

Perfusión miocárdica SPECT con prueba de frío como predictor de desarrollo de isquemia de esfuerzo en el seguimiento de pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular moderado

SONIA S. TRAVERSO^{1, 1}, MARCELA F. REDRUELLO^{1, 1}, LAURA E. GRYNBERG¹, DANIEL E. CRAGNOLINO^{MTSAC, 1, 2}, NEIVA R. MACIEL¹, ALEJANDRO MERETTA^{MTSAC, 2}, OSVALDO H. MASOLI^{MTSAC, #, 1, 2}, NÉSTOR A. PÉREZ BALIÑO^{MTSAC, #, 1, 2}

Recibido: 10/04/2007
Aceptado: 29/06/2007

Dirección para separatas:

Dr. Néstor A. Pérez Baliño
Av. Del Libertador 4480
(1428) Buenos Aires
Tel. 4771-1406
Tel./Fax 4787-7561
e-mail: balino@fibertel.com.ar
straverso@intramed.net.ar

RESUMEN

Introducción

Estudios previos han publicado la correlación entre defectos de perfusión miocárdica (PM) SPECT durante la prueba de frío (PF) y la acetilcolina intracoronaria y su utilidad como marcador independiente de disfunción endotelial (DE).

Objetivo

Analizar la incidencia de positividad de los estudios de PM de esfuerzo en el seguimiento de pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular (CV) moderado y DE detectada con la PF.

Material y métodos

De 301 pacientes del Registro PARADIGMA (PM SPECT esfuerzo normal y probabilidad clínica < 20% de eventos a 10 años [riesgo moderado por índice de Framingham]), 55 tuvieron PF positiva (+) (18,3%). Se analizaron en forma prospectiva y consecutiva 15 pacientes asintomáticos con PF (+) y un grupo control (GC) de 15 pacientes con PF negativa (-), con apareamiento de sexo, edad y factores de riesgo coronario (FRC), que cumplieron un seguimiento de 12 ± 2 meses, en quienes se realizó una nueva PM SPECT de reposo y esfuerzo. Se utilizó un *score* de extensión de PM en un modelo de 17 segmentos. Se analizaron los FRC y la incidencia de isquemia en la PM de esfuerzo de seguimiento en cada grupo.

Resultados

Edad: PF (-) 57,3 ± 8,9 *versus* TF (+) 52,5 ± 7,5 (p = 0,09). Positivizaron la PM de esfuerzo: grupo PF (+) 5/15: 33,3% y 0 del GC (p = 0,04). Sin diferencias estadísticamente significativas en los FRC entre ambos grupos.

Conclusiones

Una PM SPECT anormal durante la PF en pacientes asintomáticos con riesgo CV moderado diferenció a aquellos pacientes que positivizaron los estudios de PM de esfuerzo a un año de seguimiento y no hubo estudios anormales en el grupo control.

REV ARGENT CARDIOL 2007;75:264-271.

Palabras clave > Endotelio vascular - Tomografía de emisión computarizada de fotón simple - Prueba de estrés - Frío

Abreviaturas >	CCG	Cinecoronariografía	FRC	Factores de riesgo coronario
	CD	Coronaria derecha	GC	Grupo control
	CV	Cardiovascular	PF	Prueba de frío
	DA	Descendente anterior	PM	Perfusión miocárdica
	DE	Disfunción endotelial	SPECT	Tomografía por emisión de fotón simple

INTRODUCCIÓN

La asociación entre disfunción endotelial y los factores de riesgo coronario es ampliamente conocida como constituyente de un factor determinante en el desa-

rrollo de una etapa preclínica de la enfermedad aterosclerótica. (1-3) Desde el conocimiento de la fisiopatología del endotelio y del factor relajante de éste identificado como óxido nítrico, (4-6) varios trabajos han demostrado que la integridad anatómica y

Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", GCBA, e Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

* Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

FACC

¹ Hospital General de Agudos "Dr. Cosme Argerich", GCBA

² Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA)

funcional del endotelio ejerce un potente efecto antiaterogénico y antitrombótico. (7-9) La disfunción endotelial constituye un mecanismo fisiopatológico inicial en el desarrollo de la enfermedad coronaria y precede a las lesiones macroscópicamente observables. (10, 11) Es un predictor independiente de eventos cardiovasculares y puede ponerse en evidencia mediante estudios invasivos y no invasivos. Dentro del primer grupo, la prueba de acetilcolina intracoronaria se considera actualmente el método de referencia para la evaluación de la función endotelial; la respuesta vasoconstrictora es un efecto paradójico a la inyección de acetilcolina en pacientes con el endotelio enfermo. (12) Dentro de los métodos no invasivos (pletismografía por impedancia, Doppler braquial, flujo coronario por PET, etc.), la prueba de frío produce a nivel coronario un efecto comparable a la acetilcolina por vasodilatación en arterias normales. (13, 14) Los *scores* clínicos aceptados actualmente, como el de Framingham (15) y el NCEP-ATP III, (16) estratifican a los pacientes en probabilidad baja, intermedia o alta de sufrir enfermedad aterosclerótica o eventos cardiovasculares a 10 años y sugieren tratamientos intensivos de los factores de riesgo para los clasificados de alto riesgo (probabilidad $\geq 20\%$ a 10 años). Sin embargo, un porcentaje importante de eventos se produce en individuos no considerados de alto riesgo (riesgo bajo y moderado), que no han recibido las medidas preventivas adecuadas y fueron subclasificados por los factores de riesgo tradicionales. Es necesario en estos pacientes hallar nuevos parámetros que identifiquen a los de mayor riesgo cardiovascular, en quienes pueden justificarse pruebas diagnósticas y tratamientos más intensivos. (17)

