



## **Disfunción microvascular y síndrome X en la mujer postmenopáusia. Exámenes diagnósticos para detección de isquemia.**

**DraCs Amalia Peix González**

<sup>1</sup> Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba.

### **RESUMEN**

La enfermedad cardiovascular es la primera causa de mortalidad en adultos a nivel mundial y en la mujer postmenopáusia la incidencia aumenta. El diagnóstico del síndrome X cardíaco (angina con infradesnivel del segmento ST y coronarias epicárdicas sin lesiones significativas), más frecuente en la mujer, es generalmente de exclusión. Demostrar que el paciente tiene una isquemia requiere de un análisis más detallado que simplemente considerar el estado anatómico de sus coronarias mediante una angiografía. Se presentan los exámenes para detección de isquemia, con o sin imagen, como parte del diagnóstico del síndrome X, donde la disfunción microvascular constituye un mecanismo fisiopatológico importante. Se concluye que el síndrome X debe considerarse como una entidad cuyo pronóstico no es benigno, en la que deben tenerse en cuenta las técnicas de imagen que permiten una demostración de isquemia funcionalmente significativa que apoye el diagnóstico y que permita instaurar una conducta terapéutica adecuada.

**Palabras clave:** enfermedad de arteria coronaria, mujer síndrome X cardíaco, disfunción microvascular, isquemia

### **ABSTRACT**

Cardiovascular disease is the leading cause of death in adults worldwide in postmenopausal women and the incidence increases. The diagnosis of cardiac syndrome X (angina with ST segment depression and epicardial coronary arteries without significant lesions), more common in women, it is usually excluded. Demonstrate that the patient has ischemia requires a more detailed analysis than simply considering the anatomical state of the coronary by angiography. Tests for detection of ischemia, with or without image, as part of the diagnosis of syndrome X, where microvascular dysfunction is an important pathophysiological mechanism are presented. It is concluded that X syndrome should be considered as an entity whose prognosis is not benign, which should be considered imaging techniques that allow a demonstration of functionally significant ischemia to support the diagnosis and allow building adequate therapeutic behavior.

**Keywords:** coronary artery disease, woman, cardiac syndrome X, microvascular dysfunction, ischemia

**Correspondencia:** DraCs Amalia Peix. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana. Cuba, Teléfono: 53 7838 6080  
email: [peix@info.med.sld.cu](mailto:peix@info.med.sld.cu)





## Introducción

Las enfermedades cardiovasculares constituyen la primera causa de muerte en el mundo<sup>1</sup>. En Cuba se comportaron de igual forma hasta el año 2011. A partir del 2012 el cáncer constituye la primera causa, pero sólo por un estrecho margen (en 2014 hubo 23 729 defunciones por cáncer, con una tasa de 212.6 por 100 000 habitantes, mientras que por enfermedades cardiovasculares hubo 23 626 defunciones, con una tasa de 211.6)<sup>2</sup>. En 2015 volvieron las enfermedades cardiovasculares a ser la primera causa.

Un aspecto interesante a tener en cuenta en nuestro país es que, si bien los hombres fallecen más por cáncer (en 2014 fallecieron 13 610, con una tasa de 244.3 por 100 000 habitantes, vs. 12 480 fallecidos por enfermedades cardiovasculares, con una tasa de 224.0), en las mujeres las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la primera causa de muerte (en 2014 fallecieron 11 146 mujeres, con una tasa de 199.3, vs. 10 119 fallecidas por cáncer, con una tasa de 180.9). Las enfermedades isquémicas del corazón en mujeres mayores de 40 años representan el 99% de las muertes por enfermedades cardiovasculares<sup>2</sup>.

Teniendo en cuenta que las enfermedades cardiovasculares constituyen un significativo problema de salud en el mundo actual, donde el 80% de las muertes se presentan en países en desarrollo con menos recursos<sup>1</sup>, que esto cobra una mayor importancia en las mujeres durante la edad postmenopáusica, en que aún pueden estar activas y útiles tanto para su familia como para la sociedad, es comprensible que como parte de su diagnóstico y seguimiento, se requiera de técnicas diagnósticas con adecuadas sensibilidad y especificidad que se apliquen de una forma racional, económica y científicamente orientada.

La enfermedad de arteria coronaria (EAC) puede ser obstructiva o no de acuerdo con la presencia o no de lesiones coronarias estenóticas y la severidad de dicha estenosis. Si bien hace años se consideraba que el hecho de tener una enfermedad no obstructiva representaba un pronóstico relativamente benigno, ya se ha demostrado que estas pacientes

tienen mayor probabilidad de presentar eventos cardíacos adversos que aquellas no tienen la enfermedad<sup>3</sup>. El diagnóstico de esta entidad es muchas veces de exclusión y puede también requerir de estudios invasivos, tanto para la demostración de que no existen estenosis significativas en las arterias coronarias epicárdicas como para el diagnóstico de vasoespasma coronario<sup>4</sup>.

