

ARTÍCULO ORIGINAL

**GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN MUJERES  
POSTMENOPÁUSICAS CON ANGINA Y CORONARIAS EPICÁRDICAS  
ANGIOGRÁFICAMENTE NORMALES**

**MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN POSTMENOPAUSAL WOMEN WITH ANGINA AND  
ANGIOGRAPHICALLY NORMAL EPICARDIAL CORONARY**

**Dr. Alexander Valdés Martín<sup>1</sup>, Dra. Sherien Sixto Fernández<sup>2</sup> y Dra. Amalia Peix González<sup>3</sup>**

1. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y Cardiología.
2. Especialista de I Grado en Cardiología. Profesora Asistente. Investigadora Agregada.
3. Especialista de II Grado en Cardiología. Doctora en Ciencias Médicas. Investigadora Titular. Profesora Titular.

Recibido: 10 de febrero de 2011

Aceptado para su publicación: 07 de marzo de 2011

**Resumen**

**Introducción y objetivos:** La angina microvascular es frecuente en mujeres postmenopáusicas. La isquemia miocárdica ha sido inducida mediante pruebas de estrés, y se han publicado informes sobre la relación entre la disfunción endotelial y los defectos de perfusión miocárdica. El objetivo de esta investigación fue determinar si la isquemia miocárdica puede evidenciarse por anomalías de la perfusión y de la función, detectadas por gammagrafía miocárdica en mujeres con angina típica, angiografía

coronaria normal y disfunción endotelial. **Métodos:** A 59 mujeres se les realizó lípidograma y medición de la función endotelial por ultrasonido de la arteria braquial además, un estudio electrocardiográfico de 24 horas (Holter). Durante la gammagrafía fue aplicado un protocolo de Estrés-Reposo. Las pacientes fueron divididas en dos grupos, acorde a la presencia (grupo I) o ausencia (grupo II) de defectos de perfusión miocárdica. **Resultados:** Mostraron defectos de la perfusión 21 pacientes. El 57 % de las del grupo I exhibió mayor disfunción endotelial. Solo doce pacientes mostraron defectos reversibles de la perfusión, y en el 75 % de los casos se asoció a una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda post-estrés, mayor de un 5 %, y a anomalías regionales de la motilidad de la pared. Tres pacientes en el grupo I mostraron evidencia de isque-

Correspondencia: A Valdés Martín  
Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular  
17 y A, Vedado, CP 10400  
La Habana, Cuba  
e-mail: [avaldes@infomed.sld.cu](mailto:avaldes@infomed.sld.cu)

mia comparado con cuatro en el grupo II. **Conclusiones:** La isquemia inducida por estrés se asoció a una reducción de la fracción de eyección post-estrés y a una disfunción del endotelio en las mujeres estudiadas, sin encontrar alteraciones isquémicas en el Holter.

**Palabras clave:** Angina microvascular, tomografía computarizada de emisión de fotón único, talio, tecnecio, función ventricular.

### Abstract

**Introduction and Objectives:** Microvascular angina is common in postmenopausal women. Myocardial ischemia was induced by stress testing, and reports have been published about the relationship between endothelial dysfunction and myocardial perfusion. The objective of this research was to determine whether myocardial ischemia can be evidenced by abnormalities in perfusion and function, as detected by myocardial scintigraphy in women with typical angina, normal coronary angiography and endothelial dysfunction. **Methods:** 59 women underwent lipid and

endothelial function measurements by brachial artery ultrasound, in addition, a 24-hour ECG study (Holter). During the scintigraphy a stress-rest protocol was applied. Patients were divided into two groups according to presence (group I) or absence (group II) of myocardial perfusion defects. **Results:** 21 patients showed perfusion defects. 57 % of group I exhibited greater endothelial dysfunction. Only twelve patients showed reversible perfusion defects, and 75 % of the cases was associated with a reduction of post-stress left ventricular ejection fraction, greater than 5 %, and regional abnormalities of wall motion. Three patients in group I showed evidence of ischemia compared with four in Group II. **Conclusions:** The stress-induced ischemia was associated with a reduced post-stress ejection fraction and endothelial dysfunction in the studied women, and no ischemic changes in the Holter were found.

**Key words:** Microvascular angina, tomography, emission-computed, single-photon, thallium, technetium, ventricular function

## INTRODUCCIÓN

El síndrome angina de pecho con arterias coronarias normales fue comunicado en 1966 por Likoff. En 1973, Harvey Kemp empleó el término síndrome X en un editorial de la Revista Americana de Cardiología, en el que se describían los hallazgos de un grupo de pacientes con angina de pecho, depresión del segmento ST durante el esfuerzo y arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales<sup>1</sup>. Maseri demostró, que estos pacientes presentaban anomalías funcionales y estructurales de la microcirculación coronaria prearteriolar consistentes en vasoconstricción microvascular difusa o ausencia de una vasodilatación apropiada del endotelio, factores que conducían a una isquemia miocárdica, indetectable por las técnicas habituales o compensada por la hipercontractilidad de las zonas adyacentes, normalmente profundas<sup>2</sup>.