Existe escasa información sobre la detección no invasiva de la disfunción endotelial y su incidencia en pacientes asintomáticos de riesgo moderado, los cuales constituyen la población más numerosa en prevención primaria. (18)

Dentro de la bibliografía referente al tema, nuestro grupo publicó previamente la utilidad de la perfusión miocárdica SPECT con prueba de frío para evaluar disfunción endotelial (19) y mostró su sensibilidad y especificidad para producir defectos de perfusión miocárdica en pacientes con coronarias angiográficamente normales y prueba de acetilcolina positiva. (20) Con este objetivo iniciamos un estudio prospectivo denominado PARADIGMA, (21) en cuyo registro se incluyen pacientes asintomáticos sin enfermedad coronaria conocida y estudios de perfusión miocárdica de esfuerzo normal cuyo *score* de Framingham los clasifica de riesgo moderado. Estos pacientes son sometidos a un estudio de perfusión con prueba de frío y seguidos a largo plazo. En el trabajo actual, que constituye un estudio piloto del citado previamente, de dicho registro se seleccionó un grupo de pacientes con prueba de frío positiva que superaron el año de seguimiento, con el objetivo de analizar la capacidad de la prueba para predecir la positividad de la PM de esfuerzo a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se analizaron pacientes pertenecientes al registro PARADIGMA, estudio multicéntrico, prospectivo, observacional (Figura 1) que evalúa la incidencia de la prueba de frío positiva para isquemia (disfunción endotelial) en pacientes asintomáticos, sin enfermedad coronaria conocida, perfusión miocárdica de esfuerzo normal y *score* de Framingham de riesgo moderado, con seguimiento a tres años para observar la relación de la ocurrencia de eventos con el resultado positivo o negativo de la prueba. Al corte de este análisis se incluyeron en el registro 301 pacientes de los 450 estimados en la evaluación del tamaño de la muestra para dicho estudio. En el presente análisis se incluyeron 15 pacientes con prueba de frío positiva y que completaron por lo menos un año de seguimiento y 15 pacientes con PM con prueba de frío negativa, con las mismas variables clínicas, edad, sexo y factores de riesgo, como grupo control. En ambos grupos se realizó un nuevo estudio de perfusión miocárdica SPECT de esfuerzo y reposo. Los criterios de exclusión para el estudio PARADIGMA fueron enfermedad coronaria conocida, síndrome de Raynaud, valvulopatías, diabetes y pacientes de alto riesgo por NCEP ATP III.

Perfusión miocárdica SPECT

A todos los pacientes que ingresaron en el presente análisis se les realizó un estudio de perfusión miocárdica SPECT ^{99m}Tc MIBI en reposo y esfuerzo en protocolo de 1 día, que se comenzó siempre por las imágenes de reposo. Por vía intravenosa se administraron una dosis de 8-10 mci en el reposo y una dosis de 25-30 mci en el máximo esfuerzo. El esfuerzo se realizó en una bicicleta ergométrica siguiendo el protocolo de Bruce. La frecuencia cardíaca, la tensión arterial y el electrocardiograma se registraron antes de la prueba, durante ella y al finalizarla.

Las imágenes se tomaron a los 60 minutos luego de la inyección del radioisótopo, en posición supina, órbita circular, 64 proyecciones (25 segundos por proyección) y *step and shoot* y por medio de retroproyección filtrada se generaron las imágenes de eje corto, largo horizontal y vertical para el reposo y el esfuerzo. Las imágenes se analizaron en un modelo de 17 segmentos, (22) a cada uno de los cuales se le otorgó un puntaje, que fue de 0: perfusión normal; 1: hipoperfusión leve; 2: hipoperfusión moderada; 3: hipoperfusión grave y 4: aperfusión. Se obtuvieron los *scores* de reposo (SR), de esfuerzo (SE) y de diferencia o isquemia (SD). Un $\text{SD} \geq 2$ se consideró positivo para isquemia, entre 2-4 de bajo riesgo, > 4-8 de riesgo intermedio y > 9 de riesgo alto.

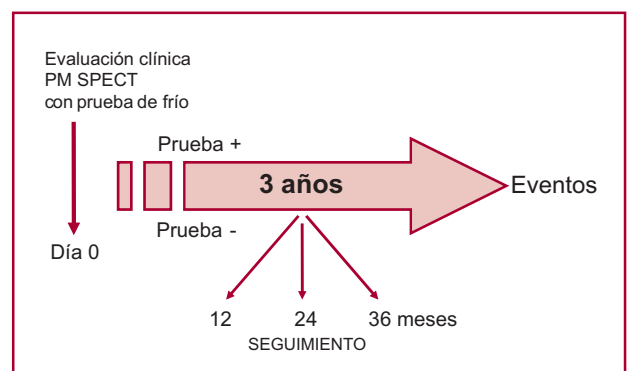


Fig. 1. Diseño del Registro PARADIGMA.