No obstante, demostrar que el paciente tiene una isquemia permite orientar mejor la conducta y descartar pacientes con dolores torácicos atípicos que realmente no tienen una EAC.

Por lo que enfocar el diagnóstico de estas pacientes en la búsqueda de las posibles causas de isquemia funcionalmente significativa, requiere de un análisis más detallado que simplemente considerar el estado anatómico de sus coronarias mediante una angiografía. Recordemos siempre que el estudio angiográfico ofrece información anatómica y no funcional.

En este trabajo nos referiremos específicamente al valor de los exámenes para detección de isquemia como parte del diagnóstico de aquellas pacientes con angina con arterias coronarias epicárdicas sin lesiones significativas, en quienes la disfunción microvascular es un mecanismo fisiopatológico de especial significación y cuyo diagnóstico constituye en muchas ocasiones un reto para el médico de asistencia.

## SÍNDROME X CARDÍACO

Aproximadamente 60-70% de las mujeres y 30% de los hombres a quienes se les realiza una coronariografía para evaluar una enfermedad isquémica cardíaca sospechada tienen una EAC no obstructiva<sup>5</sup>, por lo que se observa que este patrón no obstructivo es relativamente común, fundamentalmente en las mujeres.

El cuadro de estas pacientes se cataloga como síndrome X, definido como angina, ergometría positiva de isquemia y ausencia de EAC obstructiva (es decir, ausencia de estenosis  $\geq 50\%$  en una o más arterias coronarias)<sup>6</sup>.

Una definición más estricta incluye los criterios siguientes: angina inducida por el esfuerzo, infradesnivel del segmento ST durante el episodio angino-

so, arterias coronarias epicárdicas normales en la coronariografía, ausencia de vasoespasmo coronario inducido o espontáneo en la prueba de provocación con ergonovina o acetilcolina y ausencia de enfermedades cardíacas o sistémicas asociadas con disfunción microvascular como la miocardiopatía hipertrófica y la diabetes mellitus<sup>7</sup>.

La patogenia de este síndrome aún no está totalmente elucidada. Se han sugerido diferentes mecanismos tales como<sup>8-10</sup>:

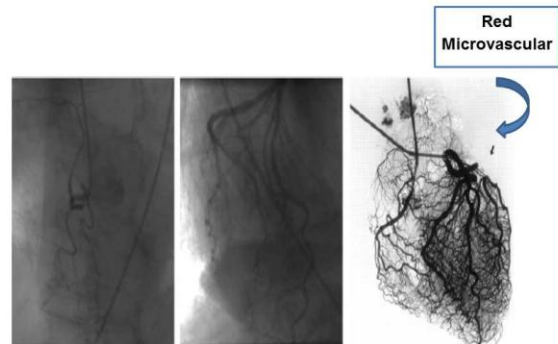
- Alteración de la regulación de la microcirculación coronaria debido a trastornos autonómicos y mecanismos de disfunción endotelial, desórdenes vasculares generalizados y anomalías de la perfusión subendocárdica.
- Otros mecanismos tales como inflamación, hiperinsulinemia, déficit hormonal (síndrome de ovario poliquístico, hipoestrogenemia, menopausia) y percepción anómala del dolor.

En este contexto, la angina ocasionada por la disfunción coronaria microvascular (por anomalías en la regulación vasomotora o metabólica de las arteriolas coronarias de resistencia), parece ser el mecanismo más importante del dolor torácico isquémico en pacientes con síndrome X<sup>6</sup>, acompañada de elevada resistencia microvascular y afectación de la reserva de flujo coronario, todo lo cual resulta en isquemia miocárdica y angina subsecuente<sup>11-13</sup>. Mediante el uso de un método de termodilución intracoronaria, Luo y cols determinaron por primera vez en forma directa el aumento de resistencia coronaria microvascular en pacientes con síndrome X cardíaco<sup>11</sup>.

Existen también diferencias según sexo en cuanto a la fisiopatología del daño microvascular<sup>6,14</sup>. Por ejemplo, en las mujeres existe una mayor frecuencia de erosión de la placa coronaria y de microembolización, lo que puede ocasionar mayor disfunción microvascular. De igual forma, el estrechamiento arterial de la retina, que es una medida de la enfermedad microvascular, está relacionado con riesgo de enfermedad cardiovascular y mortalidad en las mujeres, pero no en los hombres.

Para comprender la exacta significación de la microvasculatura coronaria resulta de utilidad comparar las arterias coronarias que se observan en la coronariografía y la extensión de la red microvascular en un arteriograma *ex vivo*, la cual no puede observarse en la coronariografía debido a su muy pequeño diámetro y los límites de resolución de la técnica (figura 1).

