

**TESIS DOCTORAL**

**PERFIL CLINICO Y SEGUIMIENTO  
A LARGO PLAZO DE LOS DISTINTOS  
SINDROMES ANGINOSOS SIN LESIONES  
CORONARIAS SIGNIFICATIVAS  
CON PRUEBA DE ESFUERZO POSITIVA  
Y NEGATIVA**

**Autor**

**Mario Antonio Missorici**

**Director**

**Dr. Jaume Figueras Ballot**

**Tutora**

**Dra. Pilar Tornos Más**

**Hospital General Vall d'Hebron  
Servicio de Cardiología**

**Universidad Autónoma de Barcelona  
Facultad de Medicina  
Departamento de Medicina**

**Noviembre de 2003**

# **1 - INTRODUCCIÓN.**

Es clásicamente aceptado que frente a todo paciente que presenta dolores de pecho reiterativos o un síndrome coronario agudo (SCA) la primera causa a descartar es la enfermedad coronaria por estenosis fija severa, habitualmente aterosclerótica, y la trombosis asociada. Sin embargo, aunque en la mayoría de los casos esto se cumple, existe una proporción nada despreciable de pacientes en la que estos fenómenos no están presentes, debiendo por lo tanto continuar el estudio sobre la etiología y fisiopatología de dichos dolores antes de poder llegar a un diagnóstico. Según los conocimientos actuales los pacientes con angina sin lesiones coronarias significativas y sin causa hematológica o sistémica que la justifique, pueden reunirse en tres grupos:

- 1- *Desequilibrio aporte/demanda de oxígeno miocárdico por aumento de la demanda*: suele ser el caso de las miocardiopatías hipertróficas idiopáticas o de hipertrofias secundarias a hipertensión arterial (HTA) o valvulopatías.
- 2- *Espasmo coronario transitorio*: es la angina vasoespástica también llamada angina variante de Prinzmetal (1) . En este síndrome se incluye a pacientes con o sin lesiones significativas. Más de la mitad de los pacientes con angina variante tienen estenosis fija significativa (2).
- 3- *Síndrome X*: Un síndrome complejo, cuya fisiopatología no ha sido bien esclarecida, caracterizado por alteraciones en el

electrocardiograma (ECG) de esfuerzo (3-5). Algunos autores (6;7) sugieren como causa un déficit en la circulación a nivel microvascular en miocardio. Sin embargo esta es una hipótesis no verificada con evidencia suficiente.

En el primer caso, el desequilibrio por aumento de la demanda está bien estudiado y sus mecanismos parecen estar bastante claros (8;9). Estos pacientes son sustancialmente distintos de los que integran los dos grupos siguientes. Es en estos últimos en quienes centraremos nuestro estudio.

Al considerar la angina en ausencia de lesiones coronarias significativas habitualmente se suele hacer referencia a la angina variante de Prinzmetal y al Síndrome X. No obstante habría un amplio grupo de estos pacientes que no entrarían en ninguna de estas dos categorías por no presentar vasoespasmo ni cambios electrocardiográficos durante el esfuerzo y en los que sus causas y fisiopatología son igualmente inciertas. En el presente trabajo analizaremos también estos pacientes.

En los pacientes con angina en ausencia de lesiones coronarias angiográficamente significativas es necesario descartar el probable origen no cardiológico de los episodios dolorosos, poniendo especial atención a los dolores originados en el esófago o en la pared torácica. A este respecto alteraciones esternales, costales, condro-esternales, esterno-claviculares pueden ser las causantes, pero con una buena semiología son fácilmente identificables. Conviene también mencionar el síndrome de

salida del tórax, consistente en el atrapamiento del plexo braquial o de la arteria subclavia a la salida del tórax, y que podría provocar un dolor referido a la pared torácica al igual que el dolor del dermatoma C8-T1(10;11) que puede evidenciarse con las maniobras de Adson y Eden (12)

Aunque diversos autores han descrito las características clínicas y realizado estudios diversos sobre fisiopatología y métodos diagnósticos en series de pacientes con estas afecciones, especialmente en Estados Unidos, Europa y Japón, y aun cuando se especula en la posibilidad de algunas diferencias raciales o geográficas en las manifestaciones de estos problemas (13), en España no existe una serie descrita lo suficientemente extensa para valorar las características clínicas y el pronóstico de estos pacientes. El propósito de este trabajo ha sido la valoración del perfil clínico, la respuesta ergométrica y la incidencia de complicaciones en el seguimiento a largo plazo de pacientes con angina que no presentan lesiones coronarias angiográficamente significativas, así como la identificación de posibles subgrupos.

## **2 - FUNDAMENTOS.**

## 2.1.- HISTORIA.

Ya desde principios del siglo pasado se encuentran algunas referencias sobre casos de dolores de pecho paradójicamente de predominio en reposo. Esto llevaba a plantearse dos consideraciones, una entendiéndolo como una angina de pecho diferente de la forma clásica y otra descartando la causa coronaria como origen del dolor, teniendo demasiada influencia en estas consideraciones la constatación de cambios electrocardiográficos en al menos uno de los episodios anginosos.

En 1959 Prinzmetal et al. (1) describen "una forma variante de Angina", postulando el espasmo coronario como causa de los episodios dolorosos y justificando así la aparición de los cambios eléctricos. Sin embargo estos autores abren a la vez otro gran capítulo que continúa aún hoy en estudio, la etiología y fisiopatología de los espasmos coronarios.

También con la llegada de la angiografía coronaria se observó que en algunos casos de angina mixta o predominantemente de esfuerzo no se aprecian lesiones coronarias significativas (al menos en las arterias epicárdicas) sin poder tampoco atribuir la responsabilidad a un espasmo coronario. La primera referencia sobre estos pacientes data de un estudio de Likoff presentado en 1966 en el "39<sup>th</sup> American Heart Association Meeting" y que abrió una controversia sobre si estos pacientes presentaban una afección orgánica o un trastorno psicossomático. Después de algunas publicaciones sobre estos casos (14) (3), en 1973

Kemp (4) propone para ellos la denominación de “síndrome X” en un artículo de editorial con referencia a un estudio de Arbogast y Bourassa (15) en el que comparaban pacientes con enfermedad de arterias coronarias (grupo CAD) con pacientes anginosos con arterias coronarias angiográficamente normales (grupo X). A pesar de los numerosos estudios acerca de los mecanismos que subyacen al síndrome X no se ha llegado hasta hoy a aportar demasiada evidencia sobre su fisiopatología, ya que al margen de los cambios electrocardiográficos no se han encontrado otros datos objetivos de isquemia (16) en la mayoría de estos pacientes.

Por otra parte, en la actualidad nos encontramos nuevamente ante la dificultad de atribuir o no una causa cardíaca al dolor que presentan otro grupo de pacientes, que atendiendo a los criterios diagnósticos mencionados, quedaría sin clasificar. Son aquellos pacientes con clínica anginosa típica, sin lesión coronaria significativa, en los que no se demuestra vasoespasmo, ni cambios electrocardiográficos de esfuerzo. No hemos encontrado estudios previos sobre este grupo de pacientes, aunque en algunos reportes son analizados junto a los síndrome X(17) (18;19) y en otros son agrupados como “dolores atípicos”(20-22) o usados como grupo control para comparación con el síndrome X.

## **2.2.- CONOCIMIENTOS ACTUALES.**

### **2.2.1.- Angina Variante**

#### **2.2.1.1- Definiciones**

Atendiendo a los conceptos de Prinzmetal (1;23) se la puede definir como un síndrome clínico y electrocardiográfico que se manifiesta por angina recurrente en reposo, predominantemente a horas tempranas en la mañana, con elevación transitoria del segmento ST durante el ataque anginoso y normalización electrocardiográfica posterior a éste sin evidencia de infarto agudo. Ya desde su primera comunicación Prinzmetal propone al vasoespasma coronario como responsable de estos episodios.

#### **Criterios para definir vasoespasma coronario puro.**

En una revisión clínica en 1984 Bott-Silverman y Heupler (24) exponen criterios diagnósticos de espasmo coronario puro. Este diagnóstico se realiza cuando un paciente (sin lesiones coronarias fijas o con lesiones <50%) presenta al menos uno de los siguientes criterios:

- 1- Angina variante de Prinzmetal, con cambios electrocardiográficos objetivados.
- 2- Test farmacológico de provocación (Ergobasina) con resultado electrocardiográficamente positivo.

- 3- Vasoespasmo espontáneo durante una angiografía coronaria o inducido por drogas. Tanto espontáneo como inducido debe presentar un estrechamiento de la luz arterial mayor a 75%.

Hoy se consideran vigentes estos criterios, aunque actualmente se utiliza también con frecuencia acetilcolina (25;26) en los test de provocación farmacológica o el test de hiperventilación (27;28) como provocación no farmacológica.

Gensini en 1975 describió 4 tipos de espasmos según la situación y causas desencadenantes (29):

- 1- *Iatrogénico inducido por catéter*: estimulación mecánica sobre la capa íntima arterial. Más frecuente en la arteria coronaria derecha (3%) y menos en el tronco común de las coronarias izquierdas (0,03%). Presenta las siguientes características: a- Localización en el segmento inicial de la arteria, o a pocos milímetros de la punta del catéter. b- No asocia dolor ni cambios en el segmento ST del ECG (no entorpece el flujo coronario). c- Tiende a ceder espontáneamente en 10 minutos.
- 2- *Sobreimpuesto a lesión coronaria*: el espasmo es un factor precipitante de algunos casos de angina inestable (30). En estos casos durante la coronariografía en la primera inyección puede aparecer una oclusión arterial total y después de nitroglicerina

(NTG) o dinitrato de isosorbide (DNI) queda parcialmente abierta, con un estrechamiento severo.

3- *Por retirada de nitratos*: descrita en trabajadores de una fábrica crónicamente expuestos a NTG (31).

4- *Espontáneo*: angina de Prinzmetal. Este término debería reservarse sólo para los casos de dolor en reposo acompañado de elevación del ST y cambios recíprocos en derivaciones opuestas. Ocurre frecuentemente a ritmo cíclico: a primera hora de la mañana, en reposo o al levantarse de la cama (32). Suele acompañarse de taquicardia, palpitaciones y a veces síncope. Durante el episodio pueden observarse también cambios hemodinámicos como depresión de la contractilidad ventricular (33), con caída del índice cardíaco y de la presión arterial sistémica (34).

#### **2.2.1.2 Epidemiología.**

La angina variante es una afección relativamente frecuente en unidades coronarias, pueden alcanzar un 12 % de los ingresos por síndrome coronario agudo (35). Según Bertrand et al. (2) de 1089 pacientes (180 [16,5%] con infarto de miocardio previo) a los que se les realizó coronariografía, 581 (53,3%) no presentaba lesiones significativas y en 134 casos (12,3%) se indujo espasmo coronario con test de provocación.

Aunque no hay estudios epidemiológicos multicéntricos, hay series descritas de angina vasoespástica en diferentes partes del mundo y en diferentes climas y razas. Podría quizás vez afectar con características distintas a diferentes razas según un meta-análisis realizado por Beltrame et al. (13) que compara estudios llevados a cabo sobre pacientes caucásicos y los realizados sobre población japonesa. Según este análisis podrían existir diferencias en la vasoreactividad entre las razas. Los japoneses, aparentemente, tendrían espasmos más difusos y multivasos que los caucásicos. Existiría un tono basal aumentado en japoneses que según Beltrame podría tener relación con las controvertidas diferencias en la producción de óxido nítrico endotelial y en la actividad del sistema nervioso autónomo entre las muestras de ambas poblaciones. Después de un infarto reciente, la incidencia de espasmo inducido es también mayor en japoneses que la que se refleja en estudios sobre individuos caucásicos, aunque este aumento de incidencia se debe fundamentalmente a la mayor inducción de espasmos sobre arterias no relacionadas con el infarto (13).

La angina variante afecta más a varones que a mujeres. No existirían diferencias en la distribución por sexo de los casos de angina variante entre pacientes con y sin lesiones arterioscleróticas significativas (36).

Según Sato et al. de los factores de riesgo cardiovasculares clásicos es el tabaquismo el que más se relacionaría con la angina vasoespástica, encontrándose una asociación aún mayor que con la

angina por lesión arteriosclerótica significativa. La hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad tendrían una menor prevalencia que en los pacientes con estenosis coronaria significativa (37).

**Angina variante y vasoespasmo. Consideraciones generales:** La angina variante de Prinzmetal puede deberse a espasmo sobre una placa arterioesclerótica coronaria (1;23) pero un 46% de estos pacientes no tiene lesión coronaria significativa (2). Los pacientes con angina variante sin lesiones o con lesiones angiográficamente no significativas tendrían una historia más larga de episodios anginosos en reposo que los que tienen espasmos sobreimpuesto a estenosis significativas (36;38). Un 84% de los pacientes vasoespásticos con lesión angiográfica severa presentan test de esfuerzo electrocardiográficamente positivo mientras esto solo ocurre en 26% de los pacientes con espasmos coronarios sin lesión significativa (36) Otros estudios obtienen entre un 30 y un 45% de test de esfuerzo positivos en estos pacientes(39;40)

Los episodios isquémicos asintomáticos con elevación del segmento ST en pacientes con angina variante serían más frecuentes que los episodios anginosos (33). Según Araki un 79% de los episodios con elevación del ST de al menos 1 mm serían asintomáticos (41).

Según Bertrand et al. la localización más frecuente del espasmo inducido por metergina sería en la arteria coronaria derecha (51%), le seguiría en frecuencia la descendente anterior (43%) y finalmente la

circunfleja (11%). En 5% de los casos afectaría a dos de ellas y en 1% a los tres vasos simultáneamente (2).

### 2.2.1.3 Fisopatología.

No está totalmente aclarado el mecanismo por el cual se produce el espasmo coronario aunque los múltiples estudios al respecto apuntan a que existirían una multiplicidad de factores que podrían actuar como predisponentes o determinantes. La disfunción endotelial y/o la hiperactividad de la musculatura lisa de la capa media arterial, son los mecanismos mejor estudiados. En el primer caso existe un déficit de la producción de óxido nítrico (ON) secundario a una injuria y lesión endotelial. El ON es el encargado de actuar localmente produciendo relajación de las fibras musculares lisas. Este mecanismo justificaría la mayor incidencia de espasmos sobre las placas arterioscleróticas cualquiera sea su grado de estenosis e incluso en estadios no objetivables angiográficamente (42). El mecanismo de la hiperactividad de las fibras lisas podría atribuirse a una multitud de factores entre los cuales encontramos una alteración de la regulación del sistema nervioso autónomo con hiperactividad simpática probablemente sobre los receptores vasoconstrictores alfa (43), o como veremos más adelante a incrementos de otros factores que estimulan la contracción de la musculatura lisa arterial, o disminución de factores relajantes.

**Rol del endotelio y el óxido nítrico (ON):** En pacientes con Angina Vasoespática el espasmo puede ser inducido por diversas sustancias, acetilcolina, serotonina, ergonovina o histamina (25;26;44;45). Todas ellas

causan vasodilatación cuando el endotelio está intacto por liberación de ON, sin embargo cuando está dañado podrían provocar espasmo actuando directamente sobre las fibras musculares lisas (46-48). El ON se produce en la célula endotelial a partir de la L-arginina o de nitratos orgánicos a través de la ON sintetasa (47;49-53). En la angina vasoespástica parece existir un déficit de liberación de ON que además de los ataques anginosos por espasmo agudo, condicionaría un aumento del tono basal en las arterias coronarias (46;54;55). En pacientes con angina variante, existe una hipersensibilidad a nitroglicerina y nitratos (56) que actúan a través de su transformación en ON (53), lo que explica la disminución del tono basal o la rápida reversibilidad de las crisis con nitroglicerina y sus derivados. La administración de N<sup>G</sup>-monometil-L-arginina (inhibidor de la síntesis de ON a partir de L-arginina) a controles sanos, produce una disminución del diámetro coronario sin embargo este efecto no se manifiesta en pacientes vasoespásticos (56) que tendrían previamente alterada esta vía de producción de ON.

Se ha descrito una asociación entre el hábito tabáquico y el déficit de vasodilatación dependiente de endotelio en presencia o ausencia de lesión arteriosclerótica (57). En individuos fumadores ha sido observada una asociación entre la disfunción endotelial y una interacción monocito-endotelial. Los monocitos de estos pacientes inducirían un déficit en la liberación de óxido nítrico y endotelina 1 in vitro en cultivos de células endoteliales. Esta acción de los monocitos sería atenuada por la taurina, un aminoácido semiesencial (58). La acción de los monocitos podría

explicar la asociación entre el tabaquismo y el vasoespasmo por disfunción endotelial. Un déficit de vasodilatación dependiente de endotelio también ha sido observado en personas jóvenes pasivamente expuestas al humo del tabaco (59).

La producción deficiente de ON no sería sólo un proceso local de las arterias coronarias ligado a una injuria directa sobre endotelio, sino que podría ser un proceso generalizado que en el resto del organismo no produciría manifestaciones tan cruciales y agudas pero condicionaría crónicamente un menor diámetro arterial que se expresaría por ejemplo por hipertensión arterial esencial (60-63). En este sentido, Perticone et al. estudiaron 225 pacientes hipertensos nunca tratados, a los que se inyectó en antebrazo acetilcolina intraarterial primero y nitroprusiato de sodio después para estudiar la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio respectivamente, y valoraron la variación de flujo en respuesta a cada fármaco. Observaron que el grupo con menor respuesta vasodilatadora dependiente de endotelio, en un seguimiento medio de 35 meses, presentó una mayor incidencia de eventos adversos serios (accidente cerebrovascular, accidente isquémico transitorio, infarto agudo de miocardio, angina inestable, revascularización, estenosis aorto-iliacas) que los grupos con mayor vasodilatación dependiente de endotelio. Sin embargo, el grupo con menor vasodilatación independiente de endotelio no presentó diferencias significativas respecto al resto de los pacientes (64).

**Ritmo circadiano:** existen evidencias que sugieren la posibilidad de que la participación de sustancias endógenas jueguen un papel importante en la predisposición o desencadenamiento del espasmo coronario. Una mayor predisposición a determinadas horas fue observada desde las primeras descripciones de Prinzmetal (1) (23). Mac Alpin en 1973 (32) hace una descripción de una reducida serie de 20 pacientes consecutivos con angina variante. A pesar de la pequeñez de la muestra da una evidencia clara, 16/20 pacientes presentan sus ataques mientras duermen entre la medianoche y la 7:00 de la mañana, y 8 de esos 16 pacientes también presentan episodios similares entre el despertar y levantarse. Aunque en esta serie el 60% de los pacientes tenía lesiones coronarias significativas, el vasoespasmo fue en todos ellos el desencadenante de las crisis. Recientes estudios controlados con monitorización electrocardiográfica de 24 horas confirman la distribución predominante de los episodios isquémicos entre la medianoche y las 8 horas AM (41;65). Según Gensini (29;66) durante el sueño en horas tempranas de la mañana, en el momento que la demanda miocárdica de oxígeno es más baja el diámetro de las arterias coronarias es más angosto. La existencia de ritmos circadianos en la presentación de las crisis refuerza la idea de la participación de factores endógenos, que como vimos son más manifiestos en reposo cuando la demanda miocárdica de oxígeno es mínima (67), pero que también jugarían un papel importante en esfuerzo, como lo sugieren estudios que demuestran que en pacientes con angina variante es mucho más fácil inducir el espasmo por ejercicio a horas

tempranas en la mañana que durante la tarde (68;69), lo que da más argumentos para insistir en la responsabilidad de un ritmo circadiano de alguna sustancia. Esta sustancia podría corresponder a la actividad del sistema nervioso autónomo que, como veremos a continuación, podría jugar un papel durante el reposo (43) particularmente nocturno (70). También se ha involucrado a una fluctuación de la actividad endotelial como responsable del ritmo cíclico, al haberse observado un déficit de la vasodilatación flujo dependiente mediada por endotelio sobre todo en horas tempranas de la mañana (65).

**Rol del sistema nervioso autónomo (SNA):** existen evidencias sobre la participación de ciertos factores que actuando sobre la regulación autonómica tendrían un efecto vasoconstrictor o dilatador. Ya Prinzmetal había reportado el efecto vasodilatador de la estimulación beta-adrenérgica (1). Posteriormente Yasue evidencia la participación tanto de los efectos simpáticos como parasimpáticos sobre la motilidad coronaria (43). En la tabla 1 Se resumen estos efectos.

Es conocido que las arterias coronarias están inervadas tanto por el sistema simpático como por el parasimpático, y también se sabe que las grandes arterias epicárdicas tienen predominio de receptores alfa-adrenérgicos (71). Se ha demostrado que un aumento del tono simpático sería el responsable del vasoespasmo coronario en algunos pacientes (43) (72) (70).

<b>Droga</b>	<b>Mecanismo</b>	<b>Acción</b>
<b>Atropina</b>	Bloqueo colinérgico.	Vasodilatación
<b>Fenoxibenzamina</b>	Bloqueo Alfa-Adrenérgico.	
<b>Nylidina (1)</b>	Estimulación Beta-Adrenérgica.	
<b>Metacolina</b>	Parasimpaticomimético.	Vasoconstricción
<b>Adrenalina</b>	Estimulación Alfa-Adrenérgica.	
<b>Propranolol</b>	Bloqueo Beta-Adrenérgico.	

**Tabla 1:** Efectos en las arterias coronarias de drogas que actúan sobre el sistema nervioso autónomo (43).

Yoshikawa y col. (73) comunican el caso de un paciente que presentaba angina, elevación del segmento ST en derivaciones inferiores y parestesias dactilares al levantar los brazos. La angina y los cambios en el ECG eran idénticos a los inducidos por ergobasina. Se descartaron semiológicamente un síndrome de salida de tórax y otras causas de compresiones vasculares o nerviosas, que a pesar de que hubiesen existido no justificarían los cambios electrocardiográficos. Se planteó la hipótesis de una excitación de la cadena simpática cervical con la maniobra de elevación de miembros superiores como responsable del vasoespasmo. Se bloqueó farmacológicamente el ganglio estrellado y de esta manera desaparecieron las manifestaciones cardiológicas al levantar los brazos aunque persistían las parestesias distales en los dedos. A pesar de tratarse solo de un caso clínico, este estudio grafica clínicamente la teoría del espasmo por hiperactividad simpática.

Pero si el espasmo se produjese por hiperactividad simpática, es difícil entender por qué los pacientes con angina variante tienen crisis predominantemente en reposo cuando hay incremento de la actividad parasimpática (74) (75) y sería por lo tanto esperable una vasodilatación coronaria.

Lanza y col. atribuyen el espasmo a un desequilibrio autonómico con predominio simpático por depleción de la actividad parasimpática. Asumiendo que los índices de variabilidad de frecuencia cardiaca reflejan las variaciones autonómicas (76;77;78) realizaron monitorización holter a pacientes con angina variante evidenciando índices específicos de decrecimiento de actividad vagal durante los 2 minutos precedentes a la elevación del segmento ST (72).

Yasue demuestra la inducción de crisis con administración de metacolina (droga parasimpaticomimética) y su supresión con atropina (droga parasimpaticolítica) (43), demostrando por tanto la posible participación de un incremento del tono vagal en el inicio de los ataques. No obstante plantea la hipótesis de que esta actividad por incremento de acetilcolina pueda desencadenar una mayor liberación de noradrenalina en las terminaciones de las fibras postganglionares (79; 80; 81) que tendría mayor traducción funcional dado el predominio de receptores alfa-adrenérgicos (71;82) generando entonces vasoconstricción. En definitiva, con relación al sistema nervioso autónomo, cualquiera sea la causa del desequilibrio entre simpático y parasimpático aparentemente existiría un aumento absoluto o relativo del primero en el momento de la crisis.

**Estrógenos:** la angina variante sin lesiones coronarias significativa al igual que la enfermedad aterosclerótica coronaria es más frecuente en varones que en mujeres (36). Se ha documentado también que la enfermedad coronaria es infrecuente en mujeres premenopáusicas y tiene un aumento en la postmenopausia natural o quirúrgica (83) y en efecto también se ha observado que las mujeres con angina variante suelen ser postmenopáusicas. Con relación a este tema se ha descrito un efecto protector de los estrógenos que mejorarían el perfil lipídico y estimularían la producción y liberación de NO derivado del endotelio y de prostaciclina, disminuyendo también la actividad de la endotelina 1 (84-86), con ello los estrógenos ejercerían no sólo un rol protector frente al desarrollo de enfermedad coronaria aterosclerótica sino también frente al vasoespasmó en estas arterias. Según Kawano et al. la administración de estradiol podría suprimir los ataques inducidos por hiperventilación en mujeres postmenopáusicas con angina vasoespástica (28). No obstante en la postmenopausia los efectos de la terapia hormonal sustitutiva actualmente son discutidos. El estudio "Heart and estrogen/progestin replacement study" (HERS), prospectivo, randomizado, doble ciego, doble enmascaramiento, sobre 2763 mujeres postmenopáusicas con enfermedad coronaria mostró que la administración de estrógenos equinos en combinación con medroxiprogesterona no muestra beneficios en la incidencia de complicaciones de la enfermedad coronaria ni en la mortalidad en cuatro años de seguimiento. Por el contrario incrementaría la incidencia de fenómenos tromboembólicos y de patologías biliares(87).

**Efectos de los antioxidantes sobre la función endotelial:** en pacientes con angina variante se ha observado una asociación entre la disfunción endotelial y un incremento del estrés oxidativo. Ha sido estudiado también el rol protector sobre el vasoespasmo que ejercerían sustancias antioxidantes como la vitamina C (88;89), aunque estos datos son indirectos al estudiar efectos sobre el flujo arterial periférico en pacientes con angina vasoespástica o hipertensión arterial. Hamabe et al. observaron que estos pacientes presentan basalmente un flujo menor que los controles sanos, aumentando significativamente el flujo (dependiente de endotelio) en los pacientes vasoespásticos después de la administración intravenosa de vitamina C, sin mostrar cambios significativos los pacientes que recibieron placebo. Sin embargo realizando nuevamente la prueba pero administrando nitroglicerina (para valorar flujo independiente de endotelio) no se observaron diferencias significativas en los aumentos de flujo entre el grupo que primeramente habían recibido vitamina C y el grupo placebo. Demostrando así una reversibilidad de la disfunción endotelial al disminuir el estrés oxidativo con vitamina C (88). Sería de esperar que otros antioxidantes cumplieren un efecto parecido, dado que el mecanismo sería una disminución de la oxidación de radicales libres que permitiría una mayor utilización del O<sub>2</sub> en la formación de óxido nítrico endotelial. También se ha observado que la combinación de vitaminas C y E disminuyen la progresión de la arterioesclerosis (90). Un estudio reciente sugeriría un mayor poder

vasodilatador de la vitamina C en arteria radial a las dos horas de la administración oral que del diltiazem, (51).

**Efectos del magnesio:** Se ha observado cierta asociación entre el déficit plasmático de magnesio y los espasmos coronarios (91;92). Teragawa et al. han descrito un efecto protector del magnesio, que se manifestaría aumentando el diámetro arterial basal tanto en segmentos espásticos como no espásticos, y suprimiendo la respuesta vasoconstrictora a acetilcolina en pacientes con angina variante (93). Las primeras hipótesis sobre el mecanismo de acción apuntaban a un efecto a nivel de la actividad endotelial. Sin embargo, estudios recientes demuestran que el efecto dilatador del magnesio sería independiente de la liberación de ON endotelial (94) por lo que actualmente se sospecha una acción directa sobre las fibras musculares lisas. No obstante, no se han realizado suficientes estudios de investigación básica que orienten sobre el mecanismo de acción del magnesio aunque clínicamente su acción es evidente. También se ha demostrado que el magnesio provocaría dilatación tanto en arterias epicárdicas como en arteriolas y con efecto dosis dependiente (94). Teragawa et al.(93) proponen la infusión intravenosa de magnesio como posible complemento terapéutico ante las crisis y sugieren que suplementos orales a largo término podrían prevenir o disminuir los ataques, sin embargo estas dos propuestas que a la vista de los resultados parecen coherentes, requerirían estudios prospectivos controlados para valoración de eficacia y seguridad.

