

UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

EFICACIA DE UN PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA EN EL SÍNDROME X

MARÍA A. ACUÑA LORENZO

VALLADOLID 2010



UNIVERSIDAD DE VALLADOLID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

TESIS DOCTORAL

**EFICACIA DE UN PROGRAMA DE
REHABILITACIÓN CARDIACA EN EL
SÍNDROME X**

Doctorando:

MARÍA A. ACUÑA LORENZO

Directores:

DR. JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR

DRA. MARIA JESÚS ROLLÁN GÓMEZ

D. JOSÉ ALBERTO SAN ROMÁN CALVAR, con D.N.I. n ° 00801412T, Doctor en Medicina y Cirugía, Profesor Asociado en Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid, Jefe de Servicio del Servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario y Director del Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), y DÑA. MARÍA JESÚS ROLLÁN GÓMEZ, con D.N.I. n ° 7004715-L, Doctora en Medicina y Cirugía, Profesora Asociada de Ciencias de la Salud de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valladolid y Jefa de Sección del Servicio de Cardiología del Hospital Universitario Río Hortega, certifican que Dña. María Amalia Acuña Lorenzo, Licenciada en Medicina y Cirugía en la Universidad de Valladolid, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado “Eficacia de un programa de Rehabilitación Cardíaca en el síndrome X”, y reúne las condiciones precisas para ser presentada y defendida para optar al Grado de Doctor.

Valladolid, a 4 de Febrero de 2010

Directores de la Tesis,

José Alberto San Román Calvar

María Jesús Rollán Gómez

Agradecimientos

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Alberto San Román Calvar y a la Dra. María Jesús Rollán Gómez por la dirección de esta tesis. Su experiencia en el campo de la investigación, junto a sus consejos y enseñanzas han sido decisivos para mi formación como cardiólogo y para la realización de esta tesis doctoral.

Gracias al personal del servicio de Cardiología del Hospital Clínico Universitario y del Hospital Universitario del Río Hortega, al servicio de Análisis Clínicos del Hospital Universitario del Río Hortega, al Instituto de Biología y Genética Molecular de la Universidad de Valladolid, y en especial al Centro de Rehabilitación Cardio-respiratoria de Valladolid, sin los cuales la realización de esta tesis no hubiera sido posible.

Por último gracias a mi familia y amigos que con su paciencia, colaboración y apoyo han contribuido enormemente a la realización de esta tesis doctoral.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

1. SÍNDROME X	2
1.1 Concepto de Síndrome X	2
1.2 Epidemiología y pronóstico	3
1.3 Etiopatogenia	4
1.3.1 Isquemia miocárdica	4
A) Disfunción endotelial	5
B) Disfunción del sistema nervioso autónomo	20
C) Enfermedad coronaria oculta	20
1.3.2 Anormal percepción del dolor	21
1.3.3 Alteraciones psiquiátricas	22
1.3.4 Déficit hormonal	23
1.3.5 Resistencia a la insulina	24
1.3.6 Agregabilidad plaquetaria	24
1.4 Opciones terapéuticas	25
1.4.1 Agentes antiagregantes	27
1.4.2 Terapia analgésica	33
1.4.3 Terapia hormonal sustitutiva	34
1.4.4 Tratamiento psicológico	35
2. EJERCICIO FÍSICO	
2.1 Efectos fisiológicos	37
2.2 Tipos de ejercicio físico	40
2.3 Rehabilitación Cardíaca	41

HIPÓTESIS	45
OBJETIVOS	47
MATERIAL Y MÉTODOS	49
1. Resumen del estudio	50
2. Pacientes	51
3. Variables evaluadas al inicio	52
3.1 Variables epidemiológicas	52
3.2 Variables clínicas	53
3.3 Medicación que estaban recibiendo	53
4. Pruebas complementarias	54
4.1 Electrocardiograma	54
4.2 Pruebas de isquemia	54
- Ergometría	55
- Ecocardiograma de estrés	56
- Gammagrafía	56
5. Datos bioquímicos y de laboratorio	57
6. Programa de Rehabilitación Cardíaca	64
7. Análisis estadístico	68
RESULTADOS	70
1. Descripción de la población	71
2. Variables clínicas	75

3. Prueba de isquemia	76
4. Variables ergométricas antes de la rehabilitación	77
5. Descripción de las variables analíticas	79
5.1 Comparación analítica entre grupo A y C	82
6. Cambios en los parámetros clínicos y ergométricos tras Rehabilitación Cardíaca	90
6.1 En el grupo A	90
6.2 En el grupo B	96
6.3 Comparación del grupo A y B	97
DISCUSIÓN	99
CONCLUSIONES	112
BIBLIOGRAFÍA	114

abreviaturas

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

ADMA	Dimetil arginina asimétrica
ARA II	Antagonista del receptor de la angiotensina
ATP	Adenosín trifosfato
BNP	Péptido natriurético cerebral
CCS	Sociedad Cardiovascular Canadiense
CF	Clase funcional
CPK	Creatinquinasa
DM	Diabetes melitus
ECG	Electrocardiograma
EDTA	Ácido Etileno Diamino Tetracético
ET-1	Endotelina 1
FCE	Frecuencia cardiaca de entrenamiento
GMP	Guanosín monofosfato
GTP	Guanosín trifosfato
HDL	Lipoproteínas de alta densidad
ICAM	Molécula de adhesión intercelular
IECA	Inhibidor de enzima convertidora angiotensina
IL	Interleucina
IVUS	Ultrasonido intravascular
IMC	Índice de masa corporal
kDa	Kilodalton
LDH	Lacticodehidrogenasa
LDL	Lipoproteínas de baja densidad
LFA-1	Antígeno de función linfocitaria-1
MCP-1	Proteína quimiotáctica para monocitos
METS	Unidad de equivalente metabólico
MIBG	Metaiodobenzylguanidine
NADH	Nicotinamida adenina dinucleótido
NADPH	Nicotinamida adenina dinucleótido fosfato
NO	Óxido nítrico
NT-pro-BNP	Porción aminoterminal del péptido natriurético
OMS	Organización Mundial de la Salud
PCR	Proteína C reactiva
PECAM-1	Molécula de adhesión celular endotelial plaquetar
PET	Tomografía por emisión de positrones
SCS	Estimulación de la médula espinal
SEC	Sociedad Española de Cardiología
SPECT	Tomografía computerizada emisión fotones
TAC	Tomografía axial computerizada
TENS	Estimulación nerviosa eléctrica transcutánea
TNF-α	Factor de necrosis tumoral alfa
TSH	Hormona estimulante del tiroides
VCAM	Molécula de citoadhesión vascular
VLA-4	Antígeno de activación tardía-4
VSG	Velocidad de sedimentación glomerular

1. SÍNDROME X

1.1 CONCEPTO DE SÍNDROME X

Una de las observaciones más tempranas acerca de la angina en mujeres, fue hecha por Sir William Osler (1), quien en 1892 describió que el dolor anginoso sin enfermedad arterial coronaria era más común en mujeres que en hombres. Además su pronóstico era mejor. La Croix (2), en un estudio epidemiológico del Instituto Nacional de Salud Americano, encontró que en mujeres blancas entre 25 y 54 años, el diagnóstico de angina fue dos veces más frecuente que en hombres blancos de la misma edad.

A pesar del diagnóstico clínico de angina, el 50% de mujeres que son sometidas a angiografía coronaria tienen arterias coronarias normales, en cambio en los hombres este porcentaje es sólo del 10%(3-5). El término de Síndrome X fue primero empleado por Kemp (6), en su comentario editorial, refiriéndose a un artículo de Arbogast y Bourassa (7), en el que estos autores comparaban las características de un grupo de pacientes con angina y arterias coronarias angiográficamente normales, llamado grupo X, con los de un grupo de pacientes con angina y estenosis arterial coronaria. Posteriormente este término se usó para definir a pacientes con angiogramas normales y que presentaban angina típica con el esfuerzo (6, 8-9). La respuesta al ejercicio de los pacientes con síndrome X (10) parece indistinguible de los pacientes con enfermedad arterial coronaria (11,12).

A pesar de conocer el síndrome X desde el 1973, 35 años después todavía existe un enorme desconocimiento sobre las causas que lo desencadenan, y sobre todo, de cómo abordarlo. El síndrome X es el término empleado para definir pacientes con dolor torácico sugerente de isquemia miocárdica, a pesar de tener una arteriografía coronaria normal y no ser explicable por causas cardíacas (miocardiopatía, valvulopatía o

arteriopatía) o extracardiacas (13), habiendo excluido el espasmo coronario. La definición de síndrome X (14) incluye aquellos pacientes con clínica compatible de ángor, estable y crónico, con signos de isquemia miocárdica como depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo, cambios en el electrocardiograma en la monitorización con Holter (8), o defectos de perfusión miocárdica. Es imprescindible que las arterias coronarias sean normales y se haya excluido el espasmo coronario. Lo característico de este síndrome es la realización de una ergometría positiva con descenso del segmento ST mayor de 1 mm horizontal o descendente a 0,08 segundos del punto J, en más de una derivación.

Sin embargo, hay dificultades para demostrar la isquemia miocárdica. Esto puede ser debido a las múltiples etiopatogenias y a la limitación de la sensibilidad de las técnicas diagnósticas (6,15-18). Se podría hablar de probable síndrome X, tan sólo con clínica típica y arterias coronarias normales, con exclusión de vasoespasmo coronario y otras causas cardíacas y extracardiacas de dolor torácico.

1.2 EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

El síndrome X se presenta con mayor prevalencia en mujeres jóvenes. Es más frecuente en la 4ª-5ª década de la vida, y en el periodo peri-posmenopáusico. Además suele estar asociado a alteraciones psicológicas y a enfermedades reumatológicas.

Las características clínicas de éste síndrome pueden ser similares al ángor secundario a obstrucción coronaria, y por ello es frecuente que sean indistinguibles. No obstante, en la mitad de los casos, las características no son las habituales. Estos pacientes presentan episodios más prolongados, responden peor al tratamiento con nitroglicerina sublingual

(19), y la presentación nocturna es más habitual.

El pronóstico vital de síndrome X es excelente (20). No se asocia a un incremento de la mortalidad, ni a un mayor número de eventos cardiovasculares. Sin embargo, se asocia a un incremento de la morbilidad y de consultas a los servicios de urgencias. Además provocan un aumento significativo en el número de bajas laborales, y una importante alteración de la calidad de vida.

1.3 ETIOPATOGENIA

Hay múltiples causas que desencadenan el síndrome X, lo que nos explicaría la pobre respuesta al tratamiento farmacológico convencional. Los mecanismos fisiopatogénicos son varios y se describen a continuación (21-24):

1.3.1 LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA

La explicación de la isquemia miocárdica en estos pacientes sin aterosclerosis asociada se fundamenta en el concepto de disfunción endotelial (25), que es el de mayor relevancia. También en la disfunción del sistema nervioso autónomo y en la existencia de enfermedad coronaria oculta. Muchos estudios han intentado demostrar este mecanismo, pero no siempre se encuentra presente en todos los pacientes con síndrome X, como veremos a continuación. Esto puede ser debido a que estamos ante una entidad heterogénea.

A) DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

Las funciones del endotelio vascular son múltiples. Su integridad es fundamental para la salud cardiovascular y la del organismo. Ante una agresión el endotelio responde con diferentes acciones. Entre la gran variedad de funciones del endotelio vascular se encuentran:

- La función de barrera y transporte, que regula el intercambio de sustancias.
- La síntesis de sustancias, que es una de las más importantes.
- La función de regulación del metabolismo lipídico. El endotelio posee numerosos receptores de superficie que regulan el metabolismo tanto del colesterol como de los triglicéridos.
- La función de regulación de los mecanismos de la coagulación. El endotelio sintetiza los factores de la coagulación VII y IX, y una protrombinasa. Generan factor tisular o tromboplastina y la IL-1. La rotura de placa desencadena la respuesta inflamatoria e incrementa la expresión del factor tisular por la IL-1 y el TNF- α , que inicia todo el proceso extrínseco de la coagulación. Su interacción con la P-selectina acelera la formación y el depósito de fibrina. Entre las sustancias anticoagulantes sintetizadas por el endotelio están el heparan sulfato, el cofactor de la antitrombina III, la trombomodulina, las prostaciclina y el óxido nítrico.

El endotelio vascular también produce el activador tisular del plasminógeno y el activador de la urokinasa, que son sustancias fibrinolíticas.

- El endotelio vascular secreta sustancias vasodilatadoras, como el óxido nítrico y las prostaciclina, y sustancias vasoconstrictoras como la Endotelina 1 y la Angiotensina II. También secreta el Factor de Von Willebrand (26), el Fibrinógeno, la Fibronectina, la α -macroglobulina, el VCAM y el ICAM (27).

Estas sustancias se liberan en respuesta a estímulos hemodinámicos y bioquímicos, y las podemos medir en sangre periférica.

- El endotelio vascular participa en todas las fases de la inflamación a través de la síntesis de sustancias vasodilatadoras y de la expresión de moléculas de adhesión, lo que facilitan la transmigración de los leucocitos, que es el hecho fundamental del proceso inflamatorio (28,29). En 1985, Bevilacqua y sus colaboradores (30) demostraron que las citocinas estimulaban el endotelio, que se hacía más adhesivo para los leucocitos. La adhesión de los leucocitos circulantes al endotelio vascular es el primer paso y el fundamental para su extravasación durante la inflamación. Este proceso está mediado por las moléculas de adhesión, las selectinas. Tras la adhesión se produce una activación endotelial y leucocitaria lo que aumenta su adhesión favorecido por las integrinas. La unión firme y la migración transendotelial dependen de la expresión de moléculas en la superficie de ambas, y de componentes de la matriz extracelular, llamadas moléculas de adhesión. Hay un total de seis tipos de estas sustancias: las selectinas (la P-selectina, la E-selectina y la I-selectina), las integrinas (el VLA-4 o el antígeno de activación tardía-4, el CD11b, el CD18 , la CR3, las integrinas de los leucocitos, la LFA-1 o la integrina antígeno de función linfocitaria-1), la superfamilia de inmunoglobulinas (el ICAM-1 o la molécula de adhesión intercelular-1, el VCAM-1 o la molécula de citoadhesión vascular-1, el PECAM-1 o la molécula de adhesión celular endotelial plaquetar), las cadherinas (la proteínas que mantienen las uniones intercelulares), los proteoglicanos (que intervienen en la unión de los linfocitos a las células endoteliales) y las mucinas (que son proteínas expresadas por las plaquetas y forman un complejo con el Factor IX , que se une a la trombina y al Factor de

Von Willebrand, y así las plaquetas se unen al endotelio). Las moléculas de adhesión endoteliales pueden desprenderse de la superficie celular a la circulación y sus valores solubles pueden reflejar su expresión sobre la superficie endotelial.