**Figura 1.** Imagen de coronariografía invasiva (arteria coronaria derecha en la parte izquierda y sistema coronario izquierdo en el centro). Se comparan estas imágenes con la que ofrece el arteriograma *ex vivo* para comprender la extensión de la red microvascular (señalada a la derecha de la imagen). Modificado de Hermann y cols<sup>15</sup>.



## **PAPEL DE LAS TÉCNICAS NO INVASIVAS PARA EL DIAGNÓSTICO Y ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO EN PACIENTES CON ANGINA Y CORONARIAS EPICÁRDICAS SIN LESIONES SIGNIFICATIVAS**

### **Ergometría**

Representa el estudio de primera línea en mujeres sintomáticas que tengan riesgo intermedio de enfermedad isquémica cardíaca, un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones normal y sean capaces de alcanzar un ejercicio máximo<sup>16</sup>. No obstante, por motivos tales como poco entrenamiento, menor voltaje de las ondas en el ECG y alteraciones del segmento ST dependientes de la acción estrogénica (efecto similar a la digoxina), la ergometría puede tener falsos positivos para el diagnóstico en la mujer, con una sensibilidad y especificidad menores que en hombres. Por ejemplo, en un estudio de 3 721 mujeres se demostró una sensibilidad de 61% y una especificidad de 70%, mientras que en hom-



bres ambas fueron aproximadamente 10% más elevadas<sup>16</sup>.

Sin embargo, la mayor fortaleza de la ergometría en mujeres radica en su capacidad de brindar información pronóstica acerca del riesgo de muerte cardíaca o de infarto del miocardio (IM). En este sentido, además de la depresión del segmento ST con el ejercicio como manifestación de isquemia, se deben considerar también la capacidad de ejercicio, la respuesta cronotrópica, la recuperación de la frecuencia cardíaca basal luego del ejercicio, la respuesta de la presión arterial al ejercicio y el puntaje de Duke (*DukeTreadmill Score*, siglas en inglés: DTS)<sup>16</sup>.

Específicamente, el número de equivalentes metabólicos (METs) alcanzados con el ejercicio es la variable pronóstica de mayor importancia en la ergometría como manifestación de la capacidad funcional, con una mayor probabilidad de muerte en mujeres que pueden alcanzar menos de 5 METs comparadas con las que alcanzan más de 8 METs<sup>16</sup>.

Debe considerarse que si bien la ergometría con infradesnivel del segmento ST en pacientes con angina puede ser una manifestación de isquemia y que su presencia forma parte de los elementos que componen la definición de síndrome X cardíaco, debido a la relativamente baja sensibilidad de la ergometría en la mujer, deben tenerse en cuenta también otros exámenes diagnósticos como los que se detallan a continuación.

#### **Ecocardiografía de estrés**

Puede realizarse tanto con ejercicio como con dobutamina y permite identificar áreas de isquemia inducida por estrés sobre la base de la aparición de anomalías regionales de la contractilidad de la pared miocárdica en la zona que se corresponde con la disminución de flujo coronario. Si se utiliza también el Doppler pulsado para medir flujo coronario, una reserva de flujo <2 en ausencia de estenosis coronaria epicárdica significativa se considera como positiva de disfunción coronaria microvascular independiente de endotelio<sup>4</sup>.

En un estudio de 1 000 mujeres la sensibilidad media de la prueba fue de 81%, con una especificidad de 86%<sup>17</sup>. Si bien ambas son mayores que en el

caso de la ergometría, es importante tener en cuenta que las anomalías de la perfusión (como las que se detectan mediante técnicas nucleares), preceden a las alteraciones regionales de la contractilidad. De igual forma, como las anomalías regionales de la contractilidad a menudo aparecen en áreas irrigadas por coronarias con estenosis severas y el IM con frecuencia se produce en regiones miocárdicas profundas por coronarias con lesiones menos críticas, también el ecocardiograma de estrés puede infravalorar el riesgo cardiovascular en mujeres con EAC no obstructiva.

No obstante, debe también considerarse que el ecocardiograma no representa radiación para la paciente, comparada con otros exámenes no invasivos como la gammagrafía de perfusión miocárdica, lo que constituye un elemento ventajoso a tener en cuenta, principalmente en pacientes de menor edad.

