



Perfusión miocárdica anormal y síndrome X cardiaco

Thierry Hernandez Gilsoul,* Lilia Castillo Martínez,*** Arturo Orea Tejeda,*,**,*** Enrique Asensio Lafuente,** Dora Corzo León,**** René Narváez David,** Joel Dorantes García,** Ángeles Cano García,*** Iñaki Navarro Castellanos,* Luis Sánchez González*

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome X cardiaco se caracteriza por dolor precordial o angina de pecho, anomalías electrocardiográficas (depresión isquémica del segmento ST durante el esfuerzo físico) y angiografía coronaria normal. El mecanismo fisiopatológico propuesto es la disfunción endotelial debida a anomalías de las células del músculo liso e inflamación, concomitantes con alteraciones de la perfusión miocárdica, como el fenómeno de redistribución reversa.

Objetivo: conocer esta relación en nuestra población.

Material y método: cuarenta y dos pacientes con síndrome X cardiaco se sometieron a estrés farmacológico con dipiridamol para buscar anomalías en la gammagrafía de perfusión del estudio SPECT con Tc^{99m}-sestamibi.

Resultados: los pacientes sin síndrome X mostraron más anomalías de la perfusión, incluido el fenómeno de redistribución reversa, en comparación con los que sí lo tenían ($p = 0.003$). Los que más a menudo tuvieron redistribución reversa tenían hipercolesterolemia y diabetes. También tuvieron peor fracción de expulsión comparados con los que padecían dicho síndrome (48.3 ± 15 contra 61.5 ± 15.3 , $p < 0.05$).

Conclusión: el SPECT con Tc^{99m}-sestamibi no logró probar que el fenómeno de redistribución reversa es más frecuente en el síndrome X cardiaco.

Palabras clave: perfusión miocárdica anormal, síndrome X cardiaco.

ABSTRACT

Background: Cardiac X syndrome is characterized by abnormalities that determine the individual clinical presentation, such as angina chest pain, abnormal electrocardiogram, ischemic ST depression during physical exercise test and normal coronary angiography. Microvascular dysfunction has been proposed as the pathophysiological mechanism, in which endothelial dysfunction, muscle cell abnormality and inflammation are its components. These abnormalities could have been associated to a reverse perfusion phenomenon in cardiac scintigraphy of patients with cardiac X syndrome.

Objective: To determine this association in our population.

Material and methods: Forty-two patients with cardiac X syndrome underwent pharmacological stress test with IV dipyridamole looking for cardiac scintigraphic abnormalities.

Results: Patients without X syndrome had more myocardial perfusion abnormalities, included reverse redistribution phenomenon, when compared to patients with cardiac X syndrome ($p = 0.003$). Patients who had severe reverse redistribution phenomenon were more hypercholesterolemic and diabetic. They also had worse left ventricular ejection fraction compared with patients who did not show this perfusion abnormality (48.3 ± 15 vs 61.5 ± 15.3 , $p < 0.05$).

Conclusion: SPECT Tc^{99m}-sestamibi failed to show that reverse perfusion phenomenon is more frequent in cardiac X syndrome patients.

Key words: reverse perfusion phenomenon, cardiac X syndrome.

* Clínica de insuficiencia cardiaca.

** Departamento de cardiología.

*** Departamento de medicina nuclear.

**** Departamento de medicina interna.

Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, México, DF, México.

Correspondencia: Dr. Arturo Orea Tejeda. Providencia 1218-A 402, colonia Del Valle, CP 03100, México, DF. Tel./fax: (5255) 5513-9384. E-mail: artorea@yahoo.com.mx

Recibido: diciembre, 2006. Aceptado: marzo, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El síndrome de angina con angiografía coronaria normal, descrito en 1988 como angina microvascular, se ha denominado síndrome X cardiaco.¹ Su pronóstico es muy bueno pero los rasgos que lo hacen social y económicamente relevante son la gravedad de la angina y la frecuencia de los episodios, que puede ser muy elevada, con dolores prolongados y mala respuesta al tratamiento médico, lo que reduce de manera considerable las actividades cotidianas. Crónicamente puede relacionarse

con disfunción ventricular. Sus causas son inciertas y quizá representan múltiples categorías fisiopatológicas. En muchos pacientes la isquemia miocárdica se verifica mediante aumento de las concentraciones de lactato,² y en algunos hay alteraciones transitorias del segmento ST durante los episodios de angina, ya sean espontáneos o inducidos por el ejercicio o las pruebas de estrés farmacológico.³

