

ARTICULO ORIGINAL

Angina microvascular en mujeres posmenopáusicas.**Microvascular angina in postmenopausal women.**

Dr. Alexander Valdés Martín, ⁽¹⁾ Dra. Sherien Sixto Fernández. ⁽²⁾

¹ *Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de I Grado en Cardiología.* ² *Especialista de I Grado en Cardiología. Profesora Asistente. Investigadora Agregada. Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. La Habana.*

¹ *Second Professional Degree in General Medicine. Second Professional Degree in Cardiology.* ² *Second Professional Degree in Cardiology. Assistant Professor. Associate Researcher. Cardiology and Cardiovascular Surgery Institute. Havana.*

RESUMEN

Fundamento: la angina microvascular es frecuente en mujeres posmenopáusicas. La isquemia miocárdica ha sido inducida mediante pruebas de estrés, en las que se ha comprobado una relación entre la disfunción endotelial y los defectos de perfusión miocárdica. **Objetivo:** 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: estudio descriptivo realizado en el Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de La Habana que incluyó 59 mujeres. Se les realizó lipíograma, se les midió función endotelial de la arteria braquial mediante ultrasonido, y estudio electrocardiográfico de 24 horas (Holter). Se aplicó un protocolo de estrés-reposo durante la gammagrafía. 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 pacientes del grupo I exhibió más disfunción endotelial. Sólo 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 postestrés mayor de un 5 % y a anomalías regionales de la motilidad de la pared. Tres pacientes en el grupo I mostraron evidencia de isquemia comparado con cuatro en el grupo II. **Conclusiones:** la isquemia inducida por estrés se asocia a una reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda postestrés y a una vasodilatación anormal dependiente del endotelio.

Palabras clave: isquemia miocárdica; estrés fisiológico; prueba de esfuerzo; volumen sistólico; vasodilatación

Límites: Humanos; femenino

ABSTRACT

Background: Microvascular angina is common in postmenopausal women. Myocardial ischemia has been induced by stress testing, which has proved a relationship between endothelial dysfunction and myocardial perfusion defects.

Objective: To determine whether myocardial ischemia can be evidenced by abnormalities of perfusion and function detected by myocardial scintigraphy in women

Recibido: 27 de agosto de 2011

Aprobado: 8 de septiembre de 2011

Correspondencia:

Dr. Alexander Valdés Martín.

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.

17 y A. No.702. Vedado. CP: 10 400

La Habana. Cuba

Dirección electrónica: avaldes@infomed.sld.cu

with typical angina, normal coronary angiography and endothelial dysfunction.

Methods: A descriptive study was conducted at the Cardiology and Cardiovascular Surgery Institute in Havana. These women were tested for lipid profile. Endothelial function was measured in the brachial artery by ultrasound, and a 24 hours (Holter) lectrocardiographic study. A stress-rest protocol during scan was used. Patients were divided into two groups according to presence (group I) or absence (group II) of myocardial perfusion defects.

Results: 21 patients presented perfusion defects. In group I, 57% of patients presented more endothelial dysfunction. Only twelve patients showed reversible defects of perfusion and 75% of these cases were associated with a reduction in left ventricular ejection fraction of post-stress over 5% and regional abnormalities of wall motion. Three patients in group I showed evidence of ischemia compared to four others in group II.

Conclusions: Stress-induced ischemia is associated with a post-stress reduction in left ventricular ejection fraction and an abnormal endothelium-dependent vasodilation.

Key words: myocardial ischemia; stress, physiological; exercise test; stroke volume; vasodilation

Limits: Humans; female

INTRODUCCIÓN

El síndrome de 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 normales. ⁽¹⁾ 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 los territorios adyacentes, normalmente profundos. ⁽²⁾

El vertiginoso avance de la medicina nuclear ha permitido comprobar, mediante estudios gammagráficos donde se emplee la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), que una función sistémica endotelial preservada se asocia con una ausencia de defectos transitorios de la perfusión miocárdica. ⁽³⁾

La función ventricular postestrés 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 evento isquémico agudo, de ahí que sea el SPECT una técnica de incalculable valor en el estudio de este fenómeno.