#### **Ecocardiografía de contraste y adenosina**

Puede hacerse mediante la inyección intravenosa de un agente de contraste ultrasónico. Se adquieren las imágenes en vista de 4 cámaras cardíacas y se cuantifica la opacificación miocárdica por el contraste en el septum intraventricular posterior y en la pared lateral de ventrículo izquierdo. Se hace la evaluación de la reserva de flujo mediante la comparación de la intensidad del contraste en reposo y durante el efecto pico de la adenosina (lo que representa el máximo estrés). Una reserva de flujo coronario <2 en ausencia de estenosis coronaria epicárdica significativa se considera como positiva de disfunción coronaria microvascular independiente de endotelio<sup>4</sup>.

Utilizando la ecocardiografía de contraste, Rinkevich y cols<sup>18</sup> encontraron que la autorregulación coronaria es anormal en pacientes con síndrome X (flujo en reposo elevado y reserva disminuida), lo que sugiere que los vasos de resistencia coronaria constituyen el sitio de la anomalía microvascular<sup>4</sup>.

#### **Estudios de Medicina Nuclear**

La gammagrafía de perfusión miocárdica con tomografía por emisión de fotón único (siglas en inglés: SPECT), si se hace la adquisición de las imágenes sincronizadas con la onda R del ECG (SPECT-gatillado), permite obtener de forma simultánea

información cuantitativa sobre la perfusión miocárdica, el estado del sincronismo intraventricular y la función ventricular (incluyendo tanto la fracción de eyección del ventrículo izquierdo –FEVI-, como representación de la función contráctil global del VI, como las anomalías regionales dadas por la contractilidad regional de pared y las anomalías del engrosamiento sistólico de pared, además de los volúmenes ventriculares telediastólico y telesistólico).

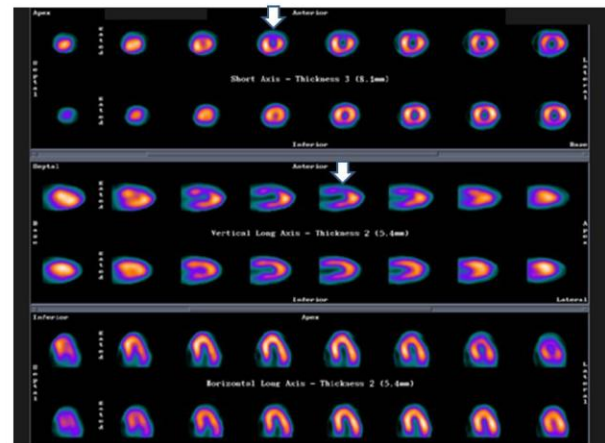
El SPECT-gatillado conlleva la aplicación de un estrés como medio para poner en evidencia la presencia de una zona isquémica con repercusión funcional. Este puede hacerse mediante ejercicio físico (lo que permite contar también con el resto de la información fisiológica derivada del ejercicio, incluyendo la capacidad funcional, de cuya importancia ya comentamos en el apartado de ergometría), como mediante estrés farmacológico (vasodilatadores del tipo de dipiridamol o adenosina, o inotropos positivos como la dobutamina), entre los más comúnmente utilizados. Esto permite estudiar también aquellas mujeres que no puedan realizar un ejercicio físico o aquellas de la tercera edad con poco entrenamiento que les impida alcanzar la frecuencia cardíaca submáxima (85% de la FC máxima calculada según edad), necesaria para que la prueba sea diagnóstica.

En mujeres sintomáticas la sensibilidad del SPECT-gatillado con estrés físico para diagnosticar una EAC fisiológicamente significativa va de 78 a 88%, con una especificidad de 64 a 91%<sup>16</sup>. Representa también un examen de valor para estratificar riesgo; en un estudio de más de 7 000 mujeres se demostró una tasa anual de eventos cardiovasculares de 0.7% en aquellas con gammagrafía normal<sup>16</sup>.

Si no existe una estenosis coronaria más proximal que limite flujo, los vasos coronarios de resistencia (arteriolas <500µm), es decir, la microcirculación, son entonces los que modulan la perfusión miocárdica. Se ha reportado la angina microvascular como causa de heterogeneidad de la perfusión miocárdica<sup>19</sup>. En nuestro servicio hemos desarrollado algunas investigaciones evaluando las técnicas nucleares y el estudio de la función endotelial en pacientes postmenopáusicas con síndrome X cardíaco, reportando que la isquemia inducida por el estrés puede asociarse con una disminución de la FEVI post-

estrés en estas pacientes, las que además mostraron una tendencia hacia una vasodilatación mediada por endotelio anormal<sup>20</sup>. En la figura 2 se presenta la gammagrafía de perfusión miocárdica de una paciente con isquemia anterior (señalada con las flechas) inducida por el estrés. En la fila superior de cada par se muestran las imágenes de estrés y en la inferior las de reposo. El defecto de captación del radiofármaco en estrés desaparece en reposo, lo que constituye una manifestación de isquemia miocárdica.