El vertiginoso avance de la Medicina Nuclear evidencia que una función sistémica endotelial preservada se asocia a una ausencia de defectos transitorios de la perfusión miocárdica, durante los estudios gammagráficos donde se emplee la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT, por sus

siglas en inglés)<sup>3</sup>.

La función ventricular post-estrés y su relación con los defectos de perfusión y la función endotelial en mujeres con angina microvascular no han sido suficientemente investigadas. El aturdimiento miocárdico (del inglés *myocardial stunning*, disfunción ventricular postisquémica aguda) después de estrés se presenta en respuesta a un suceso isquémico agudo, de ahí que sea el SPECT una técnica de incalculable valor en el estudio de este fenómeno. Por tanto, el propósito de este trabajo fue determinar si, en mujeres con disfunción endotelial y angina típica, la isquemia miocárdica puede evidenciarse a través de anomalías de la perfusión y de la función cardíaca detectadas por gammagrafía nuclear, a pesar de presentar coronarias epicárdicas angiográficamente normales.

## MÉTODO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de corte transversal, de noviembre 2009 a noviembre 2010. El universo estuvo constituido por todas las mujeres postmenopáusicas que recibían atención médica en las consultas de cardiopatía isquémica

(CI) del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV), en el período señalado. Se seleccionó una muestra formada por 59 mujeres postmenopáusicas con angina de pecho típica y arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales, a las cuales se les realizó un SPECT sincronizado con tecnecio<sup>99m</sup>-metoxi-isobutil-isonitrilo (<sup>99m</sup>Tc-MIBI), para determinar la presencia de isquemia miocárdica. El examen físico cardiológico y ecocardiográfico de las pacientes estudiadas estuvo dentro de los límites normales, y el estudio electrocardiográfico en reposo, fue negativo de CI.

#### **Criterios de exclusión:**

- Antecedentes de terapia de reemplazo hormonal con estrógenos.
- Limitación de la actividad física por enfermedad neurológica, vascular periférica u osteomioarticular.
- Presencia de arritmias cardíacas.
- Bloqueo de rama izquierda del Haz de His en el electrocardiograma basal.

Previo consentimiento informado a cada una se les identificaron las características sociodemográficas y clínicas generales; se determinaron los niveles de colesterol sérico y sus fracciones, a partir del lípido-grama; se midió la función endotelial por ultrasonido de la arteria braquial y se les realizó gammagrafía miocárdica. El estudio se completó con un registro electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas.

#### **Lipidograma**

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre venosa en ayunas para determinar las fracciones de lípidos en el plasma. El colesterol total y los triglicéridos fueron analizados por métodos enzimáticos. El colesterol de las lipoproteínas (HDL, VLDL y LDL) fue aislado después de la adición de heparina y 2 mmol/L MnCl<sub>2</sub>.

#### **Función endotelial**

La función endotelial se evaluó midiendo la vasodilatación mediada por flujo dependiente del endotelio en la arteria braquial, como fue descrito por Celermajer y colaboradores<sup>4</sup>. Las mediciones se hicieron en la mañana con el paciente relajado en decúbito supino durante 10 minutos, para evitar alterar el resultado. Se utilizó un esfigmomanómetro aneroide calibrado modelo: HS-2000A de fabricación china, colocándose

el manguito sobre el antebrazo.

Las imágenes de ultrasonido se tomaron sobre la arteria braquial a 3 cm encima del pliegue del codo en el plano longitudinal, se utilizó para ello un equipo de ultrasonido de alta resolución (*Philips Ultrasound*, Bothell, Washington, USA) con un transductor lineal de 10 MHz. Se tomó un registro y se promediaron al menos 5 medidas de la luz arterial separadas a 1 cm de la arteria. Posteriormente se infló el manguito hasta 200 mmHg durante 5 minutos, para inducir hiperemia reactiva por vasodilatación dependiente del endotelio. El diámetro de la arteria braquial se evaluó 60 segundos después de desinflar el manguito. Se esperó 15 minutos para lograr la recuperación del vaso, se administró una dosis sublingual de 0,4 mg de nitroglicerina y 3 minutos más tarde, se midió la dilatación de la arteria braquial.

Todas las imágenes fueron registradas en una videocinta de S-VHS (Mitsubishi, Tokyo, Japón), y las medidas fueron realizadas por un especialista de ultrasonido sin información sobre el estatus clínico y la identidad del paciente. Las medidas del diámetro de la arteria braquial se tomaron utilizando el calibrador electrónico en telediástole, simultáneo con las ondas R del electrocardiograma, promediados en más de cuatro ciclos cardíacos. Los cambios del diámetro arterial con hiperemia reactiva son expresados como el porcentaje de dilatación respecto al valor inicial, lo que proporciona un índice de función endotelial. El aumento mayor de un 5 % después de desinflar el manguito comparado con el valor inicial, fue considerado como normal.

