intrahospitalaria del paciente en la forma de mortalidad intrahospitalaria y estancia intrahospitalaria.

El análisis estadístico se hizo a través del programa IBM SPSS 19.0 Statistics for Mac (Chicago, Estados Unidos). Se compararon variables categóricas con chi cuadrado y variables continuas con t de student. Se considera una $p < 0.05$ como significativa.

Resultados

De febrero 2011 hasta agosto 2014 se realizaron 3803 procedimientos según la base de datos del Laboratorio de Hemodinamia del Hospital San Juan de Dios. De estos 3803 procedimientos, 448 representan angiografías coronarias realizadas desde urgencias. De estas activaciones de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco, en 97 no se registra se practicara angioplastia coronaria. En el Archivo Clínico del Hospital San Juan de Dios tan sólo se encontraron 64 expedientes clínicos. De estos 64 pacientes, 10 debieron ser excluidos por diferentes razones. (Figura 1)

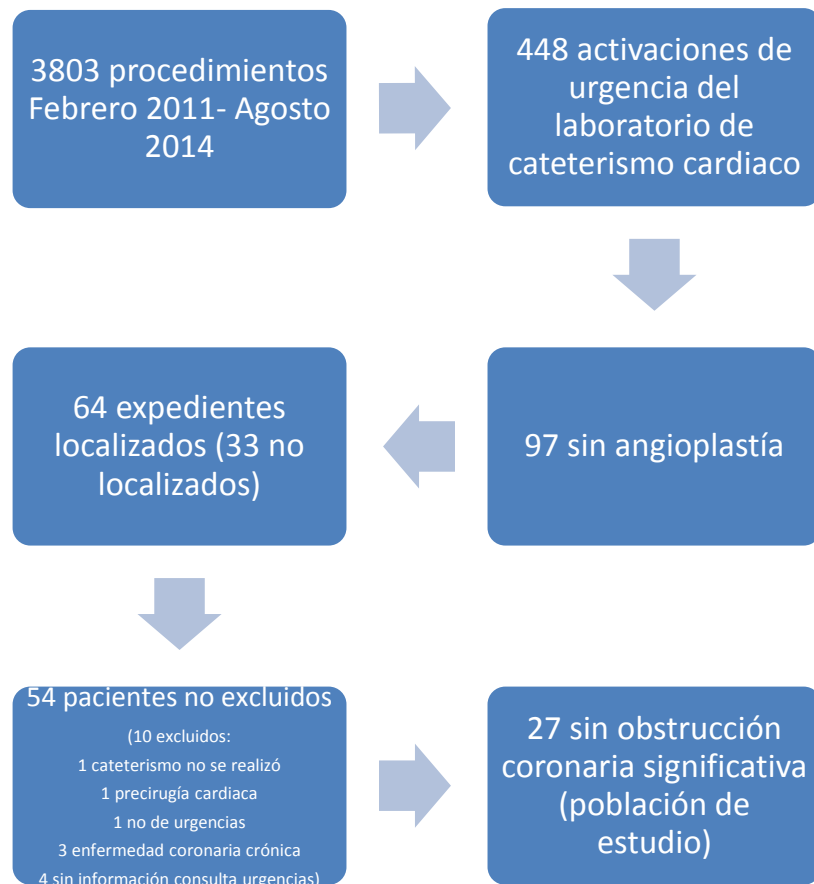


Figura 1. Proceso de obtención del grupo de estudio de 27 pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo y arterias coronarias no obstruidas. Fuente: Directa HSJD

De estos 54 pacientes, en 27 se documentó obstrucciones coronarias significativas mientras que en 27 no, representando este último grupo el principal foco de nuestro estudio, mientras que los primeros serán utilizados como grupo comparador. Tomando en cuenta los datos anteriores así como la importante cantidad de vacíos en la información por no encontrarse expediente clínico en Unidad de Estadística y Registros Médicos del Hospital San Juan de Dios se estima una prevalencia de 10.8% de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo.

En la Figura 2 se evidencian los diagnósticos finales tras el análisis de los expedientes. Lo más frecuente fue que no se tuvieran suficientes elementos para concluir qué causó el cuadro clínico del paciente (41%). El infarto agudo de miocardio con elevación del ST representa un 15%; de éstos un único evento se debió a vasoespasmo coronario (angina de Prinzmetal), otro evento tuvo fibrinólisis al ingreso y dos eventos tuvieron recanalización espontánea. Compartiendo la segunda posición como etiología más frecuente fue la no cardiaca (15% también). De éstos dos pacientes tuvieron eventos intrabdominales (colecistitis enfisematosa y úlcera duodenal), un paciente tuvo patología hematológica (policitemia vera con manifestación de hiperviscosidad) y otro tuvo patología muscular inflamatoria (polimiositis). La tercera posición la representan las disritmias (11%) representando un 7% las taquiarritmias y un 4% las bradiarritmias). Completan las etiologías como causas menos frecuentes

la muerte súbita de las cuáles un paciente se debió a síndrome de QT prolongado y otro probablemente a tromboembolismo pulmonar, y las cardiopatías dilatadas. Hubo un único caso de valvulopatía (estenosis aórtica).

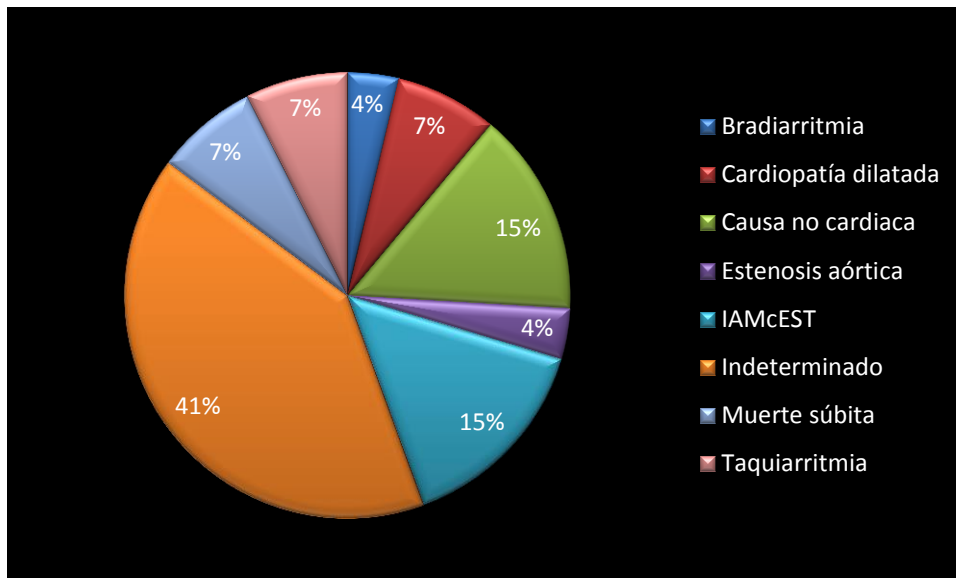


Figura 2. Distribución porcentual de los diagnósticos finales en los pacientes con arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo. Fuente: Directa HSJD

