



Isquemia miocárdica y enfermedad coronaria microvascular

Myocardial ischemia and microvascular coronary disease

Dr Cs. Amalia Peix González

Profesora e Investigadora Titular. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Ciudad de La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se presentan algunas particularidades de la enfermedad coronaria en la mujer, haciéndose referencia a la situación epidemiológica en Cuba. La presencia de angina de esfuerzo típica, ergometría con alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia y coronarias epicárdicas sin lesiones significativas, es más frecuente en mujeres. Casi en el 50% de estas pacientes, el dolor anginoso se atribuye específicamente a cambios en la microvasculatura coronaria. La alteración de la microvasculatura coronaria puede ser diagnosticada en forma directa únicamente mediante la evaluación de la reserva de flujo coronario empleando la tomografía de emisión de positrones, de elevado costo tanto por el equipamiento necesario, como por los radioisótopos de vida media ultracorta que requiere. Se presentan entonces algunas consideraciones acerca del diagnóstico de isquemia en estos pacientes. Para la evaluación de la repercusión funcional de la enfermedad de la microvasculatura coronaria, y teniendo en cuenta que en la práctica clínica diaria el diagnóstico de angina microvascular es un diagnóstico de exclusión, una variante alternativa puede ser la combinación de la gammagrafía de perfusión miocárdica mediante tomografía de emisión de fotón único gatillada (para evaluar simultáneamente perfusión y función) y el estudio de función endotelial mediante el ultrasonido de arteria braquial. Se señalan resultados de diferentes autores sobre el tema, incluidos los obtenidos en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Dado el hecho de que el pronóstico no es tan benigno como se creía hace años, en pacientes con angina y coronarias epicárdicas normales, se impone una evaluación clínica (incluyendo un cuidadoso análisis de los factores de riesgo) e imagenológica, con el propósito de detectar isquemia funcionalmente significativa.

Palabras clave: enfermedad coronaria microvascular, gammagrafía de perfusión miocárdica, función endotelial, mujer.

ABSTRACT

Some peculiarities of the coronary artery disease in woman are showed making reference to the epidemiologic situation in Cuba. The presence of typical exertion angina, exercise test with suggestive electrocardiographic alterations of ischemia and epicardium coronary arteries without significant lesions is more frequent in women. In about 50% of these

patients, the chest pain is specifically attributable to changes in coronary microvasculature. The alteration of this microvasculature may be diagnosed directly only by assessment of coronary flow reserve using positron emission tomography (PET) with a high cost due to the necessary equipment and the ultra-short mean life of radioisotopes. Some considerations are showed on the ischemia diagnosis in these patients. To assess the functional repercussion of the coronary microvasculature disease and taking into account that in the daily clinical practice the diagnosis of microvascular angina is made by exclusion, an alternating variant may be the combination of myocardial perfusion scintigraphy by means of single-photon triggered emission tomography (to assess simultaneously perfusion and function) and the study of the endothelial function using brachial artery ultrasound (US). The results from different authors on this subject are mentioned including those achieved in the Cardiology and Cardiovascular Surgery Institute. Since the fact that the prognosis isn't so benign as it was believed a few years ago, in the case of patients presenting with angina and normal epicardium coronary arteries, it is mandatory a clinical assessment (including a careful analysis of risk factors) and imaging to detect a functional significant ischemia.

Key words: Microvascular coronary disease, myocardial perfusion scintigraphy, endothelial function, woman.

Dirigir correspondencia a: Dr Cs. Amalia Peix González. Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Ciudad de La Habana, Cuba. Correo electrónico: peix@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria (EC) presenta algunas particularidades en el caso de la mujer, tanto en lo referente a la prevalencia, como en relación con la fisiopatología y el cuadro clínico. Aunque se ha reportado recientemente una reducción de la mortalidad por EC, esta es menor en el caso de las mujeres.¹ Datos estadounidenses, por ejemplo, reflejan que 1 de cada 2,6 mujeres mueren de EC, en contraste con 1 de cada 4,6 de cáncer.² En Cuba, si bien los tumores malignos constituyen hoy día la primera causa de mortalidad en hombres (tasa de 205,2 x 100 000 habitantes), con las enfermedades del corazón en segundo lugar (tasa de

196,2 x 100 000 habitantes), en el caso de las mujeres las enfermedades cardiacas continúan siendo la primera causa de muerte (tasa de 178,3 x 100 000 habitantes, vs 156,3 x 100 000 habitantes para los tumores malignos). Además, la razón de tazas hombre/mujer en Cuba 1,1.³