El intervalo mínimo entre la inyección de reposo y la de esfuerzo fue de 2 horas.

Las imágenes fueron evaluadas por tres expertos en forma independiente.

La prueba de frío para la PM del estudio PARADIGMA se realizó introduciendo una mano del paciente en una cubeta que contenía hielo y agua a una temperatura de entre 0 y 4 grados centígrados. El radioisótopo se inyectó cuando la frecuencia cardíaca descendió al menos un 10% de la FC basal.

Resguardos éticos

Todos los pacientes ingresados en el protocolo fueron informados de los objetivos de éste, de las características de los estudios que se realizarían y el tipo y el tiempo de seguimiento. Todos mostraron su conformidad con la firma previa de un consentimiento informado. Los estudios y los procedimientos a que fueron sometidos los pacientes son: perfusión miocárdica con ^{99m}Tc -sestamibi en reposo, en esfuerzo y con prueba de frío. Todos ellos son estudios no invasivos, con una tasa mínima de complicaciones, que se realizan de rutina en un número considerable de individuos sanos y con patologías de diversa índole.

Análisis estadístico

Los datos demográficos se presentaron como números absolutos (%) para variables categóricas y medias \pm desviación estándar para las variables continuas.

Los resultados se compararon mediante la prueba de Fisher y la prueba de Wilcoxon.

Valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos.

RESULTADOS

Sobre una población total de 301 pacientes (193 mujeres y 108 hombres) del registro PARADIGMA, 55 pacientes (18,3%) presentaron PM con prueba de frío positiva para isquemia y 246 (81,7%) tuvieron un estudio negativo o normal.

De los 55 pacientes con prueba de frío positiva, 15 (27,2%) completaron por lo menos un año de seguimiento y se les realizó PM SPECT en reposo y esfuerzo. Esta prueba fue positiva para isquemia en 5 pacientes (33,3%) (Figura 2). Dentro de este grupo, el 86% estaban asintomáticos, el 10% con angor CF I-II y el resto con síntomas atípicos. Ninguno de los 15

pacientes del grupo control (reclutados de los 246 pacientes con prueba de frío negativa y variables clínicas similares al grupo con isquemia) presentó una prueba de PM SPECT de esfuerzo anormal para isquemia en el seguimiento.

Los 15 pacientes del grupo con prueba de frío positiva y con PM SPECT de esfuerzo en el seguimiento tenían una edad promedio de $52,5 \pm 7,5$, en tanto que la del grupo control con prueba de frío negativa era de $57,3 \pm 8,9$, sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p = 0,09$) (Tabla 1). El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de 12 ± 2 meses. El territorio de la arteria CD fue el más comprometido tanto en la prueba de frío como en la perfusión de esfuerzo de seguimiento y, en menor medida, el de la arteria DA. En un solo paciente no hubo concordancia entre el territorio arterial comprometido en la prueba de frío y la perfusión de esfuerzo del seguimiento (Tabla 2). Los 15 pacientes con prue-

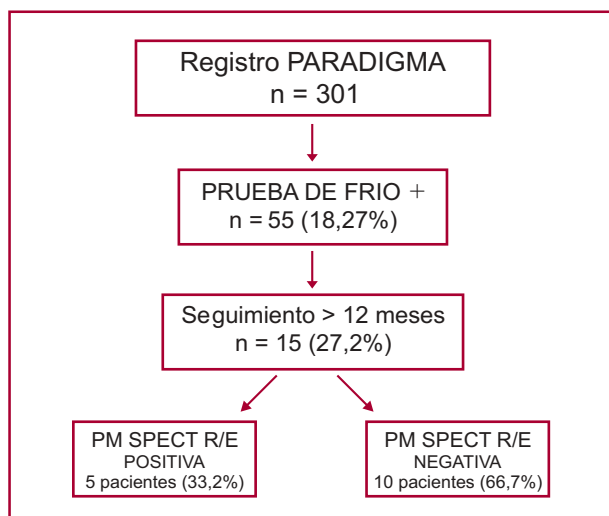


Fig. 2. Pacientes con PM con prueba de frío positiva que desarrollan isquemia de esfuerzo en el seguimiento al año.