En el cuadro 1 se muestra el análisis estadístico que compara las diferentes variables entre el grupo con coronarias no obstruidas y aquellos con obstrucción coronaria significativa. Se puede evidenciar como los parámetros de historia clínica y de factores de riesgo coronario no difirieron de forma significativa entre los grupos. Esto a excepción del antecedente de enfermedad arterial coronaria el cuál fue más frecuente en el grupo con coronarias obstruidas donde casi un quinto (18.5%) de los pacientes ya eran conocidos portadores de enfermedad coronaria previa al evento actual, mientras que ninguno de los pacientes en el grupo con coronarias no obstruidas tenían ese

antecedente. La mayoría de pacientes eran masculinos (cerca tres cuartos) con una edad promedio de 61 años. En los factores de riesgo tradicional no hubo diferencias significativas entre los grupos, aunque si hubo prevalencias importantes en ambos grupos y ligeramente más elevadas en el grupo con coronarias obstruidas. Los biomarcadores tampoco fueron discriminadores para predecir obstrucción coronaria aunque igualmente con valores discretamente más elevados en pacientes con obstrucción coronaria. En cuanto a hallazgos electrocardiográficos la elevación del segmento ST fue el hallazgo más frecuente en ambos grupos (60% en el grupo coronarias no obstruidas y 74% en el grupo con obstrucción coronaria, igualmente sin alcanzar diferencias significativas.

Cuadro 1. Características de los pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria en la angiografía de urgencia

Variable	Total (%)	Coronarias no obstruidas(%)	Coronarias obstruidas(%)	Valor de p
Género masculino	40 (74.1)	18 (66.7)	22 (81.5)	0.17
Diabetes mellitus	20 (37)	8 (29.6)	12 (44.4)	0.26
Hipertensión arterial	38 (70.4)	17 (63)	21 (77.8)	0.23
Dislipidemia	13 (24.1)	5 (38.5)	8 (61.5)	0.34
Tabaquismo	26 (48.1)	13 (48.1)	13 (48.1)	0.61
Historia familiar	1 (1.9)	0	1 (3.7)	0.5
Trombolisis al ingreso	6 (11.1)	2 (7.4)	4 (14.8)	0.38
Enfermedad coronaria previa	5 (9.3)	0	5 (18.5)	0.02*
Muerte intrahospitalaria	6 (11.1)	3 (11.1)	3 (11.1)	0.66
Troponina elevada	45 (88.2)	21 (87.5)	24 (88.9)	0.61
Elevación BNP	19 (38)	7 (29.2)	12 (46.2)	0.17
Edad (años)	61.35 ± 15.7	58.29 ± 18.9	64.4 ± 11.2	0.15
Días estancia intrahospitalaria	9.77 ± 7.26	9.45 ± 6.99	9.96 ± 5.57	0.81
FE %	48.16 ± 12.0	53.71 ± 14.1	44.54 ± 8.9	0.01*
BNP (pg/mL)	513.84 ± 244	495.14 ± 237	524.75 ± 185	0.92
Troponina (µg/L)	3.37 ± 2.2	2.58 ± 1.44	4.06 ± 0.82	0.36

BNP: péptido natriurético cerebral. Fuente: Directa HSJD (Hospital San Juan de Dios)

La mortalidad intrahospitalaria no fue diferente entre los grupos (11.1% en ambos grupos). Lo mismo puede decirse de la estancia intrahospitalaria que alcanzó poco más de 9 días en promedio en ambos grupos.

Otra variable que alcanzó significancia estadística fue el valor de la fracción de eyección el cuál fue mayor en el grupo sin coronarias obstruidas donde los valores fueron prácticamente normales (promedio 54%) mientras que en el grupo con coronarias obstruidas hubo una reducción leve de la fracción de eyección (promedio 44%). El diagnóstico ecocardiográfico (cuadro 2) fue significativamente diferente entre ambos grupos ($p < 0.0001$) siendo mucho más frecuente hallar trastornos segmentarios isquémicos en reposo en el grupo con coronarias obstruidas (85% de este grupo) en relación con el desarrollo de cardiopatía isquémica tras el evento coronario.

Cuadro 2. Diagnóstico ecocardiográfico en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria en la angiografía de urgencia

Diagnóstico Ecocardiográfico	Coronarias no obstruidas	Coronarias obstruidas
Cardiopatía dilatada	3	1
Enfermedad valvular	2	0
Hipertrofia ventricular izquierda	2	0
Normal	5	3
Trastornos segmentarios no isquémicos	1	0
Trastornos segmentarios isquémicos	4	23

Hay diferencias significativas en los hallazgos $p < 0.0001$. Fuente: Directa HSJD

Por supuesto los hallazgos angiográficos difieren de forma significativa entre los grupos puesto que fue el criterio de separación (cuadro 3). En el grupo con coronarias no obstruidas el 93% de los

pacientes tenía coronarias angiográficamente normales. Sólo un paciente evidenció vasoespasmo y otro tenía una placa no obstructiva.

Cuadro 3. Hallazgos angiográficos en los pacientes con y sin evidencia de obstrucción coronaria durante la angiografía de urgencia por sospecha de síndrome coronario agudo

Hallazgos angiográficos	Coronarias no obstruidas	Coronarias obstruidas
Enfermedad de un vaso	0	7
Enfermedad de dos vasos	0	7
Enfermedad de tres vasos	0	8
Enfermedad del tronco	0	5
Normal	25	0
Placa no obstructiva	1	0
Vasoespasmo	1	0

Hay diferencias significativas en los hallazgos $p < 0.0001$. Fuente: Directa HSJD

Más importante quizás el diagnóstico final (cuadro 5) fue diferente en ambos grupos con una p muy significativa ($p < 0.0001$).