Por otra parte, tanto datos del estudio llamado *Women's Ischaemic Syndrome Evaluation* (WISE) como de otros autores, implican a la reactividad coronaria anormal,

la disfunción microvascular y la erosión de la placa/microembolización distal,^{4,5} como factores que contribuyen a una fisiopatología de la enfermedad isquémica específica de la mujer. Por tanto, conocer más allá de la descripción anatómica de la EC obstructiva, es decir, incluir los estudios que permiten analizar la repercusión funcional de la enfermedad, resulta de suma importancia para una mejor estratificación de riesgo y un mejor tratamiento en el caso de las mujeres.

En relación con las manifestaciones clínicas de la enfermedad, en un metanálisis que incluyó alrededor de 40 000 individuos (el 50% de ellos, mujeres), en 31 países, la prevalencia de angina varió de 0,73% a 14,4% en mujeres, y de 0,76% a 15,1% en hombres. Con pocas excepciones, la prevalencia de angina fue mayor en las mujeres, con una razón mujer/hombre de 1,2.⁶

No obstante, además de que los síntomas pueden ser atípicos con relativa frecuencia en mujeres con enfermedad coronaria, otros factores tales como la elevada prevalencia de enfermedad de un vaso y el hecho, demostrado en el estudio WISE,⁷ de que la aterosclerosis coronaria es más difusa en las

mujeres, reducen la precisión diagnóstica de las pruebas empleadas.⁸

Especial atención merece el síndrome X (angina de esfuerzo típica, ergometría con alteraciones electrocardiográficas sugestivas de isquemia y coronarias epicárdicas sin lesiones significativas), en el manejo del dolor precordial en la mujer.⁹ Cerca del 20% de los pacientes de ambos sexos que son sometidos a una coronariografía diagnóstica por presentar dolor anginoso, tienen arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales,¹⁰ lo que, por supuesto, no permite evaluar la microvasculatura coronaria. Sin embargo, en alrededor del 50% de estos pacientes el dolor anginoso se atribuye específicamente a cambios en la microvasculatura coronaria.¹¹ En la mitad restante, el dolor torácico no tiene origen cardíaco, sino que es atribuido a causas tales como la hernia hiatal con reflujo gastroesofágico, las patologías osteomusculares o a la percepción exagerada del dolor visceral relacionada con mecanismos neurofisiológicos.^{12,13}

La enfermedad coronaria microvascular es, por tanto, una entidad que requiere atención por parte del médico de asistencia. Se ha demostrado que la persistencia del dolor torácico en ausencia de enfermedad coronaria epicárdica obstructiva en mujeres, no es una condición benigna.¹⁴ Johnson y cols., encontraron que estas pacientes experimentan aproximadamente el doble de eventos cardiovasculares mayores que aquellas sin dolor.¹⁴

Se ha propuesto una serie de causas para explicar la presencia de disfunción coronaria microvascular, tales como: la alteración del tono autonómico, la resistencia a la insulina, el transporte iónico aumentado a través de la membrana celular, el incremento de la liberación de endotelina-1, la deficiencia estrogénica y la disfunción endotelial.^{12,15-17}

La alteración de la microvasculatura coronaria puede ser diagnosticada en forma directa únicamente mediante la evaluación de la reserva de flujo coronario.¹⁸ Esto puede hacerse sólo en centros altamente especializados que cuenten con tomografía de emisión de positrones (siglas en inglés: PET), de elevado costo tanto por el

equipamiento necesario, como por los radioisótopos de vida media ultracorta que requiere.

Algunos autores, sin embargo, con el empleo del eco-estrés con dobutamina en pacientes en estudio por angina con coronarias epicárdicas normales, encontraron que, a pesar de la provocación frecuente de angina con la infusión de dobutamina, incluidos casos con infradesnivel del segmento ST asociado, no hubo alteraciones regionales de la contractilidad que sugirieran isquemia inducible.^{19,20} Por otra parte, Maseri y cols., proponen la existencia de una constricción microvascular en parches (o ausencia de una vasodilatación apropiada), como causa de isquemia miocárdica al estrés que no afecta la contractilidad debido a la vasodilatación compensatoria de las arteriolas adyacentes.²¹

Por todo lo anterior se plantea un doble problema al cardiólogo, que incluye tanto el desarrollo de una metodología diagnóstica apropiada que permita evaluar la microvasculatura coronaria, como la adecuada realización del diagnóstico diferencial entre causas cardíacas y no cardíacas del dolor torácico, con vistas a iniciar la terapéutica apropiada.