**Resistencia insulínica:** también ha sido descrita una asociación entre vasoespasmos coronarios y estados de hiperinsulinismos secundarios a resistencia insulínica (95-96). Asimismo se ha observado una correlación entre los niveles de endotelina 1 y los de hemoglobina glicosilada en estos pacientes (97). Aunque persisten dudas sobre los mecanismos que justifiquen esta asociación, existen evidencias a favor de que podría deberse a causas genéticas. Estudios moleculares de ácido desoxirribonucleico (ADN) han mostrado la asociación entre una mutación del gen que codifica la síntesis de la óxido nítrico sintetasa con el vasoespasmo por disfunción endotelial (98;99). Recientemente se ha demostrado una asociación entre un polimorfismo de la óxido nítrico sintetasa y la diabetes mellitus tipo II con insulinoresistencia (100).

**Vasodilatación dependiente de flujo:** otro elemento a considerar en los pacientes anginosos sin lesiones coronarias significativas es la autoregulación hemodinámica del flujo de perfusión miocárdica, tomando aquí particular interés la vasodilatación flujo-dependiente que jugaría un importante rol en la regulación del tono arterial (101;102). Existen evidencias de que en pacientes con angina variante existiría un déficit de dilatación dependiente de flujo, (103) y éste sería secundario a disfunción endotelial (104;105).

#### **2.2.1.4. Clínica**

La forma de presentación clínica fue descrita por Prinzmetal en 1959, como un síndrome clínico y electrocardiográfico manifiesto por angina recurrente predominantemente de reposo con elevación transitoria del segmento ST durante el ataque anginoso y normalización electrocardiográfica posterior a éste sin evidencia de infarto agudo (1) . Las crisis suelen ocurrir durante el reposo nocturno, entre el despertar y el levantarse en la mañana (32), o incluso inmediatamente después de levantarse, también suelen ocurrir crisis vespertinas al finalizar el día luego de algunos minutos de reposo absoluto. Ceden espontáneamente o tienen rápida reversibilidad con nitratos (56), aunque a veces pueden provocar un IAM (106-107). Cuando esto sucede, frecuentemente se trata de infartos pequeños sin ondas Q (33;107). También en casos de oclusiones prolongadas pueden producir arritmias graves como taquicardia ventricular sostenida (39;108) o fibrilación ventricular (109), asimismo pueden producir todo tipo de bloqueos de conducción de manera transitoria y aunque esta situación es infrecuente, los mareos y/o síncope a veces pueden constituir la única manifestación clínica, (39;110). Los síncope cuando se presentan deben hacer sospechar una taquicardia ventricular sostenida o un bloqueo auriculo-ventricular completo debido generalmente a espasmo severo con oclusión en tercio proximal de la arteria coronaria derecha. Las arritmias ventriculares ocurren aproximadamente en el 5 al 15% de los pacientes con angina

variante, a veces también constituye una forma de presentación (108) y en la evolución asocian un incremento de riesgo de muerte súbita (30) (109;35;111).

*Métodos diagnósticos:* además de los criterios diagnósticos clínicos y electrocardiográficos descritos por Prinzmetal, es de gran valor la utilización de test inductores de vasoespasmo, en este apartado encontramos el uso fundamentalmente de tres pruebas, dos farmacológicas, como las de ergobasina y acetilcolina y una fisiológica, la hiperventilación. También se ha mencionado el ejercicio físico como inductor de vasoespasmo (68). Sin embargo, no está claro que el ejercicio por si mismo lo produzca sin el efecto de la hiperventilación acompañante, la evidencia apunta a que sería la hiperventilación provocada por el ejercicio la responsable considerando que el ejercicio acelerado acompañado de una mayor hiperventilación presenta mayor capacidad de inducción de espasmo en pacientes con angina variante, llegando a un grado comparable con el test de acetilcolina (120) Aunque debemos considerar que en el estudio que nos brinda esta información se incluyen 24/74 pacientes con estenosis orgánica (no especifica el grado). Además a pesar de considerar como patrón de valoración la prueba con acetilcolina, incluye algunos pacientes con espasmos sólo inducibles por ergobasina.

Los test farmacológicos se pueden realizar cualitativamente con valoración clínica y electrocardiográfica o cuantitativamente con valoración angiográfica, otorgando una sensibilidad mayor y brindando

información del grado de estrechamiento provocado. El test con control angiográfico permitiendo además saber si el espasmo es difuso o localizado, siendo la localización de particular interés ya que permite una mejor interpretación con relación a las implicaciones hemodinámicas y clínicas que pudiese tener. El requisito para considerar una prueba cualitativa como positiva es observar una elevación del segmento ST en el ECG, esto traduciría una oclusión total o subtotal, otras alteraciones electrocardiográficas como negativización o positivización de ondas T o un descenso del segmento ST se deberían a una disminución del diámetro arterial de menor cuantía. Sin embargo, en algunos casos que presentan cierto grado de estrechamiento transitorio visible angiográficamente no se observan cambios electrocardiográficos. No obstante no está descrita todavía la sensibilidad del ECG en los test de inducción, asumiendo como patrón oro el control angiográfico de la prueba. Tampoco esta descrita la correlación entre grado de estenosis producida por el vasoespasmo y los cambios electrocardiográficos.

#### **2.2.1.5. Pronóstico e historia natural.**

El pronóstico ha mejorado considerablemente a partir de la inclusión del los antagonistas de los canales de calcio en el tratamiento(35;39), sin embargo desde entonces hasta hoy a pesar de las profundas

investigaciones se ha avanzado poco, en correspondencia con la falta de certeza sobre los mecanismos íntimos que generan el espasmo.

Algunos pacientes con angina variante en ausencia de lesiones coronarias significativas pueden continuar con la clínica de por vida y en algunos casos con mayor severidad. Pero esto más allá de no constituir la regla constituiría precisamente la excepción, ya que en la gran mayoría de los casos después del periodo inicial y del diagnóstico, sobrevendría una fase con gran predisposición a las crisis (actualmente atenuada por el tratamiento) mermando luego progresivamente la frecuencia de los episodios. Finalmente, por razones que no se conocen, la afección se autolimitaría en meses o pocos años(112). No presentarían ataques, a pesar de la retirada total del tratamiento, un 45% de los pacientes (38). Sin embargo estas remisiones no serían definitivas. Según Bott-Silverman y Heupler un 39% de los pacientes presentarían remisiones espontáneas, definidas como ausencia de crisis sin tratamiento médico por un periodo superior a un mes. En ese estudio un 15% de los pacientes presentaron remisiones inferiores y un 24% superiores a 6 meses. Solo 15% de los casos presentó remisiones indefinidas (a dos años de seguimiento)(39).

Las remisiones espontáneas serían más frecuentes en pacientes en los cuales el vasoespasmo es sólo demostrable por test de provocación (38). La causa de estas remisiones continúan siendo una incógnita y el aclararla podría ponernos sobre pistas útiles para un tratamiento más efectivo.

En pacientes con espasmo sobreimpuesto a lesiones ateroscleróticas se ha descrito que podría acelerar la progresión de las lesiones (113) o generarlas en pacientes con arterias coronarias sin lesiones (114) aunque sobre esto último se puede interpretar que el espasmo más que generar una lesión podría ser una manifestación de una lesión que todavía no puede objetivarse angiográficamente. No obstante Kaski et al.(115) observaron en una cohorte de 10 pacientes con angina variante que la progresión de la estenosis fija en los sitios espásticos es rara, sólo 1/10 pacientes, encontrando dos casos de progresión en sitios no espásticos. Según Osaki et al. los pacientes que después del diagnóstico y de iniciado el tratamiento continúan con síntomas presentan después una progresión de la estenosis fija, por el contrario los pacientes que no presentan más crisis experimentarían una regresión de la estenosis (116). Pero este estudio presenta como limitación la valoración de la estenosis solo por el diámetro de la luz arterial, pudiendo interpretarse erróneamente como regresión la disminución del tono arterial sin variación de la placa ateromatosa. Queda planteada entonces la duda sobre cual de estos elementos tendría mayor importancia en la supuesta regresión. Por otro lado cabe pensar si sería válido atribuir al vasoespasmo alguna responsabilidad sobre la progresión de las lesiones coronarias aun cuando se demuestre la asociación dado que ambos podrían tener los mismos factores de riesgo según lo insinúan algunos estudios (37) (42)(117)(118) (119). Por lo tanto antes de formular conclusiones sobre este tema es necesario realizar análisis evitando que

los factores de riesgo cardiovasculares clásicos generen un sesgo actuando como factor de confusión.

En pacientes que sufren un infarto en la zona dependiente de la arteria espasmódica es posible observar una remisión de la clínica anginosa (23), aunque esto sólo sería esperable en pacientes con espasmos localizados y en un solo vaso. El espasmo podría jugar un rol patogénico importante(33;107) en el desencadenamiento de infartos en pacientes con angina variante.

El pronóstico a largo plazo de pacientes con angina variante es relativamente bueno y los antagonistas cálcicos lo mejoran. Presentan una supervivencia alta a 5 años (97%) y a 10 años (93%) y también una supervivencia sin infarto elevada (83 y 81% respectivamente) (35). La incidencia de infartos de miocardios en pacientes tratados con antagonistas cálcicos varía entre 10 y 20 % en 10 años (39;40) (35).

Las únicas drogas que han demostrado eficacia contra en el vasoespasmo son los nitratos (56) para tratar las crisis y los antagonistas de los canales de calcio en la prevención (111)(121-123). Tanto el verapamilo, el diltiazem como las dihidropiridinas, han demostrado eficacia en la prevención de las crisis. Sin embargo para un paciente determinado un calcioantagonista podría ser superior a los otros(121).

## 2.2.2 - Síndrome X

### 2.2.2.1- Definición.

Atendiendo a lo que Kemp denominó en 1973 (4) como síndrome X deberíamos decir que se trata de un síndrome anginoso en pacientes que no presentan lesiones coronarias angiográficamente significativas. Pero debemos considerar también que al grupo que nos referimos generalmente al usar este término está constituido por pacientes en los que habitualmente se ha descartado la presencia de vasoespasma coronario y además se ha verificado la existencia de cambios electrocardiográficos sugestivos de isquemia durante el esfuerzo (126). No obstante, los criterios de selección usados en los distintos estudios sobre estos pacientes son muy dispares(7;18;127-129), lo que hace difícil comparar los resultados entre ellos. En los textos tradicionales de cardiología tampoco se expresa una definición clara de este síndrome(130;131).

En definitiva, para el presente trabajo hemos adoptado la siguiente definición: ***“Síndrome caracterizado por angina y descenso del segmento ST durante el esfuerzo, en ausencia de lesiones coronarias angiográficamente significativas, vasoespasma, valvulopatía o miocardiopatías.”***

### 2.2.2.2.- Epidemiología.

Una amplia proporción de pacientes a los que se solicita coronariografía para descartar estenosis, presentan coronarias sin lesiones significativas (132-134). ver tabla 2.

Autor	(n) coronariografías	%Normales	%L.N.S.	Mujeres
Proudfit (132)	1000	27,4	14,4(*)	37
Chaitman (133)	5347	34,3	15,7(**)	51,4
Papanicolau (134)	7317	20,4	6,6%(***)	55

**Tabla 2: Principales series sobre proporción de resultados en las coronariografías:** L.N.S.: Lesión no significativa; Mujeres: % de mujeres entre los pacientes con coronarias normales o sin lesiones significativas. (\*)<50%; (\*\*)<70%; (\*\*\*)<75%;

Un 20-30% de los casos de anginas con prueba de esfuerzo positiva tienen coronarias angiográficamente normales o sin lesiones significativas (135).

Aproximadamente un 80% de los pacientes con síndrome X son mujeres (136) sobre todo perimenopáusicas y postmenopáusicas (137). Aunque en general es aceptado el concepto de un amplio predominio femenino entre los casos con síndromes X, la distribución por sexo varía mucho en las diferentes series. En la tabla 3 se puede observar el comportamiento de esta variable en diferentes series de casos con reclutamiento consecutivo. Observando estos datos no parece que el predominio femenino fuese tan marcado como a priori se menciona. Sin embargo, podemos decir que en un paciente anginoso que se somete a una angiografía coronaria, la probabilidad de encontrar una ausencia de

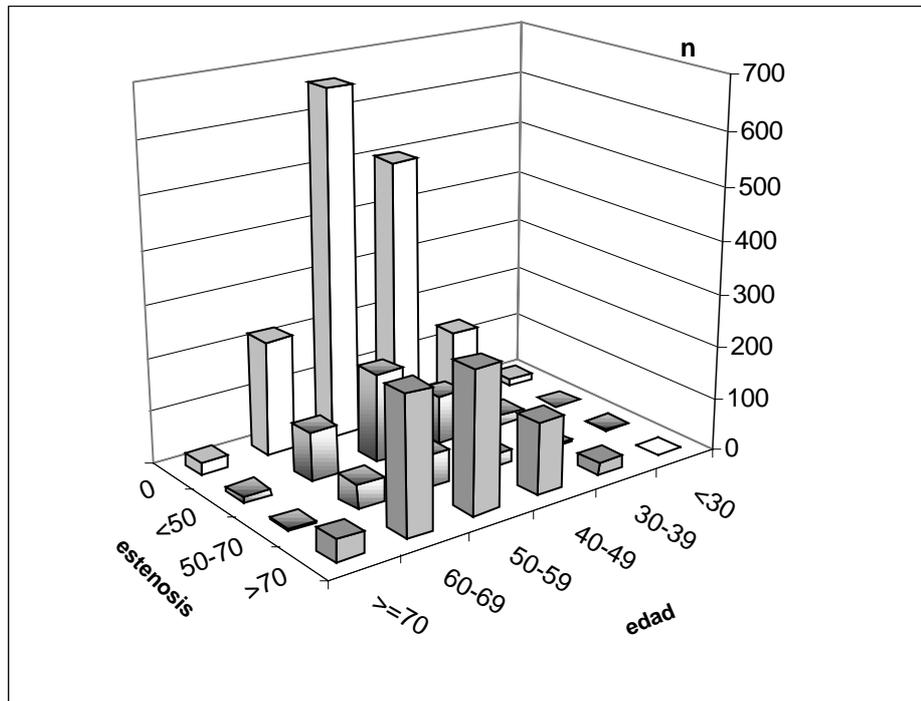
estenosis severa es significativamente superior si es de sexo femenino. Este concepto tiene justificación en el estudio CASS (Coronary Artery Surgery Study) (133) sobre 8157 pacientes estudiados con coronariografías no se observa predominio de ningún sexo en la distribución de los casos sin lesiones coronarias significativas, 1979 varones vs. 2180 mujeres. Sin embargo estos casos representan el 74% de las mujeres y un 37% de los varones estudiados.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>N</b>	<b>%Mujeres</b>
Kemp(5)	1973	200	49,5
Chaitman(133) (*)	1981	4159	51,2
Isner (138)	1981	121	59,5
Papanicolaou (134) (**)	1986	1977	55
Cannon R. (6)	1988	115	56,5
Opherk (22)	1989	40	25
Kaski JC.(136)	1995	99	21,2
Atienza F. (139)	1999	66	83,3
Lanza GA.(140)	2001	31	54,8

**Tabla 3: Distribución por sexo.** Series con reclutamiento consecutivo de pacientes. (\*) incluye todos los casos sin estenosis significativa en pacientes anginosos sin infarto previo. (\*\*) No selecciona los pacientes según prueba de esfuerzo.

En uno de los análisis del estudio CASS, Chaitman et al. exponen una de las series más detalladas sobre los hallazgos coronariográficos en mujeres con angina estable sin infarto previo (Gráfica 1). En mujeres entre 40 y 60 años se observar una elevada proporción de casos sin lesiones o con lesiones no significativas, hecho también observable en menores de 40 años aunque los casos con indicación clínica de coronariografía en

este rango etario son infrecuentes. En mayores de 60 años por el contrario se observa un aumento de prevalencia de estenosis coronaria severa.



**Gráfica 1:** Hallazgos coronariográficos en mujeres con angina estable sin infarto previo. Estudio CASS (133).

### 2.2.2.3.- Fisiopatología.

Se han cursado varias hipótesis sobre la fisiopatología de este síndrome. Ya en una de las primeras series reportadas sobre estos pacientes Likoff et al. sugieren como posibles causas alteraciones de la microcirculación o de los cardiomiocitos (14). También se pensó en una afinidad anormal del O<sub>2</sub> por la hemoglobina, o en un espasmo coronario o enfermedad oclusiva en pequeñas arterias no visibles en angiografía (141). Cannon y Epstein plantearon la posibilidad de que pudiese existir

una constricción prearteriolar (6;142) que según Maseri et al. tendría una distribución parcheada irregular (143). También se ha mencionado que podría existir una disfunción endotelial que causase una limitación de la reserva vasodilatadora durante el esfuerzo (144). La mayoría de ellos presentan una respuesta vasoconstrictora ante pruebas de provocación con acetilcolina (145). Por otro lado, los mecanismos mencionados explicarían sólo a un pequeño porcentaje de pacientes con síndrome X. Tanto una anormal reserva vasodilatadora que cause angina, como las causas microvasculares lo harían generando isquemia de esfuerzo, pudiendo ser demostrada con signos objetivos (18). Sin embargo, esto sólo puede objetivarse en una pequeña proporción de los pacientes con Síndrome X (4;129;146;147)

Ninguna de estas hipótesis ha sido claramente demostrada, como tampoco se ha demostrado que la isquemia sea la responsable del dolor en la mayoría de estos pacientes. Una de las principales causas que dificultan un mejor entendimiento de este síndrome es la falta de evidencias que nos acerquen a un conocimiento de la anatomía patológica subyacente a estos casos. Sobre este tema, aunque de manera indirecta, alguna información nos brindan Antonios et al. (7) que observaron que la reducción de la densidad capilar en la piel de pacientes hipertensos se debería a una razón anatómica (ausencia de capilares) más que a causa funcional (148), y que esto obedecería a alguna causa primaria, temprana, que antecede al comienzo de la HTA (149). Con la hipótesis de que algo parecido podría ocurrir en el síndrome X,

compararon la densidad capilar entre pacientes con angina típica y coronarias normales hipertensos y no hipertensos versus hipertensos asintomáticos y controles sanos. El estudio se realizó por capilaroscopia in vivo de la piel del dorso de las falanges de la mano, basalmente y después de maximización con congestión venosa por manguito de presión en base del dedo. No encontraron diferencias significativas de densidad capilar entre los pacientes con síndromes X (hipertensos o no) y pacientes hipertensos asintomáticos pero todos estos mostraban densidad capilar significativamente menor que los controles sanos. Estas diferencias se mantenían con la venocongestión, lo que sugeriría una causa anatómica (ausencia de capilares) (7). Este estudio nos hace una aproximación importante a lo que podría ser una de las causas de este síndrome, aunque no debemos obviar limitaciones tales como el hecho de que los pacientes hipertensos con síndrome X estaban tratados al momento del estudio sin conocerse el efecto de los fármacos sobre la microcirculación. Además, y más importante aún, no se conoce la correlación entre la microvasculatura periférica y miocárdica, aunque la poca información que tenemos (150) apuntarían a que existen diferentes mecanismos de activación y regulación del flujo microvascular entre ambos territorios, por lo que no sería correcto extrapolar al corazón los hallazgos en piel.

Por otra parte, en estudios anátomo-patológicos(20) no se observaron alteraciones al microscopio óptico en ninguna de 18 biopsias de miocardio de pacientes con síndrome X, cuando atendiendo a la

hipótesis de Antonios esperaríamos que se encontrase una disminución o tal vez una obliteración de capilares. Sin embargo se encontraron alteraciones, aunque leves, al microscopio electrónico en 17 de las 18 muestras de miocitos, observando alteraciones hasta en un 25% de las mitocondrias y el resto de organelas normales y alteraciones ocasionales en bandas Z(20). La ausencia de alteraciones en la microscopía óptica y la presencia de muy discretas alteraciones en la electrónica contrariaría la hipótesis que planteaba una disminución del lecho capilar, por lo que de existir una causa microvascular, esta sería funcional.

De cualquier modo todavía no tenemos evidencias claras y detalladas de la anatomía patológica ni de los mecanismos de producción de angina en estos pacientes y en la actualidad se insiste en la probabilidad de que existiese un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocardio.

Opherk et al. estudiaron pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria, pacientes con síndrome X, y controles sanos comprobando que en reposo no mostraban diferencias de flujo coronario. Después de administrar dipiridamol, los pacientes con síndrome X y aquellos con enfermedad coronaria mostraban valores de flujo significativamente disminuidos con respecto a los controles (20). Estos hallazgos concuerdan con la inducción de angina por dipiridamol demostrada en la mayoría de los pacientes con síndrome X (151). Los efectos del dipiridamol son mediados por adenosina. La adenosina es una sustancia endógena, que según estudios de Lanza et al. se incrementa durante el

esfuerzo en pacientes con síndrome X (140). Este incremento podría inducir una alteración de la distribución de flujos por su acción vasodilatadora a nivel prearteriolar, esto apoyaría la hipótesis propuesta por Maseri et al. en 1991(143), que planteaba una distribución anormal del flujo microvascular por una disfunción parcheada en los mecanismos de regulación a nivel prearteriolar. Otro dato interesante del estudio de Operk (20) es que ante la estimulación electroinducida en pacientes con síndrome X se observa un incremento en las concentraciones de lactato en seno coronario que no se observa en los controles. Con el esfuerzo isométrico la fracción de eyección y el acortamiento de fibras circunferenciales disminuyen en el grupo con síndrome X con relación a los controles, en reposo no había diferencias entre ambos grupos (20). No obstante estos análisis expresan las variaciones según los valores de medias muestrales de cada parámetro sin especificar que proporción de pacientes en cada grupo presentan estas alteraciones.

Existen muchas controversias sobre la interpretación de los resultados de los distintos estudios mencionados anteriormente, con relación al mecanismo íntimo de producción de angina. La mayor parte de la evidencia mencionada hasta aquí apunta a la existencia de un desequilibrio entre aporte y demanda de oxígeno en el miocito. Sin embargo en la gran mayoría de estos pacientes no se encuentra demostración objetiva de isquemia. Como se puede ver en la tabla 4, por

diversos métodos de estudio, solo se demuestra isquemia en aproximadamente un 20% de los pacientes con síndrome X.

<b>Autor</b>	<b>Año</b>	<b>Método</b>	<b>% positivos</b>
Licoff(14)	1967	Diferencia transmiocárdica de lactato en esfuerzo	20
Kemp(5)	1973	Diferencia tranmiocardica de lactoato en esfuerzo	22
Arbogast (15)	1973	Ecocardiograma: Función VI (IC y VTD) duarante pacing 140 b/min.	10
Nihoyannopoulos(146)	1991	Ecocardiografía de esfuerzo	21
Kaski(136)	1995	Gammaperfusión miocardica	22
Rosano(129)	1996	Monitorización de pH y diferencia transmiocárdica de lactato durante pacing 160b/min.	21
Zouridakis(147)	2000	Ecocardiografía de esfuerzo (Dobutamina).	0
		Talio 201-SPECT	55
Buchthal(17)	2000	Creatinfosfato/ATP miocárdico (mediante RM con P31 espectroscopía)	20

**Tabla 4.** Insuficiente demostración de isquemia en pacientes con Síndrome X.

#### **2.2.2.4.- Clínica.**

Los pacientes que presentan un síndrome X cardiovascular suelen presentar característicamente episodios de angina de esfuerzo, que ceden rápidamente en reposo, aunque aproximadamente un 40% presentan también episodios anginosos en reposo(5;136). Con poco tiempo de evolución suelen acudir a consulta, constatándose luego una prueba de esfuerzo positiva por la que se indica la realización de una coronariografía que muestra arterias sin lesiones significativas, completamente lisas en la mayoría de los casos (16).

Con más frecuencia se presentaría en periodo de peri o postmenopausia en mujeres mientras que en varones la edad de presentación sería más variable.

En la tabla 5 se pueden observar los resultados de Kaski et al.(136) sobre las características clínicas de una serie de 99 pacientes reclutados consecutivamente. Se expresan algunos datos clínicos de interés descriptivo sobre la serie seleccionada, pero no se valora la prevalencia de hipertensión arterial ni de diabetes mellitus, que por decisión de los investigadores fueron considerados criterios de exclusión en este estudio.

<b>Características Clínicas</b>	
Mujeres/Varones Ratio	78 / 21
Edad	48.5 ± 8
<u>Factores de riesgo coronario</u>	
Historia familiar	46%
Tabaquismo	29%
Hipercolesterolemia(>5,4mmol/l)	29%
<u>Ginecológicos</u>	
Histerectomía	35%
Edad de histerectomía	41± 6
Menopausia natural	13%
<u>ECG Basal</u>	
Normal	82%
Depresión del ST $\geq 0,05$ mV	7%
Alteraciones en onda T	11%
<u>Relacion con Esfuerzos</u>	
Esfuerzo físico	100%
Stress emocional	9%
Reposo	41%
Predominantemente en reposo	14%

**Tabla 5:** Características clínicas de pacientes con síndrome X (n:99) (136)

### 2.2.2.5.- Pronóstico:

Presentan muy buen pronóstico a largo plazo, con una supervivencia elevada y una escasa incidencia de infartos o eventos adversos cardiológicos (5;136), no obstante son pacientes de difícil manejo terapéutico(152). Una proporción importante presenta angina recurrente a pesar del tratamiento y con frecuencia necesitan atención médica sufriendo un deterioro de la calidad de vida(139). Los síntomas, la positividad electrocardiográfica de la prueba de esfuerzo y los descensos transitorios del ST durante la monitorización Holter suelen persistir por muchos años(138;153;154).

### **3 - OBJETIVOS.**

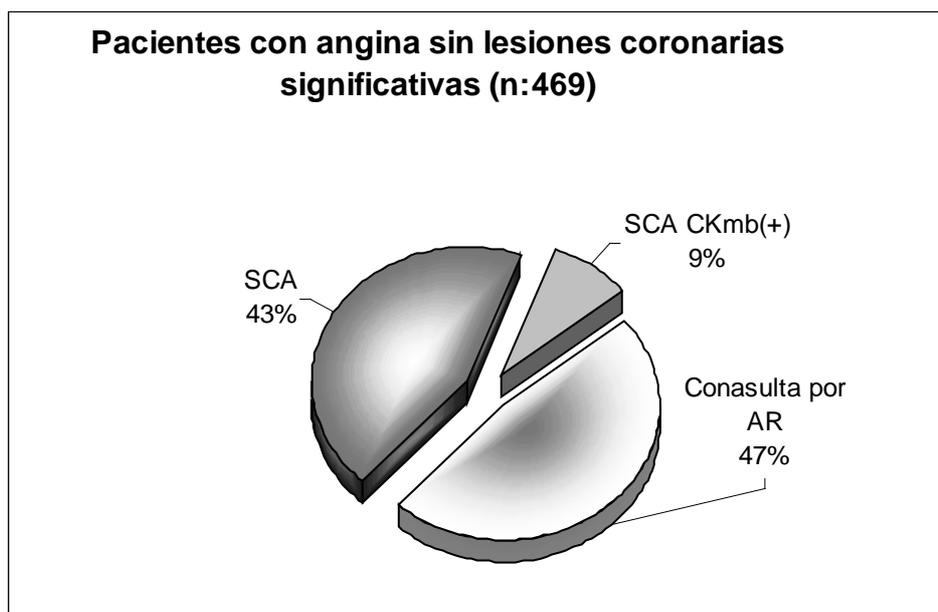
Los objetivos planteados para el presente estudio fueron:

- 1-** Analizar las posibles diferencias en el perfil clínico y angiográfico de los pacientes con angina sin estenosis coronaria significativa vasoespástica o no vasoespástica, con prueba de esfuerzo positiva o negativa.
  
- 2-** Analizar el pronóstico a largo plazo de los distintos síndromes anginosos sin lesiones coronarias significativas.
  
- 3-** Analizar el valor pronóstico de la gammagrafía de esfuerzo en estos pacientes.

## **4 - PACIENTES Y METODOLOGÍA.**

#### 4.1.- Selección de la muestra.

Entre los años 1981 y 2001, estudiamos en el servicio de cardiología de nuestro centro a 469 que presentaron clínica anginosa recurrente sin poder evidenciar angiográficamente lesión coronaria significativa. De ellos, 226 asistieron por consultas al hospital y 243 ingresaron por urgencias a la Unidad Coronaria con clínica compatible con síndrome coronario agudo, 40 presentaron elevación de la fracción MB de la creatinfosfokinasa (CKmb) y por lo tanto tuvieron un diagnóstico final de infarto, todos sin onda Q.



**Gráfica 2:** Causa por la que solicitaron asistencia médica: SCA: síndrome coronario agudo sin elevación de CKmb; SCA CKmb(+): síndrome coronario agudo con elevación de CKmb; AR: angina recurrente.