Cuadro 4. Diagnóstico final en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo según se documente o no obstrucción coronaria durante la angiografía de urgencia

Diagnóstico final	Coronarias no obstruidas	Coronarias obstruidas
Bradiarritmia	1	0
Cardiopatía dilatada	2	0
Causa no cardíaca	4	0
Estenosis aórtica	1	0
IAMcEST	4	20
IAMsEST	0	7
Indeterminado	11	0
Muerte súbita	2	0
Taquiarritmia	2	0

Hay diferencias significativas en los diagnósticos $p < 0.0001$. IAMcEST es infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. IAMsEST es infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST.

Fuente: Directa HSJD

Discusión

La prevalencia de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo en nuestra serie fue de 10.8%. Esta prevalencia viene a ratificar lo que se sospechaba de previo en relación con que la proporción de pacientes con sospecha de síndrome coronario en el que se descartan obstrucciones coronarias significativas no es despreciable. Representa poco más de uno de cada diez pacientes sometidos a angiografía de emergencia. Estas cifras son concordantes con la literatura mundial en donde especialmente en el paciente con infarto de miocardio con elevación del segmento ST se reportan números parecidos.^(23,24,33-47)

En nuestra investigación se revela que poco más de dos terceras partes de los pacientes se presentaron con el hallazgo electrocardiográfico de elevación del segmento ST por lo que es razonable que la prevalencia de arterias coronarias no obstruidas haya sido similar a la reportada en pacientes con sospecha de infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y sea menor a la reportada en casos de sospecha de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST (angina inestable e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST). Estos hallazgos tienen que ver con la selección probable de la población en nuestro caso al no tener siempre disponible la angiografía coronaria de urgencia por un lado y por el otro al estar más claramente establecido el papel de la angioplastia primaria en el infarto agudo

del miocardio con elevación del segmento ST.^(12,13) En tanto aún es controversial el mejor abordaje en cuanto a intervención coronaria percutánea en los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, a pesar de estar bien establecidas algunas circunstancias donde se debe proceder a la coronariografía de inmediato.^(10,11)

Llama la atención a pesar de la importante prevalencia de este escenario clínico que los principales libros de cardiología no tienen un capítulo destinado al abordaje del mismo^(48,49,50), aunque algunos abordan el tema de la enfermedad arterial coronaria no aterosclerótica⁽²⁹⁾ o el de infarto agudo de miocardio con coronarias normales.⁽⁵¹⁾ Probablemente esto se deba a la escasa información global en relación con el mismo. Incluso en el caso del escenario clínico más limitado de la enfermedad arterial coronaria no aterosclerótica o el infarto agudo de miocardio con coronarias normales (representaría un 15% de la población de estudio o tan sólo 4 pacientes) no es claro las etiologías responsables. Así, en ocasiones se cita al vasoespasma como principal responsable, seguido de una combinación de anomalías coronarias, recanalización espontánea y desbalance oferta demanda.⁽²⁹⁾ En otra bibliografía se cita a la trombosis aguda en el contexto de aterosclerosis de lesión mínima.⁽⁵¹⁾ Está claro que hay un vacío grande de nuestro conocimiento en relación con estos temas.

OHabitualmente el diagnóstico de síndrome coronario agudo descansa sobre tres pilares fundamentales, a saber la clínica, el electrocardiograma y los

biomarcadores.⁽⁷⁾ Dentro de la historia clínica se incluyen características del dolor, síntomas acompañantes, así como factores de riesgo cardiovascular típicos (edad, género, diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipidemia, antecedentes heredofamiliares de coronariopatía precoz). En este estudio se puede constatar como los factores de historia clínica no marcaron una distinción significativa entre el grupo en el que se hallaron obstrucciones coronarias y en el que no.

Incluso en la literatura se le da mucho peso al factor de edad y se sugiere pensar ya sea en diagnósticos alternativos o en enfermedad coronaria no aterosclerosa cuando la edad del paciente no supere los 35 a 40 años.^(29,51) En nuestro estudio el promedio de edad en el grupo sin obstrucción coronaria fue 58 años, mientras que en el grupo con hallazgos obstructivos fue de 64 años. Hay una ligera diferencia que no alcanzó significancia estadística quizás por el número limitado de pacientes, sin embargo es claro que en términos generales la población en la que se encuentran coronarias no obstruidas no es necesariamente menor a 35-40 años. A pesar de ello un 18.5% de los pacientes en el grupo sin obstrucción coronaria y ninguno en el grupo con obstrucción eran menores de 35 años, aspecto en el que si difieren de forma significativa pero en la edad de forma global no. De tal forma que si se debe pensar en arterias coronarias no obstruidas cuando el paciente sea menor de 35 a 40

años, pero teniendo en mente que los pacientes que superan esa barrera cronológica también se pueden presentar en ese escenario clínico (de hecho lo hace más del 80% de la población).

En cuanto al género, los hombres son mayoría en ambos grupos aunque igual hay ligeras diferencias que favorecen menor carga de factores de riesgo en el grupo sin coronarias obstruidas (66% vs. 81%). No obstante en este y los otros factores de riesgo la proporción de pacientes afectados en el grupo con coronarias no obstruidas no es despreciable. Así un tercio de los pacientes eran diabéticos, dos tercios hipertensos, la mitad tabaquistas y un 40% dislipidémicos. Sigue habiendo ligeras diferencias con igualmente mayor proporción de pacientes afectados en el grupo con obstrucción coronaria, que insistimos pueden no haber adquirido significancia estadística por el pequeño número de pacientes finalmente analizado. No obstante está claro que no se puede depender exclusivamente en los factores de riesgo coronario clásicos para predecir cuál paciente evidenciará obstrucción coronaria y cuál no, porque sencillamente una proporción muy importante de pacientes en los que se documentan coronarias no obstruidas tienen los factores de riesgo clásicos.

Una excepción a lo anteriormente expuesto es el antecedente de enfermedad arterial coronaria establecida el cuál fue significativamente más prevalente en los pacientes con obstrucción coronaria, lo cual no debe ser una sorpresa porque la enfermedad coronaria en su mayor frecuencia es obstructiva, sin embargo la mayoría de estos pacientes se manifestó con una

nueva lesión generalmente en el contexto de infarto miocardio con elevación del segmento ST. Este es un recordatorio que luego de un evento coronario no necesariamente lo peor ha sucedido sino que lo peor podría estar por venir. Así uno de cada cinco sobrevivientes de un evento coronario agudo tendrá un nuevo episodio potencialmente fatal en el plazo de doce meses.⁽⁷⁾ Por otro lado en los pacientes con eventos previos siempre debe pensarse en la posibilidad de un nuevo episodio ante la recurrencia de síntomas.