**Figura 2.** Mujer con angina y coronarias epicárdicas sin lesiones significativas. Isquemia anterior inducida por el estrés (señalada con la flecha en blanco en los ejes corto –en la parte superior de la imagen- y largo vertical –en el centro de la imagen-).



En un segundo trabajo demostramos que en mujeres postmenopáusicas con angina típica y coronarias epicárdicas normales 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<sup>21</sup>. Y finalmente, cuando comparamos dos grupos (mujeres y hombres) de pacientes con síndrome X cardíaco y gammagrafía de perfusión positiva de isquemia, encontramos que no existen diferencias según sexo en la detección de isquemia<sup>22</sup>.

De lo anterior se desprende que existen varias formas de inducir isquemia en un estudio de perfusión miocárdica, que van desde el ejercicio, hasta el estrés farmacológico y el estrés mental, igualmente valiosas. Seleccionar el método adecuado requiere de un análisis clínico previo en cada paciente.



Puede resultar interesante considerar el trabajo de Szot y cols<sup>23</sup>, donde se muestra la posible influencia de los patrones dietéticos en la heterogeneidad de la perfusión en pacientes con síndrome X. Los autores estudiaron 55 mujeres con este diagnóstico, en quienes evaluaron los patrones dietéticos y se les realizó SPECT cardíaco. No obstante no poder demostrar una correlación definida entre la dieta y los cambios de la perfusión, aquellas pacientes con dietas ricas en grasas de origen animal y proteínas mostraron un peor patrón de perfusión.

En pacientes con EAC no obstructiva, similar a aquellas con enfermedad obstructiva, en la medida que aumenta la severidad y extensión de la isquemia inducida por el estrés, se incrementan los eventos cardíacos adversos<sup>24</sup>. Pero la mejor forma de identificar las diferencias de perfusión entre regiones miocárdicas en estos casos es utilizando pruebas diagnósticas que midan la reserva de flujo coronario, principalmente con tomografía de emisión de positrones (siglas en inglés: PET)<sup>25,26</sup>, o con resonancia magnética nuclear (RMN): con gadolinio<sup>26,27</sup>.

Si se considera la utilización de la PET para la realización del estudio de la perfusión miocárdica, además de su superior resolución espacial, una ventaja importante es el hecho de que permite calcular el flujo miocárdico absoluto (tanto global como regional), así como la reserva de flujo coronario teniendo en cuenta el flujo en reposo y el flujo en hiperemia, lo que constituye una forma no invasiva de evaluar la microvasculatura y la función endotelial<sup>28</sup>.

La EAC no obstructiva es más frecuente en diabéticos que en los que no lo son y el daño microvascular progresa con el empeoramiento de la intolerancia a la glucosa y la resistencia a la insulina, asociándose con un mayor riesgo de eventos cardíacos adversos<sup>29</sup>. La medida de flujo miocárdico mediante PET permite caracterizar a la disfunción microvascular en diferentes estadios de la resistencia a la insulina. Los pacientes con diabetes y reserva de flujo coronario normal tienen baja mortalidad anual por causas cardíacas, similar a aquellos no diabéticos o sin EAC obstructiva con una perfusión normal con estrés. Sin embargo, aquellos diabéticos con reserva de flujo anormal tienen una mortalidad cardio-

vascular similar a los que tienen una EAC obstructiva y no son diabéticos<sup>30</sup>.

Se reportan valores más elevados de sensibilidad y especificidad con PET, comparados con SPECT (sensibilidad de 90% y especificidad de 86%)<sup>16</sup>. Una reserva de flujo coronario  $<2.5$  en ausencia de estenosis coronaria epicárdica significativa se considera como positiva de disfunción coronaria microvascular independiente de endotelio<sup>4</sup>.

### **Resonancia magnética nuclear**

La RMN ofrece ventajas en relación con las restantes técnicas de imagen no invasivas para el diagnóstico de la disfunción microvascular, tales como la detección de isquemia subendocárdica, fibrosis (permite una adecuada caracterización tisular) y microinfartos; la evaluación de la función ventricular y de la masa de ambos ventrículos, y la medida de la reserva de flujo miocárdico mediante el índice de reserva de la perfusión<sup>6</sup>. Además es necesario tener en cuenta su superior resolución espacial y temporal y la ausencia de radiación.

Lanza y cols<sup>31</sup>, comparando la prueba de reactividad coronaria invasiva con adenosina (patrón de oro para el diagnóstico de la disfunción microvascular) con el estudio de RMN en 18 pacientes con síndrome X cardíaco y 10 controles sanos, encontraron defectos de perfusión reversibles en la RMN en el 56% de los pacientes con síndrome X, pero no en los controles. De igual forma, aquellos con defectos de perfusión tuvieron también una menor reserva de flujo coronario.