	PM SPECT con frío +(n = 15)	PM SPECT con frío-(n = 15)	p
Edad (años)	52,5 \pm 7,5	57,3 \pm 8,9	ns
Sexo masculino	8 (53%)	7 (47%)	ns
Hipertensión	13 (87%)	13 (87%)	ns
Dislipidemia	9 (60%)	9 (60%)	ns
Tabaquismo	4 (27%)	4 (27%)	ns
Obesidad	4 (27%)	3 (20%)	ns
Estrés	8 (53%)	8 (53%)	ns
Sedentarismo	8 (53%)	7 (47%)	ns
Hiperuricemia	0 (0%)	2 (13%)	ns
Antecedentes familiares	4 (27%)	5 (33%)	ns

Tabla 1. Variables clínicas de los pacientes en los que se realizó prueba de esfuerzo al año de seguimiento

Tabla 2. Territorios arteriales comprometidos en pacientes que tuvieron prueba de frío positiva y perfusión miocárdica patológica en el seguimiento

5 pacientes (18,27%)	PM prueba de frío +		PM Reposo / Esfuerzo +	
	Territorio arterial	Score (SD)	Territorio arterial	Score (SD)
1	CD	8	CD	8
2	CD	6	CD	4
3	DA	4	DA	6
4	CD	8	DA	8
5	CD	10	CD	10
	CD 80%	7,2 ± 2	CD 60%	7,2 ± 2
			DA 40%	DA 20%

ba de frío positiva presentaron un *score* de isquemia (SD) de $6,4 \pm 2$. Dentro de este grupo, los 5 pacientes con una PM SPECT de esfuerzo positiva para isquemia tuvieron un *score* de $7,2 \pm 2$ (riesgo moderado), con una diferencia estadísticamente significativa con respecto a los 10 pacientes que tuvieron una prueba de esfuerzo negativa en el seguimiento ($p = 0,04$).

Cuando se analizaron los factores de riesgo coronario que presentó la población con prueba de frío positiva y perfusión patológica en el seguimiento ($n = 5$) en comparación con aquellos cuya prueba de esfuerzo en el seguimiento fue normal ($n = 10$), sólo se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto al sedentarismo a favor del primer grupo sin cambios estadísticamente significativos en el resto de los factores de riesgo, si bien se observó predominancia de estrés en el primer grupo y de tabaquismo en el segundo (Figuras 3 y 4).

DISCUSIÓN

Ludmer y colaboradores (23) describieron el efecto vasoconstrictor paradójico de la acetilcolina intracoronaria provocado por la *disfunción endotelial* que acompaña a la disminución del óxido nítrico en la enfermedad aterosclerótica.

Dentro de nuestros antecedentes sobre el tema, en 1987 publicamos en el *American Journal of Cardiology* (24) un estudio en el que evaluamos la utilidad de la prueba de frío con ventriculograma radioisotópico para el diagnóstico de angina vasospástica. En el momento de la publicación aún no contábamos con suficiente conocimiento sobre la disfunción endotelial y su asociación con la disminución del óxido nítrico, pero concluimos que un porcentaje importante de pacientes coronarios tenían respuesta anormal no sólo al ejercicio, sino también a la prueba de frío, lo cual sugería un componente vasospástico agregado al obstructivo.

Un año después, Nabel y colaboradores (14) describieron la vasodilatación como respuesta normal de las arterias coronarias a la prueba de frío y la respuesta vasoconstrictora como anormal (paradójica) en aquellas tanto con lesiones obstructivas como en las angiográficamente no significativas, incluso ante la sola presencia de estrías grasas. Esta autora concluye

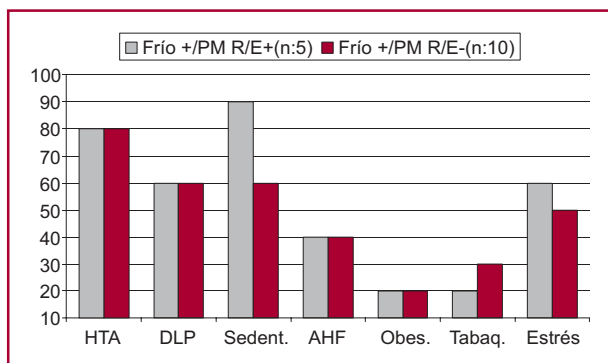


Fig. 3. Distribución de los FRC entre el grupo que presentó perfusión miocárdica reposo/esfuerzo (R/E) positiva ($n = 5$) y negativa en el seguimiento ($n = 10$), todos ellos con prueba de frío positiva.

con la descripción de la respuesta similar de la vasomoción coronaria en la prueba de frío y en la de la acetilcolina. Siguiendo en esta línea de investigación, en el año 2000 en el *Journal of Nuclear Cardiology* (25) describimos que las imágenes de perfusión identificaron la respuesta positiva a la acetilcolina intracoronaria en arterias angiográficamente normales o con obstrucción no significativa, que respondían con vasoconstricción (disminución del diámetro arterial $QCA \geq 20\%$), comunicación que fue una de las primeras en mostrar imágenes anormales de perfusión miocárdica producidas por la disfunción del endotelio en arterias sin lesiones obstructivas. Otros autores demostraron también la asociación de disfunción endotelial y defectos de perfusión miocárdica. (26) Con respecto a la importancia de estos hallazgos, Suwaidi (27) halló un 14% de eventos en el seguimiento de pacientes que presentaron vasoconstricción con acetilcolina y ausencia de eventos en aquellos que no hubo variación del diámetro coronario o tuvieron respuesta vasodilatadora a la prueba. Esta hipótesis de trabajo indujo experiencias que sostienen fuertemente este concepto. Uno de los estudios más recientes fue publicado por Schachinger y colaboradores, (28) quienes analizaron la incidencia de eventos coronarios en una población estudiada con acetilcolina intracoronaria y prueba de frío, con un seguimiento medio a 3,2 años. Aquellos que tenían una respuesta normal a la vasorreactividad produci-