#### **4.1.2.- Criterios de Selección.**

Se sometieron a los 469 pacientes mencionados inicialmente a una valoración individual para verificar que cumplieren los siguientes criterios de elegibilidad para participar del estudio.

##### **4.1.2.1.- Criterios de inclusión**

- 1- Registrar un ingreso por episodio anginoso agudo, o presentar episodios de dolores torácicos recurrentes con características de angina típica.
- 2- Presentar en la angiocoronariografía realizada al ingreso en este estudio arterias coronarias normales o con lesiones no significativas, entendiéndose como tales las lesiones que produzcan una disminución del diámetro coronario no mayor al 70%.

##### **4.1.2.2.- Criterios de Exclusión**

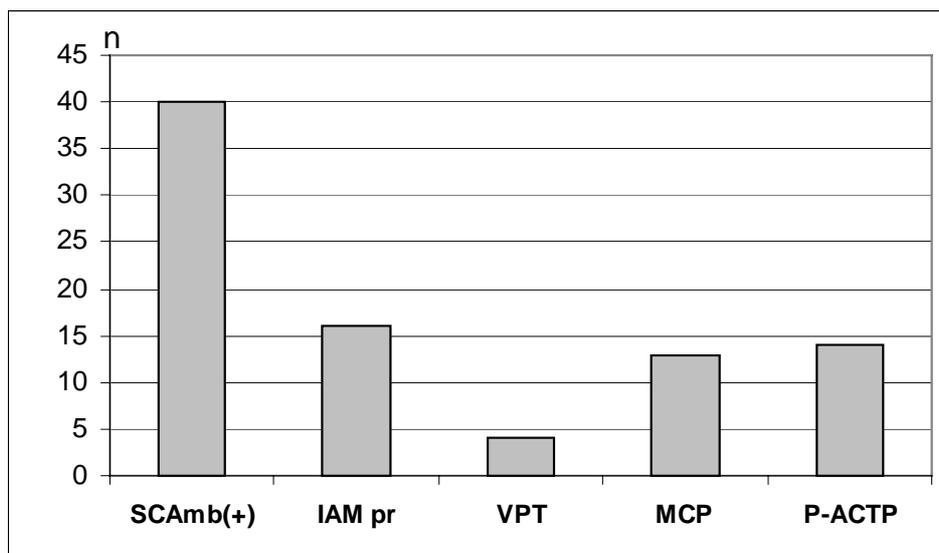
No fueron elegidos para el estudio los pacientes que aun presentando los criterios anteriores, presentasen cualquiera de los siguientes:

- 1- Presencia de miocardiopatía hipertrófica obstructiva.
- 2- Presencia de valvulopatías.
- 3- Angioplastias previas sobre arterias coronarias.

- 4- Infarto de miocardio previo o en el ingreso que cualifica al paciente para esta valoración.
- 5- Cualquier patología cardíaca o sistémica que pudiese ser responsable de la angina o modificarla (anemia, colagenosis, etc.).
- 6- Cualquier neoplasia o patología que limitase la esperanza de vida a corto plazo.

#### **4.1.3.- Pacientes Excluidos**

Fueron excluidos del estudio en total 141 de los pacientes mencionados inicialmente. Ochenta y seis por presentar algún criterio de exclusión: 40 de ellos por elevación de enzimas cardíacas, 16 por antecedentes de IAM previo, 4 por valvulopatías y 12 por miocardiopatía hipertrófica (MH), 14 pacientes que presentaban clínica anginosa posterior a revascularización por angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) y que en un nuevo estudio hemodinámico se comprobó la ausencia de estenosis (gráfica 3). Estos últimos a pesar de ser pacientes anginosos sin limitación fija del flujo en arterias epicárdicas, presentan características y antecedentes que difieren de los objetivos del estudio.



**Gráfica 3.** Causas de exclusión. SCAmb(+): síndrome coronario agudo con elevación de CKmb mayor del doble de los límites máximos de normalidad. IAMpr: IAM previo. VPT: valvulopatía. MCP: Miocardiopatía. P-ACTP: post angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Los 55 casos restantes excluidos de este análisis corresponden a pacientes que cumplían criterios para ser incluidos pero no lo fueron por imposibilidad de disponer de todos los métodos complementarios de estudio considerados indispensables para este análisis. En la mayoría de estos casos porque continuaron controles y estudios en los centros desde donde habían sido remitidos para la realización de coronariografía.

#### 4.1.4.- Pacientes seleccionados

En definitiva, se seleccionaron para este estudio a 328 pacientes ( $54,0 \pm 9,8$  años; 197 [60,1%] varones) que cumplieron con los criterios de inclusión, 202 de los cuales ingresaron a la Unidad Coronaria

presentando un cuadro clínico compatible con SCA y 126 acudieron por consultas externas presentando clínica anginosa típica en los que se consideró oportuno para su estudio la realización de angiografía coronaria.

## **4.2- Protocolo.**

Una vez incluidos los pacientes en el estudio se valoraron los siguientes datos:

### **4.2.1 Datos clínicos demográficos y epidemiológicos**

Para cada paciente se completó una ficha recogiendo los siguientes datos:

Edad, sexo, peso, talla y factores de riesgo cardiovascular (dislipemias, diabetes mellitus, hipertensión arterial, tabaquismo y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica).

Se registraron además la presencia de alguna de las siguientes condiciones clínico-patológicas: bronconeumopatía crónica obstructiva, claudicación intermitente, disnea de medianos esfuerzos, síncope y fenómeno de Raynaud.

### **4.2.2.- Características de la angina previa.**

a- Valoración, en meses, del tiempo transcurrido desde que comenzó la clínica anginosa:

- Tiempo de angina.

- Tiempo de angina de esfuerzo.
  - Tiempo de angina de reposo.
- b- Presencia de angina durante la hospitalización por el evento índice.
- c- Presencia o ausencia de ritmo horario de presentación de angina.
- d- Momento de presentación de las crisis anginosas de reposo:
- Matutina (entre las tres horas previas al despertar habitual y 30 minutos después del mismo).
  - Diurna (desde 30 minutos después del despertar hasta las 18:00 horas).
  - Vespertina (de las 18:00 horas. hasta antes de acostarse a dormir por la noche).
  - Nocturna (durante las primeras 3 horas de reposo nocturno en cama).
- e- Presencia de angina de reposo ante las siguientes situaciones:
- Emocional (durante el episodio emocional o en el curso de los 30 minutos posteriores).
  - Postprandial (en reposo durante los 10 minutos posteriores a la finalización de la ingesta).
  - Postesfuerzo (durante los primeros 10 minutos después de finalizado el esfuerzo).
- e- Tiempo de demora en ceder el dolor ante la administración de nitratos sublinguales: categorizados de la siguiente manera:
- 1: menor o igual a 5 minutos.

- 2: entre 5 y 10 minutos.
- 3: entre 10 y 15 minutos.
- 4: mayor de 15 minutos o no respuesta.

#### **4.2.3.- Coronariografía.**

Las coronariografías se realizaron con la técnica de Seldinger por vía femoral. Tanto para la coronaria derecha como para las izquierdas se realizaron las proyecciones oblicuas anteriores izquierdas y derechas con inclinaciones craneales y caudales. Cuando se observaba estenosis se inyectaba 0,11 mg de nitroglicerina intracoronario y posteriormente se valoraba subjetivamente por consenso entre tres angiografistas expertos, considerando la magnitud de la estenosis porcentualmente tomando como control el segmento arterial proximal a la estenosis.

Los ventriculogramas se obtuvieron en oblicua anterior derecha 30° inyectando entre 35 y 45 ml de contraste en 3 segundos. La fracción de eyección se calculó en este plano utilizando el método de área-longitud de Dodge-Sandler. Los contrastes utilizados fueron Hexabrix<sup>®</sup> (ioxaglato de sodio y de meglumina) o Iopamiro<sup>®</sup> (Iopamidol).

Los sistemas radiológicos utilizados fueron Arcomax SF (CGR) y Diagnost C (Philips) equipados con DCI.

#### **4.2.3.- Test de inducción de Vasoespasmo**

A 290 pacientes se los sometió a un test de Ergobasina con control clínico y electrocardiográfico. No se realizó el test a los 38 pacientes restantes porque los cambios electrocardiográficos durante los episodios anginosos espontáneos fueron considerados suficientes para establecer el diagnóstico de vasoespasma.

*Metodología del test de ergobasina:*

Paciente en reposo en decúbito supino con vía venosa en extremidad superior con control electrocardiográfico continuo de 12 derivaciones, se inyectó ergobasina (ERG) intravenosa en 6 dosis sucesivas cada 2 minutos con la siguiente secuencia: 0,05 ; 0,10 ; 0,10 ; 0,20 ; 0,20 y 0,20 mg. La prueba finalizaba ante la aparición de dolor anginoso típico o cambios electrocardiográficos (ascenso o descenso del segmento ST  $\geq$  1mm) o tras la administración de un máximo de 0,85 mg de ERG. En caso de aparecer angina o cambios en el ECG se administraba 0,2 mg. endovenosos de nitroglicerina, repitiéndose esta dosis a intervalos de 3 o 5 minutos hasta el control de la angina o los cambios electrocardiográficos. También se indicaba parar la prueba ante la aparición de intolerancia a la ERG como cefalea intensa o hipertensión que imposibilitasen la prosecución de la misma.

#### **4.2.4.- Prueba de esfuerzo**

A todos los pacientes se les practicó una prueba de esfuerzo máxima con treadmill o cicloergómetro y en 216 casos se practicó también una gammagrafía de perfusión miocárdica esfuerzo-reposo. El test de

esfuerzo para la gammagrafía se realizaba con cicloergómetro con una carga inicial de 50 W y sucesivos incrementos de 25 W cada 3 minutos con el objeto de alcanzar el 80% de la frecuencia cardíaca máxima teórica. La prueba se limitaba por síntomas o la aparición de depresión o ascenso del segmento ST superior o igual a 2 milímetros. En los casos en los que no fue posible alcanzar una frecuencia cardíaca adecuada o un consumo miocárdico de oxígeno (estimado) superior o igual a 5 METs, se procedió a la administración de dipiridamol (0,14 mg / Kg de peso corporal). Ningún paciente experimentó imposibilidad para desarrollar ejercicio al mínimo nivel de carga (50W).

La prueba era considerada positiva electrocardiográficamente cuando el segmento ST experimentaba un ascenso o descenso horizontal  $\geq 1$ mm o depresión descendente registrando esta magnitud 0,08 segundos después del punto J.

#### **4.2.5 Gammagrafía de perfusión esfuerzo-reposo**

En 216 pacientes se realizó estudio de perfusión radioisotópica. En cada caso se practicó el mejor estudio de perfusión miocárdica que se disponía en nuestro centro con fines diagnósticos. A lo largo del tiempo que duró el reclutamiento del estudio se valoró este parámetro usando una de las tres metodologías que se detallan a continuación:

- **Talio 201.**

Los primeros 71 pacientes fueron estudiados con gammagrafía planar con Talio 201 como radiotrazador, administrando una dosis

intravenosa de 2 mCi 30 a 60 segundos antes de terminar el test de esfuerzo, e inmediatamente finalizado éste, se procedía a la adquisición de imágenes por una gammacámara con colimador de alta sensibilidad en interfase con una computadora digital PDP 11/34 con sistema de aplicación Gamma 11. Se tomaban tres proyecciones:

- Anterior.
- Oblicua anterior izquierda a 40°.
- Oblicua anterior izquierda a 60° (o lateral izquierda en mujeres).

Posteriormente, entre 3 a 4 horas después del ejercicio, se administraba por segunda vez la misma dosis de radiotrazador para adquirir las imágenes de reposo.

En cada proyección se valoraban 5 segmentos: anterior, septal, inferior, lateral y apical.

#### - **Tc-99-MIBI.**

En 60 pacientes se realizó el estudio de perfusión miocárdica con tomogammagrafía de emisión de fotón simple (SPECT), administrando 15mCi de Tc-99m MIBI 30 a 60 segundos antes de terminar el ejercicio. Una hora después se adquirían las imágenes usando una gammacámara Eltsin SP4 con colimador de alta resolución y una órbita semicircular comenzando en oblicua anterior derecha a 30° con detecciones cada 3°.

Para la obtención de las imágenes de reposo se administraba idéntica dosis de radiotrazador 24 horas después de la primera aplicación.

Luego de realizada la reconstrucción se obtuvieron las imágenes de eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal y se estudiaron los siguientes segmentos:

- Eje largo horizontal:
  - Anterior: basal , medial y apical.
  - Inferior: basal , medial y apical.
- Eje largo vertical:
  - Septal: basal , medial y apical.
  - Lateral: basal , medial y apical.
- En ambos ejes largos:
  - Apical.

Para cada uno de los segmentos mencionados se valoró su intercorrespondencia con sus respectivas expresiones en el eje corto.

#### **- Tc-99 Tetrofosmina.**

En 95 pacientes incluidos en este estudio la SPECT se realizó inyectando entre 8 y 10 mCi de Tc-99m tetrofosmina 30 a 60 segundos antes de terminar el ejercicio y las imágenes de esfuerzo fueron adquiridas 15 a 30 minutos más tarde. Una dosis de 20 a 25 mCi de Tc-99m tetrofosmina eran administradas inmediatamente después de captar las imágenes de esfuerzo. Posteriormente las imágenes de reposo se obtenían 15 a 30 minutos después. La adquisición de imágenes, la reconstrucción en tres ejes y la valoración de segmentos se realizó con la

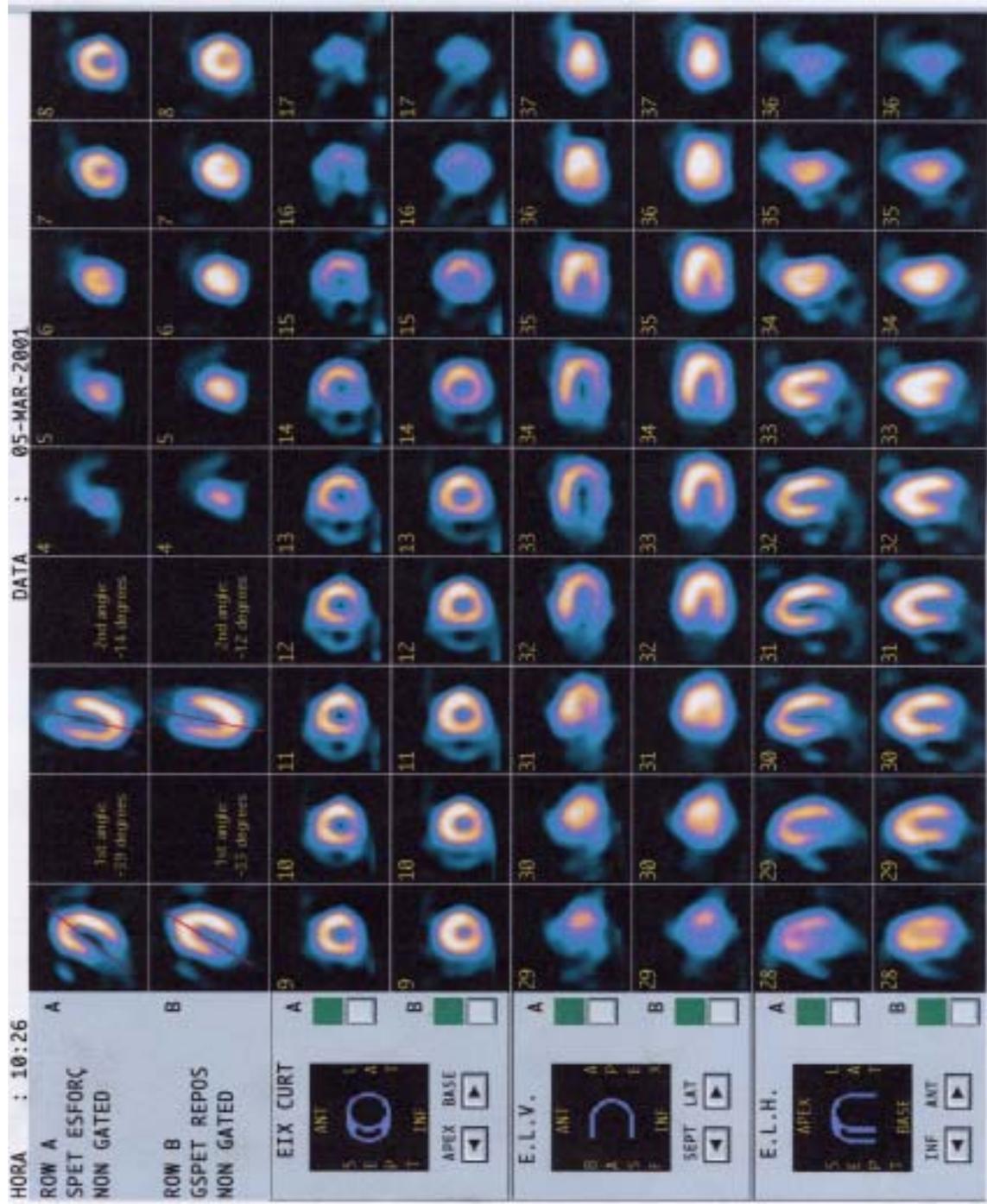
misma técnica y metodología descrita anteriormente para el protocolo largo con Tc99-MIBI.

### **Valoración de los defectos de perfusión**

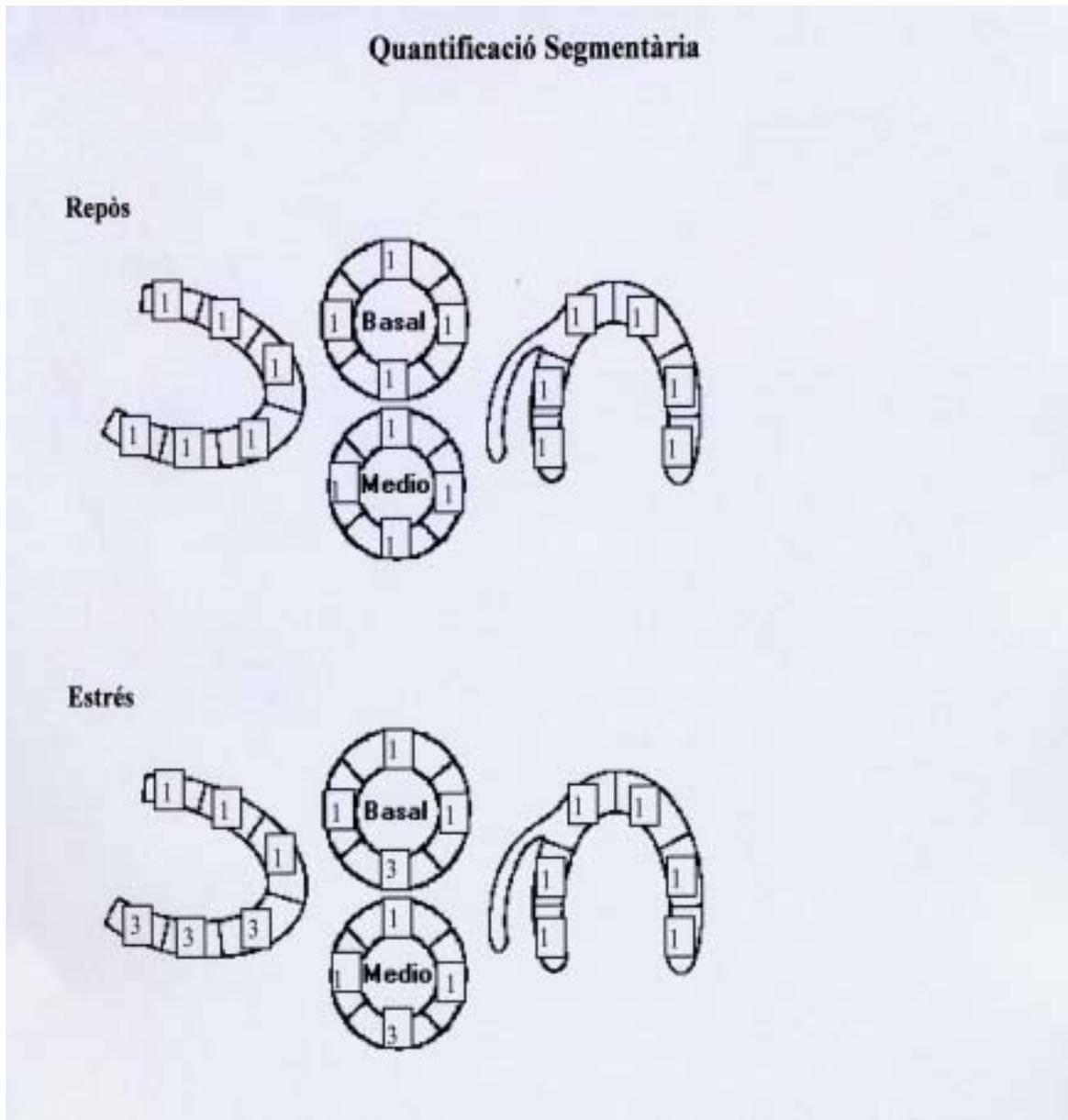
Según su intensidad se diferenciaron tres tipos de defectos de perfusión post-esfuerzo, que fueran reversibles en reposo. Así según la presencia de defectos cada segmento de valoró como normal, leve, moderado o severo por consenso entre tres observadores experimentados, según los siguientes criterios:

- *Normal*: Ausencia de defectos de perfusión, o la presencia de estos con mínima intensidad y sin diferencia entre esfuerzo y reposo (posiblemente atribuibles a atenuación por interposición de tejidos).
- *Leve*: presencia de una disminución de la intensidad de captación o disminución del espesor de la pared.
- *Moderado*: intensa disminución de la captación que interrumpe la continuidad de la pared ventricular pero sin borrarla completamente en la zona del defecto.
- *Severo*: Captación miocárdica completamente abolida (con características similares al fondo).

En la valoración final del estudio de cada paciente se consideró la intensidad máxima del defecto de perfusión más severo.



**Figuras 1.** Ejemplo de imagen tomogammagráfica de perfusión miocárdica de esfuerzo y reposo.



**Figuras 2.** Ejemplo de valoración segmentaria semicuantitativa de la perfusión miocárdica (valoración correspondiente a las imágenes de la figura 1). 1-Normal; 2- Defecto leve; 3- Defecto moderado; 4- Defecto severo.

A modo de ejemplo, en la figura 2 se puede observar una ficha usada por el gabinete de cardiología nuclear para la valoración semicuantitativa de los segmentos miocárdicos. En este caso la valoración corresponde a las imágenes de la figura 1. El paciente del ejemplo fue finalmente valorado como presencia de defecto moderado.

#### **4.2.7.- Ecocardiograma y Doppler**

A todos los pacientes se les practicó un estudio ecocardiográfico bidimensional, con doppler para valorar la fracción de eyección y descartar hipertrofia ventricular izquierda o valvulopatías.

#### **4.3.- Clasificación y división por grupos.**

Una vez realizadas las pruebas de protocolo y evaluado sus resultados, se valoraba en primer lugar la presencia o no de vasoespasmo como responsable de la clínica anginosa, considerando como Angina vasoespástica la presencia de uno o más de los siguientes criterios:

- 1- Elevación o descenso  $\geq 1$ mm del segmento ST espontáneo y transitorio durante el episodio anginoso.

- 2- Test de ergobasina electrocardiográficamente positivo (descenso o elevación del segmento ST  $\geq$  1 mm).
- 3- Test de ergobasina angiográficamente positivo con una reducción del diámetro arterial  $\geq$  70 % respecto del basal (24).
- 4- Vasoespasmo espontáneo durante la angiografía con reducción del diámetro arterial  $\geq$  70 % respecto del basal, no inducido por el catéter.

#### **4.3.1.- Grupos:**

Se dividió la muestra en 4 grupos según el siguiente algoritmo de clasificación:

- 1- Eran clasificados como angina vasoespástica (grupo A) los pacientes que presentaban alguno de los mencionados criterios de vasoespasmo.
- 2- Los pacientes que no presentaban vasoespasmo y verificaban una prueba de esfuerzo positiva eran clasificados como síndrome X (grupo B).

3- Los pacientes que no presentaban vasoespasmo ni ergometría positiva fueron clasificados según las características predominantes de sus episodios en:

- Angina de reposo o mixta con prueba de esfuerzo negativa (grupo C).
- Angina de esfuerzo con prueba de esfuerzo negativa (grupo D).

#### **4.4- Análisis Estadísticos.**

Las variables continuas incluidas en el análisis se han resumido mediante estadísticos descriptivos : medias, desviación estándar, error estándar de la media o intervalos de confianza del 95%. Las variables categóricas se resumen mediante estadísticos de frecuencia: número de casos y porcentajes.

Para examinar visualmente la normalidad de las variables continuas se ha utilizado la técnica EDA (Exploratory Data Analysis), que incluye: histograma, boxplot, density, plot y pp-plot.

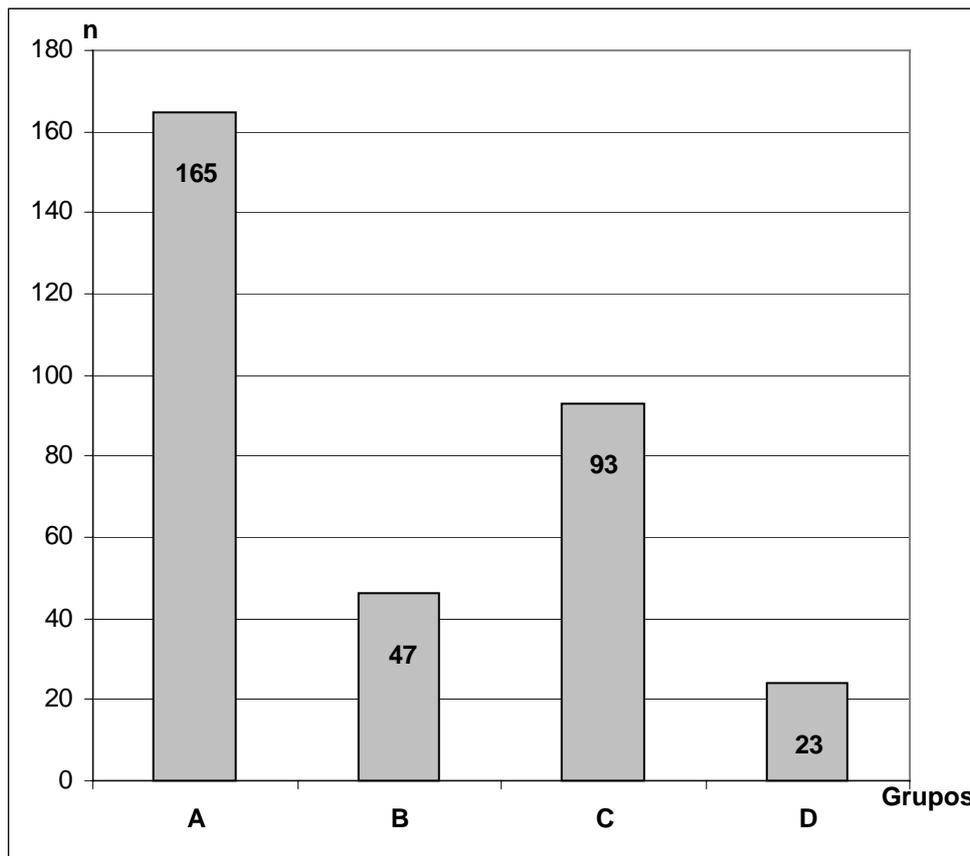
Para analizar las diferencias entre los grupos de variables con distribución normal se ha utilizado el análisis de varianza (ANOVA), con contraste a posteriori mediante Scheffé o Tamhare (cuando no se observaba homogeneidad de varianzas) para especificar entre que grupos se observaba diferencia. Se utilizaron test no paramétricos, prueba de Krustal-Wallis, en el caso de las variables no normales. Asimismo se

realizó el test de Chi-cuadrado o la prueba exacta de Fisher para las diferencias de proporciones.

## **5 - RESULTADOS.**

### 5.1 - Clasificación por grupos.

De acuerdo a la presencia de vasoespasmo, los resultados de la ergometría y las características clínicas de los pacientes se obtuvo la distribución por grupos que se observa en la gráfica 4.



**Gráfica 4: Distribución de pacientes por grupos:** Grupo A: angina vasoespástica (50,3%); Grupo B: síndrome X (14,3%); Grupo C: angina de reposo o mixta con prueba de esfuerzo negativa (28,4%); Grupo D: angina de esfuerzo con prueba de esfuerzo negativa (7%).