A continuación presentaremos algunas consideraciones acerca del diagnóstico de isquemia en estos pacientes.

Detección de isquemia en la enfermedad coronaria microvascular

El patrón de oro para evaluar la reserva de flujo coronario es la PET, donde el flujo miocárdico absoluto (en ml/min/g) puede medirse en forma precisa empleando oxígeno-15 (O^{15}), nitrógeno-13 (N^{13}) o rubidio-82 (Rb^{82}). La tecnología PET permite comparar los flujos sanguíneos miocárdicos en reposo e hiperémico (luego de estrés con dipiridamol), definiéndose la reserva de flujo coronario como la relación flujo hiperémico/flujo en reposo. La disfunción microvascular se determina por una reserva de flujo coronario inferior a 2,5 ml/min/g. Graf y cols. han propuesto una variante que involucra el análisis de factores de riesgo

(número de factores de riesgo: NFR), que permiten estimar la probabilidad individual de presentar enfermedad coronaria en un 55% de estos pacientes: el 100% de aquellos con $NFR < 2$ (score de riesgo reducido) presentan una reserva de flujo coronario normal; mientras que el 85% de los que presentan $NFR \geq 5$ (score de riesgo elevado) tienen una reserva de flujo coronario reducida.¹⁸ Los que se encuentran en valores intermedios no pueden clasificarse adecuadamente y los autores recomiendan hacer mediciones de la reserva de flujo coronario en esos casos. Los factores de riesgo considerados para este análisis son: edad ≥ 60 años; menopausia; colesterol total ≥ 200 mg/dl; triglicéridos ≥ 170 mg/dl; presión arterial en reposo: sistólica > 140 mmHg o diastólica > 90 mmHg; septum interventricular ≥ 12 mm; hábito de fumar; índice de masa corporal ≥ 25 y antecedentes familiares de enfermedad coronaria.¹⁸ Estudios previos con PET han demostrado que la reserva de flujo coronario se reduce antes que las placas o estenosis lumbales se detecten por angiografía coronaria, ya sea invasiva o mediante la tomografía axial computarizada multicorte.²² Esto se ha atribuido a disfunción endotelial y/o microvascular.

En pacientes con síndrome X se han demostrado anomalías transitorias de la perfusión miocárdica en la gammagrafía,²³ así como evidencia metabólica de la presencia de isquemia miocárdica^{24,25} en respuesta a métodos apropiados de provocación. Fragasso y cols. demostraron que la mayoría de los pacientes con síndrome X presentan un patrón de redistribución reversa del talio-201 (Tl^{201}), lo que sugiere la existencia de una perfusión no homogénea.²⁶ 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 en respuesta al ejercicio en la gammagrafía con Tl^{201} ,^{27,28} así como con tecnecio-99m (Tc^{99m})-sestamibi.¹⁷

Por su parte, Adamu y cols., publicaron recientemente los resultados del seguimiento durante 6,3 años en 123 pacientes, todos sin lesiones epicárdicas significativas y a quienes se les realizó gammagrafía de perfusión en

stress con Tc^{99m} -sestamibi o tetrofosmín y angiografía coronaria invasiva. Durante el seguimiento hubo 17 muertes y 10 infartos del miocardio, para una tasa anual de mortalidad de 2,1%. En un modelo multivariado que incluyó edad, sexo, presencia de diabetes mellitus, nivel de stress alcanzado y scores sumados de stress (SSS), de reposo (SRS) y de la diferencia entre stress y reposo (SDS), la edad y el SSS fueron los únicos predictores de mortalidad, mientras que el SSS y la presencia de diabetes predijeron la aparición de eventos cardiacos adversos.²⁹

Pero estos hallazgos de la perfusión continúan siendo motivo de controversia: en contraste con la evidencia de alteraciones de la perfusión a nivel del subendocardio mediante resonancia magnética nuclear publicados por Panting y cols., en 2002.²³ Vermeltfoort y cols., en un trabajo reciente, hallaron que el índice de perfusión miocárdica aumentó significativamente, y de forma comparable, tanto en subendocardio como en subepicardio, durante la infusión de dobutamina.³⁰