Por lo tanto la disfunción endotelial se puede evaluar mediante la medición de los marcadores serológicos, que se liberan al torrente sanguíneo cuando se altera o activa la función endotelial. Desde el punto de vista bioquímico, hay un desbalance entre factores vasoconstrictores y vasodilatadores dependientes del endotelio, con disminución de óxido nítrico endógeno (vasodilatador) y un incremento de la endotelina-1 plasmática ET-1, potente péptido vasoconstrictor y marcador de daño endotelial (31-33).

También hay un incremento de VCAM-1(27) e ICAM-1, que son moléculas que apoyan la adhesión leucocitaria al endotelio vascular.

Como se muestra en la **Figura 1**, la Acetilcolina (Ach) y la Bradicinina (BK) facilitan la entrada de Calcio intracelular a nivel de las células endoteliales. El calcio estimula la síntesis de óxido nítrico a través de la oxidación de su precursor, la L-Arginina. El óxido nítrico por la enzima Guanilatociclasa transforma el Guanosín trifosfato (GTP) en Guanosín monofosfato ciclasa (GMPc), lo que desencadena la relajación de las células musculares lisas.

Egashira (34) observó que en los pacientes con síndrome X, al administrar acetilcolina se provocaba un escaso incremento del flujo coronario, por una pobre respuesta vasodilatadora. Y al administrar arginina, aminoácido precursor del óxido nítrico, y tetrahidrobiopterina, cofactor de la NO sintetasa, se normalizaba la respuesta vasodilatadora. Esto sugiere un defecto en la síntesis del óxido nítrico en estos pacientes. Este efecto ya fue observado por Motz (35) en 1991, y Bellamy lo corroboró en 1998 (36). El óxido nítrico, como vasodilatador, es el principal determinante del tono

basal microvascular. Además, inhibe la activación plaquetaria y leucocitaria, y es antiproliferativo. Hay algunos estudios han demostrado que la hipoxia, el ejercicio crónico y los estados de crecimiento aumentan la producción de óxido nítrico (37-39).

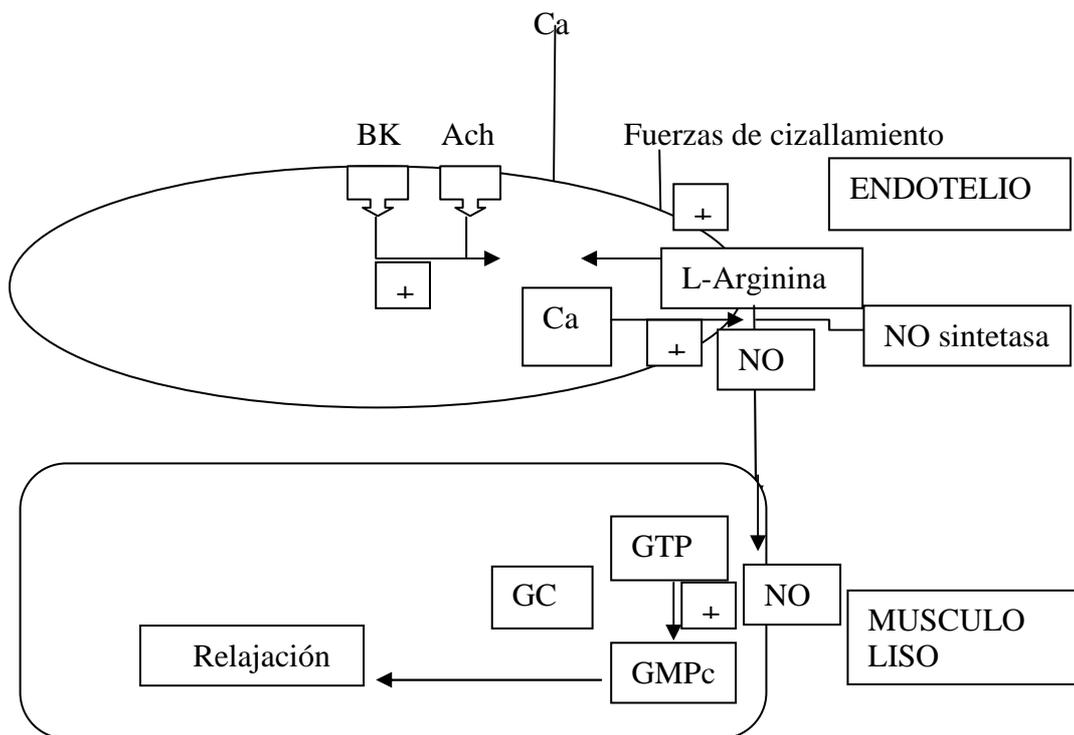


Figura 1. Vasodilatación mediada por NO

(BK= Bradicinina; Ach= Acetilcolina; Ca= Calcio; GTP= Guanosín trifosfato, GMPc= Guanosín monofosfato; NO= Óxido nítrico; GC= Guanilatoclasa)

El endotelio vascular es una fuente importante de producción de superóxidos por varias enzimas: la xantino oxidasa, la NADPH oxidasa y la ciclooxigenasa. Estos aniones superóxidos son radicales libres altamente inestables que dañan las células. A su vez hay sustancias y enzimas antioxidantes que evitan la oxidación que ocasionan los radicales libres. También hay enzimas que reparan el daño oxidativo como las enzimas DNA reparadoras, las sustancias barredoras o scavengers (como la superóxido dismutasa y la glutatión peroxidasa) y hay moléculas con poder antioxidante como las vitaminas C, E, B6, los carotenoides, los flavonoides, el glutatión, el ácido úrico y el ácido ascórbico. Por ello en determinadas enfermedades o en presencia de malnutrición, en los que se produce un déficit de estas sustancias hay un desbalance entre los radicales libres y los antioxidantes, lo que desencadena el estrés oxidativo. Los radicales libres al reaccionar con los lípidos, las proteínas, los carbohidratos y el DNA, provocan lesiones a veces irreversibles que puede llevar a la muerte celular. En la síntesis de óxido nítrico si falta sustrato se desencadena una alteración de la L-Arginina formando aniones superóxido que pueden iniciar los procesos patológicos. Los factores de riesgo cardiovascular como la hipercolesterolemia o la hipertensión arterial pueden disminuir la disponibilidad de óxido nítrico. Esto es así porque aumentan la producción de radicales libres por la NADPH oxidasa, aumentan la oxidación de las LDL por los radicales libres y producen un aumento de ADMA (dimetil arginina asimétrica), análogo de la L-Arginina capaz de inhibir competitivamente la síntesis de óxido nítrico. Paralelamente a la reducción de la síntesis de óxido nítrico, se incrementa la producción de Endotelina 1 y Angiotensina II que conduce a mayor vasoconstricción y daño endotelial (40). El otro sustrato necesario para la síntesis de óxido nítrico es la tetrahidrobiopterina. En la hipercolesterolemia, la hipertensión, el tabaquismo y en la

propia aterosclerosis, la administración aguda de tetrahidrobiopterina mejora la disfunción endotelial.

Los marcadores de inflamación sistémica clásicos, como la Proteína C Reactiva plasmática de alta sensibilidad pueden estar aumentados (41,273), y además, se les ha considerado marcadores de isquemia miocárdica. También se han considerado marcadores de isquemia miocárdica el factor de Von Willebrand, el fibrinógeno, la fibronectina y la alfa 2 macroglobulina.

El VCAM es un marcador de disfunción endotelial muy sensible. El VCAM-1 es expresado por el endotelio arterial en las lesiones arterioscleróticas tempranas en un modelo experimental de aterosclerosis en conejo (conejo Watanabe), y podría ser responsable de la atracción de las células mononucleares que desarrollan la lesión arteriosclerótica. Otros autores han demostrado con anterioridad que el VCAM-1 es expresado ampliamente sobre células endoteliales de arterias ocluidas durante la aterosclerosis acelerada (43). Tousoulis (75) en el 2001 demostró un aumento de los niveles de VCAM-1 y de ICAM-1 en los pacientes con síndrome X y en pacientes con enfermedad coronaria respecto a unos controles sanos.

La endotelina es una familia de péptidos (la ET-1, la ET-2, y la ET-3) que se expresa en diferentes tejidos y actúa regulando el tono vascular, la proliferación vascular y la producción hormonal (44-45). La endotelina 1 es la única que se produce en las células endoteliales (también en células musculares lisas de la pared vascular). Fue aislada por primera vez en 1988 (46) y es conocida como el vasoconstrictor más potente (47-48). Tiene dos receptores, el receptor A (ET-A), el cual se encuentra en los miocitos y en la pared vascular, y el receptor B (ET-B), que se expresa en los miocitos, la pared vascular y las células endoteliales. La endotelina es un péptido que no se almacena, sino que ante

introducción

determinados estímulos como la hipoxia, la isquemia, el estrés o la sobrecarga oral de glucosa (56-57) se estimula su síntesis y secreción. Su vida media es de 4 a 7 minutos.

Sus niveles pueden estar elevados en la enfermedad coronaria (50-51), en la insuficiencia cardíaca, en el vasoespasma y en el síndrome X (52-53), pero no es algo que haya sido demostrado en todos los pacientes con síndrome X.

En un estudio realizado por Cox (58) se observó que en pacientes con síndrome X que tenían un umbral de isquemia bajo y una elevación de endotelina, esta elevación era mayor cuanto más bajo era el umbral de isquemia (64-65).

Ante valores muy elevados de endotelina en el síndrome X se provocaría isquemia miocárdica microvascular, que si es grave daría alteraciones de la conducción, lo que desencadena un bloqueo de rama izquierda, que podría llevar a una posible disfunción ventricular izquierda progresiva.

En la **tabla 1** se detallan los diferentes estudios que han investigado el papel de la endotelina 1 en el síndrome X.

Autor	Numero	Año	Características	Conclusiones
Michelakakis (59)	28	1998	Determinación endotelina basal y postesfuerzo	Aumento de endotelina en postesfuerzo
Piatti (54)	13	1999	Respuesta de NO y endotelina a infusión de insulina	Aumento de ET y descenso de NO
Lanza (60)	13	1999	Determinación ET en SC y plasma basal y post MCP	ET más alta en plasma y aumento en SC tras MCP
Giovambattista (55)	24	2000	Determinación ET basal y tras SOG en SX y controles	No diferencias en SX y controles basal y sí tras SOG
Dudek (61)	13	2001	Determina BNP y ET en SX con BCRI	La ET y BNP es más elevado en SX con BCRI que sin BCRI
Piatti (62)	13	2003	Determinación de ADMA y ET	Está elevado ambos en SX
Li TT Wang (63)	36	2007	Determinación de ET tras administrar hipolipemiente Xuezhikang, extracto de colestina (arroz rojo chino)	Descenso de endotelina tras administración
Xia (49)		2008	Cultivo de células de cordón hipoxémicas	Descenso de expresión de endotelina al administrar sinvastatina

Tabla 1. Estudios de endotelina 1 en Síndrome X

(SC= Seno coronario; MCP= Marcapasos; SOG= Sobrecarga oral de glucosa; SX= Síndrome X; BCRI= Bloqueo completo de rama izquierda, ADMA= Dimetilarginina asimétrica; ET= Endotelina)

La isquemia miocárdica consiste en un aumento en el tono vasoconstrictor en los vasos prearteriolares (66), lo que conlleva de manera compensatoria una liberación de la adenosina, la cual estimula directamente los receptores del dolor (6,67-68), que es el síntoma principal del síndrome X (69).

La adenosina tiene propiedades algogénicas, esto es, disminuye la duración del potencial de acción del miocito, lo que desencadena alteraciones en el electrocardiograma de superficie. Además tiene un efecto cronotrope negativo. En la **tabla 2** se describen los diferentes estudios que han investigado la isquemia miocárdica como causa del síndrome X.

La demostración definitiva de la isquemia miocárdica sería la determinación de marcadores metabólicos como el ATP intramiocárdico, el descenso del pH (70), el descenso de la saturación de O₂, o la producción de lactato en el seno coronario. Pero sólo nos encontramos estas alteraciones entre el 10-40% (74) de los pacientes con síndrome X (70-73). El aumento del lactato es un marcador muy específico pero poco sensible de isquemia miocárdica. Esto es así ya que si la isquemia es debida a pequeños territorios microvasculares, su producción es tan pequeña que es difícil de cuantificar.

Por todo esto se han propuesto otros marcadores metabólicos con más alta sensibilidad como los lípidos hidroperóxidos y esteres, que intervienen en la peroxidación de los lípidos y se liberan tras la isquemia. Estas sustancias a diferencia del lactato se liberan en mayor magnitud, más precozmente y su concentración se mantiene más elevada, lo que facilita su determinación en sangre, como demostró Buffón (73) en el 2000.

El aumento del tono vasoconstrictor en los vasos prearteriolares desencadenan la isquemia miocárdica. La isquemia miocárdica se demuestra mediante técnicas de imagen no invasivas, como las alteraciones de la contractilidad en el ecocardiograma

(15), o como la alteración de la perfusión (75). Las técnicas de detección de las alteraciones de la perfusión son la gammagrafía con Talio 201 (77-81), el PET (82-86,19), o la resonancia magnética (76,92-94). En realidad sólo en el 20-25% de los síndromes X se demuestra isquemia miocárdica con estas técnicas (13,36 ,90-99).