#### **Gammagrafía con <sup>99m</sup>Tc-MIBI**

Se realizaron dos gammagrafías con <sup>99m</sup>Tc-MIBI por la técnica SPECT sincronizado: ejercicio-reposo. El primer día del estudio, a todos los pacientes se les sometió a una prueba de ejercicio limitada por signos, síntomas o ambos, en un cicloergómetro (Medifit 400L; Medifit, Maarn, *The Netherlands*) con incrementos de 25 watts cada dos minutos y con una supervisión continua de los síntomas: el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Se administraron 740 MBq de <sup>99m</sup>Tc-MIBI por vía endovenosa en el esfuerzo máximo, y la paciente continuó pedaleando durante un período adicional de 60-90 segundos. En aquellos casos en que la paciente no alcanzó la frecuencia cardíaca (FC) submáxima (85 % de la FC máxima) y no era asmática, se le

inyectó 0,56 mg/kg de peso de dipiridamol para aplicar entonces un estrés combinado y elevar la sensibilidad de la prueba. Las imágenes fueron adquiridas de 45 minutos a 1 hora después de la inyección, con una cámara gamma rotatoria de doble cabezal (Sopha) equipada con un colimador de baja energía y agujeros paralelos de alta resolución, centrado en el fotopico de 140 keV con una ventana del 20 %. Se obtuvieron 32 proyecciones a 25 segundos cada una, con una matriz de 64 x 64 en una órbita circular de 180 grados. En la reconstrucción de las imágenes se utilizó un filtro *Butterworth* con una frecuencia de corte de 0,25 ciclos por píxel, orden 7. No se utilizó corrección de atenuación. El segundo día se realizó un estudio en reposo, 1 hora luego de la inyección de igual cantidad del radiofármaco, con el mismo protocolo. Ambas gammagrafías estuvieron separadas por no más de 24-72 horas.

La interpretación visual semicuantitativa de las imágenes empleó tomogramas de eje corto y eje largo vertical, divididos en 17 segmentos para cada paciente. Cada segmento se evaluó según el acuerdo general de dos observadores expertos independientes, los cuales desconocían la información de los datos clínicos y angiográficos. Para el análisis de la perfusión miocárdica se utilizó una escala de cinco puntos (de 0=normal a 4=ausencia de captación miocárdica). Los segmentos con captación reducida fueron considerados como defectos reversibles, si la actividad aumentaba 1 punto en el estudio en reposo. Los desacuerdos en la interpretación de las imágenes fueron resueltos según consenso general.

La interpretación de la movilidad de la pared fue realizada por inspección visual de las imágenes de perfusión en modo cine para la medición semicuantitativa, y las imágenes cuantitativas fueron usadas para confirmar la movilidad anormal de la pared observada. Se aplicó una escala de 6 puntos (5=disquinesia, 4=acinesia, 3=grave hipoquinesia, 2=moderada hipoquinesia, 1=leve hipoquinesia y 0=movilidad normal). Se hizo un análisis independiente de operador de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI), volumen diastólico final (VDF) y volumen sistólico final (VSF), lo cual fue hecho utilizando un software de Análisis MultiDim (Sopha).

Para el estudio de la función endotelial y la realización de la gammagrafía con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI las pacientes suspendieron la medicación cardiovascular 72 horas

antes, sólo se les permitió el uso de la nitroglicerina sublingual en caso de dolor precordial.

### **Monitorización electrocardiográfica ambulatoria**

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria de 24 horas fue realizada en todas las pacientes una semana después de los estudios gammagráficos, con la utilización de una grabadora MT-100 (Schiller AG, Baarn, *Switzerland*). Se analizaron dos derivaciones bipolares modificadas y precordiales, con un programa MT-200.

Los cambios consistentes en isquemia miocárdica fueron definidos como un infradesnivel horizontal o descendente del segmento ST  $\geq 1\text{mm}$  (0,1 mV), por un período igual o mayor de 1 minuto. Cada paciente fue instruida para anotar en un diario sus actividades físicas, situaciones emocionales y síntomas experimentados. Las alteraciones electrocardiográficas fueron analizadas por un especialista en arritmias que desconocía la identidad y datos clínicos de la paciente.

### **Análisis estadístico**

Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas en valores medios  $\pm$  desviación estándar y las cualitativas, en valores absolutos y por cientos. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Para evaluar la relación entre las variables cualitativas se utilizó la prueba de Chi-cuadrado y el análisis de las cuantitativas, se realizó a través de la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ .

## **RESULTADOS**

### **Características de los pacientes y factores de riesgo**

Las pacientes fueron divididas en dos grupos, de acuerdo a la presencia (grupo I: 21 pacientes) o ausencia (grupo II: 38 pacientes) de defectos de perfusión en la gammagrafía miocárdica.

Las características clínicas se muestran en la tabla 1. No se observaron diferencias significativas en los factores de riesgo o en la variante de angina observada con mayor frecuencia. No obstante, existieron más hipertensas y fumadoras habituales en el grupo I. El comportamiento de las variables lipídicas en las pacientes estudiadas fue semejante en ambos grupos, como puede apreciarse en la tabla 2.