Se ha demostrado que las anomalías de la microcirculación coronaria desempeñan su papel en la fisiopatología del síndrome X cardiaco, donde se han reportado la activación de células endoteliales³¹ y la presencia de disfunción endotelial coronaria.^{16,32} Una función endotelial conservada parece descartar la existencia de defectos transitorios de perfusión en pacientes con síndrome X.²⁷ En un estudio reciente, Soman y cols., estudiaron 36 pacientes con angina, defectos reversibles de perfusión en la gammagrafía miocárdica y lesiones coronarias epicárdicas no significativas, y los compararon con un grupo similar con angina y gammagrafía normal. El grupo con defectos reversibles presentó una vasodilatación dependiente de endotelio significativamente menor que el grupo con perfusión normal; sin embargo, no hubo diferencias en cuanto a la vasodilatación independiente de endotelio.³³

Los pacientes con síndrome X presentan una elevada prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, tales como el hábito de fumar, la dislipidemia, la obesidad y la

deficiencia estrogénica, que pueden desencadenar una disfunción endotelial.³⁴

La disfunción endotelial coronaria puede detectarse en pacientes con enfermedad coronaria mínimamente obstructiva y angina.^{16,32,35,36} Por tanto, la disfunción endotelial en la angina microvascular puede explicarse como un proceso generalizado que puede afectar tanto a las arterias coronarias como a las periféricas y es similar a lo que se observa en pacientes con enfermedad aterosclerótica orgánica.³⁷ Arroyo-Esplieguero y cols., 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 X.³⁸

Otro aspecto que puede considerarse, gracias a la utilización de la tomografía de emisión de fotón único (SPECT) gatillado, es el análisis de la perfusión miocárdica y la comparación entre la función en reposo y aquella obtenida de 45 minutos a una hora luego de la realización del esfuerzo físico para evaluar la presencia de atontamiento miocárdico (recordar que si la gammagrafía se hace con compuestos marcados con tecnecio, como el sestamibi, más conocido como MIBI entre nosotros, debido a que el sestamibi no redistribuye, la imagen de perfusión que se adquiere de 45 minutos a una hora luego de la inyección en el momento del máximo estrés, corresponde a la perfusión del momento de la inyección, no así la imagen de la función, que se adquiere en tiempo real).

El atontamiento miocárdico (o *myocardial stunning*), definido como un miocardio con disfunción contráctil persistente a pesar de la normalización de la perfusión luego de un período de isquemia,³⁹ representa una respuesta del corazón a una isquemia aguda que persiste por algún tiempo después de la restauración de un flujo sanguíneo adecuado. El atontamiento miocárdico ha sido demostrado en una serie de situaciones clínicas, tales como: después de angioplastia coronaria transluminal percutánea, angina inestable y angina variante, infarto agudo del miocardio con reperfusión temprana, cirugía cardíaca y trasplante cardíaco.⁴⁰ Pero

también puede evidenciarse luego de episodios isquémicos silentes o sintomáticos durante actividades de la vida diaria y luego de exámenes diagnósticos con estrés (ya sea físico o farmacológico) con respuesta sugestiva de isquemia.^{39,41,42}

La fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) post-estrés medida mediante SPECT-gatillado disminuye ligeramente, pero de forma significativa, luego de un insulto isquémico, mientras que permanece prácticamente sin cambios, con tendencia al aumento, si no aparece isquemia.⁴³ Johnson y cols., fueron quienes reportaron originalmente la presencia de disfunción regional y global de ventrículo izquierdo en pacientes con isquemia miocárdica reversible en la gammagrafía post-estrés con SPECT-gatillado. Esto incluía el 36% de los pacientes con una disminución de la FEVI post-estrés de más de un 5%.⁴⁴

Considerar este valor permite evitar los problemas relacionados con la técnica de procesamiento de la FEVI mediante el SPECT-gatillado.

Según Borges-Neto y cols., la diferencia entre la FEVI de estrés y de reposo (Δ FEVI) para los pacientes no isquémicos es de + 1% (FEVI en estrés mayor que FEVI en reposo); mientras que se ha reportado que la Δ FEVI en pacientes con isquemia inducida por el estrés es de 4%.⁴⁵

Se ha demostrado que en pacientes isquémicos la disfunción inducida por el ejercicio (atontamiento miocárdico) continúa durante una hora como mínimo y que el grado de reducción de la FEVI está determinado por la severidad de la isquemia.⁴⁶ Existe también 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 30% de pacientes con síndrome X,^{47,48} pero no empleando el SPECT-gatillado.