Por todo lo anteriormente expuesto se realizó esta investigación con el objetivo de 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

Se realizó un estudio descriptivo de serie de casos con 59 mujeres postmenopáusicas que visitaron la consulta de Cardiopatía isquémica (CI) del Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular (ICCCV) en el período comprendido entre noviembre del 2009 y noviembre del 2010, que cumplían con los siguientes criterios de inclusión:

1. Antecedentes de angina de pecho típica y presencia de arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales.
2. Capacidad para realizar esfuerzo físico.
3. Examen físico cardiológico y ecocardiográfico dentro de límites normales.
4. Estudio electrocardiográfico en reposo 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 marcapasos.
- Presencia de fibrilación auricular o bloqueo de rama izquierda del haz de His en el electrocardiograma basal.

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

Lípidograma

A cada paciente se le tomó una muestra de sangre para determinar las fracciones de lípidos en el plasma. El colesterol total y triglicéridos fueron analizados por métodos enzimáticos. El HDL colesterol, VLDL colesterol y LDL colesterol fueron aislados después de la adición de heparina y 2 mmol/L MnCl₂.

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. ⁽⁴⁾ Las mediciones se hicieron en la mañana con la paciente relajada, en decúbito supino durante 10 minutos para evitar alterar el resultado. Se utilizó un esfigmomanómetro anerode 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 utilizando 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 en 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 la condición 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, proporcionando 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. Todas las pacientes fueron estudiadas 72 horas después de retirada la medicación cardiovascular. El uso de la nitroglicerina sublingual fue permitido sólo en caso de dolor precordial.

Gammagrafía con ^{99m}Tc-MIBI

Se realizaron dos gammagrafías ^{99m}Tc-MIBI por la técnica SPECT gatillado: ejercicio-reposo. El primer día del estudio, a todas las pacientes se les sometió a una prueba de ejercicio limitada por signos y/o síntomas, en un cicloergómetro (Medifit 400L; Medifit, *Maarn, The Netherlands*) con incrementos de 25 vatios cada dos minutos y manteniendo la supervisión continua de los síntomas, el electrocardiograma, la frecuencia cardíaca y la tensión arterial. Se administraron 740MBq de ^{99m}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 740MBq de ^{99m}Tc-MIBI, siguiendo el mismo protocolo. Las pacientes fueron estudiadas 72 horas después de retirada la medicación cardiovascular. Sólo se permitió el uso de la nitroglicerina sublingual en caso de dolor precordial. 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 cuatro 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 un *score* de 6 puntos (5=disquinesia, 4=aquinesia, 3=severa hipoquinesia, 2=moderada hipoquinesia, 1=ligera hipoquinesia y 0=movilidad normal). Se hizo un análisis independiente de operador de la FEVI, volumen diastólico final (VDF) y volumen sistólico final (VSF), lo cual fue hecho utilizando un software de Análisis MultiDim (*Sopha*).

Monitorización electrocardiográfica ambulatoria

La monitorización electrocardiográfica ambulatoria de 24 horas fue realizada en todas las pacientes una semana después de los estudios gammagráficos, usando una grabadora MT-100 (*Schiller AG, Baarn, Switzerland*). Dos derivaciones bipolares modificadas y precordiales fueron analizadas con un programa MT-200. Los cambios consistentes en isquemia miocárdica fueron definidos como un infradesnivel horizontal o descendente del segmento ST \geq 1mm (0.1 mV) por un periodo igual o mayor de 1 minuto. Cada paciente fue instruida para anotar en un diario las actividades físicas, situaciones emocionales y los síntomas experimentados. Las

alteraciones electrocardiográficas fueron analizadas por un especialista en arritmias que desconocía la identidad del paciente y los datos clínicos.

Las variables cuantitativas continuas fueron expresadas en valores medios ± desviación estándar y las cualitativas en valores absolutos y porcentaje. Para el análisis se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 13.0. Para evaluar la relación entre las variables cualitativas se utilizó el test del Chi-cuadrado y el análisis de las variables cuantitativas se realizó a través de la prueba de Mann-Whitney para muestras independientes. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Los resultados se presentan en tablas con números absolutos y porcentaje.