El estudio de RMN con adenosina y gadolinio se considera positivo de disfunción microvascular coronaria si el realce con gadolinio está reducido o ausente en el territorio subendocárdico correspondiente<sup>4</sup>.

### **Otras técnicas de imagen. Estudio de la función endotelial**

El endotelio es el órgano mayor de la economía, pesa 1.8 kg y mide alrededor de 700 m<sup>2</sup>. No sólo actúa como una barrera mecánica entre la sangre y el vaso arterial, sino también como una glándula autocrina, paracrina y endocrina, interviniendo en la

regulación del tono arterial, la proliferación del músculo liso, la agregación plaquetaria, la adhesión de los monocitos, la hemostasis, la trombolisis, la inflamación, algunas respuestas inmunes y la producción de radicales libres.

La determinación de la función endotelial se basa en la capacidad que tiene el endotelio de liberar óxido nítrico y, en menor grado, prostaciclina después de una reperusión brusca o luego de un período de isquemia. La evaluación no invasiva de la función endotelial puede hacerse de varias formas:

- Mediante pletismografía con medición indirecta del flujo, que requiere de una amplia experiencia y donde factores subjetivos influyen en la medición de las ondas, con resultados poco reproducibles en general.
- Mediante la ecocardiografía Doppler transtorácica de alta frecuencia, la ecocardiografía transesofágica con Doppler y la hiperemia digital reactiva mediante tonometría arterial periférica.
- Mediante ultrasonido con medición directa de la vasodilatación por hiperemia compensadora, a la que nos referiremos a continuación, que también está sujeta a variabilidad en dependencia de la ingestión de alimentos, hábito de fumar, posición en que se coloca el transductor, momento del ciclo hormonal en el caso de las mujeres, entre otros factores, pero que resulta un método relativamente fácil de aplicar en manos de un observador experimentado y que permite seguir evolutivamente a un paciente.

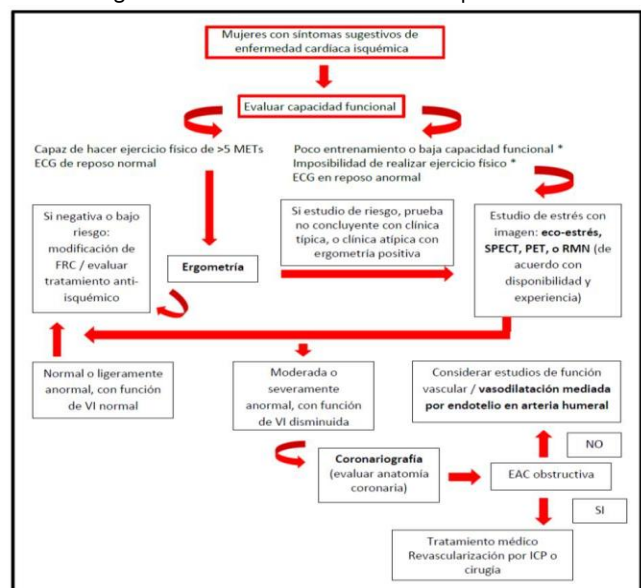
Celermajer y cols<sup>32</sup> propusieron en 1992 un procedimiento para medir la función endotelial que se basaba en la visualización de la arteria humeral con ultrasonido de alta resolución para medir el diámetro de la luz del vaso antes y después de hiperemia secundaria a un período de isquemia (con esto se mide la vasodilatación dependiente de endotelio). El diámetro de la arteria post-isquemia debe ser mayor de un 5% que el obtenido en condiciones basales para considerar la respuesta como normal. Luego de esto la medida se repite después de administrar nitroglicerina, para evaluar la vasodilatación independiente de endotelio.

Existe disfunción endotelial en dislipidémicos, diabéticos tipos 1 y 2, hipertensos y fumadores. En el caso de la diabetes, de elevada prevalencia en mujeres y asociada con la resistencia a la insulina, esta última está relacionada con daño tanto micro como macrovascular, lo que conlleva un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en mujeres que en hombres.<sup>33</sup> Mujeres con diabetes tipo 1 presentan un riesgo 40% mayor de eventos cardiovasculares que hombres con el mismo tipo de diabetes<sup>34</sup>.

Se ha demostrado que existe correlación entre la enfermedad periférica y la coronaria<sup>35</sup>, por lo que es perfectamente utilizable el estudio a nivel de la arteria humeral para la evaluación de la función endotelial, independientemente de la medición que se realiza de forma invasiva en las arterias coronarias<sup>36,37</sup>.