Aunque la mayoría de los pacientes con angina y prueba de esfuerzo positiva tienen enfermedad coronaria demostrada mediante angiografía, un porcentaje significativo, entre 10 y 30%, tiene arterias coronarias angiográficamente normales.⁴ Este grupo se considera con enfermedad coronaria microvascular, hipertensión arterial sistémica o miocardiopatía no específica,^{5,6} aun cuando todos tienen angina por esfuerzo pero arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales. En varios casos hay respuesta isquémica al ejercicio relacionada con los síntomas, por lo que se clasifican como síndrome X cardiaco.⁷ Fragasso y colaboradores⁸ reportan mayor prevalencia de anomalías transitorias de la perfusión, como el fenómeno de redistribución reversa en estudios con Tl²⁰¹, en 35 pacientes con síndrome X cardiaco bien establecido, aun cuando para el estudio las imágenes se obtuvieron mediante gammagrafía por planos.

El presente estudio se realizó para establecer la relación entre los defectos de la perfusión (fenómeno de redistribución reversa) y sus comorbilidades relacionadas, mediante gammagrafía cardiaca en pacientes con angiografía coronaria normal y síndrome X cardiaco.

MATERIAL Y MÉTODOS

Revisión de los expedientes clínicos y análisis de los casos de pacientes que asistieron al departamento de cardiología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, y tuvieron datos clínicos completos. Todos fueron mayores de 18 años, con dolor anginoso, respuesta isquémica del segmento ST al ejercicio físico, arterias coronarias epicárdicas normales (sin evidencia de obstrucción, definida como estrechamiento de la luz $\geq 25\%$), estudio SPECT (*single photon emission computed tomography*, tomografía computada con emisión de fotón único) con Tc^{99m}-sestamibi

y anomalías de la perfusión (imágenes de perfusión anormal en reposo con normalización después de estrés, fenómeno de redistribución reversa), desde enero de 1999 hasta abril del 2004. A todos se les dio seguimiento hasta agosto del 2004. Los pacientes con datos clínicos incompletos, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, enfermedad valvular o pericárdica, o quienes tuvieron síndromes coronarios inestables (angina inestable o infarto miocárdico) comprobados, en los seis meses previos al estudio, fueron excluidos.

Protocolo de imagen con Tc^{99m}-sestamibi

Todos los pacientes se sometieron a estrés farmacológico inducido por infusión intravenosa de dipiridamol en dosis de 0.14 mg/kg de peso durante cuatro minutos. Se administró Tc^{99m}-sestamibi [10 mCi (370 MBq)] en reposo y estrés [25 mCi (927 MBq)] por vía intravenosa en solución salina, mediante protocolo reposo-estrés en un mismo día. Antes de la adquisición los pacientes ingirieron alimentos ricos en grasa para acelerar la excreción hepatobiliar.

Las imágenes se tomaron 40 minutos después de la administración de sestamibi y se compararon con las de reposo. Ambas se obtuvieron con cámara gamma Siemens Multispect 2HD/HD con dos detectores rectangulares y 59 tubos fotomultiplicadores cada uno, un sistema de rotación Gantry y un colimador de alta resolución de orificios paralelos. Las imágenes se obtuvieron sobre un arco anterior de 180° en intervalos de 6° por paso y 40 segundos como tiempo de adquisición.

Dos expertos en medicina y cardiología nucleares que ignoraban las características clínicas de los pacientes realizaron la evaluación e interpretación, conforme las recomendaciones de la *American Society of Nuclear Cardiology*.