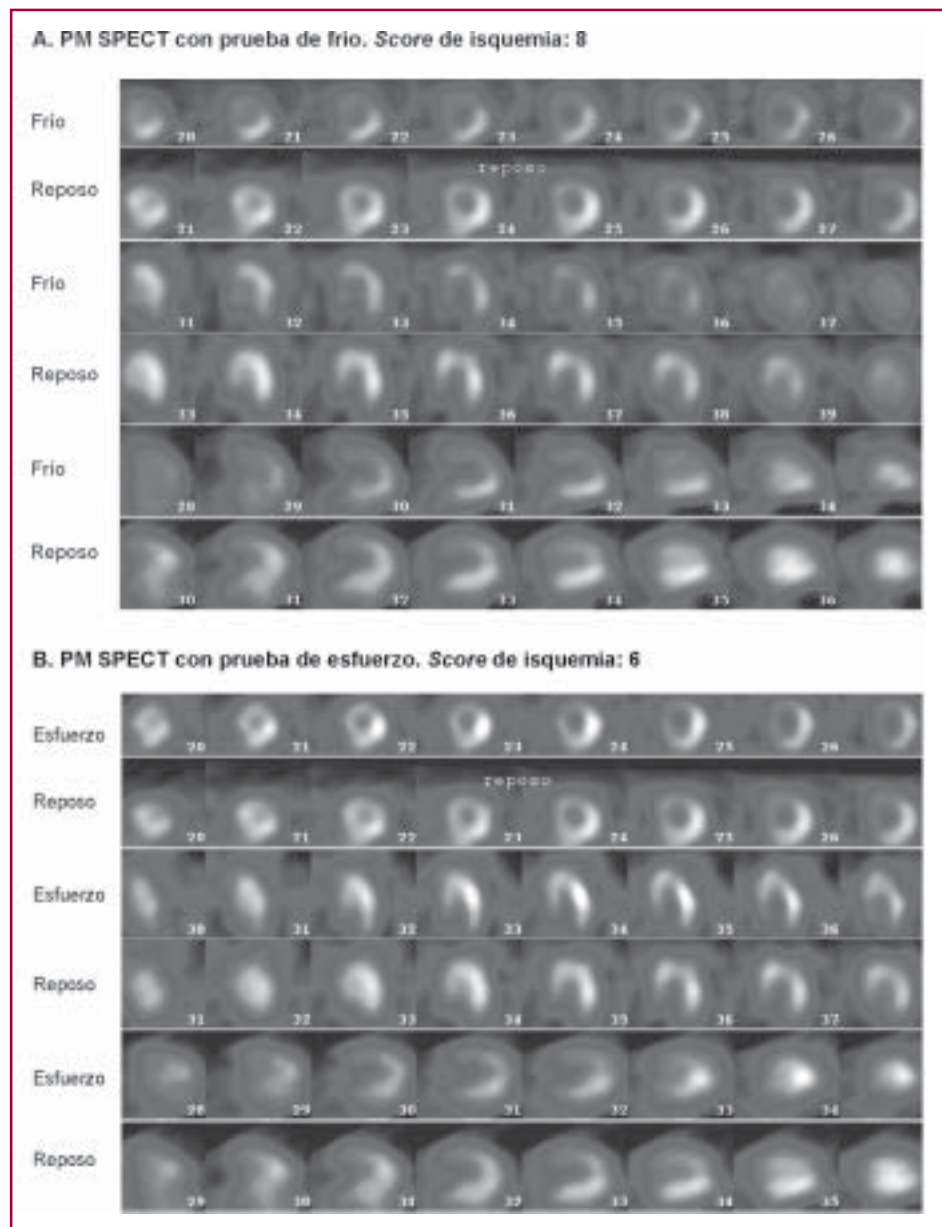


Fig. 4. Caso clínico. Paciente de sexo femenino, de 44 años, dislipidémica y con antecedentes familiares de enfermedad coronaria. Presentó una prueba de esfuerzo negativa y una PM positiva para isquemia en el territorio de la arteria descendente anterior durante la prueba de frío en el momento del ingreso en el registro (A). Al año de seguimiento se repite la prueba de esfuerzo que muestra isquemia en el mismo territorio que el frío del año anterior (B).

da por la prueba de frío o la acetilcolina prácticamente estuvieron libres de eventos en el seguimiento, mientras que la respuesta anormal a estos apremios señaló un grupo de pacientes con una incidencia de eventos aproximada del 11%. Además, lo interesante de esta comunicación es que durante el seguimiento a largo plazo en varios pacientes se observó el desarrollo de una placa aterosclerótica en los segmentos arteriales donde la vasomoción coronaria tenía respuesta vasoconstrictora paradójica durante la prueba de acetilcolina previa. En esta publicación se observa que la prueba de frío fue aun algo más específica que la acetilcolina para separar a quienes no tuvieron eventos (alto valor predictivo negativo). En conclusión, estos autores como tantos otros (29-31) señalan que la disfunción endotelial es útil para predecir a largo plazo el pronóstico de la enfermedad coronaria. Respecto de

los trabajos publicados hasta la actualidad, al menos diez de ellos examinan el valor pronóstico de la evaluación de la función endotelial vasomotora, con un total de 1.920 pacientes con factores de riesgo coronario de los cuales 333 presentaron eventos. Estos estudios refuerzan la teoría de que la presencia de disfunción endotelial identifica a pacientes con riesgo aumentado de eventos cardiovasculares a largo y a corto plazo. (32)