La afectación de la vasodilatación coronaria dependiente de endotelio se asocia con defectos sugestivos de isquemia inducidos por el ejercicio en la gammagrafía de perfusión miocárdica. En nuestro centro, esto fue ampliamente demostrado en varios trabajos realizados y ya comentados en el acápite de los estudios de Medicina Nuclear<sup>20-22</sup>, por lo que lo consideramos de valor en estas pacientes, teniendo en cuenta que si se cumple la metodología y se realiza por un ecocardiografista entrenado, constituye un examen útil que además puede contribuir a orientar mejor la conducta, pues permite tratar a aquellas pacientes que presentan una disfunción endotelial.

**Figura 3.** Algoritmo diagnóstico / conducta en mujeres con síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca isquémica.





\*Si la paciente puede alcanzar  $>5$  METs se aplica estrés físico (útil en caso de eco o SPECT). Si no puede alcanzarlo o tiene alguna condición física que le impida realizar ejercicios, se prefiere el estrés farmacológico (vasodilatadores o inotropos positivos), útiles en caso de eco, SPECT, PET o RMN. EAC: enfermedad de arteria coronaria; ECG: electrocardiograma; FRC: factores de riesgo coronario; MET: equivalente metabólico; PET: siglas en inglés de tomografía de emisión de positrones; RMN: resonancia magnética nuclear; SPECT: siglas en inglés de tomografía de emisión de fotón único; VI: ventrículo izquierdo

En resumen, en la figura 3 se presenta una propuesta de algoritmo diagnóstico, que permite integrar las técnicas diagnósticas (ergometría y técnicas de imagen) en el estudio de la mujer con síntomas sugestivos de enfermedad cardíaca isquémica, incluyendo las diferentes posibilidades de EAC obstructiva y no obstructiva. Este algoritmo no constituye por supuesto una guía obligada, pero sí ofrece una orientación diagnóstica y terapéutica general.

## CONCLUSIÓN

El síndrome X cardíaco debe considerarse como una entidad más frecuente en la mujer y cuyo pronóstico no es benigno. Debido a su frecuentemente difícil diagnóstico, deben tenerse en cuenta las técnicas de imagen que permiten una demostración de isquemia funcionalmente significativa que apoye el diagnóstico y que permita instaurar una conducta terapéutica adecuada.

## Referencias bibliográficas

1. Institute for Health Metrics and Evaluation. The Global Burden of Diseases, Injuries and Risk Factors Study 2010 (GBD 2010). Generating Evidence, Guiding Policy Report.
2. Anuario Estadístico de Salud 2014. MINSAP. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
3. Ehendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pelikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: Impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:823-30.
4. Radico F, Cicchitti V, Zimarino M, De Caterina R. Angina pectoris and myocardial ischemia in the absence of obstructive coronary artery disease: practical considerations for diagnostic tests. *J Am Coll Cardiol Intv* 2014;7:453-63.
5. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrøm SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, y cols. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734-44.
6. Sedlak T, Izadnegahdar M, Humphries KH, Merz NB. Sex-specific factors in microvascular angina. *Can J Cardiol* 2014;30:747-55.
7. Agrawal S, Mehta PK, Merz NB. Cardiac Syndrome X – Update 2014. *Cardiol Clin* 2014;32:463-78.
8. Lin FY, Shaw LJ, Dunning AM, Labounty TM, Choi JH, Weinsaft JW, y cols. Mortality risk in symptomatic patients with nonobstructive coronary artery disease: a prospective 2-center study of 2,583 patients undergoing 64-detector row coronary computed tomographic angiography. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:510-9.
9. Suzuki H. Different definition of microvascular angina. *Eur J Clin Invest* 2015;45: 1360-6.
10. Jones E, Eteiba W, Merz NB. Syndrome X and microvascular coronary dysfunction. *Trends Cardiovasc Med* 2012;22:161-8.
11. Luo C, Long M, Hu X, Huang Z, Hu C, Gao X, y cols. Thrombolysis-derived coronary microvascular resistance and flow reserve in patients with cardiac syndrome X. *Circ Cardiovasc Interv* 2014;7:43-8.
12. Recio-Mayoral A, Rimoldi OE, Camici PG, Kaski JC. Inflammation and microvascular dysfunction in cardiac syndrome X patients without conventional risk factors for coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:660-7.
13. Taqueti VR, Ridker PM. Inflammation, coronary flow reserve, and microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6:668-71.
14. Vaccarino V, Badimon L, Corti R, de Wit C, Dorobantu M, Hall A, y cols. Ischaemic heart disease in women: are there sex differences in pathophysiology and risk factors? Position paper from the working group on coronary pathophysiology and microcirculation of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2011;90:9-17.
15. Hermann J, Kaski JC, Lerman A. Coronary microvascular dysfunction in the clinical setting: from mystery to reality. *Eur Heart J* 2012;33:2771-81.
16. Vavas E, Hong SE, Henry S, Rosen SE, Mieres JH. Imaging tests, provocative tests, including exercise testing in women with suspected coronary artery disease. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2012;6:469-78.
17. Mieres JH, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, y cols. Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected coronary artery disease: Consensus statement from the Cardiac Imaging Committee, Council on Clinical Cardiology, and the Cardiovascular Imaging and Intervention Committee, Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, American Heart Association. *Circulation* 2005;111:682-96.
18. Rinkevich D, Bekik T, Gupta NC, Cannard E, Alkayed NJ, Sanjiv K. Coronary autoregulation is abnormal in syndrome X: Insights using myocardial contrast echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:290-6.
19. Schindler TH, Nitzsche E, Magosaki N, Brink I, Mix M, Olschewski M, y cols. 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.
20. Peix A, González A, García EJ, Valiente J, Cabrera LO, Sixto S, y cols. Left ventricular dysfunction secondary to ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. *J Womens Health* 2009;18:155-61.
21. Peix A, Trápaga A, Asen L, Ponce F, Infante O, Valiente J, y cols. Mental stress-induced myocardial ischemia in women with angina and normal coronary angiograms. *J Nucl Cardiol* 2006;13:507-13.
22. Peix A, García EJ, Valiente J, Cabrera LO, Filgueiras CE, Cabalé B, y cols. Angina with normal epicardial coronary arteries: does gender imply any difference in ischemia detection? *The Internet Journal of Cardiology* 2007. Vol 5, Number 1. Disponible en: <http://www.ispub.com/ostia/index>
23. Sztot W, Zając J, Kostkiewicz M, Kolarzyk E. Dietary patterns seem to influence the development of perfusion changes in cardiac syndrome X patients. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24:453-62.
24. Pazhenkottil AP, Nkoulou RN, Ghadri JR, Herzog BA, Buechel RR, Küest SM, y cols. Prognostic value of cardiac hybrid imaging integrating single-photon emission computed tomography with coronary computed tomography angiography. *Eur Heart J* 2011;32:1465-71.