La disminución de la captación del radioisótopo mediante inspección visual en cualquiera de las áreas (anterior, del tabique, apical, inferior, posterior y lateral) se consideró prueba de defecto de la perfusión. Las imágenes se analizaron cuadro por cuadro en cada una de las distribuciones de las tres arterias coronarias, que fueron asignadas para la puntuación de la perfusión regional como sigue: 0 = sin defecto; 1 = completamente reversible; 2 = parcialmente reversible, y 3 = irreversible (sostenido).

Las siguientes convenciones se utilizaron para las áreas irrigadas por las tres principales arterias coronarias: anterior, anteroseptal y anterolateral, por la arteria descendente anterior; segmentos inferior, posterior y posteroseptal, por la arteria coronaria de recha, y las áreas lateral y posterolateral, por la arteria circunfleja. Los defectos apicales se asignaron a la arteria coronaria con áreas anormales adyacentes.

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media \pm DE, y las categóricas como número y porcentaje. Para el análisis de los datos categóricos se utilizó la prueba de Fisher o de la ji al cuadrado. El número y la gravedad de los segmentos con defectos de perfusión se evaluaron con la prueba de la *t* de Student pareada. El valor de *p* < 0.05 se consideró estadísticamente significativo.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio de los pacientes que tuvieron gammagrafía anormal, 25 (45.5%) tuvieron criterios clínicos de síndrome X cardiaco. La frecuencia de comorbilidades relacionadas con la presencia o ausencia de este síndrome se muestra en el cuadro 1. Fue más frecuente en mujeres y personas con hipercolesterolemia, que tuvieron más eventos de angina estable durante el seguimiento, que en aquellos sin el síndrome. Los casos sin síndrome tuvieron más a menudo fenómeno de redistribución reversa en comparación con aquellos que sí lo tuvieron. Al final de los 33.8 meses de seguimiento ningún paciente, excepto dos (uno con angina inestable y otro con episodio embólico cerebral de repetición), padeció sucesos cardiovasculares agudos.

DISCUSIÓN

El síndrome de angina con angiografía coronaria normal, denominado síndrome X cardiaco, a pesar de su excelente pronóstico, tiene especial relevancia económica y social por la gravedad de la angina y, en algunos casos, la limitada respuesta al tratamiento farmacológico, y por su impacto en la función ventricular izquierda. No obstante lo incierto de su causa, o quizás por ello, representa múltiples categorías clí-

Cuadro 1. Frecuencia de comorbilidades relacionadas, eventos primarios y hallazgos en las gammagrafías, con o sin síndrome X cardiaco

Variables	Síndrome X		
	Sí % (n)	No % (n)	<i>p</i>
Número	25	17	
Género (F/M)	20/5	8/9	0.03
Diabetes mellitus	48.0 (12)	35.3 (6)	NS
Hipertensión arterial	68.0 (17)	70.6 (12)	NS
Hipercolesterolemia	80.0 (20)	47.1 (8)	0.03
Insuficiencia cardiaca	8 (2)	17.6 (3)	NS
Antecedente de enfermedad cardiovascular	4.1 (1)	5.9 (1)	NS
Enfermedad arterial periférica	8 (2)	0	NS
Antecedente de infarto miocárdico	12 (3)	5.9 (1)	NS
Enfermedad pulmonar obstructiva/asma	8 (2)	11.8 (2)	NS
Tabaquismo	44 (11)	23.5 (4)	NS
Sucesos primarios			
Angina estable	40 (10)	5.9 (1)	0.01
Angina inestable	4 (1)	0	NS
Gammagrafía cardiaca			
Anormal	43.8 (7)	85.7 (12)	0.02
Fenómeno de redistribución reversa	18.8 (3)	57.1 (8)	0.03

NS: no significativa, *p* > 0.05.

nicas. La isquemia miocárdica se demostró mediante anomalías electrocardiográficas en reposo y esfuerzo,³ condiciones metabólicas miocárdicas anormales (como liberación de lactato²) y alteraciones de la perfusión demostradas mediante gammagrafía cardiaca por planos con Tl^{201} .⁹