Podemos mencionar además un trabajo de un grupo argentino que evaluó una población similar de pacientes con prueba de frío luego de una perfusión miocárdica de reposo y esfuerzo normal, con una incidencia del 28% de prueba de frío positiva, en el que en el seguimiento a 3 años sólo presentaron eventos los pacientes con prueba positiva (aproximadamente 6%) y no hubo eventos en aquellos con prueba de frío negativa (Pautaso y colaboradores). (33, 34)

El valor predictivo de la detección de disfunción endotelial es independiente del estímulo fisiológico utilizado para investigar la respuesta vascular (p. ej., acetilcolina, prueba de frío y vasorreactividad por medición de flujo) y de la información pronóstica proporcionada por los factores de riesgo tradicionales. Sin embargo, todos los estudios llevados a cabo hasta el momento tienen un número escaso de pacientes, con la consecuente imposibilidad de sacar conclusiones definitivas. (35) Es de destacar que la disfunción endotelial se puede evaluar tanto en la circulación coronaria como a nivel periférico, ya que estamos en presencia de un fenómeno sistémico que se puede identificar en un territorio vascular remoto a la circulación coronaria o cerebral donde ocurren los eventos, (36) lo cual podría explicar la discordancia en algunos casos entre la localización del defecto de perfusión en la prueba de frío y en el esfuerzo realizado al seguimiento.

Los datos que aporta el presente trabajo describen cómo algunos pacientes que tuvieron PM SPECT y prueba de frío anormal para isquemia cuando ingresaron en el registro positivizaron la PM SPECT de ejercicio realizada al año del seguimiento. Estos hallazgos sugieren la probable utilidad de la prueba de frío como predictor de isquemia de esfuerzo y de progresión de la enfermedad aterosclerótica coronaria a largo plazo.

Implicaciones clínicas

La información aportada por los autores citados y por nuestros hallazgos muestra la necesidad de un “**cambio de paradigma**” que implica reubicar a las pruebas no invasivas que evalúan la presencia de disfunción endotelial en el algoritmo diagnóstico de los pacientes de riesgo moderado. Las guías actuales en prevención primaria recomiendan una evaluación inicial y la estratificación de riesgo, basada sobre los factores de riesgo tradicionales (p. ej., *score* de Framingham, *score* europeo, etc.), seguidas por una terapia dirigida a cumplir los objetivos cuando es necesario (p. ej., NCEP-ATP III). Esta forma de actuar permite identificar bien los extremos: los pacientes de riesgo muy bajo y muy alto de padecer un ataque cardíaco o cerebral dentro de los próximos 10 años; pero la mayoría de la población pertenece al grupo intermedio, en el cual el poder predictivo de los factores de riesgo es bajo y la incidencia de los ataques cardíacos es más alta que en los otros dos grupos. (37)

El diseño de algoritmos útiles que permitan identificar al paciente en riesgo de presentar un evento aterosclerótico en prevención primaria e identificar en quiénes se justificarían pruebas no invasivas complementarias y tratamientos médicos más agresivos sería nuestro objetivo como el de muchos grupos de investigación en la actualidad. (32)

La estratificación de riesgo de enfermedad cardiovascular no es discutida en aquellos pacientes que presentan enfermedad coronaria conocida, otras for-

mas de enfermedad aterosclerótica como enfermedad vascular periférica (enfermedad carotídea, *stroke*, aneurisma de la aorta abdominal, etc.), Framingham > 20%, diabetes mellitus y síndrome metabólico. Pero sólo el 25% de los pacientes se halla dentro de este grupo en comparación con los grupos de riesgo bajo (35%) e intermedio (40%). Existe evidencia que sustenta el uso de pruebas no invasivas de isquemia silente y/o enfermedad vascular subclínica en los pacientes de riesgo intermedio. (38) Los factores de riesgo como el colesterol LDL o la HTA en forma aislada son malos predictores del riesgo individual. Si se utilizan algoritmos diagnósticos basados sobre la presencia de múltiples factores de riesgo y de sustitutos de enfermedad cardiovascular como la disfunción endotelial u otros, donde la identificación de los individuos con mayor riesgo de padecer un evento en prevención primaria es más efectiva, pueden dirigirse en forma más acertada el tratamiento y las medidas de prevención. Con las pruebas de disfunción endotelial se trabaja en la detección temprana de la enfermedad aun cuando la luz arterial puede estar libre de alteraciones morfológicas macroscópicas. De quedar establecida esta hipótesis, si en el seguimiento final a los 3 años de nuestro Registro del Estudio PARADIGMA se comprueba que los pacientes con riesgo moderado pero con evidencia de disfunción endotelial tienen significativamente más eventos que aquellos con prueba negativa, y si la bibliografía continúa aportando esta información, estas pruebas podrían incorporarse a la rutina de los estudios cardiológicos. El cambio de paradigma consiste, entonces, en detectar la enfermedad aterosclerótica del endotelio en un estadio previo a las pruebas que necesitan la presencia de una obstrucción significativa para dar evidencia de isquemia, que nos ofrece información diagnóstica y pronóstica más tardía. El concepto tradicional de placa vulnerable corresponde a descripciones fisiopatológicas de la evolución de la placa arteriosclerótica de la arteria coronaria. Implica una descripción de mecanismos de la enfermedad ya instalada en la pared arterial, pero además significa recurrir a técnicas de identificación costosas y tardías para el concepto de atención primaria. Con este análisis proponemos una nueva definición de **paciente vulnerable**, partiendo de la evaluación del endotelio y no de la placa. La presencia de disfunción del endotelio sería entonces un claro marcador de vulnerabilidad.