## 5.2 - Características Generales y factores de riesgo.

Las características generales (tabla 6) de la población estudiada, edad, talla, peso, índice de masa corporal, no mostraron diferencias entre los cuatro grupos. Entre los pacientes con vasoespasmo existe una proporción de varones mayor que entre los que no presentan vasoespasmo (73,3% vs 46,6%  $P < 0,01$ ). A diferencia del resto, el grupo B mostró un predominio del sexo femenino (34,5 vs 72,3 %,  $p < 0,001$ ).

Los varones presentan edad significativamente menor que las mujeres en el grupo A ( $p < 0,01$ ) y en C ( $p: 0,05$ ).

	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D	
	N	%	N	%	N	%	N	%
Sexo								
Hombre	121	73.3	13	27.7	51	54.8	12	52.2
<b>Mujer</b>	44	26.7	34	72.3	42	45.2	11	47.8

	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%	Media	IC95%
Edad	53	(51.3-54.7)	54.7	(53.1-56.4)	54.7	(52.7-56.7)	57.5	(54.3-60.7)
Hombre	51,6	(49.7-53.5)	54.7	(51.1-58.3)	52,7	(49.7-55.7)	59,1	(54.8-63.4)
Mujer	56,9	(53.5-60.2)	54,7	(52.8-58.2)	57,1	(54.5-59.7)	55,8	(50.4-61.2)
Estatura	164	(162-166)	158	(155-161)	162	(159-165)	162	(155-169)
Peso	69.8	(67.6-72.1)	69.5	(66.6-72.3)	70.4	(67.4-73.4)	71.8	(64.6-78.9)
IMC	25,5	(25,2-25,8)	27,7	(27,1-28,3)	26,2	(26,0-26,4)	26,9	(26,7-27,1)

**Tabla 6.** Características generales de la muestra. Edad (años). Estatura (cm). Peso (Kg). IMC (Índice de masa corporal).

La distribución de la presencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria presentes al momento del ingreso del paciente en el estudio, se expresan en la tabla 7.

	<b>Grupo A</b>		<b>Grupo B</b>		<b>Grupo C</b>		<b>Grupo D</b>		<b>p</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	
<b>HTA</b>									
No	108	65.5	23	48.9	65	69.9	12	52.2	0.058
Sí	57	34,5	24	51.1	28	30.1	11	47.8	
<b>Diabetes</b>									
No	156	94.5	43	91.5	87	93.5	22	95.7	0.9
Sí	9	5.5	4	8.5	6	6.5	1	4.3	
Dieta	5	3	3	6.4	5	5.4	0	0	
Hipogl.orales	3	1.8	1	2.1	1	1.1	1	4.3	
Insulina	1	0.6	0	0	0	0	0	0	
<b>Dislipemia</b>									
No	60	36.4	15	31.9	25	26.9	9	39.1	0,42
Sí	105	63.6	32	68.1	68	73.1	14	60.9	
<b>Alcohol</b>									
No	97	58.8	40	85.1	64	68.5	20	87	<0.001
Sí	68	41.2	7	14.9	29	31.2	3	13	
<50 mg/d	25	15.2	4	8.5	16	17.4	2	8.7	
50-100 mg/d	35	21.2	2	4.3	9	9.8	0	0	
>100 mg/d	8	4.8	1	2.1	4	4.3	1	4.3	
<b>Tabaco</b>									
No	58	35.2	40	85.1	59	63.4	17	73.9	<0.001
Exfumador	5	3	0	0	1	1.1	0	0	
Sí	102	61.8	7	14.9	33	35.5	6	26.1	
1 –10 cig	21	12.7	3	6.4	11	11.8	4	17.4	
11- 20 cig	17	10.3	1	2.1	4	4.3	1	4.3	
> 20 cig	64	38.8	3	6.4	18	19.4	1	4.3	
<b>Antecedentes Familiares</b>									
No	93	77.5	35	83.3	65	82.3	16	88.9	0.6
Sí	27	22.5	7	16.7	14	17.8	2	11.1	

**Tabla 7.** Factores de riesgo cardiovasculares clásicos.

No existen diferencias significativas en la prevalencia de hipertensión arterial entre los pacientes con y sin vasoespasmo (34,8%[n:165] vs. 38,7%[n:163], p:ns). El grupo B presenta mayor proporción de pacientes hipertensos que el grupo A (51,1% vs. 34,5;  $p < 0,04$ ). Existe una mayor tendencia a presentar hipertensión en los pacientes de los grupos B y D respecto del resto de la muestra. Entre los pacientes que no presentan vasoespasmo el grupo B presenta una proporción de sujetos hipertensos significativamente mayor que el grupo C (51,1% vs. 30,1%;  $p:0,01$ ).

Presentaban diabetes mellitus 20 pacientes (6,1%). Sólo un paciente requería insulina. No existen diferencias en la prevalencia de diabetes mellitus entre los cuatro grupos en que se divide la muestra. Asimismo los pacientes con y sin vasoespasmo tampoco se diferencian.

El 63,6% de los pacientes con vasoespasmo (grupo A) y el 69,8% de los que no presentan vasoespasmo (grupos B, C y D) (p:ns) presentan dislipemia. No se observan diferencias significativas en la prevalencia de dislipemia entre los cuatro grupos.

Tampoco se observan diferencias en la prevalencia de dislipemia entre los pacientes que presentan angina predominante de reposo, los que presentan crisis predominantemente de esfuerzo y los que presentan angina mixta (67% vs. 62% vs. 71%, p:ns).

No existen diferencias significativas en la prevalencia de dislipemias por sexo en la población seleccionada (64% en varones, 71% en mujeres,  $p:ns$ ). Tampoco se observan diferencias de prevalencia por edad de presentación ni por la asociación edad-sexo.

El hábito tabáquico está presente en 61,6% de los pacientes vasoespásticos y en 28,2% de los pacientes no vasoespásticos ( $P<0,001$ ). No existen diferencias entre las proporciones de pacientes fumadores entre los tres grupos no vasoespásticos. En el total de la muestra el tabaquismo es significativamente más frecuente entre los varones que entre las mujeres (71,1% vs. 6,1%,  $p<0,001$ ), esta diferencia también es apreciable en cada uno de los grupos, tabla 9.

### **5.2.1.- Factores asociados a vasoespasmo.**

En el análisis univariante, el sexo, el tabaquismo, y la presencia de ateromas se relacionan con el vasoespasmo. El 66% de los varones y el 46,6% de las mujeres presentan vasoespasmo ( $p:0,001$ ,  $OR_{\text{Varones}} : 2,2$  [IC95%:1,4 – 5,5]). Un 74% de los fumadores y un 45% de los no fumadores presentan vasoespasmo ( $p<0,001$ ,  $OR_{\text{fumadores}}: 3,5$  [IC95%:2,2 – 5,6]). Un 75,3% de los pacientes que presentan lesión coronaria no significativa presentan también vasoespasmo mientras esto sucede en 44,5% de los pacientes sin lesiones coronarias aparentes ( $p<0,001$ ,  $OR_{\text{lesión coronaria}} : 3,8$  [IC95%:2,2 – 5,6]). En el análisis multivariante solo se aprecian al tabaquismo y a la presencia de lesiones coronarias como

inductores independientes de vasoespasmo. La estimación del riesgo corregida muestra para el hábito de fumar una OR:3,7 [IC:95%: 1,8- 8,2] y para la presencia de lesiones coronarias una OR:2,2 [IC:95%: 1,1- 4,3].

### 5.2.2 - Características clínicas asociadas.

Algunas condiciones o situaciones clínicas relevantes presentes en el momento del ingreso de los pacientes en el estudio se detallan en la tabla 8.

	<u>Grupo A</u>		<u>Grupo B</u>		<u>Grupo C</u>		<u>Grupo D</u>		<u>p</u>
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>BNCO</b>									
No	128	79	40	85.1	77	83.7	20	87	
Sí	34	21	7	14.9	15	16.3	3	13	ns
<b>Cl. Int.</b>									
No	148	91.4	43	93.5	88	95.7	23	100	
Sí	14	8.6	3	6.5	4	4.3	0	0	ns
<b>DME</b>									
No	132	85.2	20	45.5	63	73.3	14	63.6	
Sí	23	14.8	24	54.5	23	26.7	8	36.4	<0,001
<b>Síncopes</b>									
No	127	81.4	39	84.8	77	85.6	18	81.8	
Sí	29	18.6	7	15.2	13	14.4	4	18.2	ns
<b>F. Raynaud</b>									
No	132	93.6	44	100	86	98.9	22	100	
Sí	9	6.4	0	0	1	1.1	0	0	0,058

**Tabla 8. Características clínicas.** BNCO: bronconeumopatía crónica obstructiva. DME: disnea de medianos esfuerzos ; Cl.Int.: claudicación intermitente. F.Raynaud: Fenómeno de Raynaud.

No se observan diferencias en las proporciones de pacientes con bronconeumopatía crónica obstructiva ni claudicación intermitente entre los cuatro grupos.

La presencia de disnea de medianos esfuerzos es mayor entre los pacientes no vasospásticos que entre los que presentan vasoespasmos. Entre los primeros, los pertenecientes al grupo B presentaron una prevalencia mayor que los del grupo C (54,5% vs. 26,7%;  $p:0,002$ ). Sin embargo entre los grupos B y D no se aprecian diferencias significativas respecto a esta variable.

El fenómeno de Raynaud es infrecuente en estos pacientes. Sin embargo su frecuencia es significativamente superior en los pacientes vasoespásticos que en los no vasoespásticos (6,4% vs. 0,7%;  $p<0,007$ ). Sólo 10 (3,4%) pacientes presentaron fenómeno de Raynaud, nueve pertenecían al grupo A, (vasoespástico) y uno al grupo C. Seis varones ( $52,3\pm 6,2$  años), 4 mujeres ( $57,5\pm 10,2$  años).

### **5.2.3.- Características clínicas y factores de riesgo por sexo**

En ningún grupo se observan diferencias entre ambos sexos en la prevalencia de hipertensión arterial, diabetes mellitus ni dislipemias.

En todos los grupos se observa una mayor proporción de casos con antecedentes de disnea de medianos esfuerzos en mujeres y de tabaquismo y alcoholismo en varones. Detalles sobre estos datos se pueden consultar en la tabla 9.

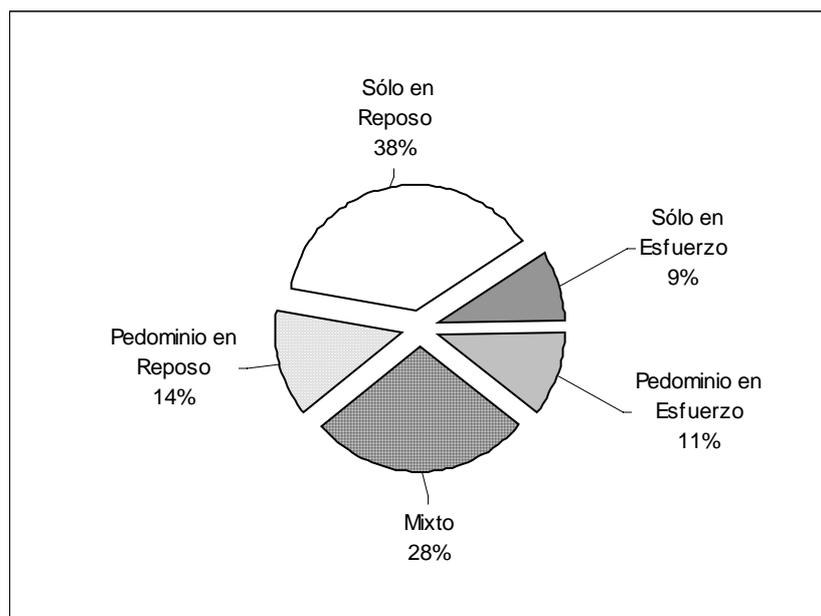
Solo en los pacientes vasoespásticos (grupo A) se aprecia una mayor presencia de antecedentes de síncope en varones.

Tanto en el grupos A como en el C, se observa en varones una tendencia, aunque no significativa, a presentar una mayor proporción de casos con claudicación intermitente.



### 5.3 - Características de la Angina.

Todos los pacientes seleccionados presentan clínica de angina típica. Ciento veinticinco pacientes presentan crisis sólo en reposo, 29 presentan crisis solo ante esfuerzos (o situaciones de estrés psíquico). Los 174 casos restantes presentan clínica anginosa en reposo o esfuerzo, pero sólo en 92 diremos que presentan angina mixta (tanto en reposo como en esfuerzo con comparable frecuencia), en los otros 82 casos se puede identificar una forma predominante, 46 de reposo y 36 de esfuerzo (gráfica 5). En definitiva obtenemos 171 pacientes clasificados como angina de reposo, 65 como angina de esfuerzo y 92 como angina mixta.

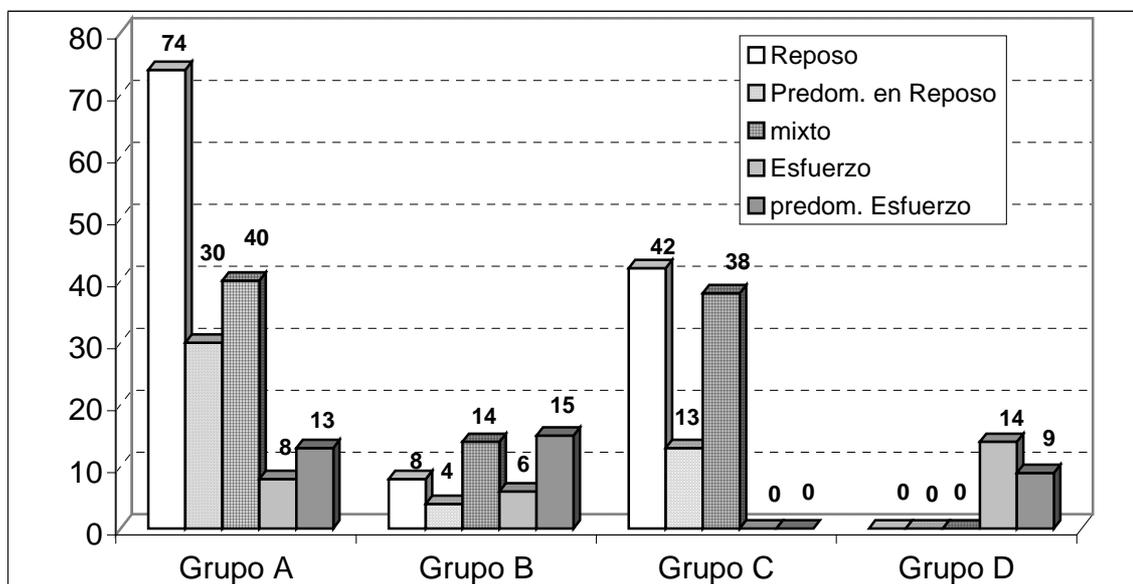


**Gráfica 5:** Tipo de angina.

En 116 pacientes que no presentan vasoespasmo y en los que tampoco se puede objetivar cambios ECG de esfuerzo se los clasifica en los grupos C y D según el tipo de angina: angina de esfuerzo (grupo D,

n:23) y angina de reposo o mixta (grupo C, n:93; 55 de reposo, 38 mixta).

La forma predominante de angina en los pacientes con vasoespasmo (grupo A) es la angina de reposo (66,3%) mientras los pacientes sin vasoespasmo con ergometría positiva, Síndrome X (grupo B) presentan con mayor frecuencia (44,7%) angina de esfuerzo, ( $p < 0,0001$ ) Gráfica 6.



**Gráfica 6.** Tipos de angina por grupo.

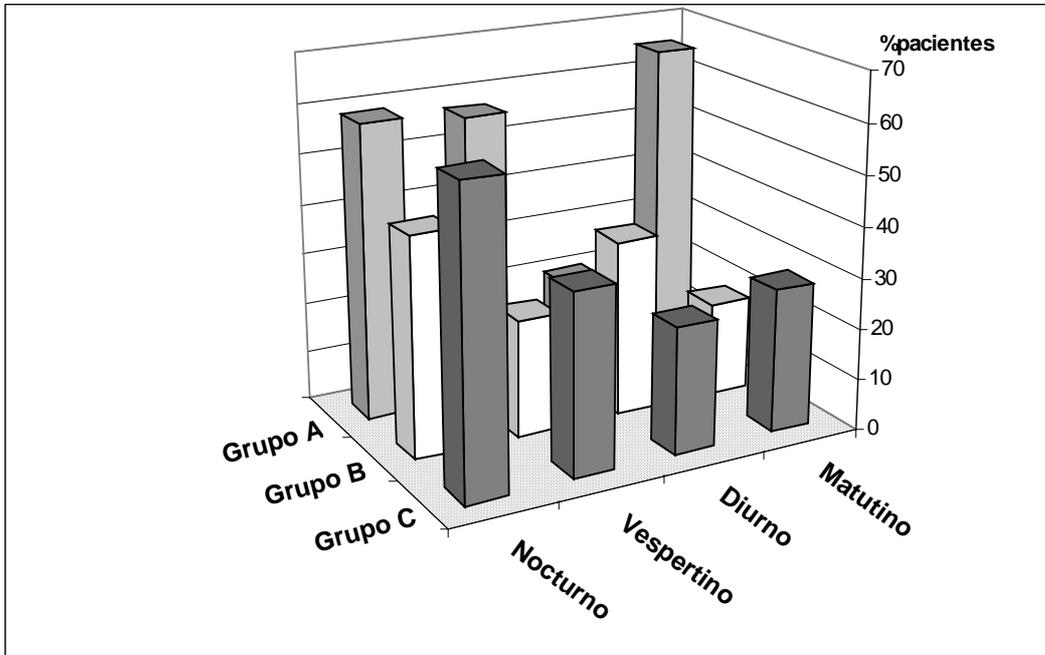
En la tabla 10 se puede observar el tiempo (meses) de evolución de la clínica anginosa previa a la necesidad de asistencia médica que motivaron el ingreso en este estudio.

Grupos	Angina de esfuerzo	Angina de reposo
A	16,5±36,9	22,6±34,5
B	32,4±41,5	23±35,2
C	13,4±38,5	23,6±9,5
D	36,1±30	3,4±3

**Tabla 10.** Meses de duración de la angina previa.  
(medias ± desviación estándar).

### 5.3.1- Ritmo horario

El momento del día en que se presentan las crisis anginosas de reposo se expresan en la gráfica 7.



**Gráfica 7:** Ritmo horario de presentación de las crisis en reposos.

El grupo D está excluido del análisis expresado en la gráfica 7 ya que por definición en este grupo participan únicamente aquellos pacientes que presentan crisis anginosas predominantemente de esfuerzo y aunque en algunos casos presenten también algunas crisis de reposo, eran aceptados en este grupo si éstas eran aisladas y no guardan un patrón rítmico.

### 5.3.2.- Situaciones desencadenantes

Los pacientes vasoespásticos presentan una proporción mayor de angina de primo-esfuerzo (18,3% vs. 6,1 p<0,01) y post-esfuerzo (6,2% vs. 0%, p<0,01) que los no vasoespásticos. En la tabla 11 se expresa la proporción de pacientes de cada grupo que presentan antecedentes de episodios anginosos ante distintas situaciones desencadenantes.

Angina	Grupo A		Grupo B		Grupo C		Grupo D		p
	N	%	N	%	N	%	N	%	
<b>Emocional</b>									
No	72	62.1	11	29.7	36	58.1	16	72.7	0,002
Sí	44	37.9	26	70.3	26	41.9	6	27.3	
<b>Primo-esfuerzo</b>									
No	98	81.7	37	92.5	72	96	21	91.3	<0,02
Sí	22	18.3	3	7.5	3	4	2	8.7	
<b>Postprandial</b>									
No	141	97.9	44	100	82	97.6	22	95.7	0,66
Sí	3	2.1	0	0	2	2.4	1	4.3	
<b>Post-esfuerzo</b>									
No	136	93.8	44	100	86	100	23	100	0,02
Sí	9	6.2	0	0	0	0	0	0	

**Tabla 11.** Situaciones desencadenantes de las crisis anginosas.

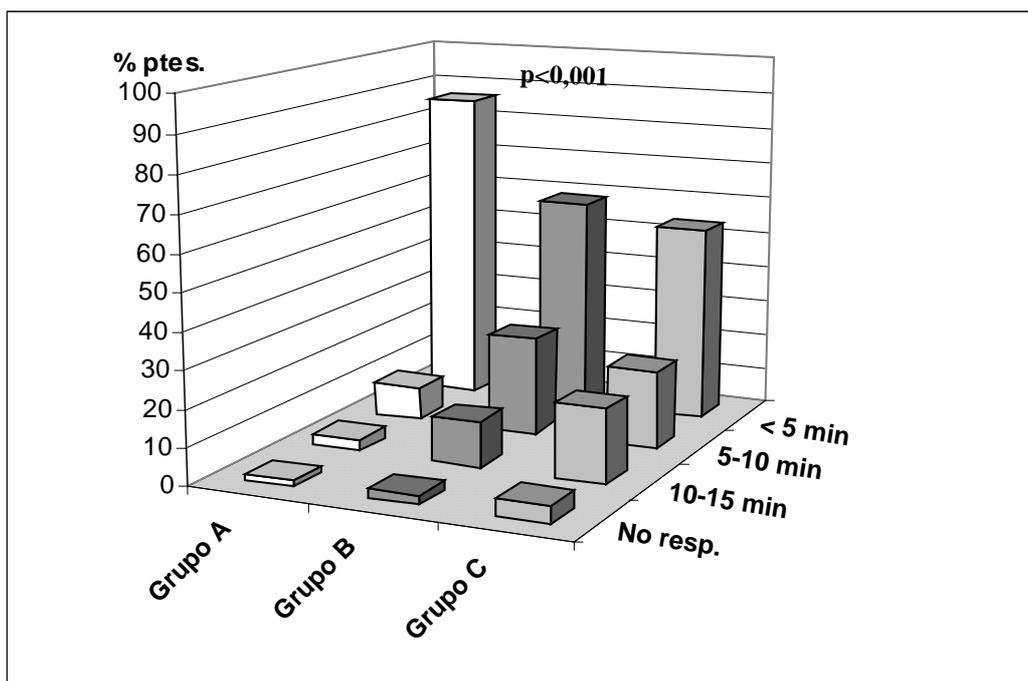
### 5.3.3.- Respuesta a Nitroglicerina

Una elevada proporción de pacientes de todos los grupos (A: 98.5%, B: 97.6%, C: 95.4% y D: 85.7 %) presentan respuesta satisfactoria a nitroglicerina sublingual en sus crisis anginosas en reposo. En la mayoría la respuesta es rápida, en menos de 5 minutos. Sin

embargo esto es más evidente en los pacientes con angina vasoespástica (grupo A) que presentan una mayor y más rápida respuesta a nitroglicerina con 112 casos (86,2%) en los que sus crisis ceden en menos de 5 minutos, mientras en los pacientes no vasoespásticos (grupos B, C, y D) esto ocurre en 66 casos (50,5%),  $p < 0,001$ .

En la gráfica 8 se puede observar en cada grupo la proporción de pacientes que presentan los distintos grados de respuesta a nitroglicerina.

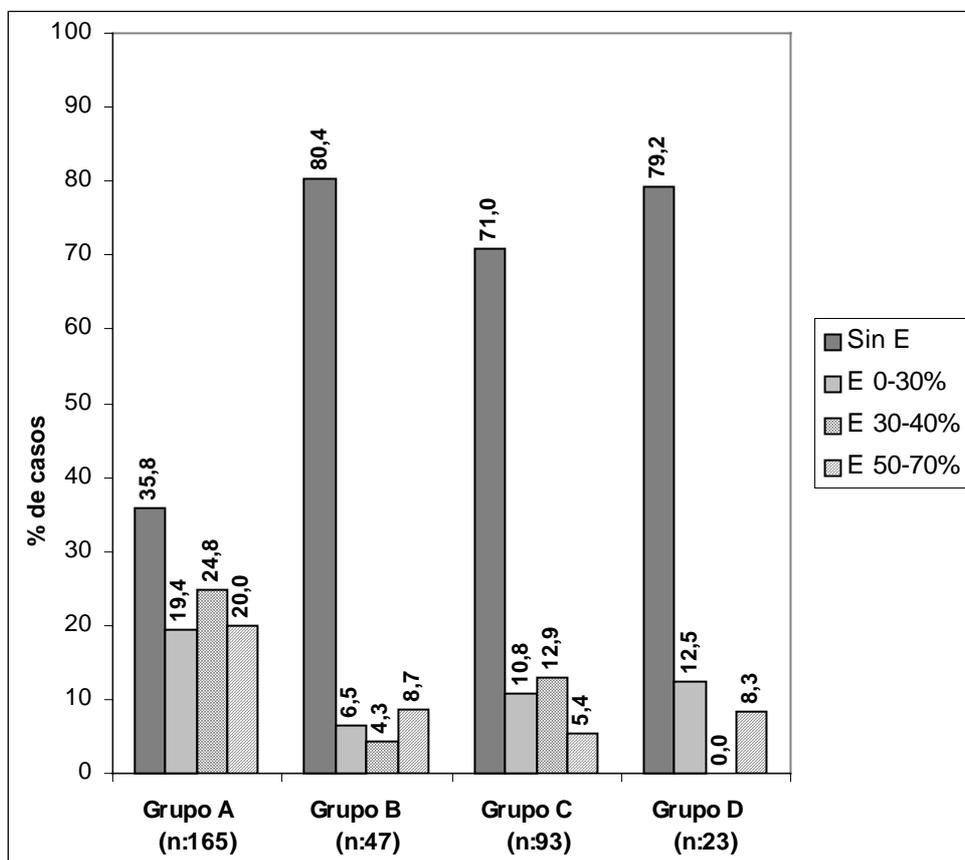
La respuesta a la nitroglicerina que se atribuye a cada paciente es la que de manera más frecuente presenta en sus crisis, aunque no sea siempre constante.



**Gráfica 8.** Respuesta a nitroglicerina sublingual en los episodios en reposo.

#### 5.4 - Resultados angiográficos.

Entre los pacientes en los que no se pudo demostrar vasoespasmo (grupos B, C y D) 122 (74,8%) presentan arterias coronarias sin lesiones aparentes, mientras esto solo ocurre en 59 (35,8%) de los pacientes vasoespásticos (grupo A) ( $p>0,001$ ). La distribución de los distintos grados de estenosis se puede observar con más detalle en la gráfica 9.



Gráfica 9. Grados de estenosis. E: estenosis

#### 5.4.1.- Relación entre resultados angiográficos, vasoespasmo y sexo.

La presencia de lesiones coronarias es mayor entre los pacientes vasoespásticos que en los no vasoespásticos (64,2 vs. 25,1%;  $p < 0.001$ )

En el grupo que presenta vasoespasmo, se observó una mayor incidencia de lesiones angiográficas en los varones que en las mujeres (76% vs 31,8%,  $p < 0,001$ ). Entre los pacientes que no presentan vasoespasmo aunque la prevalencia de ateromas en general es menor (25,1%), continua siendo superior en varones que en mujeres (36,8 vs 14,9%,  $p < 0,01$ ). Más detalles de estos datos se pueden observar en la tabla 12.

	Vasoespasmo	No vasoespasmo
<b>Varones</b>	92 / 121 (76%)	28 / 76 (36,8%)
<b>Mujeres</b>	14 / 44 (31,8%)	13 / 87 (14,9%)
<b>Total</b>	106/165 (64,2%)	41 / 163 (25,1%)

**Tabla 12.** Relación entre vasoespasmo, sexo y resultados angiográficos: proporción de pacientes con estenosis no significativas (<70%).