En el grupo de este estudio todos los pacientes cumplieron los criterios de síndrome X cardiaco,¹⁰ sin embargo, no se pudo demostrar un patrón específico de perfusión miocárdica anormal, como lo han informado algunos estudios previos.⁸ No obstante, en pacientes hipercolesterolémicos se encontró relación estadística significativa con el fenómeno de redistribución reversa, especialmente si se considera la gravedad del fenómeno. También fue grave y más frecuente en pacientes diabéticos, comparada con los no diabéticos. Además se observó que la fracción de expulsión fue peor que en aquellos sin el fenómeno de redistribución reversa (48.3 ± 15 contra 61.5 ± 15.3 , *p* = 0.049).

Si se considera que el síndrome X cardiaco es un grupo de alteraciones funcionales, más que anató-

micas, los resultados obtenidos en esta experiencia podrían explicarse por la disfunción endotelial casi siempre presente en comorbilidades como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensión arterial y antecedentes de tabaquismo.^{11,12} De hecho, su mayor frecuencia en mujeres y su relación con hipercolesterolemia se corroboró en estos casos.

También se considera la existencia de desequilibrio en el sistema nervioso autónomo, aun cuando otros pacientes tienen combinación de disfunción microvascular y sensibilidad anormal al dolor.^{13,14} Más aún, en cerca de 20% de estos pacientes se demostró isquemia inducida por estrés con evidencias metabólicas en estudios que evaluaban la respuesta del flujo coronario a la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio, mediante diversas técnicas.^{9,15}

Sin tomar en cuenta la manifestación clínica y las anomalías electrocardiográficas, en ausencia de enfermedad arterial coronaria significativa, los pacientes sin síndrome X cardíaco tuvieron más anomalías de la perfusión miocárdica en las gammagrafías que los informados en otros estudios, quizás relacionadas con comorbilidades o con lo heterogéneo de nuestra población.

Recientemente Buffon y colaboradores¹⁶ mostraron un consistente y sostenido aumento de marcadores de estrés oxidativo (hidroxiperoxidasas lipídicas y dienes conjugados) e isquemia-reperfusión, que son mucho más sensibles que los marcadores metabólicos convencionales de isquemia. La disfunción endotelial frecuentemente es anormal, quizás a consecuencia de daño en la liberación, la actividad del óxido nítrico o ambas.¹⁷ Entonces, la disfunción endotelial puede condicionar vasoconstricción inapropiada mediada tal vez por endotelina-1.^{18,19}

Otros estudios sugieren posible anomalía primaria de las células del músculo liso, causa posible de disfunción microvascular en este caso, que podría depender de la susceptibilidad anormal de las células a estímulos constrictores.^{20,21} Datos recientes sugieren que un proceso inflamatorio de grado menor podría jugar un papel patogénico en concordancia con aumento de los marcadores de la inflamación, como la proteína C reactiva.²²

La liberación de adenosa puede limitar la gravedad de la isquemia e inducir por sí sola los hallazgos

clínicos.³ Hasdai y colaboradores, mediante SPECT con Tc^{99m}-sestamibi, demostraron que la disfunción endotelial en humanos supone disminución del flujo coronario en el área de la arteria descendente anterior, relacionada temporalmente con los defectos de la perfusión miocárdica.²³ Galassi y colaboradores²⁴ demostraron flujo sanguíneo miocárdico heterogéneo en respuesta al dipiridamol. En contraste, aquí sólo se observó en pacientes con antecedentes de diabetes e hipercolesterolemia, y en quienes el fenómeno de redistribución reversa fue grave.

Maseri y colaboradores³ propusieron la disfunción prearteriolar coronaria dispersa a través del miocardio. En esas condiciones, marcadores metabólicos liberados por el tejido isquémico son finalmente diluidos en el drenaje sanguíneo de los segmentos miocárdicos normales, por lo que las imágenes ecocardiográficas son normales.