**Tabla 1.** Características de las pacientes por grupos. ICCCV. 2009- 2010.

Características	Grupo I (n=21)	Grupo II (n=38)	p
Edad (años)	57 ± 7	57± 8	NS
Menopausia (años)	48 ± 7	48± 5	NS
Menopausia quirúrgica	4 (19%)	10 (26%)	NS
IMC	28 ± 4	29±4	NS
Índice Cintura- Cadera	0.87± 0.04	0.85 ± 0.04	NS
Hipertensión arterial	16 (76%)	26 (68%)	NS
Diabetes Mellitas	4 (19%)	7 (18 %)	NS
Tabaquismo	8 (38%)	12 (32%)	NS
Historia familiar de EAC	5 (24%)	9 (24%)	NS
Angina de reposo	5 (24%)	8(27%)	NS
Angina de esfuerzo	5 (24%)	10(26%)	NS
Angina de reposo y estrés	10(48%)	20(53%)	NS

IMC: Índice de masa corporal, EAC: Enfermedad arterial coronaria.

**Tabla 2.** Perfil lipídico por grupos. ICCCV. 2009- 2010.

Lípidos	Grupo I (n = 21)	Grupo II (n = 38)	p
Colesterol total	193 ± 27	195 ± 28	NS
c- HDL	35 ± 9	39 ± 13	NS
c- LDL	128 ± 31	126 ± 34	NS
c- VLDL	30± 20	31 ± 11	NS
Triglicéridos	148± 99	153 ± 58	NS

c-HDL: Lipoproteína de alta densidad; c-LDL: Lipoproteína de baja densidad;  
c-VLDL: Lipoproteína de muy baja densidad.

### Perfusión miocárdica

La prueba de ejercicio provocó angina en una paciente del grupo I (sin descenso del segmento ST), y en cuatro pacientes del grupo II (asociado con descenso de dicho segmento, en un caso). Hubo una paciente del grupo I y dos del grupo II con infradesnivel asintomático del segmento ST. Una del grupo I, desarrolló un episodio de taquicardia paroxística supraventricular a máxima carga.

En el grupo I los defectos reversibles inducidos por el ejercicio aparecieron en 12 pacientes (10 en dos seg-

mentos y 2, en tres o más segmentos). En el 75 % de los casos estudiados esto se asoció a una reducción de la FEVI post-estrés mayor de un 5 %.

La localización de los defectos de perfusión fue: siete, ántero-apical; dos, septal-apical; dos, ántero-septal; uno, inferior y uno, infero-septal. Por otra parte, 9 pacientes mostraron defectos fijos (en segmentos anterior y ántero-septal), de los cuales, 5 estuvieron asociados con una reducción de la FEVI post-estrés mayor de un 5 % (Tabla 3).

**Tabla 3.** Detección de isquemia por perfusión miocárdica y disfunción ventricular izquierda post-estrés en pacientes del grupo I. ICCCV. 2009- 2010.

Perfusión*	Fracción de eyección ventricular izquierda post-estrés*		
	Isquemia	No isquemia	Total
Isquemia	9	3	12
No isquemia	5	4	9
TOTAL	14	7	21
p: NS			

**\*Número de pacientes**

**Perfusión: isquemia** = defectos de perfusión reversibles/ **No isquemia**= defectos fijos de perfusión.

**Función ventricular izquierda post-estrés: isquemia**= reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor de un 5 %; **no isquemia**= ausencia de la reducción de la FEVI post-estrés mayor del 5 %.

Las pacientes del grupo II no mostraron defectos de perfusión. La mitad de ellas presentaron reducciones de la FEVI post-estrés, pero no fueron mayores de un 5 %. En el 62 % de los casos hubo coincidencia entre la detección de isquemia por perfusión miocárdica y la reducción de la FEVI post-estrés.

**Función ventricular**

La comparación entre la FEVI y los volúmenes ventriculares en reposo y post-estrés se presenta en la tabla 4. La  $\Delta$ FEVI (FEVI post-estrés menos FEVI en reposo) fue de - 5,2 % en el grupo I y de - 1,8 %

en el grupo II ( $p < 0,001$ ). Las pacientes con defectos reversibles de la perfusión en el grupo I, mostraron hipoquinesia congruente con los defectos de perfusión (moderada, en nueve casos, y grave, en tres) con una media de la  $\Delta$ FEVI de - 5,8 %. En las que presentaban defectos fijos la media de la  $\Delta$ FEVI fue de - 4,5 %.

En pacientes con defectos fijos o con perfusión normal no existieron anomalías de la motilidad regional de la pared. Los VSF y VDF post-estrés fueron significativamente mayores en el grupo I ( $p < 0,001$ ).