Panza comparó diferentes métodos para detección de isquemia en un grupo de 70 pacientes con síndrome X, encontrando defectos de perfusión con SPECT-Talio 201 en el 18%, en la angiografía con radionúclidos en el 16% y ninguno empleando ecocardiografía de estrés con dobutamina (15).

En los estudios que emplearon el PET los resultados han sido diversos, algunos como los de Medder (82) y Galassi (84) sí encontraron anomalías de la perfusión. En cambio los de Rosen (83) y Camici (85) no. Los pacientes con síndrome X presentan un aumento del flujo miocárdico en reposo, por lo tanto tienen reducida su capacidad de incremento durante el esfuerzo, lo que explicaría la disminución de reserva del flujo coronario como demostraron Geltman y colaboradores en 1990 mediante PET con agua marcada con oxígeno 15 (86).

En los estudios de perfusión con Talio 201 también hay discordancias. Por ejemplo, Twedddel (81) en un grupo de 100 pacientes encontró que en el 98% había alteraciones de la perfusión, y en un estudio de Vermeltoort (88) en el 80%. En cambio en los estudios de Rosano (99) sólo en el 16%; Legrand (80) en el 22%; Meller (101) en el 14% y Berger (102) en el 27%. En estos pacientes hay una reducción del flujo de reserva coronario, que puede ser localizado o global. Si la disfunción es extensa podría explicar que la gammagrafía fuera normal (23-24, 80, 100). La demostración de la isquemia miocárdica mediante estudios de perfusión usando sustancias metabólicas como el lactato (70,72), o los hidroperóxidos (73) tras estimulación con marcapasos, la determinación del pH (72), la saturación de oxígeno en el seno coronario (70), o la

cuantificación del flujo coronario con el doppler intracoronario (103-104), resultan demasiado invasivos.

Los resultados de los estudios que han empleado la resonancia cardiaca son diversos. La resonancia cardiaca con Gadolinio se empleó en tres estudios. Panting (76) en un grupo de 20 pacientes con síndrome X demostró, que la administración de adenosina durante el estrés provocaba una hipoperfusión a nivel subendocárdico, y no a nivel subepicárdico, en comparación con un grupo control, en los cuales no se provocaba hipoperfusión a ningún nivel. En cambio Vermeltfoort (88) no encontró diferencias. Lanza (87) en un grupo de 18 pacientes con síndrome X encontró que el 56% de ellos tenían alteración de la perfusión endocárdica inducida por el esfuerzo. Butchthal (89) comparó en un grupo de 35 mujeres con síndrome X la perfusión basal y la perfusión tras esfuerzo. Midió fosfocreatinfosfato y adenosin trifosfato empleando Fósforo-31 como marcador en la resonancia cardiaca. En un 20% encontró una hipoperfusión con el esfuerzo.

La isquemia miocárdica puede ser ocasionada por una disfunción endotelial de la microvasculatura. La microcirculación coronaria es la que regula el flujo coronario (105). El término de angina microvascular empleado por primera vez por Cannon y Epstein (106) se refiere a una reducción del flujo de reserva coronario, (o de la respuesta vasodilatadora), ante estímulos vasodilatadores como la acetilcolina, la papaverina, la adenosina o el dipiridamol; o un aumento de la resistencia, o de ambas. Esta reserva del flujo coronario es el cociente entre el flujo máximo, como respuesta a los vasodilatadores, y el flujo basal. La función vasodilatadora está regulada por mecanismos dependientes e independientes del endotelio.

Opherk (107) en 1981 demostró una disminución del flujo coronario o de la repuesta vasodilatadora en la microcirculación coronaria en respuesta al dipiridamol,

vasodilatador independiente del endotelio, mediante la cromatografía de argón medido en el seno coronario. Esta disminución de la respuesta vasodilatadora es debido a un fallo en la relajación de las células musculares lisas de los pequeños vasos. También se observó este defecto con otros vasodilatadores independientes del endotelio, como la adenosina y la papaverina, estudiado con termodilución del flujo sanguíneo en el seno coronario (116), con doppler intracoronario (115) o con PET (82,103), como hizo Bottcher (98), o más recientemente con la resonancia cardiaca (89).

Algunos estudios han demostrado que la disfunción endotelial no sólo estaría limitada a nivel coronario, sino formar parte de una afectación vascular más general (108-110); con afectación de arterias periféricas (56), y de las células musculares lisas a nivel de los bronquios o del cerebro (111-113).

Por lo tanto, a nivel de la microvasculatura se produce una vasoconstricción (difusa o parcheada), o un déficit de vasodilatación que desencadena isquemia, a veces no detectable por técnicas convencionales debido a la hipercontractilidad de los territorios adyacentes, los cuales están normalmente perfundidos (114).

La disfunción endotelial puede tener un origen estructural por obstrucción luminal, por infiltración de la pared o por fibrosis perivascular, o ser sólo ser una entidad funcional. En la **tabla 3** se reflejan las diferentes entidades. Pero independientemente de si hay un afectación estructural o funcional, hay una serie de factores que influyen en la disfunción endotelial como es la obesidad, la hipercolesterolemia, el tabaco, la hipertensión, la resistencia a la insulina (31), el déficit estrogénico (117) y la inflamación crónica (105). Algunos de estos factores desencadenan una menor disponibilidad de óxido nítrico como hemos comentado con anterioridad (118-119). Intentando modificar éstos factores de riesgo (con IECAS o con estatinas), se podría mejorar la función endotelial (120).

introducción

Del mismo modo la administración de terapia hormonal sustitutiva en pacientes con déficit de estrógenos debería mejorar la función endotelial, tanto de la microcirculación coronaria, como de la periférica (121). Incluso algún estudio ha observado una tendencia a la disminución de los niveles de la endotelina 1(122).

Autor	Número de pacientes	Año	Características	Hallazgos de isquemia
Rosano (100)	21	1995	SPECT-Talio201	No
Meller (101)	27	1979	SPECT-Talio201	No
Berger (102)	41	1983	SPECT-Talio201	No
Tweddel (81)	100	1992	SPECT-Talio201	Sí
Legrand (80)	18	1985	SPECT-Talio201	No
Galassi (84)	13	1993	PET con O2-15- marcado CO inhalado tras dipiridamol	Sí
Camici (85)	45	1992	PET amonio marcado con N con dipiridamol y MCP	No
Meeder (82)	16	1995	PET	Sí
Geltman (86)	17	1990	PET con agua marcada con O2 (15) y O2 marcado (15) y CO(C15)	Sí
Rosen(83)	29	1994	PET H2O tras dipiridamol	No
Velmeltfoort (88)	20	2007	SPECT-Talio 201 RM Gadolinio	Sí No
Butchthalt (89)	35	2000	RM P 31	No
Lanza (87)	18	2008	RM Gadolinio	Sí
Panting (76)	20	2002	RM Gadolinio	Sí
Crake (71)	10	1988	Sat O2 y lactato sc	No
Zeiber (104)	27	1995	SPECT-Talio 201 doppler ic	Sí
Rosano (70)	14	1996	Ph y lactato en sc	No
Hasdai (103)	20	1997	SPECT-Tc 99 y dopler ic	Sí
Buffón (73)	9	2000	Hidroperóxido y lípidos en sc	Sí

Tabla 2. Estudios con hallazgos de isquemia

(CO= Monóxido de carbono; SC= Seno coronario, TC= Tecnecio, IC= Intracoronario; RM= Resonancia, P= Fósforo, N= Nitrógeno, H2O= Agua oxigenada; O2= Oxígeno)

ALTERACIONES	MECANISMO	CAUSAS
Estructural	Obstrucción luminal	SCA por microembolización
	Infiltración de pared vascular	Enfermedad de Fabry
	Remodelado vascular	Miocardiopatía hipertrófica, HTA
	Enrarecimiento vascular	Estenosis aórtica, HTA
	Fibrosis perivascular	Estenosis aórtica, HTA
Funcional	Disfunción endotelial	Tabaco, HTA, DM
	Disfunción de célula muscular	Miocardiopatía Hipertrófica, HTA
	Disfunción autonómica	Recanalización coronaria
Extravascular	Compresión extravascular	Estenosis aórtica, HTA , M. Hipertrófica
	Reducción tiempo perfusión en diástole	Estenosis aórtica

Tabla 3. Causas de disfunción endotelial

B) DISFUNCIÓN DEL SISTEMA NERVIOSO AUTÓNOMO

Numerosos estudios han reportado que en el síndrome X hay un predominio de la actividad simpática, lo que podría contribuir en la patogenia de este síndrome. El incremento de la función adrenérgica provocaría un incremento del tono microvascular y de la sensibilidad de los pequeños vasos coronarios ante determinados estímulos vasoconstrictores (123-126). Lanza empleó el I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG), para medir la actividad simpática. El MIBG es un análogo de la guanidina, que se produce, se almacena y se libera a las terminaciones nerviosas simpáticas por los mismos mecanismos que la noradrenalina. Empleando la medición de esta sustancia en un estudio de perfusión con SPECT-Talio 201 podríamos demostrar un incremento de la actividad simpática cardíaca (127). Lo que se observó fue, que en el grupo de síndrome X había un incremento de la frecuencia cardíaca al doble en el máximo esfuerzo, con respecto a los controles, y en un 75% hubo alteraciones regionales basales en el MIBG, y en un 62% alteraciones reversibles miocárdicas con SPECT Talio 201. Algunos estudios han mostrado un incremento de las catecolaminas secretadas en orina, o un aumento en el plasma, al igual que un incremento del lactato (82,123).

C) ENFERMEDAD CORONARIA OCULTA

El diagnóstico de síndrome X lleva implícito arterias epicárdicas normales. No obstante, algunos de éstos pacientes presentan enfermedad ateromatosa o engrosamiento intimal. Esta afectación se podría detectar mediante nuevas técnicas de imagen, como el IVUS intracoronario o el TAC helicoidal para detección de calcificación coronaria. En

algunas series hasta la mitad de los casos presentan calcificación coronaria, aunque el mecanismo que desencadena la sintomatología no está aclarado (128).

1.3.2 ANORMAL PERCEPCIÓN DEL DOLOR.

Tras ver como la isquemia miocárdica no explica totalmente cómo se desencadena el síndrome X, el siguiente mecanismo etiopatogénico de gran importancia es la anormal percepción del dolor de estos pacientes. Esta hipótesis toma interés cuando no hay evidencia objetiva de alteraciones de la motilidad regional, de los defectos de perfusión, de la disfunción ventricular o de la caída del flujo sanguíneo; en definitiva que no hay signos de isquemia miocárdica. Rosen (83) demostró que no había alteración en el flujo de reserva miocárdico mediante PET en un grupo de 29 pacientes con síndrome X, comparados con controles. Pero sí observó, que se inducía dolor de características similares a su dolor anginoso durante el cateterismo, y que además presentaban una mayor frecuencia cardíaca basal. La anormal percepción del dolor visceral puede ser demostrada por una anormal estimulación cortical. Esto se podría objetivar midiendo el flujo sanguíneo cerebral con PET con agua marcada. También Rosen en un estudio con 8 pacientes con síndrome X, midió el flujo sanguíneo cerebral tras someterles a diferentes dosis crecientes de dobutamina, y les comparó con controles sanos. Observó que las dosis altas de dobutamina les desencadenaban dolor torácico severo, y se producía un incremento del flujo sanguíneo en la región anterior insular. Esta zona es conocida como la que recibe los impulsos cardiopulmonares (129). En otros estudios se ha demostrado una pobre respuesta del sistema opioide en los pacientes con síndrome X, lo que explicaría la alta percepción del dolor. Fedele (130) demostró en 10 pacientes

que tras administrar naloxona, un antagonista del sistema opioide, no se desencadena una liberación normal de hormona luteinizante como sería lo esperado.

La hiperalgesia podría resultar de un desbalance simpático-vagal con predominio simpático (131-133). Esto se puede objetivar por la escasa variabilidad de la frecuencia cardíaca en registro Holter ECG de 24 horas en estos pacientes (134).

1.3.3 ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS.

Las alteraciones psiquiátricas como causa del dolor de los pacientes con síndrome X es la tercera teoría en cuanto a importancia. Su base es que el 30% de los pacientes con síndrome X han recibido tratamiento psiquiátrico, o han presentado desórdenes psicológicos (135-136). Asbury (137) comparó 100 casos de síndrome X, con 100 pacientes con enfermedad coronaria establecida y 100 controles sanos. En este estudio encontró que el síndrome X tenía niveles más altos de neuroticismo y ansiedad que los otros dos grupos. También observó que con técnicas de relajación y con la reducción del estrés se disminuían los síntomas, como se resume en la **tabla 4**. Los síntomas de depresión se encontraron por igual en el grupo del síndrome X y en el grupo de enfermedad coronaria, pero en ambos con más frecuencia que en los controles.

Autor	Año	N	Características	Resultado
Klimes (138)	1990	31	4-11 sesiones de terapia cognitiva de comportamiento (anticipación y control de síntomas)	Efectivo
Mayou (139)	1997	37	12 sesiones de terapia cognitiva de comportamiento	Efectivo
Potts (140)	1999	60	6 sesiones de terapia cognitiva conductal	No efectivo
Van-Peski-Oosterbaan (141)	1999	72	4-12 sesiones de terapia cognitiva	Efectivo

Tabla 4. Estudios de tratamiento psicológico del dolor

1.3.4 DÉFICIT HORMONAL

Es conocido el hecho de que el síndrome X es más frecuente en el sexo femenino. La causa de esta mayor prevalencia no está aclarada. También se observa que dentro del sexo femenino es todavía más frecuente en el periodo peri-posmenopáusico. Hasta el 70% de los síndromes X presentan un déficit de estrógenos, de lo que surge la hipótesis de la importancia de las hormonas ováricas como causa de este síndrome (117).