25. Murthy VL, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer Jy cols. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518–27.
26. Kuruvilla S, Kramer CM. Coronary microvascular dysfunction in women: an overview of diagnostic strategies. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2013;11:1515–25.
27. Thomson LE, Wei J, Agarwal M, Haft-Baradaran A, Shufelt C, Mehta PK, y cols. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion reserve index is reduced in women with coronary microvascular dysfunction. A National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Study from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8:e002481. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.002481.
28. Dorbala S, Hachamovitch R, Curillova Z, Thomas D, Vangala D, Kwong RY, y cols. Incremental prognostic value of gated Rb-82 positron emission tomography myocardial perfusion imaging over clinical variables and rest LVEF. *JACC Cardiovasc Imaging* 2009;2:846–54.
29. Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, y cols. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation* 2012;126:1858–68.
30. Pepine CJ, Ferdinand KC, Shaw LJ, Light-McGroary KA, Shah RU, Gulati M, y cols. Emergence of nonobstructive coronary artery disease. A woman's problem and need for change in definition on angiography. *J Am Coll Cardiol* 2015;66:1918–33.
31. Lanza GA, Buffon A, Sestito A, Natale L, Sgueglia GA, Galiuto L, y cols. Relation between stress-induced myocardial perfusion defects on cardiovascular magnetic resonance and coronary microvascular dysfunction in patients with cardiac syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:466–72.
32. Celebmajer D, Sorensen K, Gooch V. Noninvasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340:1111–5.
33. Sucato V, Evola S, Quagliana A, Novo G, Andolina G, Assennato P, y cols. Comparison of coronary artery flow impairment in diabetic and hypertensive patients with stable microvascular angina. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2014;18:3687–9.
34. Huxley RR, Peters SA, Mishra GD, Woodward M. Risk of all-cause mortality and vascular events in women versus men with type 1 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2015;3:198–206.
35. Pellegrino T, Storto G, Perrone Filardi P. Relationship between brachial artery flow-mediated dilation and coronary flow reserve in patients with peripheral artery disease. *J Nucl Med* 2005;46:1997–2002.
36. Pries AR, Badimon L, Bugiardini R, Camici PG, Dorobantu M, Duncker DJ, y cols. Coronary vascular regulation, remodeling, and collateralization: mechanisms and clinical implications on behalf of the working group on coronary pathophysiology and microcirculation. *Eur Heart J* 2015;36:3134–46.
37. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Vokshi I, Bastiaenen R, Kubik S, y cols. Clinical usefulness, angiographic characteristics, and safety evaluation of intracoronary acetylcholine provocation testing among 921 consecutive white patients with unobstructed coronary arteries. *Circulation* 2014;129:1723–30.

**Recibido:** 09-02-2016  
**Aceptado:** 20-03-2016