Para la evaluación de la repercusión funcional de la enfermedad de la microvasculatura coronaria, y teniendo en cuenta que en la práctica clínica diaria el diagnóstico de angina microvascular es un

diagnóstico de exclusión, una variante alternativa puede ser la combinación de la gammagrafía de perfusión miocárdica mediante SPECT-gatillado (para evaluar simultáneamente perfusión y función, teniendo en cuenta la posibilidad de detección del atontamiento miocárdico como otra manifestación de isquemia) y el estudio de función endotelial mediante el ultrasonido de arteria braquial.

Es necesario recordar que la gammagrafía con MIBI marcado con Tc^{99m} presenta ventajas sobre el uso del Tl^{201} , como son: la mayor energía de emisión del Tc^{99m} , que reduce la presentación de falsos positivos por defectos de atenuación del tejido mamario; su mayor disponibilidad y el menor costo del estudio (sobre todo en nuestro país, donde el MIBI es de producción nacional).

Nuestro grupo ha estudiado desde diferentes ángulos, cómo detectar la isquemia miocárdica en pacientes con angina y coronarias epicárdicas normales, al asociar los resultados de la perfusión miocárdica y la función endotelial.⁴⁹⁻⁵²

En un primer estudio incluimos 50 mujeres postmenopáusicas a quienes se les realizó gammagrafía de perfusión con Tc^{99m} -MIBI y medición de vasodilatación de arteria braquial por ultrasonografía. Se dividieron en dos grupos según presentaran o no defectos de perfusión en la gammagrafía. Las pacientes con defectos de perfusión reversibles (indicativos de isquemia miocárdica), tuvieron vasodilatación de arteria braquial anormal con más frecuencia (57% vs 29%) que aquellas con perfusión normal. El 75% de los casos de pacientes con defectos reversibles estuvo asociado con reducción de la FEVI post-estrés mayor de un 5% e hipoquinesia regional, coincidente con los segmentos hipoperfundidos. La Δ FEVI fue -5,2% en estas pacientes, vs -1,8% en aquellas con perfusión normal ($p < 0,001$).⁴⁹

Dedicamos un segundo trabajo a la detección de atontamiento miocárdico (*stunning*) en estas pacientes, para comparar sus resultados con los de un grupo de mujeres con lesiones coronarias epicárdicas y con

otro grupo control que, combinado con la presencia de defectos reversibles de perfusión, para nosotros constituyó la más objetiva demostración de la presencia de isquemia en mujeres con síndrome X mediante estudios de Cardiología Nuclear con el empleo del SPECT.

Según nuestros hallazgos, en un 43% de las pacientes con angina, coronarias epicárdicas normales y defectos reversibles de perfusión, hubo una reducción de la FEVI post-estrés mayor del 5%, lo que constituye una manifestación de atontamiento y, por tanto, de isquemia, sin diferencias significativas del Δ FEVI al comparar con pacientes que presentaban lesiones coronarias epicárdicas (-3,86% vs -2,90%, respectivamente). Sin embargo, en las pacientes del grupo control, con gammagrafía normal, la Δ FEVI fue de 4,18%.⁵⁰ De ambos estudios concluimos que la isquemia inducida por el estrés se asocia a la reducción de la FEVI post-estrés como manifestación de atontamiento miocárdico en mujeres postmenopáusicas con angina típica, angiografía coronaria normal y tendencia a una vasodilatación mediada por endotelio anormal.

La isquemia inducida por el estrés mental se debe en parte al incremento de la demanda de oxígeno asociada con el incremento de frecuencia cardíaca y presión arterial que origina,⁵³ aunque este sea menor que el producido por el ejercicio físico, así como a la vasoconstricción que origina en sitios de disfunción endotelial coronaria, según reportan Yeung y cols.⁵⁴ Otro aspecto interesante, sugerido por Arrighi y cols., es que la atenuación del flujo sanguíneo miocárdico durante el estrés mental tiende a ocurrir en regiones con lesiones angiográficamente no significativas.⁵⁵ Por eso a pesar de que no existe realmente un consenso de cuál es la metodología más adecuada para aplicar un estrés mental con el propósito de inducir isquemia miocárdica en un estudio clínico, y a riesgo de significar sólo un aporte desde el punto de vista de la explicación de la fisiopatología de la isquemia en el síndrome X, incluimos un tercer trabajo que analizaba la posibilidad de inducción de isquemia mediante estrés mental en estas pacientes, puesto que esto contribuye a aumentar la evidencia que indica que un

grupo de mujeres con angiogramas normales pueden tener una enfermedad clínicamente significativa, asociada con isquemia miocárdica inducida y una mayor frecuencia de aparición de eventos cardíacos.⁵⁶