Las hormonas ováricas son sustancias vasoactivas. Cumplen ciertas funciones hemodinámicas y también actúan sobre la placa de ateroma (92,142). Los estrógenos mejoran el perfil lipídico, inhiben la hiperplasia intimal, modulan la vasoreactividad coronaria, estimulan la producción de prostaciclina y atenúan la anormal vasoconstricción inducida por la acetilcolina. El 17 β estradiol puede modular la

liberación de las catecolaminas, del factor relajante derivado del endotelio y de los canales de calcio (143). También modula la respuesta inducida por la acetilcolina en las arterias coronarias (108-109). Y puede inhibir la liberación de la adrenalina. Por lo tanto, su déficit se asocia a inestabilidad vasomotora y a una disminución del flujo sanguíneo arterial (110).

1.3.5 RESISTENCIA A LA INSULINA

Los rasgos comunes entre el síndrome X y el síndrome metabólico son la resistencia a insulina, la hiperinsulinemia, la hipertrigliceridemia, el HDL bajo, el aumento de endotelina 1, la disfunción endotelial, y el aumento de intercambio Na^+-H^+ (55,62).

Por lo tanto, en ambas entidades debe existir un cierto grado de disfunción endotelial. Se ha postulado que lo que mejora la resistencia a la insulina, como las glitazonas, mejoraría también la disfunción endotelial del síndrome X, pero esto no ha podido ser demostrado hasta el momento (116,144-146).

1.3.6 AGREGABILIDAD PLAQUETARIA

En la enfermedad coronaria obstructiva hay un aumento de agregación plaquetaria como respuesta al ejercicio (147-148). En el síndrome X hay determinados condicionantes que podrían favorecer la agregabilidad. Estos factores son la disfunción endotelial, la alteración de la actividad adrenérgica o el incremento del estrés oxidativo. En contraposición, la adenosina que es liberada de manera compensatoria a la disfunción microvascular, es un potente agente antiplaquetario endógeno. Se ha

demostrado que si administramos aminofilina (antagonista de la adenosina), se favorece la agregabilidad plaquetaria, lo que nos lleva a pensar que la adenosina está fuertemente relacionada con la fisiopatología del síndrome X (149). El ejercicio disminuye la agregabilidad plaquetaria en el síndrome X, a diferencia de lo que ocurre en pacientes con enfermedad coronaria (150).

1.4 OPCIONES TERAPEÚTICAS

La ausencia de una definición exacta del síndrome X, la diversidad en los mecanismos etiopatogénicos y los diferentes criterios diagnósticos usados a lo largo de todos estos años, han provocado una gran complejidad en el manejo de este síndrome. Aunque el pronóstico a largo plazo es bueno (20), los síntomas son un gran problema, ya que merman la calidad de vida de estos pacientes (6,13). Muchos pacientes tienen síntomas recurrentes, y necesitan tratamiento durante largo tiempo. El enfoque terapéutico es complejo, se han propuesto gran variedad de opciones en los últimos 30 años. A pesar de ello, el tratamiento de éstos pacientes es a menudo frustrante. Creemos que el éxito del tratamiento está relacionado con la identificación de los mecanismos fisiopatogénicos, con el fin de individualizar las medidas terapéuticas a aplicar. Dentro del arsenal terapéutico, disponemos de diferentes familias de fármacos con diferentes mecanismos de acción, cuya eficacia es variable como se muestra en la **tabla 5**.

Fármaco	Autor	Año	Número pacientes	Eficacia
Doxazosina	Camici (151)	1994	N=10	Sí
	Botker (152)	1998	N=16	Sí
Clonidina-Prazosina	Galassi (153)	1989	N=12	No
Enalapril	Kaski (154)	1994	N=10	Sí
Cinazapril	Nalbantgil (155)	1998	N=18	Sí
Nitritos	Bugiardini (157)	1993	N=16	Sí
	Buffon (158)	1997	N=12	Sí
	Lanza (160)	1994	N=28	No
	Radice (159)	1994	N=23	No
Verapamilo	Cannon (161)	1985	N=26	Sí
Nifedipino	Montorsi	1989	N=29	No
	(163,164)	1990	N=18	No
Diltiazem	Sutch (165)	1995	N=5	No
Nicorandil	Yamabe (166)	1995	N=11	Sí
	Chen (167)	1997	N=13	Sí
Aminofilina	Emdin (175)	1989	N=12	No
	Yoshio (176)	1995	N=16	No
	Elliot (177)	1997	N=13	No
Imipramina	Cannon (136)	1994	N=20	Sí
	Cox (178)	1998	N=18	Sí
SCS	Eliasson (181)	1993	N=12	Sí
TENS	Chauhan (180)	1994	N=34	Sí
	Sanderson (179)	1996	N=11	Sí
Estrógenos	Sarrel (182)	1992	N=20	Sí
	Roque (183)	1998	N=15	Sí
	Rosano (185)	1996	N=25	Sí
	Albertson (184)	1996	N=15	Sí
Trimetazidina	Nalbantgil (168)	1999	N=35	No
	Rogacka (169)	2000	N=34	Sí
	Leonardo (170)	1999	N=16	No
Propanolol-Verapamilo	Bugiardiani (162)	1989	N=16	Sí
Verapamilo-Acebutolol	Romeo (171)	1988	N=30	Sí
Atenolol-nitrito-amlodipino	Lanza(174)	1999	N=10	Sí
Nisoldipino-Ramipril	Ozcelik (172)	1999	N=18	Sí
Atenolol	Leonardo(173)	1997	N=16	Sí
	Fragasso (186)	1997	N=22	Sí

Tabla 5. Estudios de diferentes medidas farmacológicas

1.4.1 AGENTES ANTISQUÉMICOS

Los agentes antisquémicos se emplean basándonos en la isquemia miocárdica como mecanismo patogénico (6, 13,18). Esto es así debido a los síntomas característicos de isquemia, a las alteraciones típicas en el electrocardiograma durante el dolor, a los defectos de perfusión miocárdica y a la disminución de la vasodilatación de la microvasculatura. Hay varios fármacos empleados de manera habitual en la isquemia como son:

A) LOS NITRATOS

Los nitratos son fármacos muy empleados pero poco efectivos. Se estima que aproximadamente son eficaces en un 40-50% de los casos (6,13), aunque tampoco hay estudios randomizados sobre su efecto. Bugiardini (157) midió el flujo en la gran vena cardiaca en pacientes tras administrar nitroglicerina. Observó una reducción del flujo si la administración era sublingual, e incremento si era intracoronario; pero en cuanto al umbral de isquemia no hubo diferencias. Buffon (158) observó un enlentecimiento del flujo de las arterias epicárdicas (midiendo el flujo TIMI frame count), tras administrar nitroglicerina intracoronaria. Radice (159) observó, que tras administrar la nitroglicerina sublingual se incrementaba la capacidad de esfuerzo de manera más significativa en la enfermedad coronaria que en el síndrome X, pero el umbral de isquemia fue mayor en el segundo grupo. Lanza (160) observó un empeoramiento en ambos grupos. El gran problema de estos estudios fue el pequeño tamaño muestral y la escasa homogeneidad en sus diseños.

B) LOS ANTAGONISTAS DEL CALCIO

Los antagonistas del calcio son fármacos de mostrada eficacia en el tratamiento de la cardiopatía isquémica y de la angina variante de Prinzmetal, y en base a ello, también se emplean en el síndrome X. Su efectividad está en torno al 30% si se administra en monoterapia, y en combinación con nitratos hasta el 42% (21). Con respecto a estos fármacos hay estudios randomizados. Cannon (161) observó una reducción de los episodios de ángor y del uso de nitroglicerina en éstos pacientes. Contrariamente Bugiardini (162) no observó disminución de eventos tras tratamiento con verapamilo. Montorsi investigó la respuesta vasodilatadora al nifedipino sublingual, observando una menor respuesta en pacientes con el diagnóstico de síndrome X, con respecto a la angina de Prinzmetal; incluso en 1 de cada 4 pacientes con síndrome X tuvieron una reducción del diámetro luminal tras su administración (163-164). La administración de diltiazem no incrementó la reserva coronaria (166).

C) EL NICORANDIL

El nicorandil es un vasodilatador cuyo mecanismo de acción consiste en abrir los canales de potasio y aumentar el GMPc. Su efecto es similar al nitrato como vasodilatador de las arterias coronarias. Además modula la respuesta vasomotora de la estimulación simpática. Hay dos estudios de éste fármaco que mostraron una mejoría de la isquemia (167) y una reducción de los síntomas si su administración era intravenosa, aunque presentaba menor actividad si su administración era vía oral (168).

D) LA TRIMETAZIDIMA

El metabolito de la trimetazidima es el trimetoxibenzil piperacina dihidrocloro. Es una droga antisquémica que realiza su función sin alterar la hemodinámica del corazón. Optimiza el metabolismo cardiaco, reduciendo la oxidación de los ácidos grasos a través de la inhibición de la enzima mitocrondrrial 3 Ketoacil Coenzima A tiolasa, y disminuye así el estrés isquémico. A nivel celular preserva la producción de ATP y reduce la acidosis intracelular a nivel del miocito, mejorando el metabolismo y reduciendo los radicales libres. Este fármaco se ha empleado en el síndrome X debido a su efecto antisquémico a nivel celular. Nalbantgil (168) mostró el incremento de la actividad física, pero no un beneficio en el número de episodios y calidad de vida. Rogacka (169) demostró que el tratamiento con trimetazidima disminuía la isquemia durante el ejercicio e incrementaba la tolerancia al esfuerzo. Leonardo demostró efectos más beneficiosos del atenolol en comparación con trimetazidina (170).

E) LOS β -BLOQUEANTES

Los β -bloqueantes son los fármacos de primera línea empleados en la angina de pecho. También han sido probados en pacientes con síndrome X, incluso varios estudios avalan su utilidad (6,13). Su eficacia es variable entre un 19 y un 60% aisladamente y un 30% en combinación con nitratos. En pacientes son síndrome X, los β -bloqueantes tienen su máxima actuación en aquellos con incremento de actividad simpática (171,174). La actividad simpática es demostrada por la excesiva la taquicardización al esfuerzo, por el aumento de frecuencia cardiaca media, por la reducción de la variabilidad de la frecuencia cardiaca, o por el intervalo QTc prolongado en un registro Holter ECG de 24 horas (170).

El atenolol y el propanolol disminuyen los episodios de angina (184) y los episodios de depresión el segmento ST (162), aunque en algunos estudios no disminuyan los episodios inducidos por el esfuerzo (184).

F) LOS α -BLOQUEANTES

Si realmente hay una disminución de la capacidad vasodilatadora de la microcirculación, la vasoconstricción podría ser un mecanismo patogénico, y por tanto los receptores α -1 podrían estar implicados. Por ello se pensó que los bloqueantes de estos receptores podrían ser útiles. Hubo estudios, no randomizados, con clonidina, prazosina y doxazosina, que mostraron una disminución de los episodios de depresión del segmento ST, una mejoría de la capacidad de esfuerzo, e incluso un incremento de la reserva vasodilatadora (151, 153). En cambio hay otros estudios randomizados con clonidina y doxazosina en los cuales no hubo mejoría de los síntomas, ni de los marcadores ergométricos (152).

G) LOS INHIBIDORES DEL ENZIMA CONVERSORA DE LA ANGIOTENSINA (IECA)

La angiotensina II es un mediador pleiotrópico que modula un gran número de mecanismos biológicos implicados en la homeostasis vascular. La angiotensina II favorece la disfunción endotelial por medio de diversos mecanismos. Directa o indirectamente, mediante la producción de factores vasoconstrictores como las catecolaminas, la endotelina y el tromboxano A₂, producen un aumento de las resistencias periféricas. En estas condiciones se produce un mayor estrés hemodinámico sobre la pared vascular, que facilita el desarrollo de la alteración o la lesión endotelial.

Además, este péptido aumenta la formación intracelular de especies reactivas del oxígeno, como los aniones superóxido a través de la NADH/NADPH-oxidasa. Los aniones superóxido reaccionan con el óxido nítrico, dando lugar a peroxinitrito, que participa en procesos de daño celular, provocando el catabolismo del óxido nítrico. Este aumento del estrés oxidativo favorece también la oxidación de las LDL, con los consiguientes efectos deletéreos sobre la función endotelial.

La angiotensina II juega también un papel clave en la respuesta inflamatoria, promueve la adhesión de leucocitos al endotelio, al inducir la expresión de moléculas como la selectina P, el ICAM-1 y el VCAM-1, tanto en las células endoteliales como en las musculares lisas. Asimismo, la angiotensina II promueve la infiltración de células en la pared vascular, al aumentar la expresión de citocinas como el MCP-1 (proteína quimiotáctica para monocitos) y la IL-8, y aumenta la permeabilidad vascular por las prostaglandinas y los factores de crecimiento.

La angiotensina II también estimula la diferenciación de los monocitos a macrófagos, y la expresión de receptores para las LDL oxidadas (CD36), facilitando la formación de las células espumosas. Este octapéptido va a participar en la migración y en la proliferación de las células musculares lisas, favoreciendo la producción de la matriz extracelular que inicia la respuesta fibrótica en la neoíntima, y que da lugar, finalmente, al remodelado de la pared vascular (187).

Por lo tanto, en la enfermedad vascular existe un desbalance entre el incremento de angiotensina II y el descenso de la actividad del óxido nítrico. Consecuentemente un IECA debería restaurar este desbalance homeostático. Este aspecto ha sido demostrado en pacientes con hipertensión arterial y enfermedad arteriosclerótica (188-191). Estudios con enalapril y cilzapril han mostrado un aumento de capacidad de esfuerzo, un retraso en la aparición de la depresión del segmento ST y un descenso en la

magnitud de la depresión del ST en el síndrome X (154-155, 172, 192-194). Si tomamos los resultados de estos estudios y las propiedades farmacológicas de los IECAS, éstos serían útiles en pacientes con síndrome X e incremento de la actividad Renina-Angiotensina-Aldosterona.

H) LOS INHIBIDORES DE 3-HIDROXI-3-METIL-CoA REDUCTASA

Los inhibidores de la enzima 3 hidroxil-3-metil-Coenzima A reductasa son fármacos hipolipemiantes que además reaccionan con especies oxigenadas que como hemos comentado previamente desencadenan el daño endotelial. Por ello administrados podrían mejorar la función endotelial y ser útiles en el tratamiento de estos pacientes (192, 195).