En relación con el segundo pilar sobre el que descansa el diagnóstico de síndrome coronario agudo: el electrocardiograma. Ya se ha citado como en ambos grupos el hallazgo electrocardiográfico más frecuente fue el supradesnivel en el segmento ST y como por tanto podría ser una herramienta con limitaciones para distinguir entre ambos grupos. Es de sobra conocido que el diagnóstico diferencial de la elevación del segmento ST es amplio. Incluye patrón de repolarización precoz, pericarditis e infarto miocardio con elevación del ST de forma clásica. Pero a la lista podemos agregar miocarditis, bloqueo rama izquierda del haz de His, síndrome de pre excitación, síndrome de Brugada, embolismo pulmonar, hemorragia subaracnoidea, trastornos metabólicos como hiperkalemia, cardiomiopatías y la colecistitis.⁽⁵²⁾

El tercer elemento de diagnóstico en la forma de los biomarcadores tampoco aportó diferencias significativas. Así el valor promedio de troponinas en el grupo sin obstrucción coronaria fue de 2.58 µg/L, mientras que el grupo con coronarias obstruidas tuvo un valor promedio de 4.06 µg/L. De lo anterior

se desprende que las troponinas son marcadores muy sensibles de lesión miocárdica y por tanto son excelentes para evitar que se pase por alto alguien que esté presentándose con un síndrome coronario agudo pero igualmente son positivas en muchas otras condiciones. Sólo por citar algunas: taquiarritmias, bradiarritmias, contusión cardíaca, insuficiencia cardíaca, disección aórtica, estenosis aórtica, cardiomiopatía hipertrófica, síndrome de Takotsubo, embolismo pulmonar, fallo renal, hemorragia subaracnoidea, miocarditis, pericarditis, enfermedades infiltrativas (amiloidosis), pacientes críticamente enfermos o grandes quemados, entre muchas otras.⁽⁵²⁾ En nuestro medio se le da extrema relevancia a este biomarcador y a pesar de lo anteriormente expuesto se piensa poco en otras posibilidades diagnósticas por lo que es difícil quitar la etiqueta de síndrome coronario agudo una vez establecida en el

servicio de urgencias a pesar de no cumplir con otros criterios de mayor peso, en muchos casos se trata de verdaderas troponinopatías donde se está tratando un resultado de laboratorio y no al paciente. Esto obligó a que durante el estudio se tuviera que realizar una revisión

comprehensiva del expediente clínico con el fin de llegar a un diagnóstico final lo más objetivo posible. El péptido natriurético cerebral tampoco difirió significativamente entre los grupos.

De la discusión anterior se puede inferir que los tres elementos sobre los que habitualmente se apoya el diagnóstico de síndrome coronario agudo no nos permiten distinguir entre los pacientes que evidenciarán arterias coronarias

obstruidas de aquellos que no lo harán. Un primer planteamiento podría ser que en realidad estos pacientes también tienen enfermedad coronaria pero no aterosclerosa o al menos no obstructiva aterosclerosa, sin embargo como ya mencionamos previamente este parece ser el caso para tan sólo el 15% de pacientes en nuestro estudio en los que se llegó a concluir que padecieron un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST con coronarias normales.

Dentro de las causas de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencias del laboratorio de cateterismo cardiaco en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo evidenciamos como primera causa diagnóstico indeterminado (representa el 41% de las causas), en segundo puesto tenemos causas no cardiacas junto al infarto de miocardio con arterias coronarias normales (15% cada uno) y como cuarta causa tenemos las diritmias (11%). Si tomamos en cuenta estas principales etiologías abarcamos el 81% de los casos.

Es llamativo que las etiologías reveladas en nuestro estudio difieren de forma importante en relación con otras series. Por ejemplo en los estudios más recientes sobre el tema, que como se expuso de previo son estudios con resonancia magnética cardiovascular la principal etiología fue la miocarditis.^(31,32) En el estudio de los expedientes clínicos podemos afirmar que el diagnóstico de miocarditis ni siquiera fue insinuado. Sin embargo al contar nuestro estudio con un 41% de pacientes con diagnóstico final indeterminado

sería poco probable que algunos de esos casos no correspondan a casos de miocarditis (incluso talvez la mayoría). Igualmente es factible el diagnóstico de pericarditis se haya pasado por alto especialmente por lo ya mencionado que el principal hallazgo electrocardiográfico fue la elevación del segmento ST.

Una importante causa que no se piense en el diagnóstico de miocarditis es que no se cuenta con los principales medios para llegar a un diagnóstico certero: la resonancia magnética cardiovascular y la biopsia endomiocárdica (especialmente con aplicación de reacción en cadena de la polimerasa para detección del genoma viral). La biopsia endomiocárdica teóricamente permite establecer el diagnóstico patológico. Sin embargo sólo cuenta con 2 indicaciones tipo I: falla cardiaca de reciente inicio menor de 2 semanas con un ventrículo izquierdo normal o dilatado y con compromiso hemodinámico; y falla cardiaca de reciente inicio de 2 semanas a 3 meses asociada con dilatación ventricular izquierda y nuevas arritmias ventriculares, bloqueo atrioventricular de segundo o tercer grado, o fallo para responder al tratamiento usual dentro de las primera o segunda semana. La razón detrás de estas recomendaciones es que muchos pacientes que se presentan de esta forma tienen miocarditis y mediante la determinación del tipo histológico (linfocitaria, de células gigantes o eosinofílica necrotizante) se puede obtener información pronóstica e iniciar un tratamiento específico. A pesar de su uso extendido, la utilización de la biopsia endomiocárdica para la detección de la persistencia del genoma viral se considera una indicación de investigación.⁽⁵³⁾

En este contexto la resonancia magnética cardiovascular ha adquirido aún más relevancia y se ha convertido en el estudio de elección.⁽³⁰⁾ En 2009 un grupo de consenso de diagnóstico de miocarditis por resonancia magnética cardiovascular llegó a proponer los criterios de Lake Louis. Según estos criterios se sustenta el diagnóstico de miocarditis si se evidencian 2 de los siguientes criterios: edema global o regional, hipercaptación del medio de contraste en secuencia de primer paso y realce tardío con gadolinio con al menos una lesión focal en una distribución no isquémica (frecuentemente subepicárdica).⁽⁵⁴⁾