Limitaciones del estudio

El número de pacientes con eventos resulta escaso para sacar conclusiones definitivas aunque establece una tendencia, pero creemos que al final del reclutamiento del estudio PARADIGMA con los 3 años de seguimiento podremos sacar conclusiones definitivas.

Distribución de los FRC entre el grupo que presentó perfusión miocárdica R/E positiva (n = 5) y negativa en el seguimiento (n = 10), todos ellos con prueba de frío positiva.

CONCLUSIONES

Nuestros hallazgos sugieren que una prueba de frío anormal en pacientes asintomáticos con riesgo cardiovascular moderado por el índice de Framingham podría diferenciar a aquellos que positivizan los estudios de perfusión miocárdica de esfuerzo en el seguimiento. Se requieren estudios con un número mayor de pacientes para confirmar estos resultados.

SUMMARY

Cold Pressor Test Myocardial Perfusion SPECT as a Predictor of the Development of Ischemia at Exercise in the Follow up of Asymptomatic Patients with Moderate Cardiovascular Risk

Introduction

Previous studies have published the correlation between myocardial perfusion SPECT (MP) during cold pressor test (CPT) and intracoronary acetylcholine and its usefulness as independent marker of endothelial dysfunction (ED).

Objective

To analyze the incidence of positivization of MP exercise studies in the follow up of asymptomatic patients with moderate cardiovascular risk (CV) and ED detected by PF.

Material and Methods

Of 301 patients of the PARADIGMA Registry (normal exercise MP SPECT and clinical probability < 20% of events at 10 years [moderate risk by Framingham index] 55 had positive PF (+) (18.3%). Prospectively and consecutively, 15 asymptomatic patients with PF (+), and a control group (CG) of 15 patients with negative PF, with paired sex, age and coronary risk factors (CRF), that accomplished a 12 ± 2 months follow up, and that underwent a new exercise and resting MP SPECT were analyzed. An MP extension score was used in a model of 17 segments. The CRF and the incidence of ischemia during follow up exercise MP of each group were assessed.

Results

Age: PF (-) 57.3 ± 8.9 versus TF (+) 52.5 ± 7.5 ($p = 0,09$). Positivized the exercise MP: PF group (+) 5/15: 33.3% and 0 in the CG ($p=0.04$). No statistically significant differences between CRF in both groups.

Conclusions

An abnormal MP SPECT during PF in asymptomatic patients with moderate CV risk differentiated those patients who positivized exercise MP studies at one year follow up and there were no abnormal studies in the control group.

Key words > Endothelium, Vascular - Tomography, Emission-computed, Single Photon - Exercise Test - Cold

BIBLIOGRAFÍA

1. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995;75:67B-70B.
2. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (I). *N Engl J Med* 1992;326:242-50.

3. Ross R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl Med* 1999;340:115-26.
4. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987;327:524-6.
5. Ignarro LJ, Buga GM, Wood KS, Byrns RE, Chaudhuri G. Endothelium-derived relaxing factor produced and released from artery and vein is nitric oxide. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987;84:9265-9.
6. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
7. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Saubier B, Just H. Coronary vasomotion in response to sympathetic stimulation in humans: importance of the functional integrity of the endothelium. *J Am Coll Cardiol* 1989;14:1181-90.
8. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
9. Lüscher T, Vanhoutte P. The Endothelium: Modulator of Cardiovascular Function. Boca Raton, FL: CRC Press; 1990.
10. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987;316:1371-5.
11. Cines DB, Pollak ES, Buck CA, Loscalzo J, Zimmerman GA, McEver RP, et al. Endothelial cells in physiology and in the pathophysiology of vascular disorders. *Blood* 1998;91:3527-61.
12. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
13. Anderson TJ. Assessment and treatment of endothelial dysfunction in humans. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:631-8.
14. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
15. Levy D, Wilson PW, Anderson KM, Castelli WP. Stratifying the patient at risk from coronary disease: new insights from the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 1990;119:712-7.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-421.
17. Berman DS, Hachamovitch R, Shaw LJ, Friedman JD, Hayes SW, Thomson LE, et al. Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: Noninvasive risk stratification and a conceptual framework for the selection of noninvasive imaging tests in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Nucl Med* 2006;47:1107-18.
18. Stamler J, Stamler R, Neaton JD, Wentworth D, Davignus ML, Garside D, et al. Low risk-factor profile and long-term cardiovascular and noncardiovascular mortality and life expectancy: findings for 5 large cohorts of young adult and middle-aged men and women. *JAMA* 1999;282:2012-8.
19. Masoli O, Redruello M, Perez Baliño N, J. Szarfer, R. Sarmiento, S. Traverso, A, et al. Regional myocardial hypoperfusion 99mTc sestamibi SPECT cold pressor test in patients with angiographically normal coronary arteries and abnormal coronary acetylcholine response. *J Nucl Cardiol* 2003;10:S73.
20. Redruello M, Masoli O, Pérez Baliño N, Traverso S, Gagliardi J, Cragolino D y col. Sensibilidad y especificidad de la perfusión miocárdica SPECT con test de frío en la evaluación de la vaso-reactividad de las arterias coronarias epicárdicas angiográficamente normales. *Rev Argent Cardiol* 2003;71:160 (abstract 209).
21. Traverso S, Pérez Baliño N, Rapallo C, Grynberg L, Redruello M, Cragolino D, et al. Correlación entre factores de riesgo cardiovascular y disfunción endotelial en pacientes asintomáticos de riesgo bajo y moderado por índice de Framingham. Estudio multicéntrico PARADIGMA. *Rev Argent Cardiol* 2004;72:177 (Abstract 262).
22. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S,