Esos defectos en la perfusión sugieren isquemia miocárdica aun en ausencia de placas ateromatosas obstructivas en las arterias coronarias epicárdicas. No obstante, este cuadro clínico tiene buen pronóstico, como se pudo corroborar en estos casos, con poca incidencia de sucesos cardiovasculares agudos durante 33.8 meses de seguimiento y sin mortalidad, como otros lo establecen.²

Finalmente, aunque el pronóstico es bueno, la menor fracción de expulsión del ventrículo izquierdo en casos con fenómeno de redistribución reversa grave podría ser una etapa temprana de formas más graves de disfunción ventricular izquierda, como los autores han observado previamente.

REFERENCIAS

1. Cannon RO 3rd, Epstein SE. "Microvascular angina" as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. Am J Cardiol 1988;61(15):1338-43.
2. Boudoulas H, Cobb T, Leighton M, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina-like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. Am J Cardiol 1974;34(5):501-5.
3. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. J Am Coll Cardiol 1991;17(2):499-506.
4. Toba M, Kumita S, Cho K, Ibuki C, et al. Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify postexercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. J Nucl Cardiol 2004;11(6):697-703.
5. Cannon RO 3rd, Bonow RO, Bacharach SL, Green MV, et al. Left ventricular dysfunction in patients with angina pectoris,

- normal epicardial coronary arteries and abnormal vasodilator reserve. *Circulation* 1985;71(2):218-26.
6. Opherk D, Schuler G, Wetterauer K, Manthey J, et al. Four-year follow-up study in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms ("syndrome X"). *Circulation* 1989;80(6):1610-6.
 7. Kaski JC. Cardiac imaging in syndrome X: the problem of "reverse redistribution". *Eur Heart J* 1996;17(10):1459-61.
 8. Fragasso G, Rossetti E, Dosio F, Gianolli L, et al. High prevalence of the thallium-201 reverse redistribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996;17(10):1482-7.
 9. Chauhan A, More RS, Mullins PA, Taylor G, et al. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997;18(1):60-68.
 10. Kaski JC, Rosano GM, Collins P, Nihoyannopoulos P, et al. Cardiac syndrome X: clinical characteristics and left ventricular function. Long-term follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(4):807-14.
 11. Perticone F, Ceravolo R, Puja A, Ventura G, et al. Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 2001;104(2):191-6.
 12. Feener EP, King GL. Vascular dysfunction in diabetes mellitus. *Lancet* 1997;350(Suppl 1):S9-13.
 13. Rosano GM, Ponikowski P, Adamopoulos S, Collins P, et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994;73(16):1174-9.
 14. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A, Montenegro AS, et al. Role of abnormal pain sensitivity and behavioral factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):62-66.
 15. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, et al. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000;342(12):829-35.
 16. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA, Ramazzotti V, et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;279(6):H2627-33.
 17. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, et al. Long-term angiotensin-converting enzyme inhibition reduces plasma asymmetric dimethylarginine and improves endothelial nitric oxide bioavailability and coronary microvascular function in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 2002;90(9):974-82.
 18. Lanza GA, Luscher TF, Pasceri V, Shaw SG, et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999;84(10):1187-91.
 19. Desideri G, Gaspardone A, Gentile M, Santucci A, et al. Endothelial activation in patients with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000;102(19):2359-64.
 20. Gaspardone A, Ferri C, Crea F, Versaci F, et al. Enhanced activity of sodium-lithium countertransport in patients with cardiac syndrome X: a potential link between cardiac and metabolic syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(7):2031-4.
 21. Mohri M, Shimokawa H, Hirakawa Y, Masumoto A, et al. Rho-kinase inhibition with intracoronary fasudil prevents myocardial ischemia in patients with coronary microvascular spasm. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):15-19.
 22. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S, Kaski JC. C-reactive protein, clinical presentation, and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(9):1468-74.
 23. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, et al. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96(10):3390-5.
 24. Galassi AR, Crea F, Araujo LI, Lammertsma AA, et al. Comparison of regional myocardial blood flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72(2):134-9.
 25. Orea-Tejeda A, Castillo-Martinez L, Aguilar-Sáenz C A, et al. Redistribución reversa y su asociación con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo en pacientes con coronarias normales. *J Card Fail* (en revisión).