## 5.5 - Gammagrafía de esfuerzo

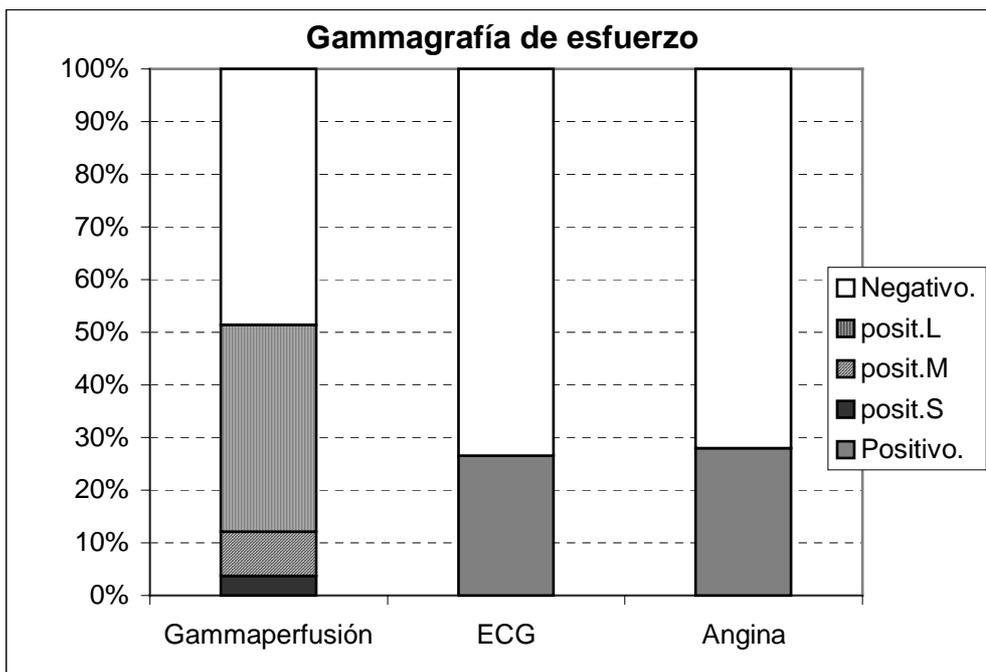
En 216 pacientes se practicó también un estudio gammagráfico de perfusión miocárdica esfuerzo/reposo. No se encontraron diferencias significativas en el tiempo ni en el nivel de esfuerzo alcanzado, entre los cuatro grupos (tabla 13).

Grupo	FC b	FC e.	%FCMT	PAS b	PAS e	Tiempo	W	METs
<b>A</b> (n:100)	74±14	127±24	76±16	136±21	175±26	8±3	86±32	6±2
<b>B</b> (n:40)	73±19	119±24	76±25	137±25	177±28	8±3	90±38	6±1
<b>C</b> (n:58)	75±13	121±23	76±18	137±23	171±32	8±3	84±34	6±2
<b>D</b> (n:16)	67±11	125±37	77±23	145±19	193±31	7±2	88±40	5±1

**Tabla 13.** Grado de esfuerzo realizado. FC: frecuencia cardiaca; PAS: presión arterial sistólica; b: basal; e: esfuerzo; %FCMT: porcentaje de frecuencia cardiaca máxima teórica; Tiempo: minutos; W: wats; METs: consumo estimado de oxígeno miocárdico.

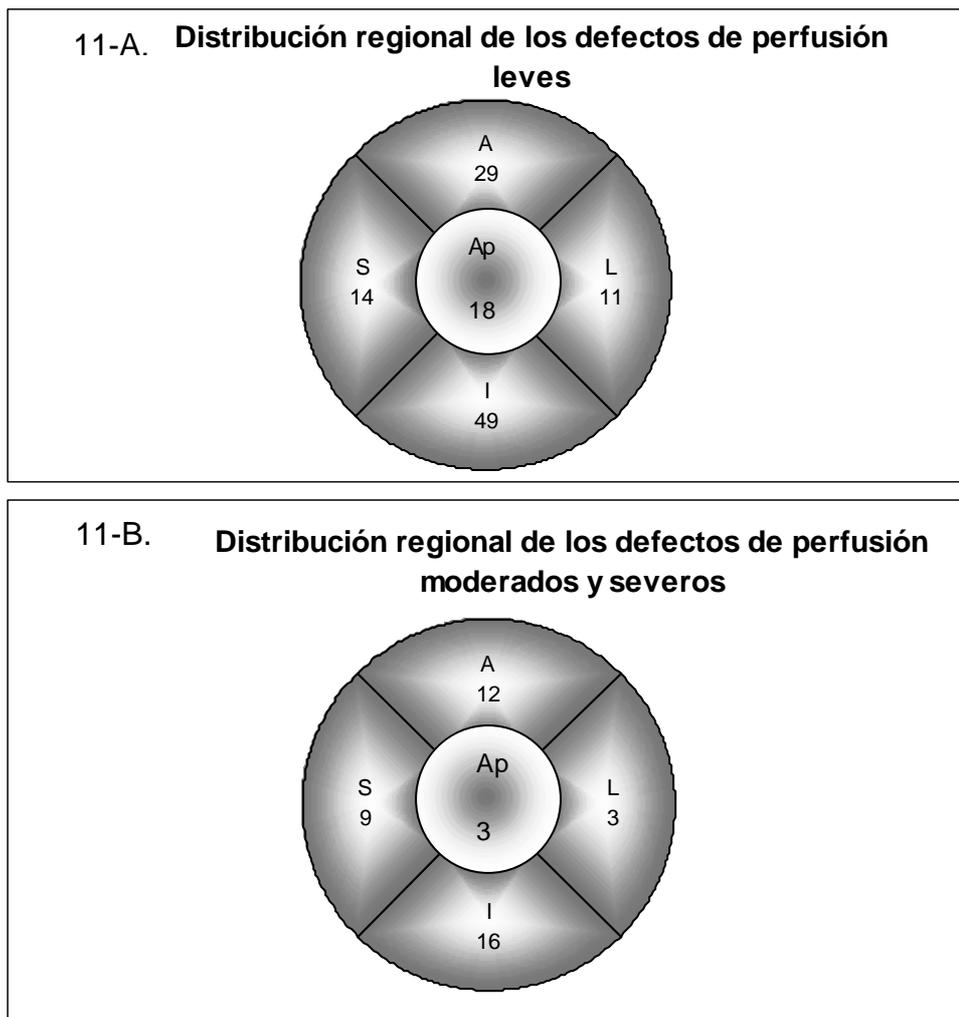
Se administró dipiridamol por no alcanzar un nivel de esfuerzo adecuado en 4 pacientes (4%) del grupo A, 6 (15%) del grupo B, 5 (8,5%) del grupo C y 2 pacientes (12,15%) del grupo D.

Dos casos no resultaron valorables por dificultades técnicas. De los 214 restantes resultaron positivos electrocardiográficamente 57 (26,6 %), gammagráficamente 110 (51,4%) y presentaron angina durante la prueba 60 (28%) pacientes (gráfica 10).



**Gráfica 10:** Resultado de la prueba de esfuerzo gammagráfica. Gammaperfusión: *Posit.*:Positivo; *L*: defecto ligero; *M*: defecto moderado; *S*: defecto severo.

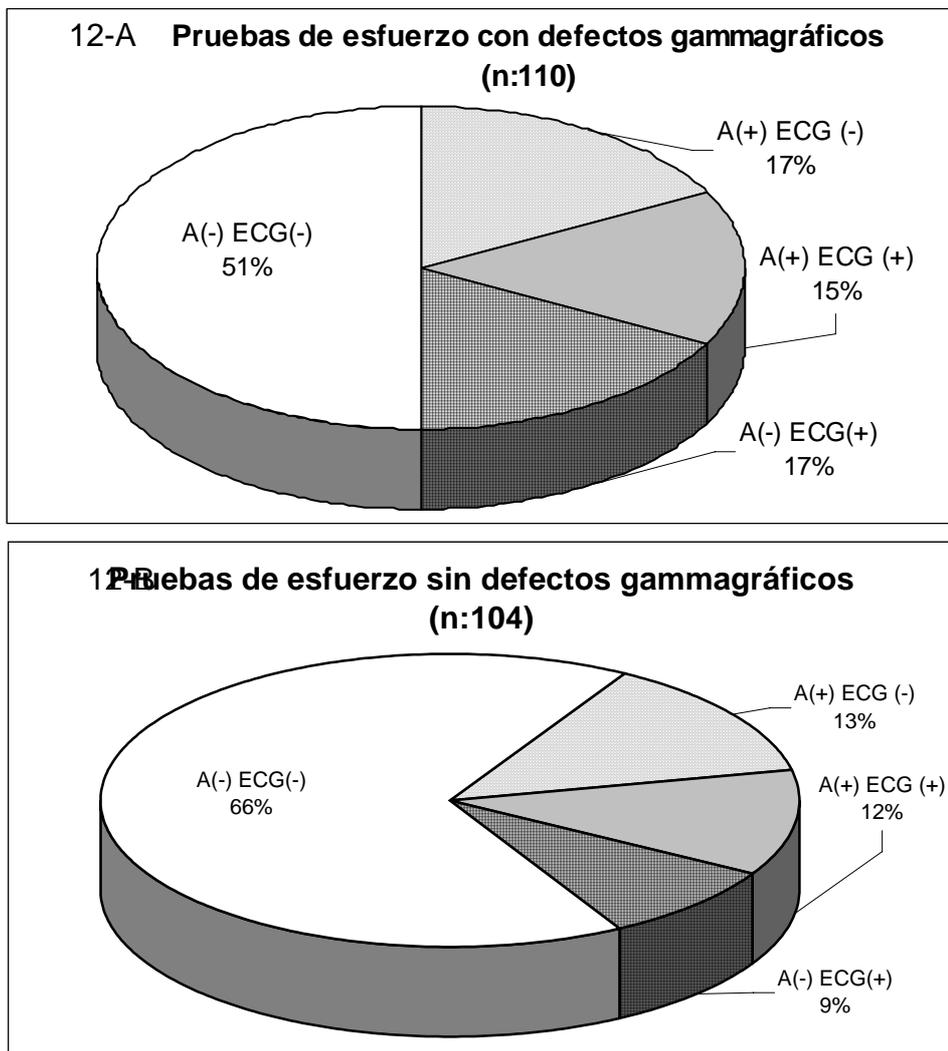
Ciento diez pacientes presentaron uno o más segmentos con defectos de perfusión. En el total de la muestra se contabilizaron 164 segmentos con defectos de perfusión reversibles, de los cuales 43 segmentos presentaban defectos moderados o severos y 121 ligeros. Sus distribuciones en las diferentes regiones ventriculares se pueden observar en la gráfica 11.



**Gráfica 11. A:** distribución regional de los defectos leves de perfusión. **B:** distribución de los defectos moderados y severos. A: anterior ; S: septal; I: inferior; L: lateral; Ap: apical. En cada región se representa el número de segmentos afectados encontrados en el total de pacientes analizados.

Cuarenta y nueve (40,5%) de los 121 segmentos con defectos leves y 16 (37,2%) de los 43 segmentos con defectos moderados o severos se localizan en cara inferior ( $p:0,7$ ). Respecto de la cantidad y severidad de los segmentos afectados en cada región, la razón “leves / [moderados + severos]” no muestra diferencias significativas entre las cinco regiones.

Diecisiete de los 214 pacientes (8%) presentan angina, electrocardiograma positivo y defectos gammagráficos durante el esfuerzo mientras que 69 (32%) no presentan ninguna de estas alteraciones. La relación entre los parámetros isotópico, eléctrico y clínico en los resultados del test de esfuerzo se pueden apreciar en las gráficas 12-A y 12-B.



**Gráfica 12.** Presencia de angina y cambios electrocardiográficos en pacientes con (A) y sin (B) defectos gammagráficos de esfuerzo. A(+): Presencia de angina. A(-): Ausencia de angina. ECG(-): sin cambios electrocardiográficos significativos. ECG(+): cambios electrocardiográficos con criterios de positividad.

En 95 casos (44,4%) los resultados de ECG y gammagrafías de esfuerzo diferían (tabla 14) resultando un nivel de concordancia deficiente entre estas valoraciones ( $K: 0,12$ ). Veintiún pacientes (36,8%) con positividad electrocardiográfica no presentaban defectos de perfusión y 74 (67,3%) de las gammagrafías positivas no presentaban cambios eléctricos significativos ( $p < 0,001$ ).

		GAMMAGRAFIA	
		[+]	[-]
ECG	[+]	36	21
	[-]	74	83

**Tabla 14.** Resultados de la prueba de esfuerzo. [+]: positivo; [-]: negativo.

A - Sin Angina				B - Con Angina			
		GAMMAGRAFIA				GAMMAGRAFIA	
		[+]	[-]			[+]	[-]
ECG	[+]	19	9	ECG	[+]	17	12
	[-]	55	69		[-]	17	14

**Tabla 15.** Resultados electrocardiográficos y gammagráficos en pacientes con y sin angina durante la prueba de esfuerzo [+]: positivo; [-]: negativo.

Los pacientes que presentaron angina durante la prueba, presentan también una mayor proporción de ECG positivos que aquellos que realizaron una prueba asintomática (48,3% vs 18,4%,  $p < 0,0001$ ). No se

observa diferencias significativas en cuanto a la presencia de defectos gammagráficos entre ambos grupos (56,7% vs. 48,7%, p:ns). La presencia de defectos moderado o severos tampoco muestra diferencias significativas entre los que presentan y no presentan angina durante la ergometría (18,3 vs. 9,9; p:ns.). La presencia de angina durante la prueba de esfuerzo no aumenta la concordancia entre ECG y gammagrafía. Tanto en los pacientes que presentan como en los que no presentan angor durante la prueba de esfuerzo, la concordancia (*Kappa*: 0,14 y 0,04 respectivamente) entre el ECG y la presencia de defectos gammagráficos (tablas 15-A y 15-B) resultan deficientes.

Las pruebas de esfuerzo electrocardiográficamente positivas se acompañan de una mayor incidencia de angina que las que presentan defectos de perfusión. Veintinueve (50,9% [IC: 0,38 – 0,63]) de los pacientes que presentan ECG de esfuerzo positivo presentan también angina durante la prueba, mientras que de los pacientes que presentan algún defecto gammagráfico reversible presentan angina solo 34 (31% [IC: 0,24 – 0,41]).

Cuarenta y seis (76,7%) de los pacientes que refieren angina durante la prueba de esfuerzo presentan alguna alteración objetiva eléctrica o gammagráfica, mientras esto sucede en 83 (54%) de los pacientes que no presentan angina durante la prueba,  $p < 0,01$ .

### 5.5.1.- Valoración semicuantitativa de los defectos gammagráficos reversibles.

Realizada la valoración semicuantitativa de los defectos gammagráficos de esfuerzo reversibles en reposo se obtuvieron 85 pacientes que presentaron defectos leves, 18 con defectos moderados y 8 pacientes presentaban defectos severos. En la tabla 16 se detalla la distribución de estos resultados en los cuatro grupos en que se divide la muestra (p:ns).

Defecto	Grupos			
	A	B	C	D
<b>Severo</b>	4 (4%)	2 (5%)	2 (3,4%)	0
<b>Moderado</b>	11 (11%)	4 (10%)	3 (5,2%)	0
<b>Leve</b>	38 (38%)	19 (47,5%)	22 (37,9%)	5 (31,25%)
<b>Negativo</b>	47 (47%)	15 (37,5%)	31 (53,4%)	11 (68,75%)
<b>Total</b>	100	40	58	16

**Tabla 16.** Resultados de la valoración semicuantitativa de los defectos gammagráficos reversibles. Negativo: ausencia de defectos reversibles.

La relación entre la presencia de defectos gammagráficos reversibles y los resultados electrocardiográficos de la prueba de esfuerzo se expresan en la tabla 17. Para estos análisis y su valoración estadística se consideraron conjuntamente los defectos moderados y severos.

		GAMMAGRAFIA		
		[+]		[-]
		M-S	L	
C	[+]	13	23	21
	[-]	13	61	83

**Tabla 17.** Relación entre los resultados electrocardiográficos y gammagráficos de la prueba de esfuerzo. [+] *positivo*; M-S: *moderado-severo* ; L: *leve*; [-]: *negativo*.

Los defectos moderados o severos se observan en 22,8% (13/57) de las pruebas electrocardiográficamente positivas y en 8,3 (13/157) de las que no presentan cambios eléctricos (p:0,004).

No se encuentra evidencia suficiente, aunque sí una tendencia, que asocie la presencia de defectos moderados o severos con la presencia de angina durante la ergometría. Presentaron defectos moderados o severos 18,3% (11/60) de los pacientes con angina durante la prueba y 9,9% (15/152) de los que tuvieron una prueba asintomática (p:0,09).

No se observan diferencias significativas ( $p:0,81$ ) entre la distribución de los resultados del ECG y gammagrafía de esfuerzo (tablas 18) entre los pacientes vasoespásticos (grupo A) y los no vasoespásticos (grupos B, C y D), además en ambos grupos son deficientes las concordancias eléctrico-gammagráficas (*Kappa*: 0,14 y 0,11 respectivamente) en la valoración dicotómica (positivo- negativo) de estas pruebas.

	VASOESPASMO			NO VASOESPASMO		
	GAMMAGRAFÍAS			GAMMAGRAFÍAS		
	Positivas		Negativas	Positivas		Negativas
	M-S	L		M-S	L	
<b>ECG[+]</b>	7	12	10	6	11	11
<b>ECG[-]</b>	8	26	37	5	35	46

**Tabla 18.** Resultados eléctricos y gammagráficos de la prueba de esfuerzo en pacientes con y sin vasoespasmo. M-S: defecto moderado o severo; L: defecto ligero.

No se observan diferencias significativas en cuanto a la presencia de defectos gammagráficos de esfuerzo entre ambos sexos (varones: 67 [55,4%], mujeres: 43 [46%],  $p:0,18$ ). Sin embargo en varones se evidencia una mayor incidencia de defectos moderados o severos (20 [16,5%] vs. 7 [7,5%],  $p<0,05$ )

Entre los pacientes con pruebas electrocardiográficamente positiva se observa una mayor incidencia de defectos de perfusión en varones que en mujeres. Cincuenta y siete pacientes (28 varones, 29 mujeres) presentaron ECG de esfuerzo positivo. De ellos, 22 (78,6%) varones y 14 (48,3%) mujeres y mostraron gammagrafías positivas ( $p<0,02$ ). No obstante la concordancia electro-gammagráfica es deficiente en ambos sexos ( $K_{\text{varones}}:0,2$  ;  $K_{\text{mujeres}}:0,03$ ).

El detalle de los resultados electrocardiográficos y la valoración semicuantitativa de las gammagrafías para cada sexo se expresan en las tablas 19.

	VARONES			MUJERES		
	G A M M A G R A F I A S			G A M M A G R A F I A S		
	Positivas		Negativas	Positivas		Negativas
	M-S	L		M - S	L	
<b>ECG[+]</b>	11	11	6	2	12	15
<b>ECG[-]</b>	9	36	48	4	25	35

**Tabla 19.** Sexo y resultados electrocardiográficos y semicuantitativos de la gammagrafía de esfuerzo. M-S: defecto moderado o severo; L: defecto ligero.

No existen diferencias significativas entre las relaciones de los resultados dicotómicos (positivo, negativo) eléctricos y gammagráficos entre los pacientes que presentan lesiones coronarias no significativas (estenosis <50%) y los que tienen arterias coronarias sin lesiones aparentes (tabla 20). No obstante en los primeros se observa una mayor proporción de defectos de perfusión de grado moderado-severo (16/85 vs 10/62,  $p < 0,02$ ).

	ESTENOSIS <50%			SIN ESTENOSIS		
	GAMMAGRAFÍAS			GAMMAGRAFÍAS		
	Positivas		Negativas	Positivas		Negativas
	M-S	L		M - S	L	
<b>ECG[+]</b>	7	8	7	6	15	12
<b>ECG[-]</b>	9	24	30	4	37	53

**Tabla 20.** Presencia de estenosis y resultados electrocardiográficos y semicuantitativos de la gammagrafía de esfuerzo. M-S: defecto moderado o severo; L: defecto ligero.

No existen diferencias significativas en la incidencia de defectos de perfusión miocárdica entre los pacientes que presentan antecedentes de angina de reposo o mixta y los que presentan angina de esfuerzo (tabla 21), aunque en estos últimos se puede observar una mayor proporción de casos con ECG de esfuerzo positivo ( 38,3% vs 23,4%,  $p < 0,05$ ).

	Angina Reposo o Mixta			Angina de esfuerzo		
	GAMMAGRAFIAS			GAMMAGRAFIAS		
	Positivas		Negativas	Positivas		Negativas
	M-S	L		M-S	L	
<b>ECG[+]</b>	10	17	12	3	6	9
<b>ECG[-]</b>	12	49	67	1	12	16

**Tabla 21.** Angina previa y resultados electrocardiográficos y semicuantitativos de la gammagrafía de esfuerzo. M-S: defecto moderado o severo; L: defecto ligero.

## 5.6 - Seguimiento

### 5.6.1 - pronóstico por grupos

Se realizó seguimiento a 307 (94%) pacientes (72±52 meses). No se observaron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones cardíacas serias ("CCS": IAM, revascularización o muerte cardíaca) entre los cuatro grupos. No existen diferencias significativas en la persistencia de angina entre los pacientes vasoespásticos (grupo A) y no vasoespásticos (grupos B,C y D). No obstante el grupo B (síndrome X) presenta mayor incidencia de angina en el seguimiento que el resto de la muestra (89,1 vs. 63,1%,  $p < 0,001$ ), sin embargo no presenta diferencias significativas respecto a la incidencia de complicaciones cardíacas serias, (4 [8,7%] vs. 31 [11,8%]  $p$ :ns).

El detalle de la incidencia de complicaciones durante el seguimiento se puede observar en la tabla 22.

Grupo	N	Seguimiento	Angina	IAM	RV	MC	CCS
A	152	70(±58)	95(62,5%)	8(5,3%)	7(4,6%)	7(4,6%)	21 (13,8%)
B	46	77(±45)	41(89,1%)*	3(6,5%)	3(6,3%)	0	5 (10,9%)
C	90	77(±48)	56(62,2%)	4(4,4%)	4(4,4%)	3(3,3%)	11 (12,2%)
D	21	57(±38)	15(71,4%)	0	0	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>309</b>	<b>72(±52)</b>	<b>207(67%)</b>	<b>15(4,9%)</b>	<b>14(4,5%)</b>	<b>10(3,2%)</b>	<b>37(12,0%)</b>

**Tabla 22:** Angina y complicaciones durante el seguimiento. Seguimiento (meses): media aritmética (± desviación estándar). RV: revascularización (ACTP y/o CABG). MC: muerte cardíaca. CCS: complicaciones cardíacas serias (nº de pacientes que presentaron IAM y/o RV y/o MC).\* B vs. A:  $p=0,001$ ; B vs. C:  $p=0,002$ ; B vs. D: ns.

### 5.6.2 - Prueba de esfuerzo y pronóstico.

La proporción de pacientes que presentan complicaciones cardiacas serias (Infarto de miocardio y/o revascularización y/o muerte cardiaca) es mayor en aquellos que presentan una prueba de esfuerzo electrocardiográficamente positiva (16,4%) que en aquellos con resultados negativos (6,7%),  $p < 0,04$ .

Los pacientes que presentan defectos de perfusión, no muestran diferencias significativas en la incidencia de complicaciones durante el seguimiento respecto de aquellos que no presentan alteraciones gammagraficas, 10% vs. 8,6% de casos con complicaciones cardiacas serias respectivamente,  $p:ns$ .

En la valoración segmentaria semicuantitativa de la perfusión miocárdica los pacientes con defectos moderados o severos tampoco muestra diferencias significativas en ninguno de los parámetros valorados en el seguimiento respecto de aquellos con defectos leves o gammagrafías negativas.

En el grupo de pacientes con ergometría eléctricamente positiva, tampoco se observan diferencias en la incidencia de complicaciones durante el seguimiento entre aquellos que presentan y los que no presentan cambios gammagrafícos durante el esfuerzo (14,3 % vs 20%,  $p:ns$ ).

Los detalles de las complicaciones para cada uno de estos grupos se detallan en la tabla 23.

	N	Angina	IAM	RV	Muerte	CCS
<b>E (-)</b>	150	107 (71,3%)	2(1,3%)	8 (5,3%)	1(0,7%)	10 ( 6,7%)*
<b>E (+)</b>	55	41 (74,6%)	4(7,3%)	4 (7,3%)	2 (3,6%)	9 (16,4%)*
<b>G (-)</b>	100	77 (77%)	4(4%)	7 (7%)	1(1%)	9 (9%)
<b>G (+)</b>	105	74 (70%)	2(1,9%)	5 (4,7%)	2 (1,9%)	9 (8,6%)
<b>M-S</b>	24	18(75%)	1(5%)	2(10%)	1(5%)	4(20%)
<b>L</b>	81	56(69%)	1(1,2%)	3(3,7%)	1(1,2%)	5(6,2%)
<b>E (+),G (+)</b>	35	25 (71,4%)	2(5,7)	1 (2,9%)	2 (57%)	4 (11,4%)
<b>E (+),G (-)</b>	20	18 (80%)	2(10%)	3 (15%)	0	3 (15%)

**Tabla 23.** Gammagrafía de esfuerzo y seguimiento. E: resultado del ECG de esfuerzo; G: resultado de la gammagrafía de perfusión miocárdica de esfuerzo. (+): positivo ; (-): negativo; M-S: defecto de perfusión Moderado o severo; L: defecto leve; Seguimiento (meses): media aritmética ( $\pm$  desviación estandar). RV: revascularización (ACTP o CABG). Eventos: N<sup>o</sup> de pacientes que sufrieron IAM y/o RV y/o muerte cardiaca. \* p<0,04.

Nota: dos pacientes que murieron, uno de causa "No cardiaca" y otro en el que se desconoce la causa, no fueron valorados en estos resultados.

## **8 - DISCUSIÓN.**

## 6.1.- Generalidades sobre el estudio.

La importancia de este estudio sobre pacientes con angina sin lesiones coronarias significativas radica en el detallado análisis clínico, el elevado volumen de casos (n:328) analizados y en el prolongado seguimiento con un tiempo medio de aproximadamente 7 años.

Los estudios con pacientes anginosos sin lesiones coronarias, tienen criterios muy dispares de selección, por lo que es una tarea difícil el comparar resultados entre ellos. Así por ejemplo algunos autores sólo incluyen dentro de los estudios sobre síndrome X a mujeres (155). Hay quienes consideran la hipertensión arterial como criterio de exclusión para el síndrome X (127;136;144) contrariamente otros analizan la asociación de este factor de riesgo cardiovascular con la angina microvascular(7;149), presumiblemente responsable de algunos casos de síndromes X. En algunos estudios se excluyen sin razón justificada a los diabéticos o dislipémicos(22;127). Otros estudios no excluyen el vasoespasma antes de etiquetar al paciente como síndrome X(18;20;128). Otro elemento fundamental al evaluar fisiopatología, clínica y pronóstico es la disparidad de inclusión según los resultados angiográficos. Algunos incluyen como síndrome X sólo pacientes con arterias completamente normales(129;147), mientras otros aceptan distintos grados de lesiones no significativas(17;19). Por otro lado en numerosos estudios sobre angina variante no se diferencian a los

pacientes con y sin lesiones angiográficamente significativas (68;72;122;156)

Los criterios de selección adoptado en el presente estudio permiten incluir a todos los pacientes con angina típica sin causa conocida. Se han realizado todas las pruebas requeridas para documentar los criterios de inclusión en cada grupo, con el objeto de minimizar la posibilidad de un sesgo de clasificación.

Se seleccionaron sólo pacientes que presentaron coronarias sin lesiones angiográficamente aparentes o con lesiones no significativas. El punto de corte a partir del cual una lesión debe ser considerada significativa es discutido, puesto que no está totalmente claro en que nivel una lesión puede provocar una limitación de flujo durante un incremento de la demanda miocárdica de oxígeno sólo por el componente orgánico(68). Algunos autores clasifican como significativas a lesiones superiores al 50% (157). Aunque se acepta que sobre una arteria de calibre normal una placa estenótica por debajo del 70% no debería provocar limitación al flujo ni isquemia por si sola sin que mediasen otros elementos(133;158;159). Así en nuestro estudio se consideró lesión no significativa aquellas inferior al 70%. Más de la mitad de nuestros pacientes no presentaban lesiones aparentes, tan sólo una sexta parte presentó un grado de estenosis entre 50 y 70%.

## 6.2.- Clasificación por grupos

No existe un consenso para clasificar los distintos síndromes anginosos en ausencia de lesiones coronarias. Al abordar el tema de la angina sin lesiones coronarias significativas habitualmente se suele hacer referencia a la angina variante de Prinzmetal y al síndrome X. Sin embargo atendiendo a los criterios diagnósticos de cada una de estas entidades nos quedaría un grupo importante de pacientes sin clasificar, que serían aquellos en los que no podemos demostrar vasoespasmo ni cambios electrocardiográficos con el esfuerzo. En realidad, entre los pacientes no vasoespásticos, la ausencia de cambios eléctricos con el esfuerzo no sería la excepción, sino la situación más frecuente(17-19;129). No obstante estos pacientes suelen ser descartados de los estudios de angina o etiquetados dentro del grupo de “dolores atípicos” por no poder demostrar datos objetivos que indiquen causa cardiaca(20-22). En el presente estudio sobre pacientes con “angina típica” encontramos entre los que no presentan vasoespasmo un 71% de los casos (grupos C y D) que no pueden ser clasificados como síndrome X, pero con clara clínica anginosa que obligó a la indicación de estudio angiográfico. Por otro lado, en el estudio gammagráfico de esfuerzo realizado por protocolo en nuestro trabajo, se encuentra entre los grupos C y D un 43% de casos con defectos de perfusión reversibles, proporción no significativamente inferior a la del síndrome X. Por todo esto cabe considerar a estos pacientes como casos con diagnóstico clínico de

angina de causa no conocida al igual que ocurre con el síndrome X.