En nuestro país de momento a pesar de contar con resonancia magnética no se practica la resonancia magnética cardiovascular. Sí se cuenta con centellografía aunque es inusual que se aplique en casos de sospecha de miocarditis (donde en todo caso estaría más indicado el uso de talio 201).⁽⁵⁵⁾ Lo que si se tiene disponible es la ecocardiografía (que dicho sea de paso no se aplicó en 37% de los pacientes) en donde los hallazgos de la miocarditis son inespecíficos. Pueden encontrarse trastornos en la función sistólica global o regional del ventrículo izquierdo o derecho. Podría documentarse trombosis intraventricular o engrosamiento parietal en relación con edema.⁽⁵⁶⁾

Hasta recientemente, los enterovirus (Coxsackie B) y adenovirus fueron los virus más frecuentemente relacionados con la miocarditis aguda tanto en niños como adultos.⁽⁵⁷⁾ Inicialmente se sugirió una asociación causal entre enterovirus y miocarditis en estudios que relacionaban el aumento en los

títulos de anticuerpos contra Coxsackie B y la presentación sintomática aguda.⁽⁵⁸⁾ Posteriormente, se detectó el genoma enteroviral en las muestras de biopsias miocárdicas de pacientes con miocarditis y cardiomiopatía dilatada.⁽⁵⁹⁾ Más recientemente, los estudios muestran que la frecuencia de infección enteroviral o adenoviral en pacientes con sospecha clínica de miocarditis ha disminuido. En su lugar, la infección por parvovirus B19 (que frecuentemente causa el eritema infeccioso o quinta enfermedad) parece ser la más frecuente en adultos.⁽⁶⁰⁾ Muchos otros virus han sido implicados en miocarditis incluyendo el citomegalovirus, virus de hepatitis C y el virus herpes simplex.⁽⁶¹⁾

Por otro lado la presentación clínica de la miocarditis es sumamente variable. Es típico el malestar general, fiebre de bajo grado, dolor torácico, cambios electrocardiográficos transitorios (cambios en la onda T, extrasistolia ventricular), con o sin disfunción ventricular izquierda (más frecuente sin) y con elevación de biomarcadores de lesión miocárdica. En otros casos el cuadro clínico es idéntico al de un infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST.⁽⁶²⁾ Aún otros se presentan con falla cardiaca fulminante⁽⁶³⁾, arritmias⁽⁶⁴⁾, trastornos de la conducción⁽⁶⁵⁾ o muerte súbita.⁽⁶⁶⁾ La variedad de presentaciones clínicas debería lejos de hacernos olvidar el diagnóstico, tenerlo siempre presente. Especialmente en el escenario clínico que estamos planteando donde es el principal diagnóstico diferencial.

Por la amplia gama de presentaciones clínicas, muchas de las cuales son autolimitadas, en ocasiones se piensa que la evolución de estos pacientes es

excelente. No obstante en un estudio reciente que siguió un grupo de 222 pacientes con miocarditis comprobada por biopsia se encontró una mortalidad a largo plazo de 19.2% en 4.7 años. Muchas de las muertes fueron súbitas y el principal predictor de mortalidad global y cardiovascular fue el realce tardío con gadolinio. Curiosamente la edad promedio de los pacientes en esta serie fue 52 años, edad similar a la de nuestro estudio y un poco mayor a la de otros estudios de miocarditis.⁽⁶⁷⁾

El segundo puesto etiológico documentado en nuestro estudio fue tanto el infarto agudo de miocardio con coronarias normales como las causas no cardíacas, representando ambos grupos un 30% de los pacientes. Dentro del infarto agudo de miocardio con coronarias normales, en uno de los casos se llegó a confirmar el vasoespasma coronario (angina de Prinzmetal), un segundo caso fue trombolizado al ingreso lo que eventualmente pudo favorecer la recanalización del vaso y en otros dos casos hubo recanalización espontánea, uno en el contexto de coronarias angiográficamente normales y otro en el contexto de placas no obstructivas. Como ya se mencionó para algunos autores la recanalización espontánea es la causa más frecuente de infarto miocardio con coronarias normales. Las arterias coronarias angiográficamente normales pueden evidenciar una gran carga aterosclerótica cuando son examinadas por ultrasonido intravascular o en autopsia; ambos métodos han demostrado que la aterosclerosis en las arterias coronarias es frecuentemente difusa y compromete largos segmentos del vaso enfermo.⁽⁵¹⁾ Lamentablemente en ningún caso se practicó ultrasonido intravascular.

En 1772, William Heberden, un médico británico, de forma inmejorable describió las características de la angina clásica de esfuerzo, enfatizando su relación con el ejercicio y pronta resolución con el descanso.⁽⁶⁸⁾ Esto eventualmente se llegó a atribuir a obstrucciones coronarias fijas causadas por

enfermedad arterial coronaria aterosclerosa y se asocia con depresión dinámica del segmento ST durante el dolor. En 1959 Prinzmetal y colaboradores⁽⁶⁹⁾ describieron 32 casos de angina de reposo reportando que las características clínicas de estos pacientes diferían de aquellos con la angina clásica de Heberden porque: la angina no ocurre durante el ejercicio y la prueba de esfuerzo es frecuentemente negativa, durante el dolor se evidencia el

evación del segmento ST en lugar de depresión, los episodios de angina frecuentemente recurren a la misma hora (frecuentemente en las primeras horas de la mañana despertando al paciente de su sueño), y los episodios pueden estar asociados con arritmias o progresar al infarto agudo de miocardio. Tomando en consideración estas diferencias Prinzmetal acuñó el término de angina variante y especuló la condición se debía a un aumento en el tono coronario o vasoespasma. Posteriormente se confirmó esta hipótesis, y como ya ha sido mencionado en ocasiones se cita como la principal causa de infarto de miocardio con coronarias normales.⁽²⁹⁾