I) LA AMINOFILINA

La adenosina es un potente vasodilatador arteriolar que contribuye al robo de la microvasculatura y a desencadenar la isquemia subendocárdica. Se ha demostrado un umbral de dolor más bajo en el síndrome X, inducido por adenosina, en comparación a las individuos sanos y a los pacientes con enfermedad arteriosclerótica (6,194). La administración de antagonistas de los receptores de la adenosina como la aminofilina, podría tener efectos beneficiosos en la capacidad de esfuerzo, en los síntomas y en los cambios isquémicos del segmento ST. Pero estos beneficios varían en función de la vía de administración, siendo más eficaz la administración intravenosa que la vía oral (175-177, 197).

1.4.2 TERAPIA ANALGÉSICA

Diversos estudios han mostrado evidencias de una alteración de la percepción del dolor en los pacientes con síndrome X. Por ello sería lógico intentar controlar los síntomas con fármacos o con terapias analgésicas (198-199).

A) LA IMIPRAMINA

La imipramina es un antidepresivo del grupo de los tricíclicos. Los antidepresivos tricíclicos han sido validados en numerosos estudios como arma eficaz en el tratamiento del dolor crónico (200). Su mecanismo de acción no es del todo conocido, pero se cree que además de su efecto antidepresivo, estos fármacos poseen una actividad analgésica intrínseca. Al menos dos estudios han mostrado una reducción del número de episodios de angina en un 50 % al administrar dosis bajas de imipramina (50 mgr diarios), aunque no hubo mejoría en la calidad de vida total, posiblemente debido a sus efectos adversos (136,178).

B) LAS TÉCNICAS DE ELECTROESTIMULACIÓN

En 1965 Melzack (199) publicó que el dolor se trasmitía por las fibras aferentes nerviosas periféricas A beta hasta la médula espinal. El objetivo de la neuroestimulación es paliar el dolor inhibiendo la transmisión del estímulo de éstas fibras. Manheimer describió el TENS (estimulador nervioso eléctrico trascutáneo) en 1980 y Murphy el SCS (estimulador de la médula espinal) en 1987. Consiste en mandar impulsos que inhiben la transmisión de estas fibras. Sus efectos son anestésicos, al bloquear la percepción del dolor. Es analgésico, al aumentar el umbral del dolor por liberación de

sustancias neurohormonales. Y su principal efecto es el antisquémico, al disminuir el consumo de oxígeno por una reducción de la actividad simpática y de la producción del lactato. También produce endorfinas y redistribuye el flujo sanguíneo hacia las áreas isquémicas, y reactiva la microcirculación.

Respecto al síndrome X no produce variación en el flujo coronario arterial epicárdico, por lo que su efecto antisquémico sería sólo a nivel microvascular, y también por reducción del doble producto. Sus efectos al estimular la médula espinal son, retrasar el tiempo de inicio de la angina y de la depresión del segmento ST, disminuir la magnitud de la depresión del segmento ST, y mejorar la tolerancia al ejercicio (179-181).

1.4.3 LA TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA

En todas las series de síndrome X hay una alta prevalencia de mujeres peri o postmenopáusicas (117). El déficit de estrógenos parece jugar un papel en la patogenia de este síndrome al provocar inestabilidad vasomotora. Se ha observado que la administración transdérmica de estrógenos mejora la función vasomotora dependiente del endotelio (182). Algunos estudios han comprobado una mejoría de los parámetros de la isquemia al administrar estrógenos transdérmicos (183-184), y en cambio en otros, sólo provocan una reducción en el número de crisis (185). Son necesarios estudios a largo plazo para obtener más conclusiones al respecto. Este tratamiento por sí mismo no parece mejorar claramente la angina.

1.4.4 EL TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

Las alteraciones psicológicas contribuyen al desarrollo del dolor crónico. La intervención psicológica no está establecida como tratamiento estándar en pacientes con síndrome X. Pero si no hay factores orgánicos que expliquen los síntomas, podría ser beneficioso. Diversos estudios (**tabla 4**) han demostrado reducción en el número de síntomas cuando se aplican terapias de comportamiento, y es tanto más beneficioso cuanto más precoz es su instauración (138-139, 201).

1.4.5 LAS CONCLUSIONES DEL TRATAMIENTO

Al tener mecanismos etiopatogénicos diversos, los pacientes con síndrome X deberían tratarse de manera individual, aunque un elemento común sería un cambio en el estilo de vida. Se debe investigar la causa (la isquemia miocárdica, los mecanismos extracardiacos, el estado psicológico....), e individualizar el tratamiento. Puede ser útil la terapia hormonal sustitutiva en mujeres con un déficit de estrógenos. Se debe controlar los factores de riesgo con sus distintas opciones terapéuticas (estatinas, IECAS...). Si la causa responsable es la isquemia habría una mayor respuesta a la terapia antianginosa con los calcio antagonistas, con los β -bloqueantes, con los nitratos, etc, junto a una estricta reducción de los factores de riesgo coronario. Los β -bloqueantes son útiles para controlar síntomas desencadenados por el ejercicio, y si hay un aumento en la actividad simpática. Los antagonistas de la adenosina son más efectivos en aquellos con test de dipiridamol positivo. Si hay alteraciones psicológicas deberían ser revisados por el especialista adecuado, y de manera precoz. Si hay un incremento en la percepción del dolor, la aminofilina, la imipramina o la estimulación

introducción

con el TENS (reservando el SCS para dolores severos refractarios), serían terapias útiles.

2. EJERCICIO FÍSICO

2.1 EFECTOS FISIOLÓGICOS

Durante muchos años el ejercicio físico ha sido desaconsejado a los pacientes con distintas afectaciones cardiovasculares. Fue posiblemente Asclepiades de Prusia, médico griego que vivía en Roma en el año 120 AC, el primero en desarrollar un programa de actividad física en las enfermedades vasculares. Y siglos más tarde Heberden en 1802 y Williams Stokes en 1854, desarrollaron diferentes métodos de actividad física en el contexto de afectaciones cardíacas. Aunque después en 1919, Herrick promueve el uso del reposo prolongado en la necrosis aguda durante al menos las seis primeras semanas. La definitiva etapa de la actividad física en la cardiopatía isquémica es en los años cuarenta, cuando Levine y Lown describieron el inicio de la movilización a la silla el primer día del episodio agudo de la trombosis coronaria. Este beneficio de la movilización precoz lo basaban en que la posición sentada aumentaba el volumen periférico, disminuía el retorno venoso y por ello, el trabajo cardíaco. También valoraron la posibilidad de prevención de procesos tromboembólicos y complicaciones respiratorias, junto con una mejoría subjetiva del estado de bienestar. Otras publicaciones posteriores realizadas por Morris (202,203) y Dock (204), han favorecido que en los años sesenta diversos boletines y publicaciones de la Organización Mundial de la Salud (205) aconsejaron el desarrollo de programas de ejercicio en pacientes cardíacas, y se definió la Rehabilitación Cardíaca como el conjunto de actividades necesarias para asegurar a los cardíacas una condición física, mental y social óptimas, que les permita ocupar por sus propios medios un lugar tan normal como les sea posible en la sociedad.

El ejercicio físico realizado regularmente conduce a una serie de cambios en el organismo que son beneficiosos para mejorar la capacidad física, la calidad de vida y la supervivencia. En contrapartida está demostrado que el sedentarismo es un factor de riesgo de desarrollo de enfermedad cardiovascular. El ejercicio físico sobre el organismo produce dos fenómenos: la respuesta o ajuste, que son los cambios funcionales transitorios ante un incremento de las necesidades metabólicas. Y la adaptación, que es la base del ejercicio físico. Se produce cuando las variaciones se mantienen en el tiempo por modificación de la función o de la estructura, como respuesta a la repetición sistemática y sistematizada del ejercicio físico, lo que facilita una mejor respuesta frente a un mismo estímulo.

Durante el ejercicio dinámico el sistema respiratorio, cardiovascular y sanguíneo incrementan el suministro de oxígeno a las células musculares lisas incrementando el consumo de oxígeno total y del anhídrido carbónico. Los efectos del entrenamiento físico sobre el organismo son los siguientes:

- Respuesta cardiovascular. Hay un incremento del volumen de eyección por incremento de la precarga (según el mecanismo de Frank-Starling con un aumento del volumen diastólico final), y por un descenso de la postcarga. Esto se objetiva en un incremento de la fracción de eyección no inferior al 5% (206), y en una mejora del llenado (207).
- Disminución de la frecuencia cardíaca en reposo y en el esfuerzo máximo como fenómeno adaptativo del entrenamiento físico, siendo más acentuado cuando el ejercicio físico se efectúa con las extremidades inferiores.
- Mejoría de la circulación coronaria, favoreciendo la circulación colateral, lo que disminuye la isquemia miocárdica y la probabilidad de complicaciones derivadas de la misma (208, 209).

- Regulación del equilibrio de los sistemas nervioso y hormonal que actúan sobre el corazón y los vasos sanguíneos. Reducen las catecolaminas por lo que se reduce la resistencia arterial periférica y aumenta el flujo sanguíneo, lo que facilita el trabajo del corazón (210).
- Disminución en el consumo máximo de oxígeno miocárdico, al reducir el doble producto (frecuencia cardiaca por tensión arterial).
- Aumento en la extracción y utilización del oxígeno a nivel muscular durante el ejercicio por un incremento de la capilaridad (211).
- Mejoría del metabolismo aeróbico muscular con un aumento en el número de mitocondrias y de mioglobina; e incremento de la actividad de los enzimas oxidativos, desencadenando un desplazamiento del umbral anaeróbico con un descenso en la concentración del ácido láctico (211).
- Incremento del tamaño de las fibras del músculo esquelético y del número de los vasos que las irrigan (213).
- Con el control de factores de riesgo se podría contribuir a detener la progresión de la cardiopatía isquémica (212).
- Mejoría del metabolismo de la glucosa y una mejora de la sensibilidad periférica a la insulina, lo que ayuda al control de la diabetes (216).
- Disminución de los triglicéridos (214) y un aumento del HDL (215).
- Pérdida de peso corporal y prevención de la obesidad.
- Reducción de la presión arterial, lo que contribuye al control de la hipertensión.
- Aumento de la sensación de bienestar, disminución de la ansiedad y depresión y reducción del nivel de estrés, debido a la liberación de endorfinas (217).

- Mejora el remodelado endotelial permitiendo una vasodilatación más eficaz (218).

Los cambios cardiovasculares producidos por el ejercicio físico conducen a un aumento en la capacidad funcional del individuo, tanto en personas sanas como en enfermos cardíacos. El ejercicio físico practicado regularmente previene la aparición de la arterosclerosis. En pacientes con enfermedad cardiovascular, el entrenamiento físico mejora la capacidad de esfuerzo y aumenta la sensación de bienestar, con lo que se produce una mejoría en la calidad de vida. En estos pacientes, diversos estudios han demostrado que el entrenamiento físico prolonga la supervivencia.

2.2 TIPOS DE EJERCICIO FÍSICO

De manera clásica y simplificada, el ejercicio físico se divide en dos grupos:

- El ejercicio físico dinámico (aeróbico o isotónico). Es una contracción muscular rítmica que provoca movimiento y utiliza amplios grupos musculares. Requiere gran aumento del aporte de oxígeno que provoca aumento del gasto cardíaco, de la ventilación pulmonar y un máximo consumo de oxígeno. Conduce a un importante incremento de la capacidad funcional por lo que también se denomina ejercicio cardiovascular o de resistencia. Emplea la vía de metabolismo aeróbico para la obtención de energía, lo que es apropiado para el paciente cardíaco. Este ejercicio mejora la capacidad funcional, disminuye la sensación de fatiga y aumenta la tolerancia al ácido láctico y con ello reduce la sintomatología cardíaca.

- El ejercicio físico estático (anaeróbico o isométrico). Es aquel en el que hay una contracción muscular sostenida contra resistencia fija, con un aumento de la tensión muscular sin cambio en la longitud del músculo ni en el movimiento de la articulación. El ejemplo típico de ejercicio estático es el levantamiento de pesas.

Sin embargo, esta distinción no es real ya que la mayoría de las actividades físicas engloban en su realización tanto ejercicios dinámicos como estáticos. Esto ha conducido a una última clasificación de los ejercicios (219), en función de la intensidad (alta, moderada o baja) y el tipo (dinámico o estático).

2.3 LA REHABILITACIÓN CARDIACA

El programa de Rehabilitación Cardíaca es el conjunto de medidas terapéuticas para el cuidado integral de los pacientes con enfermedad cardiovascular. Se considera su recomendación útil y efectiva (clase I), especialmente en sujetos con enfermedad coronaria e insuficiencia cardíaca crónica. Los programas de Rehabilitación Cardíaca son sistemas de actuación multifactorial, aconsejados por la Organización Mundial de la Salud en los años setenta (205). La indicación fundamental es la cardiopatía isquémica, pero es ampliable a todo tipo de enfermedades cardiovasculares, y deberían ser aplicadas a sujetos sanos con factores de riesgo u otras afecciones (**tabla 6**). El objetivo es mejorar la calidad de vida y la prevención secundaria de la enfermedad, consiguiendo mejorar la morbi-mortalidad (220-221), y una más temprana y óptima reincorporación laboral (222).

Todos los programas de Rehabilitación Cardíaca deberían contener componentes específicos para optimizar la reducción de riesgo cardiovascular, promover comportamientos sanos y su cumplimiento, y reducir la discapacidad mediante la promoción de un estilo de vida activo para pacientes con enfermedad cardiovascular. Los programas de Rehabilitación Cardíaca deben ofrecer un planteamiento multidisciplinario y multifacético para la reducción del riesgo cardiovascular global, y los programas que están constituidos únicamente por ejercicio físico no se pueden considerar Rehabilitación Cardíaca.