En la angina variante la demostración del vasoespasma implica la justificación etiológica del comportamiento clínico y electrocardiográfico, sin embargo en el síndrome X no se conoce claramente la causa y probablemente no sea la misma para todos los pacientes clasificados como tal. Incluso en algunos casos se especula con la posibilidad de que en el mecanismo patológico participen también alteraciones vasomotoras(16;144) por lo que en estos casos resulta difícil decidir si un paciente debe ser clasificado como angina variante o síndrome X. Se especula con la posibilidad de que en algunos pacientes con síndrome X podría existir una disfunción endotelial que durante el esfuerzo causara una limitación de la reserva coronaria (144). Sin embargo ante la disfunción endotelial es lógico esperar que pudiesen presentar vasoespasma. Además se ha demostrado en estos pacientes niveles plasmáticos de endotelina-1 elevados (160;161). Según Quyyumi et al. la mayoría de los pacientes con síndromes X presentan un test de inducción con respuesta vasoconstrictora (145).

Ante la discordancia de los criterios de clasificación aplicables a estos pacientes, se ha decidido elaborar para este estudio una clasificación basada fundamentalmente en datos objetivos: ECG durante los episodios anginosos, test de ergobasina y prueba de esfuerzo. De acuerdo a los criterios de documentación de vasoespasma adoptados para el presente estudio obtenemos 165 pacientes vasoespásticos, la mayoría de estos podrían ser diagnosticados como angina variante, no

obstante algunos pocos no cumplen estrictamente los criterios de Prinzmetal (1;23) para ser diagnosticados como tal, aunque son analizados junto a éstos por tener en común la presencia de vasoespasmo demostrable que señala a las disfunciones vasomotoras como causa presuntamente justificante de su angina.

En el presente estudio, sólo un 29% de los pacientes no vasoespásticos presentan criterio de síndrome X, es decir se descartó vasoespasmo y se demostró descenso del segmento ST  $\geq 1$ mm durante el esfuerzo. Actualmente son los criterios más aceptados en Europa para incluir a un paciente en este síndrome (144;162), con la salvedad de que nuestro estudio no excluye a pacientes hipertensos y aceptamos dentro de esta clasificación pacientes con estenosis siempre que estas no sean significativas ( $<70\%$ ), aunque estos últimos representan solo una pequeña proporción en nuestra muestra.

Según nuestro presente trabajo, la mayor proporción de los pacientes no vasoespásticos presentan test de esfuerzo negativo (grupos C y D) pero serían clínicamente indistinguibles de aquellos clasificados como síndrome X. En ellos, al igual que en el síndrome X son desconocidas las causas de la angina, por lo que podríamos considerarlos como una variante del síndrome X, más prevalente que éste. Por estar constituidos por dos tipos clínicamente muy dispares de pacientes es conveniente su división en dos subgrupos: los que presentan clínica anginosa de reposo o mixta (grupo C) y los que presentan angina ante esfuerzos (grupo D). Según nuestros resultados

ocho de cada diez pacientes en esta situación pertenecerían al grupo C.

### **6.3- Angina Vasoespástica.**

En el presente estudio se incluyen dentro de este grupo todos los pacientes en los cuales se haya podido documentar la presencia de vasoespasmo. Este criterio de inclusión es más amplio que los utilizados usualmente para la angina variante de Prinzmetal (1;23), que incluye sólo pacientes con angina de predominio en reposo con elevación del segmento ST. Por otro lado, otra diferencia respecto a múltiples estudio sobre angina variante (68;72;122;156) es que en nuestro trabajo únicamente se incluyen pacientes sin lesiones significativas. Lo cual tiene interés no sólo en análisis del pronóstico de estos pacientes sino también en cuanto a los mecanismos patogénicos, características clínicas y asociación de factores de riesgo (36).

Veintiuno (12,7%) de nuestros pacientes vasoespásticos, presentan angina sólo ante esfuerzos (9 casos) o predominantemente ante esfuerzos (12 casos). Ocho de ellos no presentaban lesiones en la coronariografía y 13 presentaron estenosis no significativa. Algunos estudios en los que no se realiza test de provocación de vasoespasmo (18;20;128) habrían incluido a estos pacientes dentro del síndrome X. No obstante decidimos que estos casos deberían analizarse junto a los vasoespásticos por haberse demostrado en ellos alteraciones severas en el control de la vasomotricidad coronaria. Existe evidencia que apunta a

que en pacientes con angina variante existiría un déficit de dilatación dependiente de flujo, (103) y éste sería secundario a disfunción endotelial (104;105). La vasodilatación flujo-dependiente interviene en la regulación del tono arterial (101;102) y también en la capacidad de dilatar la arteria ante situaciones que requieran un aumento del flujo coronario (163). Cannon et al. demostraron que pacientes que presentaban vasoconstricción, aunque no vasoespasmo con ergobasina, presentaban una disminución de la reserva coronaria evidenciada tras administrar dipiridamol (164). Estos argumentos podrían explicar porque los pacientes con angina variante presentan también eventos anginosos ante esfuerzos. Aunque también existen evidencias (165) que indican considerar la posibilidad de un espasmo oclusivo transitorio durante el esfuerzo. Estos mecanismos justificarían el analizar junto a los vasoespásticos a estos 21 pacientes aunque en ellos los eventos anginosos se presenten solo o predominantemente ante esfuerzos.

No obstante la gran mayoría de los pacientes vasoespásticos de nuestro estudio presenta angina predominantemente en reposo.

### **6.3.1.- Lesiones coronarias.**

En el presente estudio la proporción de pacientes con lesión ateromatosa coronaria es significativamente superior en los pacientes vasoespásticos que en los que no presentan vasoespasmo. Estos resultados concuerdan con múltiples estudios que asocian el vasoespasmo con una disfunción endotelial producida por las lesiones

ateromatosas (46;54;166;167). Las lesiones ateromatosas en estadios tempranos, cuando todavía no son visualizables angiográficamente podrían también asociar disfunción endotelial (42). Pero sería más evidente la asociación cuando ya se identifica una placa constituida (168;169).

### **6.3.2.- Sexo.**

Según los resultados obtenidos, en un paciente con angina sin lesiones coronarias significativas tendríamos un 61,4% de probabilidades de demostrar vasoespasmo si es varón y 33,6% si fuese mujer. Sin embargo el análisis multivariante demostró que la presencia de vasoespasmo se debe más al hábito de fumar y a la presencia de placa ateromatosa que al sexo. Por lo que el predominio de vasoespasmo en varones se debería a la asociación del sexo masculino con una mayor prevalencia de tabaquismo y de placa ateromatosa. No obstante las mujeres jóvenes por efecto de los estrógenos estarían en parte protegidas no sólo frente al desarrollo de aterosclerosis sino también frente al espasmo coronario. Los estrógenos mejorarían el perfil lipídico y estimularían la producción y liberación endotelial de óxido nítrico y de prostaciclina y disminuirían la actividad de la endotelina 1 (84-86). Es conocido que los estrógenos mejoran el perfil lipídico (84;85) y con ello prevendrían el desarrollo de aterosclerosis en mujeres en edad fértil. Por lo tanto si bien el análisis multivariable demuestra mayor impacto de la presencia de placas ateromatosas que del sexo sobre el desarrollo de

vasoespasmos, el sexo podría influir en la génesis de ateromas y de que éstos aparezcan más tempranamente en varones. A pesar de las evidencias mencionadas es actualmente discutido el efecto de los estrógenos sobre el desarrollo de aterosclerosis. Se ha observado un efecto beneficioso de estas hormonas como factor protector frente al desarrollo de aterosclerosis (170;171) y su administración a mujeres postmenopáusicas evitaría la progresión de las placas ateroscleróticas (172;173). Sin embargo, otro estudio con un gran volumen de pacientes postmenopáusicas, no muestra beneficio alguno de estas hormonas a nivel coronario y por el contrario incrementaría el riesgo de fenómeno tromboembólico (87).

Otro efecto de los estrógenos sería una disminución de la expresión de los receptores de angiotensina 1 en las células musculares lisas vasculares (174). Por lo tanto, un déficit estrogénico podría contribuir al desarrollo de hipertensión arterial, y por consiguiente a la arteriosclerosis, y podría además incrementar el tono vascular coronario.

Algún estudio apunta a que la administración de estrógenos evitaría las crisis anginosas vasoespásticas (28). El efecto protector sobre el vasoespasmos se debería entre otras cosas a la mejora de la función endotelial (175). Se ha documentado que los estrógenos producirían un incremento de las células progenitoras endoteliales provenientes de médula ósea (176). No obstante también se han constatado casos de angina variante en mujeres premenopáusicas, en ellas las crisis serían más frecuentes al final de la fase lútea, cuando los estrógenos están en

sus niveles más bajos, y menos frecuentes en la fase folicular, con altos niveles séricos de estrógenos(177).

Entre los pacientes vasoespásticos se observa una edad de presentación de la clínica anginosa más temprana en varones que en las mujeres ( $51,6\pm 10,5$  vs.  $56,9\pm 11,1$   $p:0,005$ ). Esto podría también guardar relación con el efecto protector frente al vasoespasmo que ejercen los estrógenos sobre las mujeres jóvenes (84-86;175). Aunque que la edad de inicio sea más temprana en varones, puede también guardar relación la presencia de ateromas, dado que 106 pacientes (64%) con vasoespasmo presentan ateromas y de ellos un 92 (87%) son varones.

### **6.3.3.- Hipertensión arterial.**

Treinta y cinco por ciento de nuestros pacientes vasoespásticos presentaron como antecedente este factor de riesgo. A pesar de ser una proporción importante es significativamente inferior a la del síndrome X ( $51,1\%$ ,  $p<0,04$ ). Está descrita la asociación entre HTA y angina vasoespástica (37) pero no se han identificado con claridad mecanismos que justifiquen esta asociación. Parece lógico justificar la presencia de hipertensión arterial en estos pacientes como factor de riesgo para generar arteriosclerosis coronaria y que a través de este mecanismo se genere disfunción endotelial (46;54;166;167). Por otro lado, estudios recientes de genética molecular han encontrado una asociación entre mutaciones del gen que codifica la síntesis de la enzima óxido nítrico sintetasa con la hipertensión arterial (178;179). Como las alteraciones de

esta encima pueden asociarse con disfunción endotelial (180) estaría justificado pensar que los pacientes hipertensos por esta alteración genética pudiesen presentar vasoespasmos. No obstante, no conocemos el impacto epidemiológico de este mecanismo.

#### **6.3.4.- Diabetes mellitus.**

Existen evidencias sobre una asociación entre disfunción endotelial, vasoconstricción coronaria e hiperinsulinismos secundarios a insulino-resistencia (98;99). No obstante, en el presente trabajo, entre los 328 pacientes estudiados la prevalencia de esta afección es baja y no muestra diferencias entre los vasoespásticos y los no vasoespásticos, cuando de acuerdo a las evidencias previas sería de esperar una mayor prevalencia en los vasoespásticos por la asociación entre un polimorfismo de la óxido nítrico sintetasa y la diabetes mellitus tipo II con insulino-resistencia (100). Además de la asociación entre vasoconstricción coronaria e hiperinsulinismos secundarios a resistencia insulínica (95) (96) se ha observado una correlación positiva entre los niveles de endotelina 1 y de hemoglobina glicosilada (97). Sin embargo, ante la baja prevalencia de diabéticos en nuestra muestra es posible que este mecanismo de génesis de disfunción endotelial, implique sólo a una mínima porción de pacientes vasoespásticos. Por otra parte, entre los pocos pacientes diabéticos, observamos que casi todos son de tipo II, variante que se asocia con insulino-resistencia.

### **6.3.5.- Tabaquismo.**

Los resultados de nuestro estudio sugieren que el tabaquismo es uno de los principales factores asociados al vasoespasmo. Estudios previos demostraban que el tabaquismo era más prevalente en la angina vasoespástica que en la angina clásica por estenosis severa (37). Según nuestros resultados podemos decir además que el tabaquismo es más prevalente en la angina vasoespástica que en otros síndromes anginosos sin lesiones coronarias significativas. Esta asociación entre tabaquismo y vasoespasmo guardaría concordancia con investigaciones previas que atribuyen al tabaco una acción en el deterioro de la función endotelial (57).

### **6.3.6.- Dislipemia.**

En el presente trabajo la proporción de pacientes dislipémicos en el total de la muestra (67%) es mayor que en otros estudios. Sin embargo, estas diferencias pueden deberse solo a criterios de clasificación, dado que actualmente se consideran como valores límites de normalidad cifras sustancialmente menores que en estudios antiguos (5;133;136;181). Además hemos sido más estrictos en la clasificación, al etiquetar como dislipémicos a todos los pacientes en quienes se demostró al ingreso una colesterolemia total superior a 220 mg/dl, triglicéridos superiores a 200mg/dl o presentaron antecedentes de dislipemia en tratamiento farmacológico.

La elevada proporción de pacientes dislipémicos se observa tanto

entre los que presentan (63,3%) como entre los que no presentan vasoespasmo (69,8%). En los primeros una posible explicación sería que la hipercolesterolemia es uno de los principales factores de riesgo para la aterosclerosis (182) y esta patología hasta en sus grados más incipientes puede presentar disfunción endotelial (183). Esto justificaría la asociación hipercolesterolemia-angina vasoespástica, aun en pacientes sin lesión angiográfica aparente.

### **6.3.7.- Vasoespasmo y angina de reposo.**

Tanto nuestros pacientes como la mayoría de las series de casos de angina vasoespástica descritas (1;23;32) coinciden en la presentación de episodios predominantemente de reposo cuando el consumo miocárdico de oxígeno es menor (67). Por lo tanto, es lógico que los beta-bloqueantes y drogas antianginosas que actúan reduciendo el consumo miocárdico de oxígeno(184), no aporten beneficio clínico a estos pacientes(43). Una posible explicación al hecho de que los episodios anginosos ocurran fundamentalmente en reposo consistiría en que estos pacientes tengan un tono simpático elevado que se manifestaría por un efecto vasoconstrictor por el predominio de receptores alfa sobre los beta en las coronarias(71). Sin embargo, este mecanismo de regulación sería de segunda línea en el control del tono coronario, predominando durante la actividad diurna el efecto vasodilatador de los mecanismos regulados a partir del incremento del consumo miocárdico de oxígeno, para aumentar el flujo. Sin embargo, durante el reposo prolongado perdería acción este

sistema regulador, teniendo en esta situación mayor traducción funcional el efecto alfa-constrictor. Esta teoría justificaría también el aumento de la frecuencia de las crisis con la administración de beta-bloqueantes. En concordancia con esta teoría en el presente trabajo solo una mínima proporción de pacientes vasoespásticos presenta angina diurna. De hecho, la mayoría de pacientes presentan característicamente angina de reposo matutina (1;23;32), esto también se observa en nuestro trabajo, aunque una proporción elevada presenta también angina vespertina y nocturna. Nuestro estudio aporta documentación de que el ritmo más frecuente de presentación de angina en estos pacientes es el matutino. Además es el ritmo de angina que mejor diferencia clínicamente a los pacientes vasoespásticos de los otros síndromes anginosos sin lesiones coronarias significativas.

#### **6.3.8.- Angina de esfuerzo y vasoespasmo coronario.**

Aproximadamente la mitad de los pacientes vasoespásticos presentaron concomitantemente angina de esfuerzo y de reposo aunque en la mayoría de los casos predominaban los síntomas en reposo. La presencia de angina de esfuerzo en un paciente que presenta crisis vasoespásticas de reposo podría indicar que las alteraciones vasomotoras, además de las crisis por espasmo agudo, se manifestarían también por una disminución de la reserva coronaria. Los pacientes con angina variante tendrían un déficit de dilatación dependiente de flujo, (103) que sería secundario a disfunción endotelial (104;105). Cox et al.

estudiaron la variación del diámetro en el segmento proximal de la arteria descendente anterior (DA) en pacientes con mínimas lesiones arterioscleróticas y en controles sin lesiones a este nivel. Inyectaban adenosina en el segmento distal de DA, de esta manera el segmento proximal estaba expuesto a un aumento del flujo y no a la acción directa de la adenosina. El diámetro experimentaba un incremento significativo en el segmento proximal de arterias sin lesiones y no tenía variación en arterias lesionadas (163). Otro hechos que justificaría la presencia de angina de esfuerzo es la aparición de un vasoespasma oclusivo (165) o la presencia de una vasoconstricción que aunque no fuese oclusiva produjese una disminución de flujo coronario (68;164;185).

#### **6.3.9.- Respuesta a la nitroglicerina.**

En la angina vasoespástica un elemento importante en la génesis de los ataques anginosos por espasmo agudo sería el déficit de liberación de ON (46;54;55). En nuestro estudio la casi totalidad de pacientes vasoespásticos presenta respuesta a nitroglicerina y la gran mayoría de manera rápida, en menos de 5 minutos. La proporción de pacientes con respuesta rápida es significativamente superior a la de los pacientes no vasoespásticos. Los pacientes con angina vasoespástica tendrían alterada la vía de utilización de la L-arginina para la producción de óxido nítrico(56) por lo que tendrían una hipersensibilidad a nitroglicerina y nitratos (56) que actúan a través de su transformación en ON (53). Esto explica la disminución del tono basal o la rápida reversibilidad de las crisis

con nitroglicerina y sus derivados.

### **6.3.10.- Pronóstico.**

El presente estudio muestra para estos pacientes un excelente pronóstico a largo plazo con baja incidencia de muertes e infartos (4,6% y 5,3% respectivamente). Según diferentes estudios la incidencia de infarto de miocardio en pacientes tratados con antagonistas cálcicos varía entre 10 y 20 % en 10 años, con una supervivencia de alrededor del 95% en ese periodo (39;40) (35). (35). Estos parámetros estarían influenciados a favor o en contra por múltiples factores que Yasue ordenó según importancia de la siguiente manera:

#### *Factores que influyen la supervivencia:*

- 1º-Elevación ST en más de un territorio (anterior e Inferior) sea o no de manera simultánea.
- 2º Uso de antagonistas cálcicos.,
- 3º Función ventricular.
- 4ºTabaquismo.

#### *Factores que influyen la supervivencia sin IAM:*

- 1º Uso de antagonistas cálcicos.
- 2º Función ventricular.
- 3º Extensión y severidad de lesiones.
- 4º Actividad de la afección. (35).

Probablemente sin el uso de antagonistas cálcicos la importancia

de la actividad de la afección fuese mayor y disminuyese la supervivencia total y sin IAM.

#### **6.4.- Síndrome X.**

Sólo un 29% de los pacientes no vasoespásticos fueron clasificados como síndrome X. Al exigir un test de inducción de vasoespasmo negativo, se excluyen aquellos pacientes con alteraciones vasomotoras, con lo que se reduce la proporción de pacientes en este grupo, aumentando la homogeneidad. No obstante, no se puede asegurar homogeneidad respecto de su etiología ni de los mecanismos patológicos que permanecen siendo desconocidos.

##### **6.4.1.- Lesiones coronarias.**

La existencia de placas ateromatosas coronarias es significativamente inferior en el síndrome X que en los pacientes vasoespásticos. Este hecho nos lleva a inferir que probablemente los procesos ateroscleróticos no estén relacionados ni directa ni indirectamente con los mecanismos que generan angina en los pacientes con síndrome X. Aunque en nuestro estudio no podemos asegurar que no existiesen lesiones ateroscleróticas mínimas o alteraciones del endotelio que resultasen inaparentes en la angiografía.

#### **6.4.2.- Sexo.**

En concordancia con estudios previos (6;138-140) observamos un claro predominio femenino (72%) en los pacientes con síndrome X. Existe cierta evidencia que atribuiría a la depleción de estrógenos en la menopausia natural o quirúrgica, algún rol en la génesis de la clínica anginosa de mujeres con síndrome X (137;186). También se ha descrito una mejoría clínica en este aspecto con el tratamiento hormonal sustitutivo (187). La edad de las mujeres ( $54.7 \pm 5.5$  años [rango:43 - 74]) sugiere que en nuestro estudio también podría influir el efecto de la depleción estrogénica.

#### **6.4.3.- Hipertensión arterial.**

Es muy discutida la fisiopatología del síndrome X. Algunos grupos apuntan a las alteraciones microvasculares (6;16) como causa. Se ha descrito la presencia de alteraciones capilares en piel de pacientes hipertensos (188;189). También se ha encontrado asociación entre el síndrome X y las alteraciones capilares cutáneas (7). Sin embargo, no se había demostrado por estudios epidemiológicos que existiera una mayor asociación de la HTA con el síndrome X que con otros síndromes anginosos con o sin lesiones coronarias significativas. Según nuestros resultados un 51,1% de los pacientes con síndrome X y un 34,3% del resto de la muestra presentan HTA ( $p < 0,03$ ). Estos resultados parecerían apoyar la hipótesis que atribuye la asociación entre síndrome X e HTA a causas microvasculares generalizadas, sin embargo se plantean muchas

dudas, como ya se mencionó antes la cuestionable validez de la extrapolación de los hallazgos entre la microcirculación periférica y la miocárdica (150). Por otra parte, al ser la hipertensión arterial también un factor de riesgo de enfermedad coronaria y considerando que aun lesiones angiográficamente mínimas o tal vez inaparentes en las grandes arterias epicárdicas pueden condicionar disminución de la reserva coronaria (163), cabe plantearnos si la asociación entre HTA y síndrome X descrita en el presente estudio, pudiera tal vez deberse a esto último en lugar de a una hipotética disminución o alteración de capilares sistémicos y miocárdicos. Por otro lado, tanto las alteraciones microvasculares como las deficiencia de vasodilatación flujo-dependiente por alteración de la función endotelial, podrían producir isquemia miocárdica de esfuerzo. Sin embargo es característico del síndrome X (19;21;147), y lo confirmamos en nuestro estudio, no presentar patrón gammagráfico de isquemia en una amplia proporción de pacientes, aun en presencia de cambios electrocardiográficos significativos.

#### **6.4.4.- Tabaco y disnea.**

La prevalencia del hábito tabáquico en el síndrome X es baja. Las mujeres presentan más disnea de esfuerzo que los hombres (63,6 vs 27,3%,  $p < 0,04$ ), aunque en estos últimos hay mayor prevalencia de tabaquismo (38,5 vs 5,8%,  $p < 0,005$ ) y enfermedad pulmonar obstructiva crónica (30,8 vs 8,8%,  $p = 0,058$ ), lo que en el caso de las mujeres orientaría el origen de la disnea más hacia una causa cardiaca que

pulmonar. Sin embargo la mayoría de estas pacientes no suelen tener alteraciones de la contractilidad durante el esfuerzo aun cuando presenten alteraciones en el ECG (15;146).

#### **6.4.5.- Dislipemia.**

Tanto el síndrome X como todos los grupos de este estudio presentan una elevada prevalencia de dislipemia. En los pacientes que no presentan vasoespasmo una probable explicación a este hecho residiría en la asociación de dislipemias con alteraciones vasomotoras coronarias (118) que impedirían una vasodilatación suficiente para satisfacer las necesidades de incremento de flujo. En el síndrome X se ha postulado como posible mecanismo patológico una disminución de la reserva coronaria que sería secundaria a una disfunción endotelial (144;145). Seiler et al. (118) demostraron en vasos sin lesiones que la capacidad de vasodilatación guarda una relación lineal e inversa a los valores séricos de colesterol total. Aunque contrariamente Zeiher et al. (183) muestran en pacientes hipercolesterolémicos con coronarias normales, que si bien presentan una respuesta vasoconstrictora ante la acetil colina, no presentan alteraciones de la vasodilatación mediada por flujo. Aunque como se mencionó en párrafos precedentes, otros estudios (104;105) demuestran que las deficiencias de la dilatación mediada por flujo serían secundaria a una disfunción endotelial (104;105).

#### **6.4.6.- Respuesta a la nitroglicerina.**

En nuestra serie casi todos los pacientes con síndrome X en sus crisis en reposo presentan respuesta satisfactoria a la nitroglicerina, aunque ésta es un poco más lenta que en los pacientes con angina vasoespástica en un 30% de los casos. Estos datos apuntan a que podría existir algún grado de disfunción endotelial en estos pacientes.

#### **6.4.7.- Pronóstico.**

En general, los síndromes X presentan muy buen pronóstico a largo plazo, con una supervivencia elevada y una escasa incidencia infartos o eventos adversos cardiológicos (5;136). En el presente estudio presentaron mortalidad nula a los 7 años de seguimiento y una incidencia muy baja de complicaciones graves (10%). No obstante es el grupo que mayor persistencia de angina tuvo en el seguimiento, alrededor del 90 % continuaron con síntomas a pesar del tratamiento. Diversos análisis apuntan a que serían pacientes de difícil manejo terapéutico(152), una proporción importante presentan angina recurrente a pesar del tratamiento. Tanto los síntomas como los cambios electrocardiográficos con el esfuerzo suelen persistir por muchos años(138;153;154), pudiendo producir un deterioro de la calidad de vida(139).

Los síndromes X de nuestra serie presentan una incidencia de infarto de alrededor de un 6,5% en 7 años. Estos resultados no difieren de las de series más importantes consultadas en la literatura (5;136;138). La baja incidencia de infartos durante la evolución en pacientes con

síndromes X ha generado interés sobre un hipotéticamente bajo potencial trombogénico que presentarían estos pacientes durante el esfuerzo (140). La actividad plaquetaria en la enfermedad aterosclerótica coronaria aumentaría con el esfuerzo (190-193), pero esto no sucede en los pacientes con síndrome X (140), sino que por el contrario prolongarían el tiempo de agregación plaquetaria con el esfuerzo, aun cuando en reposo tienen un menor tiempo de agregación que pacientes con enfermedad coronaria y que controles sanos. Además se observó que la teofilina, antagonista de la adenosina, evita la prolongación del tiempo de agregación inducido por estrés en los pacientes con síndromes X pero no en los controles (140). La adenosina además de un mediador metabólico de la vasodilatación arteriolar, es un potente inhibidor endógeno de la actividad plaquetaria (194;195), inhibiendo a la p-selectina de la membrana y disminuyendo además la adherencia trombo-leucocitaria. La prolongación del tiempo de agregación plaquetaria con el esfuerzo y la inhibición de este fenómeno con teofilina, sugiere de manera indirecta una actividad elevada de adenosina en estos pacientes que podría jugar un papel importante en la disminución de la agregabilidad plaquetaria (140).

## 6.5.- Grupo C

El grupo C por la presencia de angina de reposo y por presentar ritmos circadianos con una elevada proporción de pacientes que presentaron crisis nocturnas e incluso algunos con crisis matutinas, se parecería clínicamente al grupo A. Sin embargo la prueba de ergobasina descartó en ellos la presencia de alteraciones vasomotoras. De esta forma este grupo pasaría junto al grupo con síndrome X a la lista de angina de causa desconocida.

Con el fin de evitar falsos negativos en los test de inducción de vasoespasmo en nuestro estudio se trató de respetar todas las condiciones conocidas que pudiesen influir sobre la inducción de espasmos. Se evitó la interferencia de tratamientos farmacológicos como antagonistas de los canales del calcio (121-123) o nitratos (56) que pudiesen dificultar la inducción de alteraciones vasomotoras durante el test. Además tanto la prueba de ergobasina como el test de esfuerzo se realizaron en todos los casos en las primeras horas de la mañana (entre las 8 y 10 horas AM), momento en el que es más fácil inducir espasmo en pacientes con disfunción endotelial (68;69).

Se ha observado que un descenso de los niveles de vitamina C podrían predisponer al espasmo. También se ha demostrado una mejora de la función endotelial con la administración vitamina C (88;89). Incluso algún estudio sugiere que esta vitamina podría tener un poder vasodilatador comparable al del diltiazem (51). Un déficit plasmático de

magnesio podría predisponer a espasmos coronarios (91;92). Con la administración de magnesio se ha observado la supresión de la respuesta vasoconstrictora a acetil-colina en pacientes con angina variante (93).