RESULTADOS

Características de los pacientes y factores de riesgo

Las pacientes fueron divididas en dos grupos, de acuerdo a la presencia o ausencia de defectos de perfusión en la gammagrafía miocárdica (grupo I: presencia de defectos de perfusión; grupo II: ausencia de defectos de perfusión). 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. (Tabla 1).

Tabla 1. Características de las pacientes por grupos

Características	Grupo I (N=21)	Grupo II (N=38)	P
Edad (años)	57 ± 7	57 ± 8	0,25
Menopausia (años)	48 ± 7	48 ± 5	0,32
Menopausia Quirúrgica	4 (19%)	10 (26%)	0,20
IMC	28 ± 4	29 ± 4	0,28
Índice cintura- cadera	0,87 ± 0,04	0,85 ± 0,04	0,33
Hipertensión arterial	16 (76%)	26 (68%)	0,27
Diabetes mellitus	4 (19%)	7 (18%)	0,38
Tabaquismo	8 (38%)	12 (32%)	0,34
Historia familiar de EAC	5 (24%)	9 (24%)	0,26
Angina reposo	5 (24%)	8 (27%)	0,24
Angina de esfuerzo	5 (24%)	10 (26%)	0,22
Angina de Reposo y estrés	10 (48%)	20 (53%)	0,34

IMC: índice de masa corporal **EAC: enfermedad arterial coronaria

El comportamiento de las variables lipídicas en las pacientes estudiadas fue semejante en ambos grupos. (Tabla 2).

Perfusión miocárdica

El test de ejercicio provocó angina en una paciente del grupo I (sin depresión del segmento ST) y en cuatro pacientes del grupo II (asociado con depresión del segmento ST en un caso). Hubo una paciente del grupo I y dos del grupo II con depresión asintomática del

Tabla 2. Perfil lipídico por grupos

Lípidos	Grupo I (N=21)	Grupo II (N=38)	P
Colesterol Total	193 ± 27	195 ± 28	0,34
c- HDL	35 ± 9	39 ± 13	0,27
c- LDL	128 ± 31	126 ± 34	0,32
c- VLDL	30 ± 20	31 ± 11	0,26
Triglicéridos	148 ± 99	153 ± 58	0,35

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

segmento ST. Una paciente 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 segmentos y dos en tres o más segmentos). En el 75 % de los casos estudiados, esto se asoció con una reducción de la FEVI postestrés mayor de un 5 %.

Las localizaciones de los defectos de perfusión fueron: siete anteroapical, dos septal-apical, dos anteroseptal, uno inferior y uno inferoseptal. Por otra parte, nueve pacientes mostraron defectos fijos (en segmentos anterior y anteroseptal), de los cuales, cinco casos estuvieron asociados con una reducción de la FEVI postestrés mayor de un 5 %. (Tabla 3).

Tabla 3. Detección de isquemia por perfusión miocárdica y disfunción ventricular izquierda postestrés en pacientes del grupo I

Perfusión *	Fracción de eyección ventricular izquierda postestrés *		
	Isquemia	No isquemia	Total
Isquemia	9	3	12
No isquemia	5	4	9
Total	14	7	21

p:0,338

* Número de pacientes

Los pacientes del grupo II no mostraron defectos de perfusión. La mitad de estos pacientes presentaron reducciones de la FEVI postestrés, 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 postestrés.

Perfusión: isquemia = defectos de perfusión reversibles; no isquemia= defectos fijos de perfusión.

Función ventricular izquierda postestrés: isquemia= reducción de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mayor de un 5 %; no

isquemia= ausencia de la reducción de la FEVI postestrés mayor del 5 %.

Función ventricular

La Δ LVEF (FEVI postestrés menos FEVI en reposo) fue de -5,2 % en el grupo I de pacientes versus -1,8 % en el grupo II ($p < 0.001$). Los pacientes con defectos reversibles de la perfusión en el grupo I mostraron hipoquinesia congruente con los defectos de perfusión (moderada en nueve casos y severa en tres) con una media de la Δ LVEF de -5,8 %. En los pacientes con defectos fijos la media de la Δ LVEF 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 postestrés fueron significativamente mayores en el grupo I ($p < 0.001$). (Tabla 4).