La Rehabilitación Cardíaca se divide en tres fases:

- La fase I, comprende la estancia hospitalaria. Consiste en la movilización precoz y progresiva mediante unos ejercicios muy sencillos y de baja intensidad, encaminados fundamentalmente a la movilización articular. Estos ejercicios primero son pasivos y luego activos. También consta de actuación psicológica para evitar la depresión, la ansiedad o el miedo futuro mediante frecuentes contactos y explicaciones dirigidos a pacientes y familiares, junto con consejos sobre el control de los factores de riesgo.
- La fase II, se inicia a partir del alta hospitalaria con una duración entre dos y tres meses. Con los datos clínicos y las pruebas complementarias, como es un prueba de esfuerzo, se clasifica a los pacientes en bajo, medio y alto riesgo (**tabla 7**). Se aconseja que los de medio y alto riesgo, con insuficiencia cardíaca y con deterioro psicológico significativo sean supervisados. El resto podrían hacerse sin la supervisión de un cardiólogo, con una fase de formación de dos semanas, e incluso en los centros de salud. Esta segunda fase incluye un aspecto físico, predominantemente ejercicio aeróbico, con ejercicios de estiramiento, flexibilidad y potenciación suave y progresiva. Su intensidad estará marcada por

los datos de la ergometría con incremento progresivo en función de la respuesta. Es recomendable que la frecuencia cardiaca de entrenamiento (FCE) no supere el primer mes el 75% de la frecuencia cardiaca máxima alcanzada en la prueba de esfuerzo, y el 85% en el segundo mes, si la ergometría es negativa. Si la prueba es positiva no se debe superar el 75% del umbral de isquemia. La frecuencia de entrenamiento es de 4-5 veces por semana con tres de ellas en el centro de rehabilitación. La duración de la sesión es de 45 a 60 minutos repartidos en 10 minutos de acondicionamiento muscular y cardiaco, 30-40 de ejercicio aeróbico, y 10 de ejercicios de estiramiento, de relajación y respiratorios. Esta fase también engloba un aspecto psicológico que consiste en determinar niveles de ansiedad o de depresión, y de personalidad tipo A, para aprender técnicas de relajación, de apoyo, o de intervención psiquiátrica si se precisa. Para el control de los factores de riesgo se realizan charlas informativas, tanto a pacientes como a los familiares, sobre la enfermedad, las dietas, los programas antitabaco, y el seguimiento de los niveles de lípidos. En el aspecto socio-laboral se realiza un asesoramiento personal para la reincorporación laboral, ayudado por las terapias ocupacionales.

- La fase III, trata de que el paciente mantenga la capacidad física que ha adquirido. Una vez finalizada la fase II se realiza un nuevo test de esfuerzo y en función de su resultado se le informa sobre el ejercicio que puede continuar haciendo. Se recalca lo fundamental que es mantener los hábitos de vida saludable.

Cardiopatías	Sujetos sanos
Isquémicas (IAM, CRC, ICP, Angina estable)	Con factores de riesgo coronario
Trasplante cardiaco	
Valvulopatías operadas	
Congénitos operados	
Insuficiencia cardiaca crónica	
Arteriopatía periférica	

Tabla 6. Indicaciones de la Rehabilitación Cardiaca (222)

(IAM= Infarto agudo de miocardio; CRC= Cirugía de revascularización coronaria, ICP= Angioplastia intracoronaria)

BAJO RIESGO	RIESGO MEDIO	ALTO RIESGO
Curso hospitalario sin complicaciones	Aparición de angina	Reinfarto. ICC hospitalaria
Ausencia de isquemia	Defectos reversibles con Talio en el esfuerzo	Depresión del ST >2 mm con FC<135
Capacidad funcional > 7 Mets	Capacidad funcional entre 5-7 Mets	Capacidad funcional <5 Mets con o sin depresión del ST
		Respuesta hipotensiva al esfuerzo
Ausencia de arritmias ventriculares severas		Arritmias ventriculares malignas

Tabla 7. Niveles de riesgo de Rehabilitación Cardiaca post IAM

(FC= Frecuencia cardiaca, ICC= Insuficiencia cardiaca congestiva, IAM= Infarto agudo de miocardio)

hipótesis

HIPÓTESIS

hipótesis

La realización de un protocolo de Rehabilitación Cardíaca en los pacientes con síndrome X disminuye sus síntomas, mejora la isquemia y mejora la calidad de vida de estos pacientes, debido a cambios a nivel cardiovascular, endotelial, hormonal, muscular y psicológico.

objetivos

OBJETIVOS

objetivos

Los objetivos de esta tesis son los siguientes:

1. Conocer el efecto de un programa de Rehabilitación Cardíaca en el síndrome X. Evaluar si los cambios producidos por el programa de Rehabilitación Cardíaca son beneficiosos en la calidad de vida, los síntomas y la isquemia de los pacientes con síndrome X.
2. Estudiar diversos parámetros analíticos en relación con el sistema nervioso autónomo, la actividad hormonal, la función endotelial y el proceso inflamatorio, que puedan relacionarse con los síntomas de los pacientes con síndrome X.
3. Evaluar si los cambios inducidos por el programa de Rehabilitación Cardíaca están relacionados con el estado hormonal, la función endotelial, el proceso inflamatorio y el sistema nervioso autónomo de los pacientes con síndrome X.

1. RESUMEN DEL ESTUDIO

Los pacientes con diagnóstico de síndrome X que acudían a nuestra consulta con clínica de ángor fueron incluidos en un programa de Rehabilitación Cardíaca. El periodo de reclutamiento comprendió desde abril de 2005 hasta mayo de 2008.

Todos ellos firmaron el documento del consentimiento informado para participar en el estudio. En una primera consulta recogimos las variables epidemiológicas y las variables clínicas. También realizamos unos cuestionarios psicológicos: el test de Zung para evaluar la depresión, el test de Max Hamilton para evaluar la ansiedad, el test de Bortner para determinar el patrón de conducta tipo A y el test de Paykel para detectar fenómenos estresantes previos. A los sujetos con alguna alteración significativa en las pruebas descritas se les remitió a la consulta del psicólogo o del psiquiatra.

A los 41 pacientes incluidos en el estudio se les realizó extracción sanguínea para la determinación de los parámetros de función hormonal, del estado inflamatorio y del estado del sistema nervioso autónomo. A los primeros 23 pacientes incluidos, además se les cuantificó los marcadores de función endotelial:

1. Los parámetros de función endotelial fueron la endotelina 1 y la molécula de adhesión endotelial (VCAM).
2. Los parámetros de función hormonal fueron la determinación del 17β dihidroestradiol, la testosterona, la hormona estimulante de tiroides en sangre periférica y la cuantificación del cortisol en orina de 24 horas.
3. Los parámetros de función del sistema nervioso autónomo mediante cuantificación de las catecolaminas y de la dopamina en orina de 24 horas.

4. Los parámetros para evaluación del estado inflamatorio fueron la cuantificación de la homocisteína, la proteína C reactiva (PCR), el NT-proBNP y el fibrinógeno.

Posteriormente se realizó una prueba de esfuerzo con el protocolo de Bruce, limitada por síntomas. Se denominó prueba basal o pre-rehabilitación cardiaca. Con los datos clínicos obtenidos de la primera consulta y los datos de capacidad funcional y electrocardiográficos de la ergometría basal, se pautó la actividad física propia para el programa de Rehabilitación Cardiaca según se explica más adelante. Tras concluir el programa de Rehabilitación Cardiaca se realizó de nuevo una ergometría según el protocolo de Bruce, que denominamos ergometría post-rehabilitación cardiaca o de alta.

2. PACIENTES

El grupo de pacientes con síndrome X (grupo A) fue comparado con dos grupos:

- Un grupo de 36 pacientes con cardiopatía isquémica confirmada por coronariografía, sin posibilidades de revascularización y persistencia de clínica de angina (grupo B). En este grupo se le realizó el mismo programa de Rehabilitación Cardiaca en el mismo periodo de tiempo. Con este grupo comparamos las variables clínicas y ergométricas.
- Un grupo control de 23 individuos sanos (grupo C). Con este grupo tan sólo se compararon las variables analíticas.

Se incluyeron de manera consecutiva 41 pacientes con el diagnóstico de síndrome X de las consultas de cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valladolid y el Hospital Universitario del Río Hortega. Todos cumplían los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Los criterios de inclusión fueron:

1. Tener el diagnóstico de síndrome X, lo cual requiere los siguientes criterios:
 - Clínica de ágor a pesar de tratamiento.
 - Arterias angiográficamente normales.
 - Test de isquemia positivo.
2. Edad > 18 años.
3. Tener una aceptable capacidad física (ergometría basal > 3 Mets).
4. Firmar el consentimiento informado.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Antecedentes de miocardiopatía, enfermedad coronaria revascularizada, síndrome coronario agudo, valvulopatía y otras causas que justifiquen la clínica de ágor.
2. Procesos inflamatorios crónicos.
3. Antecedentes de arritmias cardíacas.
4. Arteriopatía periférica conocida.
5. Antecedentes de procesos digestivos.
6. Antecedentes de neoplasia de cualquier etiología.
7. Insuficiencia renal y/o hepática.

3. VARIABLES EVALUADAS AL INICIO

3.1 Variables epidemiológicas:

Se recogieron diversas variables como la edad, el sexo, el peso, la talla, el índice de masa corporal (IMC), el hábito tabáquico, la dislipemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, la depresión y la menopausia. En función del IMC clasificamos a los

individuos según los valores propuestos por la Organización Mundial de la Salud (224) como se exponen en la **tabla 8**.

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Infrapeso	<18,5
Normal	18,5-25
Sobrepeso	25-30
Obesidad leve	30-35
Obesidad moderada	35-40
Obesidad mórbida	≥40

Tabla 8. Clasificación del índice de masa corporal (IMC).

3.2 Variables clínicas:

Se registraron la tensión arterial basal, la frecuencia cardiaca basal, el test de isquemia positivo empleado para su diagnóstico (el electrocardiograma de esfuerzo, la ecocardiografía de estrés con dobutamina o la gammagrafía con Talio 201), el ejercicio máximo realizable en minutos y el número de Mets, el número de episodios de ángor y la clase funcional según la clasificación de la Canadian Society of Cardiology (CCS).

3.3 Medicación que estaban recibiendo:

Se evaluaron el tipo de fármacos que tomaban:

- Los bloqueantes de los receptores β adrenérgicos.
- Los calcioantagonistas.
- Los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)
/Inhibidores de los receptores de la angiotensina II (ARA II).
- Los nitratos.

- Las estatinas o los fibratos.
- La terapia hormonal sustitutiva.
- Los antidepresivos.
- Los antidiabéticos.
- Otros fármacos antisquémicos como la trimetazidima.

4. PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Electrocardiograma

En el momento de la inclusión se realizó un electrocardiograma estándar de 12 derivaciones en todos los pacientes con el electrocardiógrafo Marquette Hettge medical systems. El registro sirvió para definir el ritmo cardiaco, las alteraciones de la conducción, los bloqueos, las alteraciones de la repolarización del segmento ST o de la onda T.

Pruebas de isquemia empleadas para el diagnóstico de síndrome X

Para el diagnóstico de síndrome X, las pruebas de isquemia empleadas fueron: la prueba de esfuerzo sobre cinta sin fin, la ecocardiografía de estrés con dobutamina y la gammagrafía de perfusión con Talio 201.

Las pruebas se consideraron positivas según las recomendaciones de las guías de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias y Grupo de Trabajo de Cardiología del Deporte de la Sociedad Española de Cardiología (SEC) (225).

1.-ERGOMETRÍA:

Para la prueba de esfuerzo se utilizó la cinta móvil Marquette 2000. Se realizó a todos los pacientes siguiendo el protocolo Bruce, y fue limitada por la presencia de síntomas. Se recogieron las siguientes variables: la razón de finalización, los minutos de ejercicio, la capacidad funcional aeróbica en número de Mets, la tensión arterial basal, la frecuencia cardiaca basal, la tensión arterial máxima, la frecuencia cardiaca máxima, el descenso del segmento ST, el máximo descenso del segmento ST, el tiempo y la frecuencia cardiaca de inicio del descenso del ST, el tiempo en minutos del inicio de los síntomas, el tiempo de recuperación electrocardiográfico y clínico.

Los criterios de positividad para la ergometría fueron:

- El desarrollo de angina durante la prueba
- La aparición de signos de disfunción ventricular izquierda como la hipotensión arterial o la falta de progresión de la tensión arterial durante el esfuerzo, el mareo, la palidez, el sudor frío, o las nauseas.
- El descenso del punto J respecto al nivel basal de 0,1 o más milivoltios, seguido de un segmento ST horizontal o descendente a los 60-80 milisegundos en dos o más derivaciones contiguas.
- El descenso del punto J respecto al nivel basal seguido de un segmento ST lentamente ascendente que a los 60-80 milisegundos continúa deprimido al menos 0,15 milivoltios por debajo de la línea isoelectrica.
- La elevación del segmento ST más de 0,1 mV en ausencia de necrosis previa (excepto en derivación aVR).
- La inversión de la onda U.

2.- ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS:

El protocolo de infusión de dobutamina empleado se realizó con perfusión de dosis crecientes en cuatro etapas, desde 10 hasta 40 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$, de 3 minutos de duración cada una de las etapas. Si al finalizar la administración la prueba es negativa y el paciente no había alcanzado el 85% de la frecuencia máxima teórica, se administró 1 miligramo de atropina vía endovenosa para alcanzar esa frecuencia cardiaca deseable. La adquisición de las imágenes fue en reposo y al finalizar cada una de las etapas, con monitorización de la función ventricular durante toda la prueba. Se efectuó un registro a los 5 minutos de la finalización o si se producían alteraciones isquémicas, hasta volver a su situación basal. El marcador fundamental de presencia de isquemia fue la aparición de alteraciones reversibles de la contractilidad ventricular que no estaban presentes o lo eran en menor grado en el examen basal. La afectación del engrosamiento sistólico del miocardio también fue un parámetro de isquemia. Se estudiaron las dimensiones y la función global del ventrículo izquierdo. La valoración de la contractilidad del ventrículo izquierdo siguió el modelo de 16 segmentos de la Sociedad Americana de Ecocardiografía (226) que considera una evaluación semicuantitativa para cada segmento (normal: 1, hiperdinámico: 1, hipocinético: 2, acinético: 3, discinético: 4, y aneurisma: 5).