No existen estudios sobre la sensibilidad de la prueba de ergobasina, y por todo lo expuesto se podría inferir que no estamos en condiciones de descartar totalmente que determinadas variaciones del medio interno pudiesen jugar algún papel en el resultado del test de inducción. En este sentido una disminución de radicales libres en el medio interno, un aumento de los antioxidantes, un aumento de las concentraciones séricas de magnesio, podrían impedir que en un momento determinado pudiésemos demostrar el vasoespasmo. Como contrapartida es también conveniente valorar que las pruebas se realizaron en un momento inmediato posterior al ingreso del paciente por una crisis o de consulta por angina recurrente, por lo que de existir algún factor protector sobre el vasoespasmo no estaría jugando su rol en el periodo de realización de la prueba. Y considerando la existencia de periodos o fases de mayor predisposición al vasoespasmo(24;38;39), debido a la metodología del protocolo la realización de las pruebas hubiesen coincidido con esos periodos.

Por otro lado, en este grupo, la ausencia en 71% de los casos de lesiones ateromatosas, una de las principales alteraciones ligadas al vasoespasmo intenso, sumados a la imposibilidad de demostrarlo mediante test de inducciones, sugieren que los episodios anginosos de

estos pacientes se deberían a otras causas.

## **6.6.- Grupo D.**

Una pequeña proporción de pacientes no vasoespásticos y con prueba de esfuerzo negativa presentan predominantemente angina de esfuerzo. Este grupo es muy parecido clínicamente al grupo B, en cuanto a sus crisis anginosas, a la asociación de factores de riesgo así como en la tendencia de la angina a persistir en el seguimiento. Este hecho nos plantea la duda de que ambos grupos presenten alteraciones diferentes o talvez puedan tratarse de distintos grados de compromiso de una misma afección, o bien ser dos etapas evolutivas de una misma patología. En este último caso los pacientes del grupo D, si posteriormente en su evolución presentasen una ergometría positiva, podrían ser reclasificados como síndrome X. No obstante en este estudio la clasificación se realizó únicamente según la condiciones del paciente al ingreso en el mismo. El seguimiento medio para el grupo D fue de 57 meses y aunque un 71% de los pacientes continuaba presentando angina no evidenciaron prueba de esfuerzo positiva.

De la misma manera que el síndrome X, el grupo D con frecuencia no presenta alteración gammagráfica con el esfuerzo. Esto nos lleva a plantearnos en ellos también la duda sobre si presentan realmente isquemia durante sus crisis anginosas.

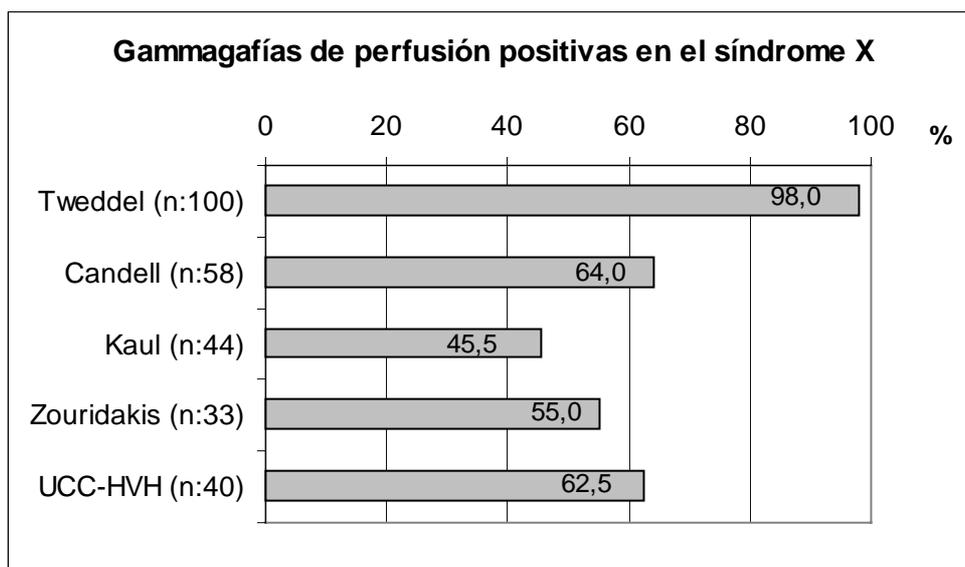
## **6.7.- Gammagrafía de esfuerzo .**

### **6.7.1.- ECG de esfuerzo en pacientes vasoespásticos.**

En pacientes vasoespásticos sin lesiones angiográfica significativas es más frecuente no encontrar cambios en el ECG de esfuerzo. Sin embargo según estudios previos una proporción variable (entre 25 y 45%) de estos pacientes presenta test de esfuerzo electrocardiográficamente positivo(32;36;39;40). Según nuestros resultados, un 29% de los pacientes vasoespásticos presenta una ergometría positiva.

### **6.7.2.- Demostración de isquemia en los síndromes X**

Es particularmente discutido si los pacientes con síndrome X presentan realmente isquemia, como ya se mencionó anteriormente numerosos estudios por diferentes métodos sólo lograron demostrar isquemia en una minoría de pacientes con síndrome X. Sin embargo, nuestros resultados en concordancia con otros estudios realizados con métodos isotópicos de perfusión muestran una proporción mayor de casos positivos que oscilan entre un 45 y 65% (19;21;147;196) (gráfica 13). Aunque Tweddel et al. (197) indican una proporción más elevada, cerca de la totalidad de pacientes, pero este trabajo no especifica claramente los métodos ni los criterios para definir como positiva una prueba.



**Gráfica 13:** Proporción de pruebas de perfusión miocárdica de esfuerzo positiva (defecto gammagráfico de esfuerzo reversible en reposo) en pacientes con síndrome X.

### 6.7.3.- Discordancia entre ECG y gammagrafía de esfuerzo.

#### 6.7.3.1- Isquemia clandestina

Aproximadamente la mitad de nuestros pacientes (51,4%) presentaron isquemia gammagráfica (leve en la mayoría de los casos) pero de ellos un 67,3% no mostraron cambios electrocardiográficos. Este hecho en el estudio de la angina clásica fue denominado por Williams (198;199) como isquemia clandestina, y podría ser interpretado como un nivel de isquemia tan leve que puede ser detectado por un método de alta sensibilidad como los isotópicos, pero que escapa a la detección electrocardiográfica. Esto concuerda con la valoración semicuantitativa de las gammagrafías que en la mayoría (82%) de los casos con defecto de perfusión y ECG de negativo, valora los defectos como leves. Los defectos de perfusión moderados y severos son menos frecuentes en la

isquemia clandestina que cuando coexisten cambios electrocardiográficos y gammagráficos (18% vs 36% p:0,03). No obstante, el hecho de que un 47% de las pruebas electrocardiográficamente negativas presenten defectos gammagráficos y en 8,3% de estas pruebas los defectos se valoren como moderados o severos, nos plantea el interrogante de si las alteraciones encontradas durante el esfuerzo en estos pacientes tienen el mismo significado que se le atribuye al referirlas a los pacientes con angina con estenosis coronaria significativa.

La isquemia clandestina ha sido descrita también como frecuente en pacientes con angina vasoespástica y coronarias angiográficamente normales(200). En nuestro estudio este fenómeno es observable tanto en pacientes que presentan como en los que no presentan vasoespasmo (34% vs 35,1%,p:ns). Entre estos últimos, observamos una proporción también importante de isquemia clandestina durante la prueba de esfuerzo (20,5%) en los pacientes clasificados como síndrome X. A pesar de no haber presentado cambios eléctricos en el cicloergómetro durante la gammagrafía, estos pacientes fueron etiquetados como síndrome X por haber presentado previamente una prueba de esfuerzo convencional positiva con treadmill. El treadmill ya había sido mencionado como más efectivo que el cicloergómetro para generar cambios eléctricos (199). No obstante, en nuestro estudio casi la totalidad de pacientes (92,1%) realizaron en cicloergómetro un esfuerzo máximo, y en los casos en los que esto no fue posible se administró dipiridamol.

### **6.7.3.2- ECG de esfuerzo positivo sin alteraciones gammagráficas.**

La aparición de cambios electrocardiográficos durante el esfuerzo en ausencia de defectos gammagráficos es un fenómeno de difícil interpretación. Dicho fenómeno se observó también en nuestro estudio tanto entre pacientes vasoespásticos como entre los no vasoespásticos en proporción comparable (10% vs. 9,6%, p:ns). Un 37% de los pacientes con alteraciones sugestivas de isquemia en el ECG de esfuerzo no presentan indicios de alteración en la gammagrafía. Esto nos plantea un interrogante de difícil respuesta, el hecho de si es realmente isquemia lo que presentan estos pacientes. Por un lado, es difícil aceptar que un paciente anginoso con cambios significativos en el electrocardiograma de esfuerzo no haya presentado isquemia durante el mismo. Por otro lado, también es difícil aceptar que si es isquemia y de suficiente magnitud para ser evidenciada por el electrocardiograma no lo sea también por una prueba isotópica. Una respuesta lógica aunque talvez poco probable sea que estos pacientes presentan una isquemia tan difusa y homogénea que no puede ser puesta en evidencia por un estudio de valoración morfológica como la SPECT, aunque siendo así difícilmente alcanzaría una magnitud con expresión eléctrica. Esta hipótesis podría ser analizada con un estudio de mayor sensibilidad (201;202) como la Tomografía por emisión de positrones (PET) que valora la perfusión a nivel intersticial con más precisión.

## **6.8.- Limitaciones.**

Nuestro estudio no abarca la totalidad de pacientes con arteriografías que descartan la existencia de lesiones coronarias significativas. Es probable que por los evidentes y en algunos casos alarmantes cambios electrocardiográficos en reposo los médicos responsables de estos pacientes nos hayan remitido una proporción mayor de pacientes vasoespásticos que los que se observan en la realidad. También es posible que en pacientes con angina en los que la prueba de esfuerzo convencional resultó negativa, no se haya indicado coronariografía. Estas razones nos impiden valorar con certeza la proporción de casos que corresponden a los distintos síndromes descritos en el presente trabajo, del total de pacientes con angina sin lesiones coronarias significativas de la población general.

Al analizar el ritmo horario de la angina de reposo, resulta difícil establecer una categorización por horarios que sea aplicable a todos casos de la muestra. Los distintos tipos de actividades habituales y sus horarios tienen gran variabilidad entre los pacientes, y por lo tanto también puede variar el significado del reposo resultando complicado categorizarlo como matutino, diurno, vespertino o nocturno solo por la hora de reloj o por el horario del despertar habitual. Por ello ha sido obligatorio valorar además del horario una interpretación clínica al tipo de reposo para asignar clasificación.

Asumimos que en la mayoría de los casos con estenosis

coronarias, ésta se debe a la presencia de ateromas. Aunque la falta de disponibilidad de la técnica de ultrasonido intracoronario, durante la mayor parte del periodo que abarca nuestro estudio, hace que solo podamos valorar las estenosis por el diámetro intraluminal, sin poder asegurar la presencia o características de los ateromas.

Durante un estudio con casi 20 años de reclutamiento de pacientes, es lógico que los métodos diagnósticos presenten cambios técnicos, y nos encontremos con la dificultad metodológica de comparar resultados obtenidos por técnicas algo diferentes. Sin embargo en cada caso se utilizó la mejor técnica de cardiología nuclear disponible en nuestro centro, que nos permitiera además de identificar un defecto, valorar su intensidad y localización (203-205). La valoración de los defectos reversibles no mostró diferencias significativas entre los resultados obtenidos por las técnicas planares y las tomográficas en la muestra general ni en ninguno de los cuatro grupos estudiados.

En el presente trabajo encontramos que la mayoría de casos positivos presentan defectos leves, planteando dudas sobre la verdadera interpretación que se debería hacer de estos casos, sobre todo cuando no se acompañan de cambios en el ECG de esfuerzo. No se puede descartar la posibilidad de falsos positivos por defectos de la técnica, como por ejemplo un fenómeno de atenuación, o el movimiento del paciente durante la captación de imágenes. En nuestro centro, en el periodo que se llevo a cabo el estudio no disponíamos de métodos de corrección del error de atenuación, actualmente disponibles aunque con uso muy

restringido dado que con los equipos actuales prolonga demasiado el tiempo del procedimiento. Estos estudios a pesar de que mejorarían la eficiencia diagnóstica de la SPECT (206;207), necesitarían de una técnica de registro de imágenes muy precisa (208) para obtener resultados satisfactorios. Se ha descrito que la corrección de atenuación y de radiación dispersa puede introducir falsos defectos en las imágenes (209). Por otro lado no conocemos aún el rendimiento diagnóstico de la corrección de atenuación y de radiación dispersa en pacientes en los que sospechamos isquemia aun a pesar de conocer la ausencia de lesiones coronarias significativas. De todos modos, para un futuro podría ser recomendable solicitar el estudio por corrección de atenuación para este tipo de pacientes.

## 6.9.- Implicaciones.

Entre los pacientes estudiados destaca un grupo importante sin vasoespasmo ni prueba de esfuerzo positiva. Dichos pacientes son habitualmente ignorados por la comunidad científica aun cuando presentan clínica anginosa típica. Sin embargo en casi la mitad de estos casos hemos observado evidencia de isquemia (leve en la mayoría de los casos) en los estudios gammagráficos a pesar de la ausencia de cambios electrocardiográficos durante el esfuerzo. En estos pacientes las causas de sus episodios anginosos son desconocidas, al igual que en los casos de síndromes X. También presentan angina mixta y clínicamente se parecen bastante a estos últimos. Por las evidencias mostradas parecería adecuado considerarlos como una variante de síndrome X que no muestra cambios eléctricos durante el esfuerzo.

La presencia de angina de reposo es característica de una gran parte de los pacientes anginosos sin lesiones coronarias significativas, vasoespásticos o no vasoespásticos, con prueba de esfuerzo positiva o negativa. También es característica en todos ellos una buena respuesta a la nitroglicerina, lo que implicaría que en mayor o menor medida una disfunción endotelial podría estar implicada en la mayoría de estos pacientes. Sin embargo la disfunción endotelial es más evidente en los pacientes con vasoespasmo, grupo en el que la respuesta a nitroglicerina es más rápida.

Existe una gran discordancia entre los resultados

electrocardiográficos y gammagráficos encontrada tanto entre los pacientes vasoespásticos como no vasoespásticos. La presencia de defectos de perfusión moderados o severos no confiere en el seguimiento de estos pacientes un peor pronóstico que los que muestran defectos leves o estudios de perfusión normales. Estos hechos nos plantean el interrogante sobre si estas pruebas tendrían el mismo significado en estos pacientes que el que se le atribuye en el estudio de la enfermedad coronaria con estenosis significativa.

## **7 - CONCLUSIONES.**

- 1- Existe una proporción importante de pacientes anginosos sin lesiones coronarias significativas que no presentan vasoespasmo ni cambios electrocardiográficos en prueba de esfuerzo. No obstante, en casi la mitad de ellos se pueden objetivar defectos de perfusión durante el esfuerzo, en su mayoría leves.
- 2- La dislipemia tiene una alta prevalencia en los distintos síndromes anginosos sin lesiones coronarias significativas.
- 3- El síndrome X tiene una alta prevalencia de hipertensión arterial y afecta con más frecuencia a mujeres. En la mayoría (80%) de los casos no se observa lesión ateromatosa.
- 4- El fenómeno de Raynaud no es frecuente entre estos pacientes (3,4%). Sin embargo su presencia indica alto grado de probabilidad de que la angina se deba a vasoespasmo.
- 5- Una cuarta parte de los pacientes, presentaría cambios electrocardiográficos durante la prueba de esfuerzo en cicloergómetro y la mitad de ellos presentaría defectos de perfusión en la gammagrafía. No obstante, defectos de perfusión moderados o severos solo se observan en uno de cada 8 pacientes.

- 6- En las pruebas de esfuerzo de pacientes con angina sin lesiones coronarias significativas se aprecia una gran discordancia entre los resultados electrocardiográficos y gammagráficos. Aproximadamente uno de cada tres pacientes presenta isquemia clandestina, en su mayoría leve, y uno de cada diez pacientes presenta cambios electrocardiográficos sin defecto gammagráfico.
  
- 7- Los pacientes con síndrome X presentan mayor persistencia de angina en el seguimiento que los pacientes vasoespásticos.
  
- 8- No existen diferencias pronósticas en cuanto a eventos cardiológicos serios entre estos distintos síndromes. Son afecciones relativamente benignas, con una baja incidencia de infartos de miocardio (5%) en un seguimiento medio de 7 años, con una mortalidad por causa cardíaca de 3%.

## **8 - BIBLIOGRAFIA.**

- (1) Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina pectoris. A variant form of angina pectoris. *Am J Med* 1959; 27:375-388.
- (2) Bertrand ME, LaBlanche JM, Tilmant PY, Thieuleux FA, Delforge MR, Carre AG, Asseman P, Berzin B, Libersa C, Laurent JM. Frequency of provoked coronary arterial spasm in 1089 consecutive patients undergoing coronary arteriography. *Circulation* 1982; 65(7):1299-1306.
- (3) Kemp HG, Elliott WC, Gorlin R. The anginal syndrome with normal coronary arteriography. *Trans Assoc Am Physicians* 1967; 80:59-70.
- (4) Kemp HG, Jr. Left ventricular function in patients with the anginal syndrome and normal coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1973; 32(3):375-376.
- (5) Kemp HG, Jr., Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The anginal syndrome associated with normal coronary arteriograms. Report of a six year experience. *Am J Med* 1973; 54(6):735-742.
- (6) Cannon RO, III, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61(15):1338-1343.
- (7) Antonios TF, Kaski JC, Hasan KM, Brown SJ, Singer DR. Rarefaction of skin capillaries in patients with anginal chest pain and normal coronary arteriograms. *Eur Heart J* 2001; 22(13):1144-1148.
- (8) Marron B. Hypertrophic cardiomyopathy. In *Hurst's the heart* (10<sup>a</sup> Ed.) 2001. Edit :Mc Graw-Hill; pag.1976.
- (9) Marron B, Bonow R, Cannon RO, et al. Hypertrophic myocardopathy: Interrelation of clinical manifestation pathophysiology and therapy. *N Engl J Med* 1987; 316:780-789.
- (10) Urschel HC, Jr., Razzuk MA, Hyland JW, Matson JL, Solis RM, Wood RE, Paulson DL, Galbraith NF. Thoracic outlet syndrome masquerading as coronary artery disease (pseudoangina). *Ann Thorac Surg* 1973; 16(3):239-248.
- (11) Godfrey NF, Halter DG, Minna DA, Weiss M, Lorber A. Thoracic outlet syndrome mimicking angina pectoris with elevated creatine phosphokinase values. *Chest* 1983; 83(3):461-463.

- (12) Eden KC. The vascular complication of cervical ribs and first thoracic rib abnormalities. *Br J Surg* 1939; 27:111-139.
- (13) Beltrame JF, Sasayama S, Maseri A. Racial heterogeneity in coronary artery vasomotor reactivity: differences between Japanese and Caucasian patients. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33(6):1442-1452.
- (14) Likoff W, Segal BL, Kasparian H. Paradox of normal selective coronary arteriograms in patients considered to have unmistakable coronary heart disease. *N Engl J Med* 1967; 276(19):1063-1066.
- (15) Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial pacing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. Comparison with patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32(3):257-263.
- (16) Kaski JC, Pérez-Fernández R. Angina Microvascular y Síndrome X. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55(supl 1):10-6:20-26.
- (17) Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342(12):829-835.
- (18) Cannon RO, III, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, Rosing DR, Leon MB, Watson RM, Epstein SE. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris, normal epicardial coronary arteries, and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985; 71(2):218-226.
- (19) Kaul S, Newell JB, Chesler DA, Pohost GM, Okada RD, Boucher CA. Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic findings and in clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57(8):509-512.
- (20) Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Durr C, Gravert B, Mehmel HC, Schwarz F, Kubler W. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63(4):817-825.
- (21) Candell-Riera J, Castell Conesa J, Ortega Alcalde D. Estudios isotópicos en los pacientes con dolor torácico y coronarias angiográficamente normales. *Rev Lat Cardiol* 1990; 11:59-64.
- (22) Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, Schwarz F, Kubler W. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and

- normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989; 80(6):1610-1616.
- (23) Prinzmetal M, Ekmekci A, Kennamer R, Kwoczynski J, Shubin H, Toyoshima H. Variant form of angina pectoris. Previously undelineated syndrome. *J A M A* 1960; 174:102-108.
- (24) Bott-Silverman C, Heupler FA, Jr. What is the long-term prognosis of patients with coronary spasm and normal coronary arteries? *Int J Cardiol* 1984; 6(1):112-116.
- (25) Okumura K, Yasue H, Horio Y, Takaoka K, Matsuyama K, Kugiyama K, Fujii H, Morikami Y. Multivessel coronary spasm in patients with variant angina: a study with intracoronary injection of acetylcholine. *Circulation* 1988; 77(3):535-542.
- (26) Yasue H, Horio Y, Nakamura N, Fujii H, Imoto N, Sonoda R, Kugiyama K, Obata K, Morikami Y, Kimura T. Induction of coronary artery spasm by acetylcholine in patients with variant angina: possible role of the parasympathetic nervous system in the pathogenesis of coronary artery spasm. *Circulation* 1986; 74(5):955-963.
- (27) Previtali M, Ardissino D, Storti C, Chimienti RD, Salerno JA. Hyperventilation and ergonovine tests in Prinzmetal's variant angina: comparative sensitivity and relation with the activity of the disease. *Eur Heart J* 1989; 10 Suppl F:101-104.
- (28) Kawano H, Motoyama T, Hirai N, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Estradiol supplementation suppresses hyperventilation-induced attacks in postmenopausal women with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37(3):735-740.
- (29) Gensini G. Coronary artery spasm and angina pectoris. *Chest* 1975; 68:709-713.
- (30) Hillis LD, Braunwald E. Coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1978; 299(13):695-702.
- (31) Lange RL, Reid MS, Tresch DD, Keelan MH, Bernhard VM, Coolidge G. Nonatheromatous ischemic heart disease following withdrawal from chronic industrial nitroglycerin exposure. *Circulation* 1972; 46(4):666-678.
- (32) MacAlpin RN, Kattus AA, Alvaro AB. Angina pectoris at rest with preservation of exercise capacity: Prinzmetal's variant angina. *Circulation* 1973; 47(5):946-958.

- (33) Maseri A, Mimmo R, Chierchia S, et al. Coronary artery spasm as a cause of acute myocardial ischemia in man. *Chest* 1975; 68:625-633.
- (34) Guazzi M, Polese A, Fiorentini C, Magrini F, Bartorelli C. Left ventricular performance and related haemodynamic changes in Prinzmetal's variant angina pectoris. *Br Heart J* 1971; 33(1):89-94.
- (35) Yasue H, Takizawa A, Nagao M, Nishida S, Horie M, Kubota J, Omote S, Takaoka K, Okumura K. Long-term prognosis for patients with variant angina and influential factors. *Circulation* 1988;1-9.
- (36) Bott-Silverman C, Heupler FA, Jr., Yiannikas J. Variant angina: comparison of patients with and without fixed severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984; 54(10):1173-1175.
- (37) Sato I, Tomita M, Ohe T, Haze K, Shimomura K. Age-related changes of clinical features and prevalences of coronary risk factors in Japanese patients with vasospastic angina. *Chest* 1986; 89(1):12-19.
- (38) Waters DD, Bouchard A, Theroux P. Spontaneous remission is a frequent outcome of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2(2):195-199.
- (39) Bott-Silverman C, Heupler FA, Jr. Natural history of pure coronary artery spasm in patients treated medically. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2(2):200-205.
- (40) Freedman SB, Richmond DR, Kelly DT. Long-term follow-up of verapamil and nitrate treatment for coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1982; 50(4):711-715.
- (41) Araki H, Koiwaya Y, Nakagaki O, Nakamura M. Diurnal distribution of ST-segment elevation and related arrhythmias in patients with variant angina: a study by ambulatory ECG monitoring. *Circulation* 1983; 67(5):995-1000.
- (42) Vita JA, Treasure CB, Nabel EG, McLenachan JM, Fish RD, Yeung AC, Vekshtein VI, Selwyn AP, Ganz P. Coronary vasomotor response to acetylcholine relates to risk factors for coronary artery disease. *Circulation* 1990; 81 AB -(2):491-497.
- (43) Yasue H, Touyama M, Shimamoto M, Kato H, Tanaka S. Role of autonomic nervous system in the pathogenesis of Prinzmetal's variant form of angina. *Circulation* 1974; 50(3):534-539.

- (44) Okumura K, Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Morikami Y, Ogawa H, Obata K. Effect of H1 receptor stimulation on coronary artery diameter in patients with variant angina: comparison with effect of acetylcholine. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2):338-345.
- (45) Cheng T. Ergonovine maleate and beta-blockers for Prinzmetal's angina.
- (46) Furchgott RF. Role of endothelium in responses of vascular smooth muscle. *Circ Res* 1983; 53(5):557-573.
- (47) Moncada S, Palmer RM, Higgs EA. Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacol Rev* 1991; 43(2):109-142.
- (48) Vanhoutte PM. The endothelium--modulator of vascular smooth-muscle tone. *N Engl J Med* 1988; 319(8):512-513.
- (49) Nishida K, Harrison DG, Navas JP, Fisher AA, Dockery SP, Uematsu M, Nerem RM, Alexander RW, Murphy TJ. Molecular cloning and characterization of the constitutive bovine aortic endothelial cell nitric oxide synthase. *J Clin Invest* 1992; 90(5):2092-2096.
- (50) Lamas S, Marsden PA, Li GK, Tempst P, Michel T. Endothelial nitric oxide synthase: molecular cloning and characterization of a distinct constitutive enzyme isoform. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1992; 89(14):6348-6352.
- (51) Drossos GE, Toumpoulis IK, Katriasis DG, Ioannidis JP, Kontogiorgi P, Svarna E, Anagnostopoulos CE. Is vitamin C superior to diltiazem for radial artery vasodilation in patients awaiting coronary artery bypass grafting? *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125(2):330-335.
- (52) Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329(27):2002-2012.
- (53) Feelisch M, Kelm M. Biotransformation of organic nitrates to nitric oxide by vascular smooth muscle and endothelial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1991; 180(1):286-293.
- (54) Hoshio A, Kotake H, Mashiba H. Significance of coronary artery tone in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14(3):604-609.

- (55) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Coronary arterial spasm in ischemic heart disease and its pathogenesis. *Circ Res* 1983; 52(2 Pt 2):1147-1152.
- (56) Kugiyama K, Yasue H, Okumura K, Ogawa H, Fujimoto K, Nakao K, Yoshimura M, Motoyama T, Inobe Y, Kawano H. Nitric oxide activity is deficient in spasm arteries of patients with coronary spastic angina. *Circulation* 1996; 94(3):266-271.
- (57) Zeiher AM, Schachinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92:1094-1100.
- (58) Fennessy FM, Moneley DS, Wang JH, Kelly CJ, Bouchier-Hayes DJ. Taurine and vitamin C modify monocyte and endothelial dysfunction in young smokers. *Circulation* 2003; 107(3):410-415.
- (59) Celermajer DS, Adams MR, Clarkson P, Robinson J, McCredie R, Donald A, Deanfield JE. Passive smoking and impaired endothelium-dependent arterial dilatation in healthy young adults. *N Engl J Med* 1996; 334(3):150-154.
- (60) Egashira K, Suzuki S, Hirooka Y, Kai H, Sugimachi M, Imaizumi T, Takeshita A. Impaired endothelium-dependent vasodilation of large epicardial and resistance coronary arteries in patients with essential hypertension. Different responses to acetylcholine and substance P.
- (61) Panza JA, Quyyumi AA, Brush JE, Jr., Epstein SE. Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 1990; 323(1):22-27.
- (62) Panza JA. Endothelium-dependent vasodilatation and essential hypertension. *N Engl J Med* 1994; 331(14):951.
- (63) Taddei S, Virdis A, Mattei P, Salvetti A. Vasodilation to acetylcholine in primary and secondary forms of human hypertension. *Hypertension* 1993; 21(6 Pt 2):929-933.
- (64) Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scozzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroroberto P, Verdecchia P, Schillaci G. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001; 104:191-196.
- (65) Kawano H, Motoyama T, Yasue H, Hirai N, Waly HM, Kugiyama K, Ogawa H. Endothelial function fluctuates with diurnal variation in the frequency of ischemic episodes in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(2):266-270.