Estudiamos para ello a un grupo de mujeres postmenopáusicas con angina y sin lesiones coronarias epicárdicas significativas a quienes se les realizó una gammagrafía de perfusión miocárdica en protocolo estrés físico/reposo/estrés mental y medición de vasodilatación de arteria braquial por ultrasonografía. Las que tuvieron defectos reversibles de la perfusión en la gammagrafía presentaron vasodilatación dependiente de endotelio anormal con más frecuencia que las que tenían gammagrafía normal (83% vs 20%). La localización de la isquemia coincidió con ambos tipos de estrés (83% anteroapical/septal y 17% inferoapical). Se concluyó entonces que en mujeres postmenopáusicas con angina típica y angiografía coronaria normal existe concordancia entre la detección de isquemia miocárdica inducida por el ejercicio y la provocada por estrés mental, así como una asociación entre la isquemia inducida por estrés mental y la presencia de disfunción endotelial.⁵¹

Sin embargo a pesar de ser más frecuente en mujeres que en hombres —consideración aparte de los defectos de atenuación (en segmento anterior por la mama en el caso de las mujeres y en el segmento inferior por atenuación diafragmática en los hombres), cuya posibilidad debe ser adecuadamente enfrentada por el médico que interpreta la gammagrafía—, no existe diferencia debida al sexo para la detección de isquemia mediante estudios nucleares en pacientes con síndrome X, lo que constituyó el tema de nuestro cuarto trabajo. Al comparar ambos grupos de pacientes, no se observaron diferencias de la Δ FEVI: -2,71% en el Grupo I (mujeres) vs -2,41% en el Grupo II (hombres) (p NS). En ambos grupos, todos los pacientes con defectos de perfusión reversibles mostraron también disfunción de ventrículo izquierdo post-estrés. Se demostró alteración de la función endotelial en 60% de las mujeres y en 50% de los hombres (p NS).⁵²

Pronóstico de la enfermedad coronaria no obstructiva en la mujer

El pronóstico de pacientes con arterias coronarias epicárdicas normales en los que aparecen signos y síntomas de isquemia miocárdica se ha considerado benigno a lo largo de los años,⁵⁷ pero recientemente han aparecido opiniones diferentes. Por ejemplo, Diver y cols., reportaron un 2% de riesgo de muerte e infarto miocárdico al mes de seguimiento,⁵⁸ mientras que Bugiardini y cols., demostraron que un 30% de aquellas mujeres con dolor torácico, arterias coronarias "normales" y disfunción endotelial desarrollaron, una EC obstructiva en un seguimiento de 10 años.⁵⁹

Por su parte, Gulati y cols., reportaron una tasa de eventos cardiovasculares a los 5 años, del 16% en pacientes con EC no significativa (estenosis coronarias de 1% a 49%), 7,9% en las que no presentaban lesiones coronarias y 2,4% en las asintomáticas (p<0,002).⁶⁰

Perspectiva clínica

En resumen, aquellos pacientes con angina y coronarias epicárdicas normales no deben considerarse a priori, libres de enfermedad cardiovascular. Dado el hecho de que el pronóstico no es tan benigno como se creía hace años, se impone una evaluación clínica (incluyendo un cuidadoso análisis de los factores de riesgo) e imagenológica, con el propósito de detectar isquemia funcionalmente significativa. Una propuesta podría ser combinar el análisis de la vasodilatación de arteria braquial medida por ultrasonido para evaluar la función endotelial, con la gammagrafía de perfusión miocárdica con SPECT-gatillado (protocolo: estrés/reposo), donde se ofrecen los resultados del estrés, así como el estado de la perfusión miocárdica y de la contractilidad global y segmentaria.

Desde luego, esto no excluye la posibilidad del uso de otras técnicas de imagen según la experiencia del grupo en cuestión y la decisión del médico de asistencia.