3. GAMMAGRAFÍA:

En el estudio isotópico mediante gammagrafía con Talio 201 como maniobra de provocación de isquemia se empleó el dipiridamol. Según las recomendaciones de la Sociedad Española de Cardiología y de Medicina Nuclear (226), se empleó una

presentación de cortes tomográficos en tres ejes (el largo vertical, el corto y el largo horizontal). La cuantificación se presentó mediante el sistema de mapa polar. Se empleó el protocolo de esfuerzo-redistribución, con provocación de isquemia y la inyección de isótopo radiactivo, el talio 201, en el esfuerzo máximo. Se obtuvieron las imágenes de postesfuerzo a los 5-10 minutos y las de redistribución a las 3-4 horas. Los defectos de esfuerzo total o parcialmente reversibles en reposo se consideraron isquémicos. Los defectos persistentes al poder ser zonas de necrosis o de isquemia muy severa, para su diferenciación se precisó reinyección o la realización de un estudio tardío (225).

4. DATOS BIOQUÍMICOS Y DE LABORATORIO

Determinaciones analíticas:

Las determinaciones realizadas fueron:

❖ En sangre periférica:

1.-Hematimetría con determinación del número de hematíes, la hemoglobina, el número de leucocitos y el número de plaquetas.

2.-Hemostasia con el tiempo parcial tromboplastina activada, el tiempo de protrombina y el fibrinógeno.

3.-Bioquímica con determinación de la creatinina, la urea, las proteínas totales, las fracciones de colesterol, los triglicéridos, la lacticodeshidrogenasa (LDH), la creatinquinasa (CPK) y la glucemia basal.

4.-Marcadores inflamatorios: la proteína C reactiva, la homocisteína, la porción amino-terminal del péptido natriurético (NT-proBNP) y la velocidad de sedimentación glomerular (VSG).

5.-Marcadores de función endotelial como la molécula de adhesión derivada del endotelio (VCAM) y la endotelina 1.

6.-Hormonas como el 17 β dihidroestradiol, la testosterona, la progesterona y la TSH (hormona estimulante del tiroides).

❖ En orina:

1.-Hormonas como la dopamina, la adrenalina, la noradrenalina y el cortisol urinario en orina de 24 horas.

Extracción de muestras:

Se realizó en tres partes:

1. Se obtuvieron por venopunción periférica dos tubos de 10 centímetros cúbicos de sangre, uno para suero y otro para plasma de todos los pacientes del grupo de síndrome X, antes del inicio del programa de Rehabilitación Cardíaca. También se obtuvieron en los 23 controles sanos. La extracción de suero fue en un tubo sin anticoagulante. Después de la extracción se dejó reposar durante 30 minutos a temperatura ambiente para favorecer la formación del coágulo y posteriormente se centrifugó durante 15 minutos a 2000 rpm. El suero obtenido durante la centrifugación se transfirió con una pipeta pasteur en partes alícuotas para su criopreservación a -80 °C.

Para la obtención de plasma se utilizó un tubo con anticoagulante EDTA. Después de la extracción se mezcló cuidadosamente la muestra invirtiendo el tubo 5 veces, se dejó reposar 30 minutos y se centrifugó durante 15 minutos a 2000 rpm. El plasma obtenido se transfirió a 2 tubos de congelación para la posterior determinación de endotelina 1 mediante radioinmunoensayo y de VCAM mediante enzimoimmunoensayo en el Instituto de Biología Molecular de la Universidad de Valladolid.

Los tubos de congelación se colocaron en cajas de almacenamiento a una temperatura de -80°C .

2. Para el resto de las determinaciones analíticas, las muestras se procesaron en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario del Río Hortega y del Hospital Clínico Universitario de Valladolid.

3. Se obtuvo una muestra de orina de 24 horas en el laboratorio de bioquímica para la determinación de las catecolaminas, la dopamina y el cortisol en orina.

Procesamiento de muestras:

Proteína C Reactiva

Es una proteína plasmática de fase aguda producida por el hígado y los adipocitos. Es considerado un reactante de fase aguda desde los años 30 y sus niveles aumentan durante los procesos inflamatorios, infecciosos y ante un daño tisular (228-229). Este incremento se debe a un aumento de la concentración plasmática de la IL-6, que es producida por los macrófagos, por las células endoteliales y por los linfocitos T. Es importante en la inmunidad innata como sistema de defensa y se incrementa en los episodios agudos coronarios. Es un marcador de mal pronóstico a medio y largo plazo como se demostró en el estudio FRISC (230). Los niveles de PCR se expresan en miligramos/litro (mg/L). Sus niveles esperados son por debajo de 10 mg/L en adultos sanos. Se realizó un estudio en muestras sin congelar en las primeras 24 horas de su extracción por venopunción periférica. El equipo utilizado fue VITROS 250 System que realiza un inmunoensayo doble en sándwich para determinar la PCR.

Troponina T

Enzima que tiene un peso molecular de 39,7 Kilodalton (kDa), y es un componente del aparato contráctil de la musculatura estriada cardiaca. Es un marcador muy sensible de daño miocárdico, aumentado en las 3-4 primeras horas postinfarto y permanece durante 3 semanas. Es un marcador independiente de pronóstico a corto y largo plazo del síndrome coronario agudo (231,232)

El estudio se realizó en un equipo Elecsys Modular Analytics E170 de Roche, mediante un test de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia mediante la técnica tipo sándwich en muestras frescas de suero. Los valores esperados en sanos son $<0,01\mu\text{g/L}$, siendo el punto de corte para definir daño miocárdico de $0,1\mu\text{g/L}$.

NT-pro BNP

Los péptidos natriuréticos tipo B se sintetizan inicialmente como pre-pro-péptidos de 134 aminoácidos, que se rompen en pro-BNP de 108 aminoácidos, la molécula precursora que se almacena en los miocitos. Tras su liberación se divide en NT-pro-BNP DE 75 aminoácidos y en BNP que es la molécula activa. En humanos el NT-pro-BNP y el BNP se encuentran en el miocardio ventricular izquierdo, pero también son detectables en tejido auricular y ventricular derecho (233). Ante situaciones de estrés miocárdico se sintetizan y se secretan moléculas tipo B siendo detectables a los pocos minutos en la sangre periférica. Es un marcador de mal pronóstico a largo plazo. La vida media del BNP es de solo 18 minutos y es una molécula poco estable in vitro. En cambio el NT-pro-BNP es una molécula biológicamente inactiva con una vida media de 60-120 minutos y su molécula es más estable in vitro (234). El sexo no modifica significativamente el análisis, en cambio la edad sí, por lo que los valores de corte

establecidos como normales son; en menores de 50 años de 450 pg/ml, entre 50-75 años de 900 pg/ml, y mayores de 75 años de 1800 pg/ml (235).

La determinación se realizó en el equipo MODULAR E170 (Roche) mediante enzimoimmunoensayo.

Homocisteína

Es un aminoácido sulfurado, producto intermedio del metabolismo de la metionina y de la cistina. Para su metabolización se requiere las coenzimas vitamina B6, B12 y el ácido fólico, y un déficit de éstas implica un aumento de los niveles de homocisteína en el plasma. Los valores normales se consideran entre 5-15 $\mu\text{mol/L}$ (236). Las concentraciones elevadas en plasma se relacionan con riesgo de trombosis vascular, de muerte cardiovascular, de accidente cerebrovasculares, de angina microvascular, de demencia tipo Alzheimer, de fracturas óseas, de insuficiencia cardíaca crónica, de preeclamsia o de defectos del tubo neural (237,238).

La medición se realizó en muestra fresca de plasma mediante inmunoanálisis de polarización fluorescente (FPIA) mediante un analizador automatizado IMX System de laboratorios Abbott.

Catecolaminas en orina

La catecolaminas son un grupo de sustancias que incluye la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina. Son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino. Las catecolaminas suelen ser producidas por la glándula suprarrenal ejerciendo una función hormonal. En las terminaciones nerviosas se consideran neurotransmisores. El precursor de todas ellas es la tirosina. Se

producen sobre todo en las células cromafines de la médula adrenal y en las fibras postganglionares del sistema nervioso simpático y ante a cualquier estímulo se liberan a la sangre. La adrenalina y noradrenalina tienen una gran diversidad de efectos sobre los bronquios, el tubo digestivo y el corazón, provocando vasoconstricción, un aumento de la frecuencia cardíaca y un aumento del gasto cardíaco. La dopamina tiene muchas funciones cerebrales de comportamiento, de cognición, de actividad motora, de motivación y de bienestar.

Las catecolaminas son eliminadas a través de la orina por lo que es un buen test para su determinación. Se recogió de manera programada una muestra de orina de 24 horas evitando la ingesta de alimentos como el café, el té, los plátanos, el chocolate, el cacao, los cítricos y la vainilla; y de medicamentos en la medida posible como la aminofilina, la levodopa, el litio, la eritromicina, la nitroglicerina, la quinidina, las tetraciclinas, la insulina y los salicilatos durante unos días antes, ya que pueden alterar las concentraciones de las catecolaminas.

Los valores normales de la dopamina son 65-400 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, de la adrenalina 0,5-20 $\mu\text{g}/24\text{ h}$, y de la noradrenalina 15-80 $\mu\text{g}/24\text{ h}$.

El estudio se realizó mediante una muestra refrigerada con cromatografía líquida de alta eficacia, tras acidificar la muestra a un ph de 3.

Hormonas sexuales

La síntesis de las hormonas sexuales está controlada por la hipófisis. Todas las hormonas sexuales se sintetizan a partir del colesterol. Los estrógenos son hormonas sexuales de tipo femenino principalmente, producidos por los ovarios y, en menores cantidades, por las glándulas adrenales. Los estrógenos tienen cierto efecto preventivo

de la enfermedad cardiovascular. Modula la liberación de las catecolaminas, el factor relajante derivado del endotelio y de los canales de calcio (143). También modula la respuesta inducida por la acetilcolina en las arterias coronarias (108-109). Puede inhibir la liberación de la adrenalina. La testosterona es una hormona androgénica producida por los testículos. Las mujeres producen una cantidad mucho menor, que cumple también importantes funciones en la regulación de aspectos como su humor, el apetito sexual y la sensación de bienestar.

La determinación se realizó en muestra fresca de suero mediante inmunoanálisis quimioluminiscente en un Architect System de laboratorio Abbott.

Endotelina 1

La endotelina es el vasoconstrictor endógeno más potente conocido. Existe una familia de tres isopéptidos similares de endotelina 1 (ET-1, ET-2 y ET-3), cada uno codificado por genes distintos. La ET-1 es la única producida en las células endoteliales y en las células musculares lisas vasculares. La secreción de ET-1 ocurre en minutos tras la exposición a estímulos inductores tales como las catecolaminas, la angiotensina II, los glucocorticoides, las citoquinas, los radicales libres, el estrés y la hipoxia (239-240). Las células vasculares pueden ajustar la producción de ET para regular el tono vascular. Se determinó ET-1 en una muestra de suero descongelado con un equipo comercial de ELISA titerzyme 900-020 Assay design de Biolink 2000. La cantidad mínima detectable es de 0,1 pg/ml.

VCAM

La molécula de adhesión vascular VCAM-1 refleja la activación endotelial y puede servir como molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, clave en el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica (227). El VCAM-1 posee un rol dominante en la iniciación del proceso aterosclerótico, y puede servir como reflejo de la activación endotelial, como molécula marcadora del proceso inflamatorio vascular crónico, y como predictor de la incidencia de enfermedad cardiovascular (241,242). La determinación VCAM-1 se realizó sobre muestra de suero descongelada por el método de ELISA con un equipo comercial BLK 4-232 de Biolink 2000. Los resultados de VCAM-1 en la población normal oscilan de 2,6 – 6,7 ng/ml.

6. PROGRAMA DE REHABILITACIÓN CARDIACA.

Tras la extracción de muestras se inició el programa de Rehabilitación Cardíaca que consta de tres aspectos (223):

- A) Aspecto físico: 24 sesiones de ejercicio físico con tablas de fisioterapia y ejercicios sobre cicloergómetro o tapiz rodante. La intensidad se calcula en función de los datos obtenidos en la ergometría inicial, incrementándose de acuerdo con la respuesta del paciente al entrenamiento hasta alcanzar la frecuencia objetivo o la frecuencia cardíaca de entrenamiento. El cálculo de la frecuencia cardíaca de entrenamiento se realizó en base a la frecuencia cardíaca máxima. Si la ergometría fue negativa, la frecuencia cardíaca máxima de entrenamiento durante el programa sería el 75% de la frecuencia cardíaca máxima durante el primer mes y el 85% durante el segundo mes de entrenamiento. Si la ergometría fue positiva, la frecuencia cardíaca de

entrenamiento fue el 75% del umbral de isquemia en la primeras 12 sesiones y el 85% del umbral de isquemia en las últimas 12 sesiones. Las sesiones de entrenamiento se realizaron tres veces por semana con una duración total de 60 minutos. Se realizó monitorización electrocardiográfica con telemetría Danica biomedical teleguard de General Electrics durante las 6 primeras sesiones. Cada sesión se inició con la toma de constantes como la tensión arterial y la frecuencia cardiaca, y la medición del peso corporal. Tras ello hubo una fase de calentamiento de unos 5-10 minutos durante el cual se realizaron ejercicios de baja intensidad, de estiramiento, de flexibilidad o de baja carga en aparatos y con pesas de 1 kg para calentamiento de extremidades superiores. Los ejercicios se realizaron con un cicloergómetro Proaction magnetic ergometer BH Fitness alternando con cinta Sports Art Treadmill 3108 con una duración de 15-20 minutos en cada uno. Se fue incrementando la velocidad y la resistencia en función de la tolerancia con la finalidad de alcanzar la frecuencia cardiaca de entrenamiento sin sobrepasarla. Se hizo una reducción progresiva de la intensidad en cada aparato para enfriamiento y ejercicios de estiramiento durante los últimos 5-10 minutos de la sesión.