En relación con las causas no cardíacas se documentaron dos trastornos intrabdominales (úlceras pépticas y colecistitis), un trastorno muscular inflamatorio (polimiositis) y un trastorno hematológico (policitemia vera). Es

muy probable que haya existido algún problema en la obtención de la historia clínica que haya mal direccionado el abordaje. Esto sobre todo si tomamos en consideración que los pacientes con patología intrabdominal estuvieron expuestos a consecuencias nefastas. El paciente con colecistitis cursó con shock séptico del que eventualmente se recuperó y el paciente con úlcera duodenal se complicó con hematoma retroperitoneal que lo llevó al shock hipovolémico. El diagnóstico de policitemia vera se realizó tiempo después del episodio de dolor torácico. El dolor torácico ocasionado por enfermedad ulcerosa ocurre frecuentemente 60 a 90 minutos después de las comidas y típicamente se alivia con tratamiento antiácido. El dolor es usualmente epigástrico pero puede irradiar al pecho y hombros. La colecistitis produce una variedad de síndromes dolorosos pero frecuentemente el dolor se localiza en el cuadrante superior derecho del abdomen. Sin embargo no es inusual el dolor torácico y lumbar. El dolor es habitualmente descrito como tipo cólico. El dolor por síndromes musculoesqueléticos se reproduce por la presión directa, puede ser sordo y durar horas o incluso ser fugaz.⁽⁷⁰⁾

La siguiente causa en frecuencia de arterias coronarias no obstruidas en sospecha de síndrome coronario agudo en nuestro estudio son las disritmias, se presentaron dos taquiarritmias y una bradiarritmia. Las taquiarritmias fueron consecuencia de taquicardia supraventricular y fibrilación auricular, mientras que la bradiarritmia fue un bloqueo auriculoventricular completo. Como ya se ha mencionado ambos trastornos pueden cursar con elevación de

biomarcadores e incluso asociar dolor torácico por desbalance en la oferta y demanda.⁽⁵²⁾

Las siguientes causas en frecuencia fueron la muerte súbita y la cardiomiopatía dilatada. En relación con la muerte súbita se encontró un caso fue relacionado con síndrome QT prolongado y el otro caso a un probable tromboembolismo pulmonar. La muerte súbita es un problema importante de salud pública, se estima el 50% de las muertes de causa cardiovascular son súbitas. Aunque la causa más prevalente de muerte súbita es la enfermedad arterial coronaria, se debe resaltar que la cardiomiopatía dilatada no isquémica con fracción de eyección deprimida y las cardiomiopatías congénitas y canalopatías con fracción de eyección preservada tienen una incidencia significativa de muerte súbita cardíaca como primera manifestación.⁽⁷¹⁾

Hubo dos casos de cardiomiopatía dilatada, en el estudio de Assomul⁽³²⁾ ya de previo citado también documentaron un caso dentro de sus diagnósticos. Es conocido que estos pacientes presentan elevaciones discretas de biomarcadores durante los brotes agudos. Por último un paciente evidenció estenosis aórtica, patología en la que igualmente es de dominio popular se puede manifestar por angina, cambios electrocardiográficos y elevación de biomarcadores. Con la muy importante diferencia de la evidencia del soplo característico.

Hay una etiología especialmente prevalente en la serie de Larson⁽³¹⁾ (casi una tercera parte), menos frecuente en la serie de Assomul⁽³²⁾ y no encontrada

en nuestro estudio la cual es la cardiomiopatía de Takotsubo o síndrome del corazón roto o cardiomiopatía por estrés. La no realización de estudios de imagen puede ser un justificante de no encontrarse casos: no se realizó ventriculografía en la mayoría de pacientes y casi en 40% no se realizó ecocardiograma. Sin embargo la población estudiada eran hombres y no mujeres posmenopaúsicas (donde es más frecuente el síndrome). Además no hubo diferencias significativas en los niveles de péptido natriurético cerebral que igualmente se liberan en mayor proporción en pacientes con la cardiomiopatía. Por lo que es factible que en realidad no hayan existido muchos casos con Takotsubo, aunque el gran porcentaje de pacientes con diagnóstico indeterminado siembra la duda.

Inicialmente descrita en los 1990s en Japón, esta cardiomiopatía reversible se caracteriza por una forma distintiva en la ventriculografía descrita como abalonamiento apical. Esta forma es similar a la vasija japonesa takotsubo con un cuello angosto y un fondo redondo utilizada por pescadores para atrapar pulpos. La presentación clínica es la de isquemia coronaria aguda desencadenada por una situación emocional estresante como la muerte de un ser querido.^(72,73) Se cree se debe a estimulación adrenérgica. Diferencias en la densidad de receptores β adrenérgicos en la base y ápex del corazón pueden explicar el abalonamiento apical.⁽⁷⁴⁾ Actualmente la resonancia magnética cardiovascular igualmente se está convirtiendo en fundamental para su diagnóstico.⁽⁷⁵⁾

El estudio diagnóstico que sí marcó diferencias significativas entre los grupos (además de evidentemente la angiografía) fue el ecocardiograma. Sin embargo el mismo no se realizó en 37% de los pacientes. Esto ayuda a explicar el por qué no se llegó a documentar elementos suficientes que apoyaran un diagnóstico definitivo en el 41% de la población. El hallazgo más frecuente de los pacientes con obstrucción coronaria es trastornos segmentarios en reposo con distribución isquémica, presente en el 85% de los mismos. Al ser un estudio que tanto en diagnóstico final como en fracción de eyección marcó diferencias significativas parece necesario que se implemente en la mayoría de los pacientes.

Es claro que urge la implementación de estudios diagnósticos adicionales, especialmente la resonancia magnética cardiovascular, la cual es el estudio de imagen de elección en el escenario clínico que estamos estudiando.⁽³⁰⁾ Es más el estudio es valioso porque evidencia diferencias significativas en los diagnósticos que se documentan en centros donde se cuenta con el recurso y en aquellos donde todavía no lo tenemos disponible.

El ecocardiograma sólo no se efectuó en dos pacientes con obstrucción coronaria por lo que pareciera que se asume que el pronóstico de los pacientes sin obstrucción coronaria es más benévolo que en los pacientes que no la evidencian. Sin embargo como se mencionó en la introducción hay estudios donde estos pacientes tienen una peor evolución.^(24,25) En nuestro estudio no se documentaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad

intrahospitalaria e incluso la estancia intrahospitalaria fue similar en ambos grupos. No obstante es claro que por la escasa muestra y el carácter retrospectivo del mismo se encuentra limitado para valorar la evolución de estos pacientes.