**Tabla 4.** Función y volúmenes ventriculares. ICCCV. 2009-2010.

Variables ventriculares	Grupo I (n=21)	Grupo II (n=38)	p
FEVI en reposo (%)	66 $\pm$ 5	65 $\pm$ 7	NS
FEVI post-estrés (%)	60 $\pm$ 8	64 $\pm$ 7	< 0,001
VDF en reposo (ml)	88 $\pm$ 31	72 $\pm$ 23	NS
VDF en esfuerzo (ml)	94 $\pm$ 35	67 $\pm$ 20	< 0,001
VSF en reposo (ml)	31 $\pm$ 16	25 $\pm$ 12	NS
VSF en esfuerzo (ml)	37 $\pm$ 25	26 $\pm$ 8	< 0,001

FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; VDF: Volumen diastólico final; VSF: Volumen sistólico final.

### **Función endotelial**

Presentaron disfunción endotelial 12 pacientes del grupo I (57 %) y solo 11, en el grupo II (29 %), ( $p = 0,06$ ). La respuesta vasodilatadora mediada por el flujo de la arteria braquial después de 5 minutos de isquemia, fue significativamente menor en el grupo I con respecto al grupo II (3 *versus* 7 % respectivamente,  $p < 0,001$ ). La respuesta a la nitroglicerina, sin embargo, no se diferenció entre los grupos (20 % en el grupo I *versus* 23 % en el grupo II;  $p = 0,35$ ).

Es necesario destacar que 7 pacientes del grupo I (33 %) mostraron isquemia recurrente, disfunción ventricular post-estrés y disfunción endotelial.

### **Estudio electrocardiográfico ambulatorio (Holter)**

Los cambios en el segmento ST sugestivos de isquemia miocárdica durante el registro ambulatorio, no mostraron diferencias significativas entre los grupos (14 % en el grupo I *versus* 11 % en el grupo II). Los latidos prematuros supraventriculares o ventriculares fueron las arritmias más frecuentes en las pacientes estudiadas (24 % en el grupo I y 17 % en el grupo II).

### **DISCUSIÓN**

La angina con coronarias epicárdicas angiográficamente normales, a pesar de su buen pronóstico, tiene especial relevancia económica y social por su gravedad, la limitada respuesta al tratamiento farmacológico y su gran impacto en la función ventricular izquierda<sup>5</sup>. Nuestro estudio demostró una asociación entre la disfunción endotelial, la reducción de la FEVI post-estrés y la isquemia inducida por estrés en 33 % de las pacientes postmenopáusicas con angiografía coronaria normal, en quienes los síntomas de dolor precordial son un componente importante de su estatus clínico.

Se ha encontrado que estas pacientes con angina microvascular tienen una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como: el hábito de fumar, la dislipidemia, la obesidad y la deficiencia estrogénica, que pudieran desencadenar la disfunción endotelial<sup>5</sup>. En las nuestras, los principales factores de riesgo encontrados, fueron la hipertensión arterial (HTA) y el hábito de fumar. Cada vez existe mayor consenso, sustentado por la evidencia científica, de que los cambios hormonales y neuroendocrinos que aparecen en la mujer tras la menopausia, influyen en el desarrollo y mantenimiento de la HTA. La existencia

de disfunción endotelial con disminución de la síntesis de óxido nítrico; el aumento de la actividad simpática (sobre todo en situaciones de estrés); las alteraciones del metabolismo del calcio, que favorecen la avidéz celular por este catión; el estado de resistencia a la insulina y la dificultad en la excreción renal de sodio presentes en la postmenopausia, se traducen hemodinámicamente en un aumento del volumen plasmático, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica<sup>6</sup>.

Numerosos estudios realizados por el Departamento de Cardiología de la Universidad de Viena, en Austria, determinan que la nicotina contenida en el humo del tabaco a concentraciones equivalentes a las encontradas en el plasma de los fumadores (0,15  $\mu\text{g/mL}$ ), contribuye a la disfunción aguda del endotelio vascular, mediada por la presencia de radicales libres de oxígeno en el humo del tabaco y del alquitrán estimado en el orden de  $10^{15}$  y  $10^{14}$  respectivamente, por cada inhalación. Se han demostrado otros efectos negativos sobre la morfología y hemodinámica cardiovascular inducidos por la nicotina como la de inhibir la síntesis vascular y miocárdica de prostaciclina (PGI<sub>2</sub>), que unida al daño endotelial son factores de riesgo que predisponen al desarrollo de HTA, aterosclerosis y trombosis; efectos que se ven potenciados en la mujer postmenopáusica<sup>6</sup>.

La obesidad estuvo también presente en ambos grupos. Se conoce que la distribución de la grasa corporal está relacionada con el riesgo de padecer enfermedad cardiovascular. Una distribución androide o abdominal (más grasa en el tronco que en las piernas), se asocia a una incidencia de enfermedad cardiovascular superior a la de la distribución ginoide o glúteo-femoral (más grasa en las piernas que en el tronco). Como plantean Alberti *et al*<sup>7</sup>, los estrógenos pueden tener un efecto en la distribución regional de la grasa corporal y, en consecuencia, las mujeres posmenopáusicas muestran mayor distribución androide que las premenopáusicas.