Tabla 4. Función ventricular y volúmenes

	Grupo I (N=21)	Grupo II (N=38)	P
FEVI en reposo (%)	66 ± 5	65 ± 7	0,25
FEVI post-estrés (%)	60 ± 8	64 ± 7	<0, 001
VDF en reposo (ml)	88 ± 31	72 ± 23	0,34
VDF en esfuerzo (ml)	94 ± 35	67 ± 20	<0, 001
VSF en reposo (ml)	31 ± 16	25 ± 12	0,51
VSF en esfuerzo (ml)	37 ± 25	26 ± 8	<0, 001

FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; VDF: volumen diastólico final; VSF: volumen sistólico final.

Función endotelial

Presentaron disfunción endotelial 12 pacientes en el grupo I (57 %) y solo 11 pacientes en el grupo II (representando solo el 29 %, $p = 0,06$). La respuesta vasodilatadora mediada por flujo de la arteria braquial después de 5 minutos de isquemia fue significativamente menor en el grupo I respecto al grupo II (3 vs 7 % respectivamente, $p < 0.001$). Sin embargo, la respuesta a la nitroglicerina no se diferenció entre los grupos (20 % en el grupo I vs 23 % en el grupo II; $p = 0,35$).

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

Estudio electrocardiográfico ambulatorio (Holter)

Los cambios en el segmento ST sugestivo 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 % pacientes en el grupo I y 17 % en el grupo II).

DISCUSIÓN

La CI es la primera causa de muerte, tanto en hombres como en mujeres, pero en estas últimas la incidencia aumenta sólo después de la menopausia (la

presentación en mujeres es 10 años más tarde que en hombres), probablemente debido al efecto cardioprotector de los estrógenos. Según nuestra experiencia una de cada nueve mujeres entre 45 y 64 años tienen alguna forma de enfermedad cardíaca o vascular y esta incidencia aumenta a una de cada tres luego de los 65 años. En la práctica clínica diaria, el diagnóstico de CI muchas veces resulta difícil en las mujeres, debido a la atipicidad del cuadro clínico, sobre todo en lo que a las características del dolor precordial se refiere, ya que otras enfermedades, como artritis u osteoporosis, pueden oscurecer el cuadro, además de que, comparado con los hombres, el dolor torácico en las mujeres más a menudo está asociado con dolor abdominal, disnea, náuseas y fatiga. Las mujeres experimentan dolor con más frecuencia en reposo, durante el sueño o con estrés mental, por lo que la presencia de vasoespasmo coronario tampoco es desdeñable.

La menor prevalencia de enfermedad coronaria epicárdica (ECE) y la mayor frecuencia de dolores torácicos de otras etiologías hacen que las mujeres que son remitidas a evaluación cardiológica no invasiva tengan una menor probabilidad pre-test. Por ello, la especificidad y el valor predictivo positivo de las pruebas diagnósticas será inferior que en los varones. Sin embargo, a pesar de que la prevalencia de ECE es inferior en las mujeres, una vez establecido este diagnóstico, la mujer presenta un peor pronóstico: mayor mortalidad y tasa de complicaciones luego de un procedimiento de revascularización así como el doble de mortalidad luego de un infarto agudo del miocardio, presumiblemente por la mayor edad. Por otra parte, en las mujeres es relativamente frecuente la presencia de una variante de angina microvascular conocida con el nombre de síndrome X: angina, arterias coronarias epicárdicas normales y ergometría positiva, que más modernamente se relaciona con el concepto de síndrome metabólico y que también puede representar un problema diagnóstico, ya que en muchas ocasiones puede requerir de un estudio gammagráfico para apoyar la presencia de isquemia, a pesar de la presencia de arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales. Además, tanto la disfunción endotelial como la inflamación juegan un rol importante en la patogenia de este síndrome.

La angina con arterias coronarias epicárdicas normales, a pesar de su buen pronóstico, tiene especial relevancia económica y social por la gravedad de la misma, la limitada respuesta al tratamiento farmacológico y su gran impacto en la función ventricular izquierda.⁽⁵⁾ Este estudio demostró una asociación entre disfunción endotelial, reducción de la fracción de eyección ventricular izquierda postestrés e isquemia inducida por estrés en 33 % de las pacientes posmenopáusicas con angiografía coronaria normal pero en quienes los síntomas de dolor precordial son un componente

importante de su estatus clínico.