- (66) Gensini GG, Kelly AE, Da Costa BC, Huntington PP. Quantitative angiography: the measurement of coronary vasomobility in the intact animal and man. *Chest* 1971; 60(6):522-530.
- (67) Sonnenblick EH, Ross J, Jr., Braunwald E. Oxygen consumption of the heart. Newer concepts of its multifactoral determination. *Am J Cardiol* 1968; 22(3):328-336.
- (68) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S. Circadian variation of exercise capacity in patients with Prinzmetal's variant angina: role of exercise-induced coronary arterial spasm. *Circulation* 1979; 59(5):938-948.
- (69) Diaz R, Pichard A, Dubernet J, Marchant E, Corbalan R, Chamorro G, Rodriguez JA, Casanegra P. [Circadian variation of exercise tests in a case of Prinzmetal's angina]. *Rev Med Chil* 1983; 111(2):159-163.
- (70) Watanabe T, Kim S, Akishita M, Kario K, Sekiguchi H, Fujikawa H, Mitsuhashi T, Ouchi Y, Shimada K. Circadian variation of autonomic nervous activity in patients with multivessel coronary spasm. *Jpn Circ J* 2001; 65(7):593-598.
- (71) Bohr DF. Adrenergic receptors in coronary arteries. *Ann N Y Acad Sci* 1967; 139(3):799-807.
- (72) Lanza GA, Pedrotti P, Pasceri V, Lucente M, Crea F, Maseri A. Autonomic changes associated with spontaneous coronary spasm in patients with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(5):1249-1256.
- (73) Yoshikawa H, Ueno Y, Nakamura N, Tomimoto S. Hands up for angina. *Lancet* 1998; 352(9129):702.
- (74) Glick G, Braunwald E. Relative roles of the sympathetic and parasympathetic nervous system in the reflex control of heart rate. *Circ Res* 1965; 16:163-172.
- (75) Robinson BF, Epstein SE, Beiser GD, Braunwald E. Control of heart rate by the autonomic nervous system. Studies in man on the interrelation between baroreceptor mechanisms and exercise. *Circ Res* 1966; 19(2):400-411.
- (76) Akselrod S, Gordon D, Ubel FA, Shannon DC, Berger AC, Cohen RJ. Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. *Science* 1981; 213(4504):220-222.

- (77) Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 1991; 84(2):482-492.
- (78) Ravenswaaij-Arts CM, Kollee LA, Hopman JC, Stoeltinga GB, van Geijn HP. Heart rate variability. *Ann Intern Med* 1993; 118(6):436-447.
- (79) Blumenthal MR, Wang HH, Markee S, Wang SC. Effects of acetylcholine on the heart. *Am J Physiol* 1968; 214(6):1280-1287.
- (80) Burn JH. Release of noradrenaline from the sympathetic postganglionic fibre. *Br Med J* 1967; 2(546):197-201.
- (81) Levy MN. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. *Circ Res* 1971; 29(5):437-445.
- (82) Mark AL, Abboud FM, Schmid PG, Heistad DD, Mayer HE. Differences in direct effects of adrenergic stimuli on coronary, cutaneous, and muscular vessels.
- (83) Barrett-Connor E, Bush TL. Estrogen and coronary heart disease in women. *JAMA* 1991; 265(14):1861-1867.
- (84) Belchetz PE. Hormonal treatment of postmenopausal women. *N Engl J Med* 1994; 330(15):1062-1071.
- (85) Grodstein F, Stampfer MJ, Manson JE, Colditz GA, Willett WC, Rosner B, Speizer FE, Hennekens CH. Postmenopausal estrogen and progestin use and the risk of cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1996; 335(7):453-461.
- (86) Mendelsohn ME, Karas RH. The protective effects of estrogen on the cardiovascular system. *N Engl J Med* 1999; 340(23):1801-1811.
- (87) Hulley S, Grady D, Bush, Furberg, Herrington, Riggs, Vittinghoff, for the Heart and Estrogen/progestin Replacement Study (HERS) Research Grou. Randomized Trial of Estrogen Plus Progestin for Secondary Prevention of Coronary Heart Disease in Postmenopausal Women . *J A M A* 1998; 280:605-613.
- (88) Hamabe A, Takase B, Uehata A, Kurita A, Ohsuzu F, Tamai S. Impaired endothelium-dependent vasodilation in the brachial artery in variant angina pectoris and the effect of intravenous administration of vitamin C. *Am J Cardiol* 2001; 87(10):1154-1159.
- (89) Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric

- oxide activity in essential hypertension. *Circulation* 1998; 97(22):2222-2229.
- (90) Salonen R, Nyyssönen K, Kaikkonen J, Porkkala-Sarataho E, Voutilainen S, Rissanen T, et al. Six-Year Effect of Combined Vitamin C and E Supplementation on Atherosclerotic Progression: The Antioxidant Supplementation in Atherosclerosis Prevention (ASAP) Study. *Circulation* 2003; 107:947-953.
- (91) Goto K, Yasue H, Okumura K, Matsuyama K, Kugiyama K, Miyagi H, Higashi T. Magnesium deficiency detected by intravenous loading test in variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1990; 65(11):709-712.
- (92) Satake K, Lee JD, Shimizu H, Ueda T, Nakamura T. Relation between severity of magnesium deficiency and frequency of anginal attacks in men with variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28(4):897-902.
- (93) Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. The preventive effect of magnesium on coronary spasm in patients with vasospastic angina. *Chest* 2000; 118(6):1690-1695.
- (94) Teragawa H, Kato M, Yamagata T, Matsuura H, Kajiyama G. Magnesium causes nitric oxide independent coronary artery vasodilation in humans. *Heart* 2001; 86(2):212-216.
- (95) Suzuki M, Nishizaki M, Arita M, Kakuta T, Numano F. Impaired glucose tolerance with late hypersecretion of insulin during oral glucose tolerance test in patients with vasospastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(6):1458-1463.
- (96) Shinozaki K, Suzuki M, Ikebuchi M, Takaki H, Hara Y, Tsushima M, Harano Y. Insulin resistance associated with compensatory hyperinsulinemia as an independent risk factor for vasospastic angina. *Circulation* 1995; 92(7):1749-1757.
- (97) Piatti PM, Monti LD, Galli L, Fragasso G, Valsecchi G, Conti M, Gernone F, Pontiroli AE. Relationship between endothelin-1 concentration and metabolic alterations typical of the insulin resistance syndrome. *Metabolism* 2000; 49(6):748-752.
- (98) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Ogawa H, Kugiyama K, Mizuno Y, Harada E, Nakamura S, Ito T, Saito Y, Miyamoto Y, Ogawa Y, Nakao K. T(-786)--> C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with myocardial infarction, especially without coronary organic stenosis.

- (99) Nakayama M, Yasue H, Yoshimura M, Shimasaki Y, Kugiyama K, Ogawa H, Motoyama T, Saito Y, Ogawa Y, Miyamoto Y, Nakao K. T-786-->C mutation in the 5'-flanking region of the endothelial nitric oxide synthase gene is associated with coronary spasm. *Circulation* 1999; 99(22):2864-2870.
- (100) Monti LD, Barlassina C, Citterio L, Galluccio E, Berzuini C, Setola E, Valsecchi G, Lucotti P, Pozza G, Bernardinelli L, Casari G, Piatti P. Endothelial Nitric Oxide Synthase Polymorphisms Are Associated With Type 2 Diabetes and the Insulin Resistance Syndrome. *Diabetes* 2003; 52(5):1270-1275.
- (101) Drexler H, Zeiher AM, Wollschlager H, Meinertz T, Just H, Bonzel T. Flow-dependent coronary artery dilatation in humans. *Circulation* 1989; 80(3):466-474.
- (102) Rubanyi GM, Romero JC, Vanhoutte PM. Flow-induced release of endothelium-derived relaxing factor. *Am J Physiol* 1986; 250(6 Pt 2):H1145-H1149.
- (103) Kugiyama K, Motoyama T, Hirashima O, Ohgushi M, Soejima H, Misumi K, Kawano H, Miyao Y, Yoshimura M, Ogawa H, Matsumura T, Sugiyama S, Yasue H. Vitamin C attenuates abnormal vasomotor reactivity in spasm coronary arteries in patients with coronary spastic angina. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(1):103-109.
- (104) Pohl U, Holtz J, Busse R, Bassenge E. Crucial role of endothelium in the vasodilator response to increased flow in vivo. *Hypertension* 1986; 8(1):37-44.
- (105) Kuo L, Davis MJ, Chilian WM. Endothelium-dependent, flow-induced dilation of isolated coronary arterioles. *Am J Physiol* 1990; 259(4 Pt 2):H1063-H1070.
- (106) Braunwald E. Coronary spasm and acute myocardial infarction--new possibility for treatment and prevention. *N Engl J Med* 1978; 299(23):1301-1303.
- (107) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M. Acute myocardial infarction induced by ergotamine tartrate: possible role of coronary arterial spasm. *Angiology* 1981; 32(6):414-418.
- (108) Pinar BE, Garcia AA, Lopez CJ, Vicente VT, Valdes CM. Recurrent syncope without angina: an uncommon presentation of coronary spasm. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(10):733-737.

- (109) Myerburg RJ, Kessler KM, Mallon SM, Cox MM, deMarchena E, Interian A, Jr., Castellanos A. Life-threatening ventricular arrhythmias in patients with silent myocardial ischemia due to coronary-artery spasm. *N Engl J Med* 1992; 326(22):1451-1455.
- (110) Oliva PB, Potts DE, Pluss RG. Coronary arterial spasm in Prinzmetal angina. Documentation by coronary arteriography. *N Engl J Med* 1973; 288(15):745-751.
- (111) Severi S, Davies G, Maseri A, Marzullo P, L'Abbate A. Long-term prognosis of "variant" angina with medical treatment. *Am J Cardiol* 1980; 46(2):226-232.
- (112) Girotti AL, Rutitzky B, Schmidberg J, Crosatto J, Rosenbaum MB. Spontaneous remission in variant angina. *Br Heart J* 1981; 45(5):517-521.
- (113) Quyyumi AA. Endothelial function in health and disease: new insights into the genesis of cardiovascular disease. *Am J Med* 1998; 105(1A):32S-39S.
- (114) Marzilli M, Goldstein S, Trivella MG, Palumbo C, Maseri A. Some clinical considerations regarding the relation of coronary vasospasm to coronary atherosclerosis: a hypothetical pathogenesis. *Am J Cardiol* 1980; 45(4):882-886.
- (115) Kaski JC, Tousoulis D, McFadden E, Crea F, Pereira WI, Maseri A. Variant angina pectoris. Role of coronary spasm in the development of fixed coronary obstructions. *Circulation* 1992; 85(2):619-626.
- (116) Ozaki Y, Keane D, Serruys PW. Progression and regression of coronary stenosis in the long-term follow-up of vasospastic angina. *Circulation* 1995; 92(9):2446-2456.
- (117) Paniagua OA, Bryant MB, Panza JA. Role of endothelial nitric oxide in shear stress-induced vasodilation of human microvasculature: diminished activity in hypertensive and hypercholesterolemic patients. *Circulation* 2001; 103(13):1752-1758.
- (118) Seiler C, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbuehl HP. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on vasomotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1):2139-2148.
- (119) Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Husain S, Arora S, Gilligan DM, Panza JA, Cannon RO, III. Nitric oxide activity in the human coronary circulation. Impact of risk factors for coronary atherosclerosis. *J Clin Invest* 1995; 95(4):1747-1755.

- (120) Sueda S, Fukuda H, Watanabe K, Ochi N, Kawada H, Hayashi Y, Uraoka T. Usefulness of accelerated exercise following mild hyperventilation for the induction of coronary artery spasm : comparison with an acetylcholine Test. *Chest* 2001; 119(1):155-162.
- (121) Lown B. Symposium on nifedipine and calcium flux inhibition in the treatment of coronary arterial spasm and myocardial ischemia. Introduction. *Am J Cardiol* 1979; 44(5):780-782.
- (122) Waters DD, Theroux P, Szlachcic J, Dauwe F. Provocative testing with ergonovine to asses the efficacy of treatment with nifedipine, diltiazem and verapamil in variant angina. *Am J Cardiol* 1981; 48:123.
- (123) Beller GA. Calcium antagonists in the treatment of Prinzmetal's angina and unstable angina pectoris. *Circulation* 1989; 80(6 Suppl):IV78-IV87.
- (124) Rodriguez DS, Lazaro R, Ruiz Nodar JM, Enero J, Romero C, Gomez RM, Martinez EL. [The placement of a Wiktor stent for the treatment of vasospastic angina: a case report]. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50(11):808-811.
- (125) Corcos T, David PR, Bourassa MG, Val PG, Robert J, Mata LA, Waters DD. Percutaneous transluminal coronary angioplasty for the treatment of variant angina. *J Am Coll Cardiol* 1985; 5(5):1046-1054.
- (126) Kaski JC, Crea F, Nihoyannopoulos P, Hackett D, Maseri A. Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1986; 58(13):1242-1247.
- (127) Galassi A, Crea F, Araujo L, Lammertsma A, Pupita G, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vassel coronaryartery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72:134-139.
- (128) Opherk D, Zebe H, Weihe E, Mall G, Maurer W, Gravert B, Mehmel HC, Schuler G, Kubler W. [Angina pectoris syndrome in patients with normal coronary arteriograms (X syndrome) (author's transl)]. *Dtsch Med Wochenschr* 1981; 106(50):1686-1691.
- (129) Rosano GM, Kaski JC, Arie S, Pereira WI, Horta P, Collins P, Pileggi F, Poole-Wilson PA. Failure to demonstrate myocardial ischaemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus pH monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17(8):1175-1180.

- (130) Gersh B, Braunwald E, Bonow R. Chest pain with normal coronary arteriogram. In Braunwald's Heart Disease Ed Saunders Compay (6th Ed ) 2001;1328-1330.
- (131) Masseri A, Lanza G, Sanna T, Rigattieri S. Coroanry Blood flow and myocardial ischaemia. In Hurst`s the heart Edit :Mc Graw-Hill (10th ed ) 2001.
- (132) Proudfit WL, Shirey EK, Sones FM, Jr. Selective cine coronary arteriography. Correlation with clinical findings in 1,000 patients. Circulation 1966; 33(6):901-910.
- (133) Chaitman BR, Bourassa MG, Davis K, Rogers WJ, Tyras DH, Berger R, Kennedy JW, Fisher L, Judkins MP, Mock MB, Killip T. Angiographic prevalence of high-risk coronary artery disease in patient subsets (CASS). Circulation 1981; 64(2):360-367.
- (134) Papanicolaou MN, Califf RM, Hlatky MA, McKinnis RA, Harrell FE, Jr., Mark DB, McCants B, Rosati RA, Lee KL, Pryor DB. Prognostic implications of angiographically normal and insignificantly narrowed coronary arteries. Am J Cardiol 1986; 58(13):1181-1187.
- (135) Kemp HG, Kronmal RA, Vlietstra RE, Frye RL. Seven year survival of patients with normal or near normal coronary arteriograms: a CASS registry study. J Am Coll Cardiol 1986; 7(3):479-483.
- (136) Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, Maseri A, Poole-Wilson PA. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. J Am Coll Cardiol 1995; 25(4):807-814.
- (137) Rosano GM, Collins P, Kaski JC, Lindsay DC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. Eur Heart J 1995; 16(5):610-614.
- (138) Isner JM, Salem DN, Banas JS, Jr., Levine HJ. Long-term clinical course of patients with normal coronary arteriography: follow-up study of 121 patients with normal or nearly normal coronary arteriograms. Am Heart J 1981; 102(4):645-653.
- (139) Atienza F, Velasco JA, Brown S, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram (syndrome X) using a specific questionnaire. Clin Cardiol 1999; 22(4):283-290.
- (140) Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. Eur Heart J 2001; 22(20):1924-1930.

- (141) James T. Small arteries of the heart. *Circulation* 2002; 56:2-14.
- (142) Epstein SE, Cannon RO, III. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal epicardial coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8(2):459-461.
- (143) Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17(2):499-506.
- (144) Vazquez-Rey E, Kaski JC. Cardiovascular syndrome x and endothelial dysfunction. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56(2):181-192.
- (145) 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(6):1864-1871.
- (146) 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(6):1463-1470.
- (147) Zouridakis EG, Cox ID, Garcia-Moll X, Brown S, Nihoyannopoulos P, Kaski JC. Negative stress echocardiographic responses in normotensive and hypertensive patients with angina pectoris, positive exercise stress testing, and normal coronary arteriograms. *Heart* 2000; 83(2):141-146.
- (148) Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Structural skin capillary rarefaction in essential hypertension. *Hypertension* 1999; 33(4):998-1001.
- (149) Antonios TF, Singer DR, Markandu ND, Mortimer PS, MacGregor GA. Rarefaction of skin capillaries in borderline essential hypertension suggests an early structural abnormality. *Hypertension* 1999; 34(4 Pt 1):655-658.
- (150) Bottcher M, Madsen MM, Refsgaard J, Buus NH, Dorup I, Nielsen TT, Sorensen K. Peripheral flow response to transient arterial forearm occlusion does not reflect myocardial perfusion reserve. *Circulation* 2001; 103(8):1109-1114.
- (151) Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'Abbate A. Usefulness of a high-dose dipyridamole-echocardiography test for diagnosis of syndrome X. *Am J Cardiol* 1987; 60(7):508-512.
- (152) Kaski JC, Valenzuela Garcia LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22(4):283-293.

- (153) Bemiller CR, Pepine CJ, Rogers AK. Long-term observations in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1973; 47(1):36-43.
- (154) Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Vejar M, Crea F, Maseri A. Long-term variability of angina pectoris and electrocardiographic signs of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64(3):139-143.
- (155) Turiel M, Galassi A, Glazier J, Kaski J, Maseri A. Pain threshold and tolerance in women with syndrome X and women with stable angina. *Am J Cardiol* 1987; 60:503-508.
- (156) Waters DD, Szlachcic J, Douglas M, Theroux P. Clinical characteristics of patients with variant angina complicated by myocardial infarction or death within 1 month. *Am J Cardiol* 1982; 49:658-664.
- (157) O'Rourke R, Schlant R, Douglas J, et al. Diagnosis and management of patients with chronic ischemic heart disease. In *Hurst's: The heart* Ed Mc GraW-Hill (10<sup>a</sup> Ed ) 2001;1207-1214.
- (158) Diamond G, Forrester J. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300:1350.
- (159) Gersh B, Braunwald E, Bonow R. Chronic coronary artery disease. In *Braunwald's: Heart Disease* Ed Saunders Compay 6th Ed 2001;1272-1352.
- (160) Cox I, Botker H, Bagger J, et al. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:455-460.
- (161) Kaski J, Elliott P, Salomone O, Dickinson K, Gordon D, Hann C, et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary arteriograms. *Br Heart J* 1995; 74:620-624.
- (162) Kaski JC, Elliot P. Angina pectoris and normal coronary arteriograms: Clinical presentation and hemodynamic characteristics. *Am J Cardiol* 1995; 76:35D-42D.
- (163) Cox DA, Vita JA, Treasure CB, Fish RD, Alexander RW, Ganz P, Selwyn AP. Atherosclerosis impairs flow-mediated dilation of coronary arteries in humans. *Circulation* 1989; 80(3):458-465.

- (164) Cannon R, III, Schenke W, Leon M, Rosing D, Urqhart J, Epstein S. Limited coronary flow reserve after dipyridamole in patients with ergonovine-induced coronary vasoconstriction. *Circulation* 1987; 75:163-174.
- (165) Yasue H, Omote S, Takizawa A, Nagao M, Miwa K, Tanaka S. Exertional angina pectoris caused by coronary arterial spasm: effects of various drugs. *Am J Cardiol* 1979; 43(3):647-652.
- (166) Freiman PC, Mitchell GG, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Circ Res* 1986; 58(6):783-789.
- (167) Jayakody L, Senaratne M, Thomson A, Kappagoda T. Endothelium-dependent relaxation in experimental atherosclerosis in the rabbit. *Circ Res* 1987; 60(2):251-264.
- (168) Forstermann U, Mugge A, Alheid U, Haverich A, Frolich JC. Selective attenuation of endothelium-mediated vasodilation in atherosclerotic human coronary arteries. *Circ Res* 1988; 62(2):185-190.
- (169) Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, Ganz P. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315(17):1046-1051.
- (170) Golditz G, Willett W, Stampfer M, et al. Menopause and the risk of coronary heart disease in women. *N Engl J Med* 1987; 316:1105-1110.
- (171) Hong M, Romm P, Reagan K, et al. Effects of estrogen replacement therapy on serum lipid values and angiographically defined coronary artery disease in postmenopausal women. *Am J Cardiol* 1992; 69:176-178.
- (172) Hodis H, Mack W, Lobo R, Shoupe D, Sevanian A, Mahrer P, Selzer R, Chao-ran L, Ci-hua L, Azen S. Estrogen in the Prevention of Atherosclerosis . *Ann Intern Med* 2001; 135(11):939-953.
- (173) Hodis H, Mack W. Randomized Controlled Trial Evidence That Estrogen Replacement Therapy Reduces the Progression of Subclinical Atherosclerosis in Healthy Postmenopausal Women Without Preexisting Cardiovascular Disease . *Circulation* 2003; 108:e5.

- (174) Nickenig G., Strehlow K, Wassmann S, et al. Differential effects of estrogen and progesterone on AT1 receptor gene expression in vascular smooth muscle cells. *Circulation* 2000; 102:1828-1833.
- (175) Wassmann S, Bäumer A, Strehlow K, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress during estrogen deficiency in spontaneously hypertensive rats. *Circulation* 2001; 103:435-441.
- (176) Strehlow K, Werner N, Berweiler J, Link A, Dirnagl U, et al. Estrogen Increases Bone Marrow-Derived Endothelial Progenitor Cell Production and Diminishes Neointima Formation. *Circulation* 2003; 107:3059-3065.
- (177) Kawano H, Motoyama T, Ohgushi M, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H. Menstrual cyclic variation of myocardial ischemia in premenopausal women with variant angina. *Ann Intern Med* 2001; 135(11):977-981.
- (178) Hyndman M, Parsons H, Verma S. The T-786" src="/math/large/rarr.gif" border=0C Mutation in Endothelial Nitric Oxide Synthase Is Associated With Hypertension. *Hypertension* 2002; 39:919.
- (179) Hibi K, Ishigami T, Tamura K, et al. Endothelial Nitric Oxide Synthase Gene Polymorphism and Acute Myocardial Infarction . *Hypertension* 1998; 32:521-526.
- (180) Yasue H, Yoshimura M, Sugiyama S, Okumura K, Ogawa H, Kugiyama K, Ogawa Y, Nakao K. Association of a point mutation of the endothelial cell nitric oxide synthase (eNOS) gene with coronary spasm. *Circulation* 1995; 92:1-363.
- (181) Bory M, Pierron F, Panagides D, Bonnet JL, Yvorra S, Desfossez L. Coronary artery spasm in patients with normal or near normal coronary arteries. Long-term follow-up of 277 patients. *Eur Heart J* 1996; 17(7):1015-1021.
- (182) Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989; 320(14):915-924.
- (183) Zeiher AM, Drexler H, Wollschlager H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans. Progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83(2):391-401.

- (184) Elliott WC, Stone JM. Beta-adrenergic blocking agents for the treatment of angina pectoris. *Prog Cardiovasc Dis* 1969; 12(1):83-98.
- (185) Maseri A, Chierchia S, Kaski J. Mixed angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985; 56:30E.
- (186) Rosano G, Lindsay D, Kaski JC, Sarrel PP-WP. Syndrome X in women: The importance of ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:255A.
- (187) Rosano GM, Fini M, Mercurio G. Hormone replacement therapy in women with angina with normal coronary arteriograms. Pathogenetic or symptomatic therapy? *Eur Heart J* 2001; 22(22):2051-2054.
- (188) Gasser P, Buhler FR. Nailfold microcirculation in normotensive and essential hypertensive subjects, as assessed by video-microscopy. *J Hypertens* 1992; 10(1):83-86.
- (189) Prasad A, Dunnill GS, Mortimer PS, MacGregor GA. Capillary rarefaction in the forearm skin in essential hypertension. *J Hypertens* 1995; 13(2):265-268.
- (190) Mehta J, Mehta P. Comparison of platelet function during exercise in normal subjects and coronary artery disease patients: Potential role of platelet activation in myocardial ischemia. *Am Heart J* 1982; 103(1):49-53.
- (191) Wallen NH, Held C, Rehnqvist N, Hjemdahl P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997; 18(5):807-815.
- (192) Wang JS, Jen CJ, Kung HC, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men. *Circulation* 1994; 90(6):2877-2885.
- (193) Winther K, Rein E. Exercise-induced platelet aggregation in angina and its possible prevention by beta 1-selective blockade. *Eur Heart J* 1990; 11(9):819-823.
- (194) Bullough DA, Zhang C, Montag A, Mullane KM, Young MA. Adenosine-mediated inhibition of platelet aggregation by adenosine. A novel antithrombotic mechanism in vitro and in vivo. *J Clin Invest* 1994; 94(4):1524-1532.
- (195) Kitakaze M, Hori M, Sato H, Takashima S, Inoue M, Kitabatake A, Kamada T. Endogenous adenosine inhibits platelet aggregation

- during myocardial ischemia in dogs. *Circ Res* 1991; 69(5):1402-1408.
- (196) Sun SS, Shiau YC, Tsai SC, Ho YJ, Wang JJ, Kao CH. Cerebral perfusion in patients with syndrome X: a single photon emission computed tomography study. *J Neuroimaging* 2001; 11(2):148-152.
- (197) Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68(1):48-50.
- (198) Williams KA, Sherwood DF, Fisher KM. The frequency of asymptomatic and electrically silent exercise-induced regional myocardial ischemia during first-pass radionuclide angiography with upright bicycle ergometry. *J Nucl Med* 1992; 33(3):359-364.
- (199) Williams KA, Taillon LA, Carter JE, Jr. Asymptomatic and electrically silent myocardial ischemia during upright leg cycle ergometry and treadmill exercise (clandestine myocardial ischemia). *Am J Cardiol* 1993; 72(15):1114-1120.
- (200) Coma-Canella I, Martinez-Caro D, Cosin-Sales J, Fernandez-Jarne E, Garcia Velloso MJ, Gimenez M. Clandestine ischemia in patients with vasospastic angina. *Coron Artery Dis* 2000; 11(5):383-390.
- (201) Schelbert H, Wisenberg G, Phelps M, Gould K, Henze E, Hoffman E, Gomes A, Kuhl D. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VI. Detection of coronary artery disease in human beings with intravenous N-13 ammonia and positron computed tomography. *A J Cardiol* 1982; 49(5):1197-1207.
- (202) Gould KL. PET perfusion imaging and nuclear cardiology. *J Nucl Med* 1991; 32(4):579-606.
- (203) Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Ortega-Alcalde D, Domenech-Torne FM, Soler-Soler J. Diagnostic accuracy of radionuclide techniques in patients with equivocal electrocardiographic exercise testing. *Eur Heart J* 1990; 11(11):980-989.
- (204) Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, Olona M, Palet J, Cortadellas J, Garcia-Burillo A, Soler-Soler J. Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with 99mTc-MIBI SPECT: improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29(3):531-536.
- (205) Candell-Riera J, Santana-Boado C, Bermejo B, Armadans L, Castell J, Casans I, Jurado J, Magrina J, de la Rosa JN. Interhospital observer agreement in interpretation of exercise

- myocardial Tc-99m tetrofosmin SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2001; 8(1):49-57.
- (206) Hendel RC, Corbett JR, Cullom SJ, DePuey EG, Garcia EV, Bateman TM. The value and practice of attenuation correction for myocardial perfusion SPECT imaging: a joint position statement from the American Society of Nuclear Cardiology and the Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Cardiol* 2002; 9(1):135-143.
- (207) Shotwell M, Singh BM, Fortman C, Bauman BD, Lukes J, Gerson MC. Improved coronary disease detection with quantitative attenuation- corrected TI-201 images. *J Nucl Cardiol* 2002; 9(1):52-62.
- (208) Takahashi Y, Murase K, Higashino H, Mochizuki T, Motomura N. Attenuation correction of myocardial SPECT images with X-ray CT: effects of registration errors between X-ray CT and SPECT. *Ann Nucl Med* 2002; 16(6):431-435.
- (209) Banzo I, Carril JM, Jimenez-Bonilla J, Pena FJ, Allende RH, Quirce R, Guede C. [Effect of attenuation correction and scatter compensation on the 99mTc- MIBI myocardial perfusion spect in patients without coronary artery disease]. *Rev Esp Med Nucl* 2002; 21(6):417-425.