Como ya se ha mencionado el estudio tiene serias limitaciones. El primero es su carácter retrospectivo de revisión de expedientes clínicos lo cual lo hacen únicamente generador de hipótesis y le impiden llegar a conclusiones definitivas. Casi una tercera parte de los expedientes clínicos no se hallaron, esto tiene que ver con los vicios ya conocidos del archivo de expedientes clínicos pero también con el hecho que las consultas al servicio de emergencias médicas no son archivadas en el expediente clínico de los pacientes. Incluso en algunos pacientes incluidos en la muestra, la información concerniente a su coronariografía fue obtenida de referencias hechas desde el servicio de emergencias. Obviamente el no encontrar la información de una tercera parte de los pacientes genera un sesgo importante. Pero también indica un aspecto que se debe mejorar en el sentido que no es posible que se practique un procedimiento tan relevante en un paciente (como la coronariografía) y que no quede registrado en el expediente clínico del mismo. Finalmente la escasa cantidad de pacientes impide una generalización de los resultados, este número pequeño de pacientes tiene que ver con la falta de disponibilidad de angioplastia de urgencia que se hace evidente cuando se compara el número total de procedimientos del laboratorio de hemodinamia del Hospital San Juan de Dios con la cantidad de activaciones de urgencia del laboratorio de

cateterismo cardiaco. En relación con lo anterior hay que mencionar que en fechas recientes ya se instauró la angioplastia primaria las 24 horas.

De nuestro estudio podemos concluir que la prevalencia de arterias coronarias no obstruidas durante la activación de urgencia del laboratorio de cateterismo cardiaco del Hospital San Juan de Dios en pacientes con sospecha de síndrome coronario agudo es 10.8%. Este valor es concordante con la literatura internacional. Las principales etiologías encontradas fueron: falta de elementos suficientes para llegar a un diagnóstico definitivo, seguido de infarto agudo de miocardio con arterias coronarias normales, causas no cardiacas y disritmias. Estas etiologías son marcadamente diferentes de las reportadas en la literatura donde la miocarditis es el principal diagnóstico diferencial. No se documentó ningún caso de miocarditis en nuestra serie, pero no se puede excluir del todo que no se presentaran. Urge la implementación de estudios diagnósticos adicionales en esta población, especialmente la resonancia magnética cardiovascular. Por último, la evolución de los pacientes no fue diferente según se documentara o

no obstrucciones coronarias. Queda mucho por aprender aún sobre el tema a nivel nacional e internacional.

Referencias

1. Fuster V, Steele PM, Chesebro JH. Role of platelets and thrombosis in coronary atherosclerotic disease and sudden death. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5: 175B-184B
2. Braunwald E. Unstable angina: An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219-2222
3. Herrick JB. Certain clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA* 1912; 59: 2015-2020
4. Feil H. Preliminary pain in coronary thrombosis. *Am J Med Sci* 1937; 193: 42-48
5. Sampson JJ, Eliaser M. The diagnosis of impending acute coronary artery occlusion. *Am Heart J* 1937; 13: 675-686
6. Fowler NO. "Preinfarctional" angina: A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971; 44: 755-758
7. Thérroux P. *Acute Coronary Syndromes: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Segunda Edición. Elsevier Saunders 2011.
8. Boersma E, Maas AC, Deckers JW, et al. Early thrombolytic treatment in acute myocardial infarction: reappraisal of the golden hour. *Lancet* 1996; 348: 771-775
9. Brodie BR, Hansen C, Stuckey TD, et al. Door-to-ballon time with primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction impacts late cardiac mortality in high-risk patients and patients presenting early after the onset of symptoms. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 289-295
10. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: A report of the American College Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2014; 130: e344-e426
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2011; 32: 2999-3054
12. O'Gara P, Kushner FG, Ascheim DD, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78-e140

13. Steg G, James SK, Atar D, et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2012; 33: 2569-2619
14. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902
15. Wang KA, Asinger RW, Marriot HJL. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349: 2128-2135
16. Adams JE, Bodor GS, Dávila-Román VG, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88: 101-106
17. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-1653
18. Bakshi TK, Choo MKF, Edwards CC, et al. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 2002; 32: 520-525
19. Mahajan N, Mehta Y, Rose M, et al. Elevated troponin levels is not synonymous with myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2006; 111: 442-449
20. Sarda L, Colin P, Boccara F, et al. Myocarditis in patients with clinical presentation of myocardial infarction and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 786-792
21. Roongsritong C, Warraich I, Bradley C. Common causes of troponin elevations in the absence of acute myocardial infarction: incidence and clinical significance. *Chest* 2004; 125: 1877-1884
22. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003; 108: 54-59
23. Kim HW, Farzaneh-Far A, Kim RJ. Cardiovascular magnetic resonance in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1-16
24. Dokainish H, Pillai M, Murphy SA, et al. Prognostic implications of elevated troponin in patients with suspected acute coronary syndrome but no critical epicardial coronary disease: a TATICS-TIMI-18 substudy. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 19-24
25. Jeremias A, Gibson CM. Narrative review: alternative causes for elevated cardiac troponin level when acute coronary syndromes are excluded. *Ann Intern Med* 2005; 142: 786-791

26. Barbagelata A, Ware DL. Denying reperfusion or falsely declaring emergency: the dilemma posed by ST-segment elevation. *J Electrocardiol* 2006; 39(4(Suppl)): S73-S74
27. Cheitlin MD, McAllister HA, de Castro CM. Myocardial infarction without atherosclerosis. *JAMA* 1975; 231:951-959
28. Eliot RS, Baroldi G. Necropsy studies in myocardial infarction with minimal or no coronary luminal reduction due to atherosclerosis. *Circulation* 1974; 49: 1127-1131
29. Waller BF. Nonatherosclerotic coronary heart disease. En: Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, et al. Hurst's The Heart. 13va Edición. McGrawHill 2011: 1257-1286.
30. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR Appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1475-1497
31. Larson DM, Menssen KM, Sharkey SW, et al. "False-positive" cardiac catheterization laboratory activation among patients with suspected ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2754-2760
32. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *European Heart Journal* 2007; 28: 1242-1249
33. Hofsten DE, Wachtell K, Lund B, et al. Prevalence and prognostic implications of non-sustained ventricular tachycardia in ST-segment elevation myocardial infarction after revascularization with either fibrinolysis or primary angioplasty. *Eur Heart J* 2007; 28: 407-414
34. Bonnefoy E, Lapostolle F, Leisorovicz A, et al. Primary angioplasty versus prehospital fibrinolysis in acute myocardial infarction. *Lancet* 2002; 360: 825-829
35. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, et al, for the Global Use of Strategies to Open Occluded Cor
36. onary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1999; 341: 226-232
37. Windhausen F, Hirsch A, Sanders GT, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide for additional risk stratification in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome and an elevated troponin T: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Am Heart J* 2007; 153: 485-492