- Laskey WK, et al; American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation* 2002;105:539-42.
23. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315:1046-51.
24. Perez Balino NA, Liprandi AS, Masoli O, Molteni S, Rizzo T, Garrido M, et al. Usefulness of radionuclide ventriculography in assessment of coronary artery spasm. *Am J Cardiol* 1987;59:552-8.
25. Masoli O, Baliño NP, Sabaté D, Jalon J, Meretta A, Cragnolino D, et al. Effect of endothelial dysfunction on regional perfusion in myocardial territories supplied by normal and diseased vessels in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2000;7:199-203.
26. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
27. Suwaidi JA, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR Jr, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
28. Schachinger V, Britten MB, Zehier AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
29. Vita JA, Keaney JF Jr. Endothelial function: a barometer for cardiovascular risk? *Circulation* 2002;106:640-2.
30. Bonetti PO, Lerman LO, Lerman A. Endothelial dysfunction: a marker of atherosclerotic risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:168-75.
31. Halcox JP, Schenke WH, Zaloz G, Mincemoyer R, Prasad A, Waclawiw MA, et al. Prognostic value of coronary vascular endothelial dysfunction. *Circulation* 2002;10:653-8.
32. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF Jr, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42: 1149-60.
33. Pautasso E, Kasaryan A, Koretzky M, Foye R, Borrego C, Aiub J y col. Utilidad del test del frío a los tres años de seguimiento en una población de 279 pacientes sin cardiopatía isquémica demostrada. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:51 (Abstract 88).
34. Pautasso EJ, De Cecco F, Lima P, Pardo E, Mon G, Almada H y col. Test del Frío: ¿es un método reproducible? *Rev Argent Cardiol* 2006;74:114 (Abstract 26).
35. Campisi R, Di Carli MF. Assessment of coronary flow reserve and microcirculation: a clinical perspective. *J Nucl Cardiol* 2004;11:3-11.
36. Targonski PV, Bonnetti PO, Pumper GM, Higano ST, Holmes DR Jr, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction is associated with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2003;107:2805-9.
37. Pasternak RC, Abrams J, Greenland P, Smaha LA, Wilson PW, Houston-Miller N. 34th Bethesda Conference: Task force #1- Identification of coronary heart disease risk: is there a detection gap? *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1863-74.
38. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, et al; SHAPE Task Force. From vulnerable plaque to vulnerable patient- Part III: Executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) Task Force report. *Am J Cardiol* 2006;98:2H-15H.

MAIMÓNIDES (1135-1204)

Filósofo, matemático y físico judío, nacido en Córdoba, España. También conocido como Rabi Mosheh ben Maimon o por las iniciales de su nombre, Rambam. Tras la conquista de Córdoba en 1148 por los almohades, que impusieron el islamismo tanto a cristianos como a judíos, la familia de Maimónides decidió exiliarse. Después de errar durante años, se establecieron en Egipto. La contribución de Maimónides a la evolución del judaísmo le proporcionó el apelativo de segundo Moisés. *Mishneh Torah* fue su gran obra en el campo de la legislación judía, escrita en hebreo, que desarrolló en 14 libros y a la que siguió modificando hasta su muerte. Formuló los *Trece Artículos de la Fe*, uno de los diversos credos a los que numerosos judíos ortodoxos todavía se atienen. En *Guía de los Perplejos*, escrita en árabe, Maimónides intenta armonizar la fe y la razón conciliando los dogmas del judaísmo rabínico con el racionalismo de la filosofía aristotélica en su versión árabe. Esta obra, en la que considera la naturaleza de Dios y la creación, el libre albedrío y el problema del bien y del mal, tuvo una gran influencia en filósofos cristianos como santo Tomás de Aquino y san Alberto Magno.