Después de la menopausia se produce un aumento de las concentraciones de colesterol y de triglicéridos en las féminas; generalmente el c-HDL se reduce en aproximadamente 10 mg/dl, y el c-LDL aumenta hasta superar el de los varones de la misma edad<sup>7</sup>. El estudio de seguimiento *Lipid Research Clinic* demostró que el c-HDL fue el mejor predictor lipídico de mortalidad por CI entre las mujeres, y evidenció que el descenso de los niveles de c-HDL coloca a las

menopáusicas en niveles superiores de riesgo de padecer CI, al compararlos con los varones de la misma edad<sup>8</sup>. En las pacientes estudiadas se encontraron valores reducidos de c-HDL colesterol en ambos grupos, mientras que los triglicéridos estuvieron ligeramente elevados en el grupo II.

La disfunción endotelial en la angina microvascular puede explicarse como un proceso generalizado que afecta, tanto las arterias coronarias como las periféricas, y es similar a lo que se observa en pacientes con enfermedad aterosclerótica orgánica. Arroyo-Esplieguero y colaboradores<sup>9</sup>, sugirieron la presencia de un mecanismo inflamatorio y la alteración de la estructura de la pared arterial de causa aterosclerótica, como factores que contribuyen a la patogenia de la disfunción endotelial y del síndrome de angina de pecho con coronarias epicárdicas normales. Cerca del 58 % de nuestras pacientes con isquemia inducida por estrés mostró un deterioro de la reserva de flujo coronario. Esto pudiera explicarse por el hecho de que la isquemia miocárdica pudiera ocurrir durante la vasoconstricción coronaria asociada a la disfunción endotelial. Por otra parte, sólo un pequeño porcentaje de pacientes del grupo II mostró disfunción endotelial.

En pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales se ha demostrado la presencia de anomalías transitorias de la perfusión miocárdica en la gammagrafía, así como evidencia metabólica de la presencia de isquemia miocárdica como respuesta a métodos apropiados de provocación<sup>10</sup>. Según Lanza *et al*<sup>11</sup>, Fragasso y colaboradores demostraron que la mayoría de los pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales presentan un patrón de redistribución reversa del talio (TI), lo que sugiere la existencia de una perfusión no homogénea. Por otra parte, existen trabajos que han señalado la asociación de la afectación de la vasodilatación dependiente de endotelio y los defectos de perfusión sugestivos de isquemia como respuesta al ejercicio en la gammagrafía con Tl<sup>201</sup>, así como con Tc<sup>99m</sup>-sestamibi<sup>12-13</sup>. Vermeltoort y colaboradores<sup>14</sup>, en un trabajo reciente, hallaron que el índice de perfusión miocárdica aumentó significativamente y de forma comparable, en subendocardio y subepicardio, durante la infusión de dobutamina.

La disfunción ventricular postisquémica aguda, definida como una disfunción miocárdica contráctil persis-

tente a pesar de la restauración del flujo después de un período de isquemia, representa una respuesta cardíaca a la isquemia aguda que persiste por algún tiempo después de la restauración adecuada del flujo sanguíneo. En este proceso la reintroducción del oxígeno desencadena una sobrecarga transitoria de calcio en los miocitos y lesiona la maquinaria contráctil<sup>15</sup>. Esta disfunción miocárdica ha sido demostrada en una serie de situaciones clínicas, tales como: post-angioplastia coronaria transluminal percutánea, anginas inestable y variante, infarto agudo de miocardio con reperfusión temprana, cirugía cardíaca y trasplante cardíaco. También puede evidenciarse luego de episodios isquémicos indoloros o sintomáticos, durante actividades de la vida diaria, y posterior a la realización de exámenes diagnósticos con estrés (ya sea físico o farmacológico), con respuesta sugestiva de isquemia<sup>15-17</sup>. La FEVI post-estrés medida mediante SPECT sincronizado disminuye ligeramente, pero de forma significativa, luego de un episodio isquémico, mientras que permanece prácticamente sin cambios, con tendencia al aumento, si no aparece isquemia. Johnson y colaboradores<sup>18</sup>, fueron quienes informaron originalmente, la presencia de la disfunción regional y global del ventrículo izquierdo en pacientes con isquemia miocárdica reversible en la gammagrafía post-estrés con SPECT sincronizado. Esto incluía el 36 % de pacientes con una disminución de la FEVI post-estrés de más de un 5 %.

Según Borges-Neto y colaboradores<sup>19</sup>, la diferencia entre la FEVI de estrés y de reposo ( $\Delta$ FEVI), para los pacientes no isquémicos, es de + 1 % (FEVI en estrés mayor que FEVI en reposo), mientras que la diferencia entre estos parámetros en aquellos con isquemia inducida por el estrés, es - 4 % (FEVI en reposo mayor que en estrés). Wheat *et al*<sup>20</sup> encontraron que la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo >1.0, una FEVI post-estrés < 50 % y un volumen telesistólico, entre 25 y 50 ml, predicen la existencia de una  $\Delta$ FEVI negativa.