En estos pacientes, una atención personalizada, que incluya tanto un manejo agresivo de sus factores de riesgo, como un seguimiento adecuado, contribuirá a lograr una mejor evolución.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Heron MP, Hoyert DL, Xu J, Scott C, Tejada-Vera B. Deaths: preliminary data for 2006. *Natl Vital Stat Rep.* 2008;56:1-52.
2. Rosamond W, Flegal K, Furie K, for the Writing Group Members. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report for the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2008;117:e25-146.
3. Anuario Estadístico MINSAP 2008.[Internet] Disponible en: <http://www.sld.cu>
4. Von Mering GO, Arant CB, Wessel TR; National Heart, Lung, and Blood Institute. Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation.* 2004;109:722-5.
5. Shaw LJ, Bugiardini R, Bairey Merz N. Women and ischemic heart disease. Evolving knowledge. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1561-75.
6. Hemingway H, Langenberg C, Damant J, Frost C, Pyörälä K, Barrett-Connor E. Prevalence of angina in women versus men: a systematic review and meta-analysis of international variations across 31 countries. *Circulation.* 2008;117:1526-36.
7. Bairey Merz N, Shaw L, Reis S, Bittner V, Kelsey S, Olson M, et al. Insights from the NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study Part II. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:21S-9S.
8. Naidoo V. Review of gated SPECT imaging in women with suspected coronary heart disease. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:474-9.
9. Kaski J, Rosano G, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson P. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function: long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25:807-14.
10. Phibbs B, Fleming T, Ewy G, Butman S, Ambrose J, Gorlin R, et al. Frequency of normal coronary arteriograms in three academic medical centres and one community hospital. *Am J Cardiol.* 1988;62:472-4.
11. Reis S, Holubkov R, Conrad Smith A, Kelsey S, Sharaf B, Reichel N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J.* 2001;141:735-41.
12. Cannon RO III. Microvascular angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:877-85.
13. Rosen S, Paulesu E, Wise R, Camici PJ. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart.* 2002;87:513-9.
14. Johnson D, Shaw L, Pepine C, Reis S, Kelsey S, Sopko G, et al. Persistent chest pain predicts cardiovascular events in women without obstructive coronary artery disease: results from the NIH-NHLBI-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Eur Heart J.* 2006;27:1408-15.
15. Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsey DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J.* 1995;16:610-4.

16. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Urabe Y, Takeshita A. Evidence of Impaired endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 1993;328:1659-64.
17. 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.
18. Graf S, Khorsand A, Gwechenberger M, Novotny C, Kletter K, Sochor H, et al. Typical chest pain and normal coronary angiogram: cardiac risk factor analysis versus PET for detection of microvascular disease. *J Nucl Med.* 2007;48:175-81.
19. Nihoyannopoulos P, Kaski JC, Crake T, Maseri A. Absence of myocardial dysfunction during stress in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1991;18:1463-70.
20. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV. Investigation of the mechanism of chest pain in patients with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:293-301.
21. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1991;17:499-506.
22. Laine H, Raitakari OT, Niinikosky H. Early impairment of coronary flow reserve in young men with borderline hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:147-53.
23. Panting J, Gatehouse P, Yang H, Grothues F, Firmin D, Collins P, et al. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med.* 2002;346:1948-53.
24. Buchthal S, den Hollander J, Bairey Merz N, Rogers W, Pepine C, Reichel 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.
25. Johnson B, Shaw L, Buchthal S, Bairey Merz N, Kim H, Scott K, et al. Prognosis in women with myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary disease. *Circulation.* 2004;109:2993-9.
26. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, Pizzetti G, Cattaneo N, et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J.* 1996;17:1482-7.
27. Masci P, Lacastra M, Lara J, Kaski J. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol.* 2005;95:1478-80.
28. 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;89:517-26.
29. Adamu U, Knollmann D, Almutairi B, Alrawashdeh W, Deserno V, Vogt F, et al. Stress/rest myocardial perfusion scintigraphy in patients without significant coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:38-44.
30. Vermeltfoort I, Bondarenko O, Raijmakers 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;28:1554-8.
31. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci M, Gioffre PA, Ferri C. Endothelial activation in patients with