La aterosclerosis coronaria es un proceso progresivo y generalizado que comienza a edades tempranas y que evoluciona de manera subclínica durante décadas, hasta que sobrepasa el umbral clínico, debutando en muchos casos con un evento cardiovascular agudo o con otras manifestaciones clínicas. Esta fase preclínica nos proporciona una ventana durante la cual tenemos una oportunidad para conseguir la detección presintomática del proceso y la identificación de individuos con alto riesgo a los cuales pudiéramos aplicarles las estrategias preventivas adecuadas. Lo cierto es que cada día el espectro clínico de la CI adquiere matices más diversos, sobre todo en el grupo de mujeres posmenopáusicas. Es por esto, que tomando en cuenta la experiencia de su centro, los autores piensan que la detección temprana de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) y el diagnóstico precoz de isquemia miocárdica en aquellas pacientes con riesgo cardiovascular global moderado o alto, es imperativo desde la etapa premenopáusica.

Las pacientes con angina microvascular tienen una alta prevalencia de FRCV, tales como el hábito de fumar, la dislipidemia, la obesidad y la deficiencia estrogénica que pudieran desencadenar la disfunción endotelial. En las pacientes analizadas en esta investigación, 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 se operan 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 Ca^{2+} que favorecen la avidéz celular por este catión, el estado de resistencia a la insulina y la dificultad en la excreción renal de Na^+ presentes en la posmenopausia, se traducen hemodinámicamente en un aumento del volumen plasmático, el gasto cardíaco y la resistencia vascular periférica.⁽⁶⁾

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 ($0,15 \mu\text{g}/\text{mL}$), 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.⁽⁶⁾ Se han demostrado otros efectos negativos sobre la morfología y hemodinamia cardiovascular inducidos por la nicotina como la de inhibir la síntesis vascular y miocárdica de prostaciclina (PGI_2) 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 posmenopáusica.

La obesidad estuvo también presente en ambos grupos. Las personas con exceso de peso presentan mayor predisposición a las enfermedades cardiovasculares, a la HTA y a la diabetes, entre otras muchas. La HTA del obeso ocurre con un aumento mantenido de la actividad nerviosa simpática y adopta en el transcurso del tiempo la forma secundaria a la rigidez de los vasos de mayor calibre con hipertensión sistólica aislada. La distribución de la grasa corporal está relacionada con el riesgo de enfermedad cardiovascular. Una distribución androide (más grasa en el tronco que en las piernas), se asocia en mayor grado a una incidencia de enfermedad cardiovascular que la distribución ginoide (más grasa en las piernas que en el tronco). Las mujeres posmenopáusicas muestran mayor distribución androide que las mujeres premenopáusicas y los estrógenos pueden tener un efecto en la distribución de la grasa corporal. El aumento de $1,25\text{Kg}/\text{m}^2$ en el índice de masa corporal o de $2,5 \text{ cm}$. en el índice de la cintura en la mujer, aumenta en 1mmHg la presión sistólica.

Después de la menopausia se produce un aumento de las concentraciones de colesterol y de triglicéridos en la mujer; generalmente el c-HDL se reduce en aproximadamente $10 \text{ mg}/\text{dl}$, y el c-LDL aumenta hasta superar el de los varones de la misma edad.⁽⁷⁾ 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 mujeres menopáusicas en unos niveles superiores de riesgo de padecer CI al compararlos con los varones de la misma edad.⁽⁸⁾ En las pacientes estudiadas se encontraron valores reducidos de c-HDL colesterol en ambos grupos, mientras que los triglicéridos estuvieron ligeramente elevados en el segundo grupo (II). La presencia de un mayor número de factores derivados de monocitos, macrófagos y adipositos en el plasma de la mujer posmenopáusica pudiera explicar estos hallazgos.