Existe un reducido número de estudios que se han realizado con técnicas de Medicina Nuclear, que muestran una disminución de la FEVI durante el ejercicio en aproximadamente un 30 % de los pacientes con angina de pecho y arterias coronarias epicárdicas normales; sin embargo, en ellos no se empleó el SPECT sincronizado. La utilización de esta técnica ofrece la posibilidad de realizar un análisis de

la perfusión y la función al mismo tiempo. El uso de compuestos marcados con tecnecio, como el *sestamibi* y el *tetrofosmin* permiten la comparación entre la función en reposo y aquella obtenida entre 45 y 60 minutos después de la realización del esfuerzo físico, para evaluar la presencia de disfunción ventricular postisquémica aguda. Se ha visto que esta disfunción, inducida por el estrés continúa por al menos 1 hora, y que la magnitud de la reducción de la FEVI está determinada por la gravedad de la isquemia<sup>21-24</sup>. En nuestro estudio la  $\Delta$ FEVI no fue significativa en el grupo I y el VSF post-estrés fue significativamente más elevado. La reducción de la FEVI pudiera estar asociada al aumento del VSF causado por la isquemia endocárdica<sup>25</sup>.

La angina microvascular ha sido frecuentemente encontrada en pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales, y se ha sugerido como una causa de anomalías en el flujo sanguíneo miocárdico segmentario y de heterogeneidad, en la perfusión miocárdica. Arrighi y colaboradores<sup>26</sup>, al usar tomografía de emisión de positrones, mostraron la atenuación en la respuesta del flujo sanguíneo miocárdico durante el estrés mental en regiones con estenosis coronarias no significativas, que sugieren un prominente rol de la disfunción microvascular. Las anomalías transitorias en la perfusión miocárdica han sido demostradas en aproximadamente, un 30 % de los pacientes con el síndrome de angina de pecho con coronarias epicárdicas normales<sup>27</sup>. En las pacientes del grupo I los defectos de perfusión aparecieron con el estrés físico, en 12 casos, 75 % de ellos con una reducción de la FEVI post-estrés mayor de un 5 %, asociado a la presencia de anomalías regionales de la motilidad de la pared. La congruencia regional entre los defectos de perfusión reversibles e hipoquinesia sustentarían el concepto de disfunción postisquémica aguda regional, como una respuesta a la isquemia aguda en la angina microvascular debida al estrés físico; sin embargo, se requieren estudios futuros como prueba definitiva de este hecho.

Nueve pacientes del grupo I mostraron defectos fijos de perfusión, lo cual pudiera ser atribuido a defectos de atenuación debido al tejido mamario. De hecho, todos estos defectos fueron de localización anterior o ántero-septal, que son las áreas que más se asocian con la atenuación mamaria. Sin embargo, en cinco casos, esto estuvo asociado con una reducción de la

FEVI post-estrés mayor de un 5 %. En los casos de defectos fijos de perfusión por atenuación de la radiación o sin defectos de perfusión, pueden sugerirse otras explicaciones para las manifestaciones clínicas, como son la percepción anormal del dolor<sup>28</sup> y la deficiencia estrogénica en las mujeres postmenopáusicas<sup>29</sup>, si se toma en consideración que los estrógenos modulan la función endotelial y la percepción del dolor.

La reducción de la FEVI post-estrés en una proporción de estos casos pudiera considerarse la posibilidad de una disfunción generalizada, debido a anomalías microvasculares como causante del comportamiento anormal de la FEVI post-estrés, aunque no tan intensa como para causar una isquemia inducida por estrés funcionalmente significativa. La combinación de la isquemia inducida por estrés, la disfunción endotelial y la disfunción postisquémica aguda regional, expresadas por una reducción de la FEVI post-estrés, debería ser observada con detenimiento como un signo sugestivo de mal pronóstico en pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales. En nuestro estudio los defectos de perfusión no se asociaron a isquemia miocárdica en el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24 horas. De hecho, solo tres pacientes del grupo I y cuatro, del grupo II, tuvieron episodios de isquemia, que fueron indoloros, como suele observarse con frecuencia en la angina microvascular. Estos hallazgos están en consonancia con los trabajos de Sestito A y colaboradores<sup>30</sup>, los cuales han demostrado a través de este monitoreo que los episodios isquémicos indoloros suelen presentarse en las primeras horas después del despertar, aunque lo usual suele ser que la angina de pecho no se acompañe de alteraciones en el electrocardiograma. Las arritmias cardíacas en el Síndrome X no son frecuentes. En ambos grupos el predominio de latidos prematuros y una frecuencia cardíaca media diurna elevada, sugieren una activación adrenérgica incrementada. Las pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales presentan un control autónomo anormal del sistema cardiovascular, al parecer asociado a una disminución de la sensibilidad barorreceptora y a un incremento de la modulación simpática cardíaca. Una activación del sistema nervioso autónomo en ellas puede desencadenar arritmias cardíacas malignas y complicaciones coronarias agudas<sup>30</sup>.