- cardiac syndrome X. *Circulation*. 2000;102:2359-64.
32. Quyyumi AA, Cannon RO III, Panza JA, Diodati JG, Epstein SE. Endothelial dysfunction in patients with chest pain and normal coronary arteries. *Circulation*. 1992;86:1864-71.
33. Soman P, Dave DM, Udelson JE. Vascular endothelial dysfunction is associated with reversible myocardial perfusion defects in the absence of obstructive coronary artery disease. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:756-60.
34. Kaski J, Aldama G, Cosín-Sales J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004;4:179-94.
35. Reddy K, Nair R, Sheehan H, Hodgson J. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 1994;23:833-43.
36. Bugiardini R. Normal coronary arteries: clinical implications and further classification. *Herz*. 2005;30:3-7.
37. Lekakis J, Papamichael C, Vemmos C, Voutsas A, Stamatelopoulos S, Mouloupoulos S. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:541-6.
38. Arroyo-Esplieguero R, Mollichelli N, Avanzas P, Zouridakis E, Newey V, Nassiri D, et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2003;24:2006-11.
39. Hale SL, Kloner RA. Acetaminophen and myocardial stunning after transient ischemia in rabbits hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2005;10:121-9.
40. Ambrosio G, Tritto I. Clinical manifestation of myocardial stunning. *Coron Artery Dis*. 2001;12:357-61.
41. Otto A, van Staden J, van Aardt A, van Aswegen E, Joubert G, Englebrect H. Evaluation of exercise-induced stunning using myocardial perfusion imaging. *Cardiovasc J S Afr*. 2001;12:259-62.
42. Dakik HA, Alan S. Myocardial stunning induced and detected by adenosine stress perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2001;8:711-2.
43. Ben-Haim S, Gips S, Merlier A, Front A, Tamir A. Myocardial stunning demonstrated with rest and post-stress measurements of left ventricular function using dual-isotope gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun*. 2004;25:657-63.
44. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, Germano G. Post-ischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:1641-8.
45. 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;215:529-33.
46. Paul AK, Hasegawa S, Yoshioka J, Tsujimura E, Yamaguchi H, Tokita N, et al. Exercise-induced stunning continues for at least one hour: evaluation with quantitative gated single-photon emission tomography. *Eur J Nucl Med*. 1999; 26:410-5.
47. Cannon RO III, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation*. 1985;71:218-26.

48. Yoshio H, Shimizu M, Kita Y, Ino H, Taki J, Takeda R. Left ventricular functional reserve in patients with syndrome X: evaluation by continuous ventricular function monitoring. *J Am Coll Cardiol*. 1993;22:1465-9.
49. Peix A, García EJ, Valiente J, Tornés F, Cabrera LO, Cabalé B, et al. Ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. *Coron Artery Dis*. 2007;18:361-6.
50. Peix A, González A, García EJ, Valiente J, Cabrera LO, Sixto S, et al. Left ventricular dysfunction secondary to ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. *J Womens Health*. 2009;18:155-61.
51. Peix A, Trápaga A, Asen L, Ponce F, Infante O, Valiente J, et al. Mental stress-induced myocardial ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:507-13.
52. Peix A, García EJ, Valiente J, Cabrera LO, Filgueiras CE, Cabalé B, et al. Angina with normal epicardial coronary arteries: does gender imply any difference in ischemia detection? *The Internet Journal of Cardiology* [Internet]. 2007;5(1). Disponible en: <http://www.ispub.com/ostia/index>
53. Rozanski A, Bairey C, Krantz D, Friedman J, Resser K, Morell M, et al. Mental stress and the induction of silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med*. 1988;318:1005-12.
54. Yeung A, Vekshtein V, Krantz D, Vita J, Ryan T, Ganz P, et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of the coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med*. 1991;325:1551-6.
55. Arrighi J, Burg M, Cohen I, Kao A, Pfau S, Caulin-Glaser T, et al. Myocardial blood-flow response during mental stress in patients with coronary artery disease [letter]. *Lancet*. 2000;356:310-1.
56. Rozanski A. Proceed with caution: reliance on coronary angiography to exclude organic disease in women. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:450-6.
57. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with angina-like chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol*. 1995;25:1013-8.
58. Diver DJ, Bier JD, Ferreira PE. Clinical and arteriographic characterization of patients with unstable angina without critical coronary arterial narrowing (from the TIMI-IIIa trial). *Am J Cardiol*. 1994;74:531-7.
59. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease. A study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation*. 2004;109:2518-23.
60. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: A report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med*. 2009;169:843-50.

Recibido: 29 de abril de 2010

Aceptado: 24 junio de 2010