Como puede observarse la simbiosis FRCV y endotelio juega un papel determinante en la patogenia de la angina microvascular. Es por esto que las pacientes que sufren esta variante de CI suelen descompensarse fácilmente una vez expuestas a los mismos "estresares" del endotelio vascular, como puede ser el estrés psíquico, la falta de sueño, la HTA o la práctica del tabaquismo. De hecho el endotelio es el "órgano" más grande y pesado del cuerpo humano si lo comparamos con el resto de las vísceras. Si lo lográramos extender, mediría alrededor de 700 m^2 , el área aproximada que ocupa una cancha de baloncesto. Así que toda nuestra economía suele ser afectada por el proceso de disfunción endotelial. Cabría entonces en estudios posteriores preguntarse, por qué en el grupo de mujeres posmenopáusicas, el corazón resulta ser el primer órgano afectado frente a la disfunción endotelial.

Arroyo-Esplieguero y colaboradores⁽⁹⁾ 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 arterias 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 arterias coronarias epicárdicas normales se han demostrado anomalías transitorias de la perfusión miocárdica en la gammagrafía, así como evidencia metabólica de la presencia de isquemia miocárdica en respuesta a métodos apropiados de provocación.⁽¹⁰⁾ Lanza y Crea⁽¹¹⁾ demostraron que la mayoría de los pacientes con angina de pecho y arterias coronarias epicárdicas normales presentan un patrón de redistribución reversa del Tl^{201} , 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 en respuesta al ejercicio en la gammagrafía con Tl^{201} , así como con Tc^{99m} – sestamibi.^(12,13) Vermeltfoort y colaboradores,⁽¹⁴⁾ hallaron que el índice de perfusión miocárdica aumenta significativamente y de forma comparable, tanto en subendocardio como en subepicardio durante la infusión de dobutamina.

La disfunción ventricular postisquémica aguda, definida como una disfunción miocárdica contráctil persistente a pesar de la restauración del flujo después de un periodo 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. Esta disfunción miocárdica ha sido demostrada en una serie de situaciones clínicas, tales como: posangioplastia coronaria transluminal percutánea, angina inestable y angina variante, infarto agudo del miocardio con reperfusión temprana, cirugía cardíaca y trasplante cardíaco. 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.⁽¹⁵⁻¹⁷⁾

La FEVI postestrés medida mediante SPECT gatillado 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,⁽¹⁸⁾ fueron quienes reportaron

originalmente la presencia de disfunción regional y global del ventrículo izquierdo en pacientes con isquemia miocárdica reversible en la gammagrafía posestrés con SPECT gatillado. Esto incluía 36 % de pacientes con una disminución de la FEVI postestrés de más de un 5 %.

Según Borges Neto y colaboradores,⁽¹⁹⁾ la diferencia entre la FEVI de estrés y de reposo (Δ LVEF) para los pacientes no isquémicos es + 1 % (FEVI en estrés mayor que FEVI en reposo), mientras que la diferencia entre estos parámetros en pacientes con isquemia inducida por el estrés es – 4 % (FEVI en reposo mayor que FEVI en estrés). Wheat y colaboradores⁽²⁰⁾ encontraron que la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo >1.0 , una FEVI postestrés < 50 % y un volumen telesistólico entre 25 y 50 ml predicen la existencia de una Δ LVEF negativa.

Previo al advenimiento del SPECT sincronizado, en nuestro laboratorio de Medicina Nuclear se había realizado un reducido número de estudios que mostraban una disminución de la FEVI durante el ejercicio en aproximadamente un 30 % de los pacientes con angina microvascular. En la actualidad 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. Esta disfunción inducida por el estrés continúa por al menos 1 hora y la magnitud de la reducción de la FEVI está determinada por la severidad de la isquemia. En este estudio la Δ LVEF no fue significativa en el grupo I de pacientes y el VSF postestrés fue significativamente más elevado. La reducción de la FEVI pudiera deberse al aumento del VSF causado por la isquemia endocárdica.

La angina microvascular ha sido consistentemente encontrada en pacientes con angina de pecho y coronarias epicárdicas normales y se ha sugerido como una causa de anormalidades en el flujo sanguíneo miocárdico segmentario y de heterogeneidad en la perfusión miocárdica. Arrighi y colaboradores,⁽²¹⁾ usando tomografía de emisión de positrones, han mostrado 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 anormalidades transitorias en la perfusión miocárdica han sido demostradas en aproximadamente un 30 % de los pacientes con el síndrome de angina de pecho con arterias coronarias epicárdicas normales.⁽²²⁾ En nuestro grupo I de pacientes los defectos de perfusión aparecieron con el estrés físico en 12 casos, 75 % de ellos con una reducción de la FEVI postestrés mayor de un 5 %, asociado a la presencia de anormalidades 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 debida a estrés físico en la angina microvascular, 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 anteroseptal, áreas que más se asocian con la atenuación mamaria. Sin embargo, en cinco casos esto estuvo asociado con una reducción de la FEVI postestrés 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 tales como una percepción anormal del dolor y la deficiencia estrogénica en las mujeres postmenopáusicas tomando en consideración que los estrógenos modulan la función endotelial y la percepción del dolor.