## CONCLUSIONES

La isquemia inducida por estrés está asociada a una reducción de la FEVI post-estrés y a una vasodilatación anormal dependiente del endotelio en las mujeres postmenopáusicas con angina típica y coronarias epicárdicas angiográficamente normales.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Panting J, Gatehouse P, Yang GZ, Grothues F, Firmin DN, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med*. 2002;346(25):1948-53.
- Johnson BD, Shaw LA, Buchthal SD, Bairey Merz N, Kim HW, Scott KN, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease: results from the National Institutes of Health-National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109(24):2993-9.
- Masci PG, Laclustra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol*. 2005; 95(12):1478-80.
- Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109 (23 Suppl 1):III-27-32.
- Kaski JC, Aldama G, Cosín-Sales J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4(6): 179-94.
- Paynter N, Cook N, Everett B, Sesso J, Buring J, Ridker P. Development and Testing of a Risk Prediction Algorithm for Incident Hypertension in Women with Currently Normal Blood Pressure. *Circulation*. 2008;118:S\_1129.
- Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-62.
- Bush TL, Barrett-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace RB, Suchindran CM, et al. Cardiovascular mortality and non-contraceptive use of estrogen in Women: results from the Lipid Research Clinics Program follow-Up. *Circulation*. 1987;75(6):1102-9.
- Arroyo-Esplieguero R, Mollicelli N, Avanzas P, Zouridakis E, Newey VR, Nassiri DK, et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2003;24(22):2006-11.
- Buchthal S, den Hollander J, Bairey N, Rogers W, Pepine C, Reichek N, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med*. 2000;342:829-35.
- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction. *Circulation*. 2010;121(21): 2317-25.
- Hasdai D, Gibbons R, Holmes D, Higano S, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation*. 1997;96:3390-5.
- Schindler T, Nitzsche E, Magosaki N, Brink I, Mix M, Olschewski M, et al. Regional myocardial perfusion defects during exercise, as assessed by three dimensional integration of morphology and function, in relation to abnormal endothelium-dependent vasoreactivity of the coronary microcirculation. *Heart*. 2003;89(5):517-26.
- Vermeltfoort I, Bondarenko O, Rajmakers P, Odekerken D, Kuijper A, Zwijnenburg A, et al. Is subendocardial ischaemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular MR study. *Eur Heart J*. 2007; 28(13):1554-8.
- Hale SL, Kloner RA. Acetaminophen and myocardial stunning after transient ischemia in rabbits hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10(2):121-9.
- Rinaldi CA, Hall RJ. Myocardial stunning and hibernation in clinical practice. *Int J Clin Pract*. 2000;54(10):659-64.
- Ambrosio G, Tritto I. Clinical manifestation of myocardial stunning. *Coron Artery Dis*. 2001; 12:357-61.
- Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, et al. Post-ischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30(7):1641-8.
- Borges-Neto S, Javaid A, Shaw LK, Kong DF, Hanson MV, Pagnanelli RA, et al. Poststress measurements of left ventricular function with gated perfusion SPECT: comparison with resting

- measurements by using a same-day perfusion-function protocol. *Radiology*. 2000;215(2):529-33.
20. Wheat JM, Currie GM. Rest vs. stress ejection fraction on gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol*. 2005;33(4):218-23.
  21. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*. 2005;30(1):3-7.
  22. Tanaka R, Nakamura T, Kumamoto H, Miura M, Hirabayashi K, Okamoto N, *et al*. *Ann Nucl Med*. 2003;17(1):53-60.
  23. Santana CA, Garcia EV, Vansant JP, Krawczynska EG, Folks RD, Cooke CD, *et al*. Gated stress-only 99mTc myocardial perfusion SPECT imaging accurately assesses coronary artery disease. *Nucl Med Commun*. 2003;24(3):241-9.
  24. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Mu X, Maruyama K, Kusuoka H, *et al*. Characteristics of regional myocardial stunning after exercise in gated myocardial SPECT. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:388-94.
  25. Bestetti A, Di Leo C, Alessi A, Triulzi A, Tagliabue L, Tarolo GL. Post-stress end-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun*. 2001;22(6):685-93.
  26. Arrighi JA, Burg M, Cohen IS, Kao AH, Pfau S, Caulin-Glaser T, *et al*. Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease. *Lancet*. 2000;356(9226):310-11.
  27. Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med*. 1999;340(23):1801-11.
  28. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ, Camici PG. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart*. 2002;87(6):513-9.
  29. Kaski JC. Cardiac syndrome X in women: the role of oestrogen deficiency. *Heart*. 2006;92(Suppl 3):5-9.
  30. Sestito A, Bruno I, Di Monaco A, Sgueglia G, Giordano A, Lanza G, *et al*. Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *Circulation*. 2007;116:II\_344-5.