38. Patel MR, Chen AY, Peterson AD, et al. Prevalence, predictors, and outcomes of patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction and insignificant coronary artery disease: results from the Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress ADverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines (CRUSADE) initiative. *Am Heart J* 2006; 152: 641-647
39. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, et al. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 979-986
40. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, et al. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1456-1463
41. Echols MR, Mahaffey KW, Banerjee A, et al. Racial differences among high-risk patients presenting with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (results from the SYNERGY trial). *Am J Cardiol* 2007; 99: 315-321
42. Bugiardini R, Manfrini O, De Ferrari GM. Unanswered questions for management of acute coronary syndrome: risk stratification of patients with minimal disease or normal findings on coronary angiography. *Arch Intern Med* 2006; 166: 1391-1395
43. Neumann FJ, Kastrati A, Pogatsa-Murray G, et al. Evaluation of prolonged antithrombotic pretreatment ("cooling-off" strategy) before intervention in patients with unstable coronary syndromes: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 1593-1599
44. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-segment elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomized trial. *Randomized Intervention Trial of unstable Angina*. *Lancet* 2002; 360: 743-751
45. Roe MT, Harrington RA, Prosper DM, et al. The Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) Trial Investigators. Clinical and therapeutic profile of patients presenting with acute coronary syndromes who do not have significant coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102: 1101-1106
46. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *Circulation* 1994; 89: 1545-1556
47. Dey S, Flather MD, Devlin G, et al. Sex-related differences in the presentation, treatment and outcomes among patients with acute

- coronary syndromes: the Global Registry of Acute Coronary Events. *Heart* 2009; 95: 20-26
48. McCullough PA, O'Neill WW, Graham M, et al. A prospective randomized trial of triage angiography in acute coronary syndromes ineligible for thrombolytic therapy. Results of the Medicine versus Angiography in Thrombolytic Exclusion (MATE) trial. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 596-605
 49. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Saunders Elsevier 2008. 2183p.
 50. Fuster V, Walsh RA, Harrington RA, et al. Hurst's The Heart. 13va Edición. McGrawHill 2011. 2444p.
 51. Topol EJ, Califf RM, Prystowsky EN, et al. Textbook of cardiovascular medicine. Tercera edición. Lippincott Williams & Wilkins 2007. 1628p.
 52. Clemmensen P, Dilou-Jacobsen M, Grande P. Acute myocardial infarction and normal coronary arteries. En: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus, WJ et al. Cardiology. Tercera edición. Mosby Elsevier 2010: 451-453
 53. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2012; 33: 2551-2567
 54. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007; 116: 2216-2233
 55. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1475-1487
 56. Kawamura Y, Morishita T, Yamazaki J, et al. Evaluation of viral myocarditis in children by radionuclide method. *Ann Nucl Med* 1990; 4: 59-65
 57. Hiramitsu S, Morimoto S, Kato S, et al. Transient ventricular wall thickening in acute myocarditis: a serial echocardiographic and histopathologic study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 863-866
 58. Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000; 343: 1388-1398
 59. El-Hagrassy MM, Banatvala JE, Coltart DJ. Cocksackie-B-virus-specific IgM responses in patients with cardiac and other diseases. *Lancet* 1980; 2: 1160-1162
 60. Jin O, Sole MJ, Butany JW, et al. Detection of enterovirus RNA in myocardial biopsies from patients with myocarditis and cardiomyopathy

- using gene amplification by polymerase chain reaction. *Circulation* 1990;82:8-16
61. Kuhl U, Pauschinger M, Noutsias M, et al. High prevalence of viral genomes and multiple viral infections in the myocardium of adults with “idiopathic” left ventricular dysfunction. *Circulation* 2005; 111: 887-893
 62. Fujioka S, Kitaura Y, Ukimura A, et al. Evaluation of viral infection in the myocardium of patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1920-1926
 63. Dec GW Jr, Waldman H, Southern J, et al. Viral myocarditis mimicking acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1992;20: 85-89
 64. Topkara VK, Dang NC, Barili F, et al. Ventricular assist device use for the treatment of acute viral myocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006; 131: 1190-1191
 65. Stankewicz MA, Clements SD Jr. Fulminant myocarditis presenting with wide complex tachycardia. *South Med J* 2004; 97: 1007-1009
 66. Sato Y, Osaku A, Koyama S, et al. Complete atrioventricular block associated with regional myocardial scarring in a patient with Coxsackie B2 myocarditis. *Jpn Heart J* 1989; 30: 935-941
 67. Theleman KP, Kuiper JJ, Roberts WC. Acute myocarditis (predominately lymphocytic) causing sudden death without heart failure. *Am J Cardiol* 2001; 88: 1078-1083
 68. Grun S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy proven viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1604-1615
 69. Heberden W. Some account of a disorder of the breast. *Med Trans R Coll Physicians Lond* 1772; 2: 59-67
 70. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, et al. A variant form of angina pectoris: preliminary report. *Am J Med* 1959; 27: 375-388
 71. Cannon CP, Lee TH. Approach to the patient with chest pain. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald’s Heart Disease: A textbook of cardiovascular medicine. Saunders Elsevier 2008: 1195-1205
 72. Tang AS, Ross H, Simpson CS, et al. Canadian Cardiovascular Society/Canadian Heart Rhythm Society. Position Paper on Implantable Cardioverter Defibrillator (ICD) Use in Canada. *Can J Cardiol* 2005;21(supplA): 11A-18A
 73. Guttormsen B, Nee L, Makielski J, et al. Transient left ventricular apical ballooning: a review of the literature. *WMJ* 2006; 105: 49-54
 74. Shah D, Sugeng L, Goonewardena S, et al. Takotsubo cardiomyopathy. *Circulation* 2006; 113: e762

75. Morel O, Sauer F, Imperiale A, et al. Importance of inflammation and neurohumoral activation in Takotsubo cardiomyopathy. *J Cardiac Fail* 2009; 15: 206-213
76. Athanasiadis A, Schneider B, Sechtem U. Role of cardiovascular magnetic resonance in Takotsubo cardiomyopathy. *Heart Failure Clin* 2013; 9: 167-176