La reducción de la FEVI postestrés 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 postestrés, aunque no tan severa como para causar una isquemia inducida por estrés funcionalmente significativa. La combinación de isquemia inducida por estrés, disfunción endotelial y atontamiento miocárdico regional, expresado por una reducción de la FEVI postestrés debería ser observada con detenimiento como un signo sugestivo de mal pronóstico en estas pacientes con angina de pecho y

coronarias epicárdicas normales.

En este 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, los que fueron silentes como suele observarse con frecuencia en la angina microvascular. Estos hallazgos están en consonancia con el trabajo de Alfonso Sestito y colaboradores⁽²³⁾ los cuales han demostrado a través de este monitoreo que los episodios isquémicos silentes suelen presentarse en las horas que siguen al 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 arterias coronarias epicárdicas normales presentan un control autonómico anormal del sistema cardiovascular, al parecer asociado a una depresión de la sensibilidad barorreceptora y a un incremento de la modulación simpática cardíaca. Una activación del sistema nervioso autonómico en estas pacientes puede desencadenar arritmias cardíacas malignas y eventos coronarios agudos.

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

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Panting J, Gatehouse P, Yang GZ, Grotuez 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.
2. 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. *Circulation.* 2004;109:2993-99.
3. Masci PG, Lacastra M, Lara JG, Kaski JC. Brachial artery flow-mediated dilation and myocardial perfusion in patients with cardiac syndrome X. *Am J Cardiol.* 2005;95:1478-80.
4. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation.* 2004;109(23 Suppl 1):27-32.
5. Kaski JC, Aldama G, Cosín-Sales J. Cardiac syndrome X: diagnosis, pathogenesis and management. *Am J Cardiovasc Drugs.* 2004;4:179-94.
6. Paynter N, Cook N, Everett B, Sesso H, Buring J, Ridker P. Abstract 5005: Development and Testing of a Risk Prediction Algorithm for Incident Hypertension in Women with Currently Normal Blood Pressure. *Circulation.* 2008;118:1129.
7. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome-a new worldwide definition. *Lancet.* 2005; 366(9491):1059-62.
8. Bush TL, Barret-Connor E, Cowan LD, Criqui MH, Wallace MB, 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;75:1102-9.
9. 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(22):2006-11.

10. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz N, Rogers WJ, Pepine CJ, 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(12):829-35.
11. Lanza GA, Crea F. Primary Coronary Microvascular Dysfunction. *Circulation.* 2010;121:2317-25.
12. 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.
13. Schindler TH, 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.
14. 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. *European Heart Journal.* 2007;28:1554-8.
15. Hale SL, Kloner RA. Acetaminophen and myocardial stunning after transient ischemia in rabbits hearts. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2005;10(2):121-9.
16. Rinaldi CA, Hall RJ. Myocardial stunning and hibernation in clinical practice. *Int J Clin Pract.* 2000; 54(10):659-64.
17. Ambrosio G, Tritto I. Clinical manifestation of myocardial stunning. *Coron Artery Dis.* 2001;12(5):357-61.
18. Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, et al. Postischemic 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.
19. 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.
20. Wheat JM, Currie GM. Rest vs. stress ejection fraction on gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Med Technol.* 2005;33:218-23.
21. 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;356:310-1.
22. Mendelsohn ME, Karas RH. The prospective effects of estrogens on the cardiovascular system. *N Engl J Med.* 1999;340:1801-11.
23. Di Monaco A, Bruno I, Sestito A, Lamendola P, Barone L, Bagnano A, et al. Cardiac adrenergic nerve function and microvascular dysfunction in patients with Cardiac Syndrome X. *Heart.* 2009;95(7):550-4.