B) Aspecto psicológico: Es conocido que el patrón de conducta tipo A, la depresión o la ansiedad hace al individuo más vulnerable a los acontecimientos vitales y constituye un considerable factor de riesgo cardiovascular. Es importante poder identificar a las personas con estas alteraciones. Para ello en la entrevista inicial antes del inicio del programa de Rehabilitación Cardíaca se realizó un cribaje mediante test psicológicos. Para la personalidad tipo A empleamos el cuestionario de Bortner. Una determinada patología no controlada puede desencadenar diferentes reacciones psicológicas como es la ansiedad, la

depresión, los mecanismos de negación y las actitudes hipocondríacas. Es importante la estimación de los niveles de ansiedad o de depresión por lo negativas que son a nivel personal, social, familiar y laboral. Empleamos el test de Playkel para detectar posibles fenómenos estresantes previos que desencadenen la sintomatología para actuar sobre ellos. Para la ansiedad empleamos el test de Max Hamilton el cual estratifica la ansiedad en ausente, leve, moderada o severa. Empleamos la escala autoaplicada de depresión de Zung (243) que estratifica la depresión en ausente, leve, moderada o severa. A los pacientes con escalas de depresión o ansiedad al menos moderada se les remitió a consulta del especialista.

A todos los pacientes de les impartieron 8 sesiones de relajación mediante la técnica de Edmund Jacobson de 20 minutos de duración. Jacobson desde su Clínica Fisiológica de Chicago publicó ya en 1929 un libro sobre la relajación progresiva muscular. Descubrió que tensando y relajando sistemáticamente varios grupos de músculos, y aprendiendo a discriminar las sensaciones resultantes de las tensiones, una persona era capaz de eliminar las contracciones musculares y experimentar una relajación profunda.

C) Control de factores de riesgo: Se realizó mediante un total de 8 charlas coloquio informativas sobre el control de factores de riesgo, con una duración aproximada de 60 minutos. Además se realizaron programas antitabaco, programas de reintegración socio-laboral y de terapia ocupacional.

Tras su finalización se realizó una nueva ergometría y se registraron de nuevo las variables clínicas, previamente expuestas. Se realizó un informe a cada paciente donde se dieron las prescripciones sobre el control de factores de riesgo y las pautas de

material y métodos

actividad física tanto en el tiempo libre y como en el horario laboral, individualizadas en función de los datos obtenidos de las sesiones del programa y de la ergometría final.

7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó teniendo en cuenta los tipos de las variables y las características de las muestras.

Para el estudio descriptivo de las variables se utilizaron estadísticos como la media, la varianza y el error típico. Para las variables cuantitativas se calcularon los intervalos de confianza al 95%, y se emplearon la distribución de frecuencias para las variables cualitativas. Hemos añadido elementos gráficos para facilitar su comprensión.

Para el cruce de las variables utilizamos las tablas de frecuencias en las variables cuantitativas y las tablas de contingencia para las variables nominales.

Para el análisis inferencial de las diferencias de las variables, hemos utilizado siempre con una confianza del 95% los siguientes tests estadísticos:

- Test t de Student, para estudiar las diferencias de una variable cuantitativa entre 2 grupos independientes. Mediante este test estudiamos la posibilidad de que las diferencias entre los dos grupos fuera debida al azar o a las diferencias entre grupos. La aplicación de este test paramétrico requiere la normalidad de las observaciones dentro de cada grupo. Para grupos mayores de 30 pacientes, hemos supuesto la normalidad. Para grupos inferiores realizamos el test de normalidad de Shapiro-Wilks. En ninguno de los casos, hemos encontrado la falta de normalidad. Lo hemos utilizado para ver la diferencia de las variables cuantitativas de casos y controles. Y de los grupos determinados por la ergometría, el sexo, la endotelina, ...

- Test de la Chi-cuadrado de Pearson, para buscar diferencias estadísticas de una variable nominal entre varios grupos.

En la segunda parte de estudio, nos planteamos la eficacia del programa de Rehabilitación Cardíaca en el grupo A. Para ello comparamos los resultados de cada paciente antes y después del tratamiento, y se analizaron si los cambios fueron estadísticamente significativos y por tanto el tratamiento había tenido efecto. Estudiamos los datos mediante técnicas para muestras de datos apareados o dependientes, y si los datos verificaban normalidad, aplicamos el test T para muestras apareadas. Si no es así, se utilizó el contraste no paramétrico de Wilcoxon. Otro de los análisis realizados en nuestro estudio, fue establecer los límites de normalidad de una de las variables (VCAM), para indicar a partir de qué valor podemos considerar como normal o alterado, con una sensibilidad ($\alpha < 0.05$) y especificidad determinada por el modelo de la variable. Realizamos una curva ROC, que de forma gráfica, nos muestra para diversos valores de sensibilidad (o susceptibilidad) y especificidad, cuál es el valor límite. Teniendo en cuenta que al aumentar α , aumentan los falsos positivos y al aumentar $1-\beta$, los falsos negativos, la curva ROC nos permite ver gráficamente los valores donde se estabilizan la sensibilidad y la especificidad.

El análisis estadístico de los datos se ha realizado en el programa SPSS 17.0.

resultados

RESULTADOS

1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN

Nuestro estudio incluyó un total de 100 individuos que formaban tres grupos:

- ❖ El grupo A que contaba con 41 pacientes con el diagnóstico de síndrome X y clínica persistente de ángor de esfuerzo, al menos en clase funcional II (CF). Estos 41 pacientes del grupo de síndrome X fueron incluidos en un programa de Rehabilitación Cardíaca en el periodo comprendido entre abril 2005 y mayo de 2008.
- ❖ El grupo B lo constituyeron 36 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica establecida y no revascularizable y con clínica de ángor. También fueron incluidos en un programa de Rehabilitación Cardíaca en el mismo periodo de tiempo.

En ambos grupos, A y B, se recogieron y documentaron las variables demográficas, los factores de riesgo cardiovascular, las variables clínicas y las variables ergométricas antes y después de la realización del programa de Rehabilitación Cardíaca.

- ❖ El grupo control (grupo C) lo formaron un total de 23 individuos sanos, pareados por edad y sexo con los primeros 23 pacientes incluidos en el grupo A.

En el grupo A y C se realizaron las diferentes determinaciones analíticas.

La edad media en el grupo A fue de 63 ± 7 años, con un rango entre 48 y 80 años. En el grupo B fue de 61 ± 9 años, con un rango entre 42 y 78 años. En el grupo C fue de 53 ± 12 años con un rango comprendido entre 44 y 76 años.

En cuanto a la distribución respecto al sexo, hubo diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) entre el grupo A y el grupo B. En el grupo B predominaron los

varones (28 frente a 8), mientras que en el grupo A (31 mujeres frente a 10 varones) y el grupo C (15 mujeres frente a 8 varones) hubo más mujeres.

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular en el grupo A y en el grupo B se representa en la **figura 2**. Hubo más incidencia de hipertensión arterial, de diabetes mellitus y de tabaquismo en el grupo B de manera estadísticamente significativa, respecto al grupo A. El resto de factores de riesgo como es el sobrepeso, la menopausia o la dislipemia tenían una distribución similar entre ambos grupos.

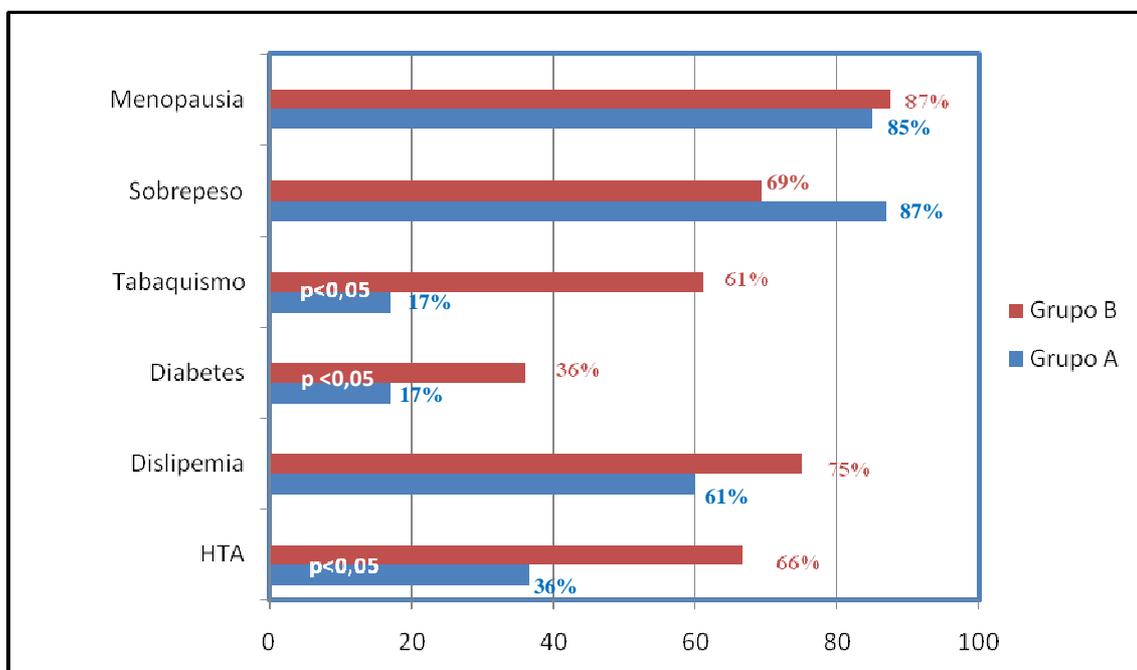


Figura 2. Distribución de los factores de riesgo en los grupos A y B.
(Grupo A= Síndrome X, Grupo B= Cardiopatía isquémica)

Analizamos el IMC en los tres grupos sin encontrar diferencias significativas entre ellos. El IMC en el grupo A fue $29 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$, en el grupo B el IMC fue de $27 \pm 4 \text{ Kg/m}^2$, y el IMC en el grupo C fue de $26 \pm 5 \text{ Kg/m}^2$. También clasificamos a los pacientes según la OMS en función de su IMC: el peso era normal si el IMC era menor

de 25 Kg/m², había sobrepeso si el IMC era mayor de 25 y menor de 30 Kg/m², había obesidad leve si el IMC estaba entre 30 y 35 Kg/m², había obesidad moderada si el IMC estaba entre 35 y 40 Kg/m², y obesidad mórbida si estaba por encima de 40 Kg/m². Los resultados se representan en la **figura 3**. Lo más frecuente en el grupo A fue el sobrepeso, el cual estaba presente en la mitad de la muestra (51%). Sólo una cuarta parte del grupo A presentaba un índice de masa corporal normal. En el grupo B lo más frecuente también fue el sobrepeso en algo menos de la mitad de la muestra (40%). Sólo un tercio del grupo B presentaban peso normal. Comparamos el IMC en los grupos A y B. No hubo diferencias significativas respecto al valor medio del IMC y la distribución de los grupos en función de la clasificación de la OMS del IMC.

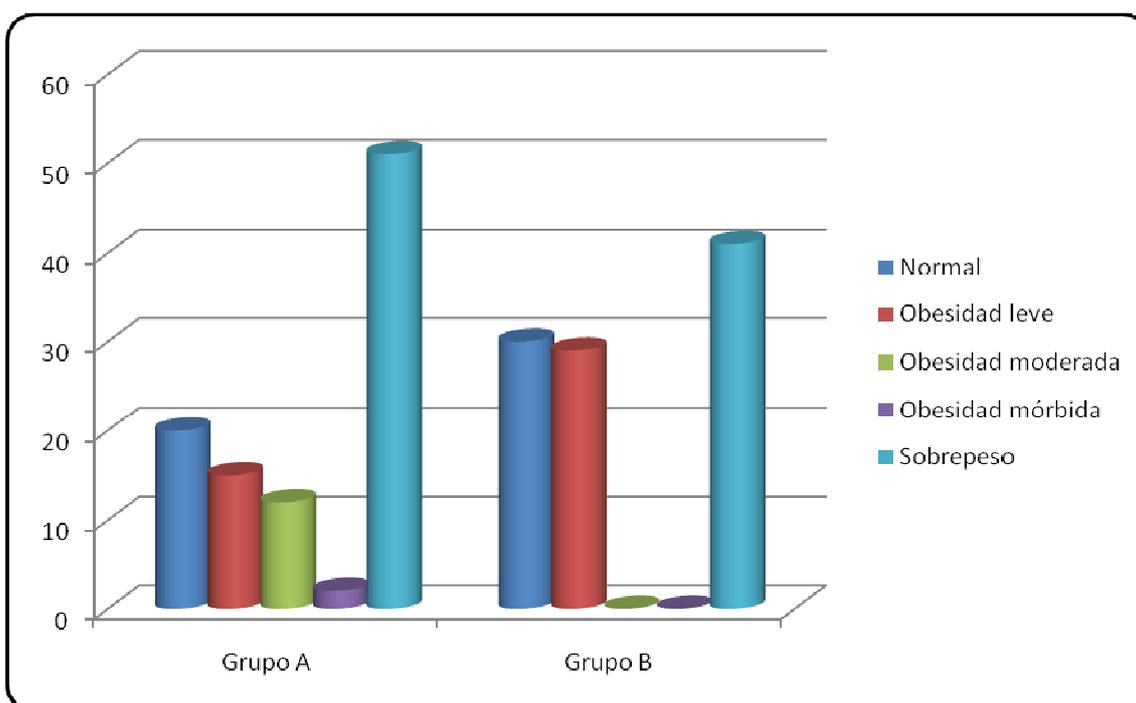


Figura 3. Distribución del IMC en los grupos A y B.
(Grupo A= Síndrome X, Grupo B= Cardiopatía isquémica)

Comparamos el tratamiento que había sido prescrito a los pacientes que pertenecían al grupo A y al grupo B, como se representa en la **figura 4**. Sólo encontramos diferencias estadísticamente significativas en el uso de nitratos y de estatinas. En el grupo A, todos los pacientes menos uno (97%) recibían nitratos como parte de su tratamiento antianginoso, en comparación con sólo la tercera parte en el grupo de síndrome X. Las estatinas también estaban en el tratamiento de todos menos dos pacientes del grupo de cardiopatía isquémica (94%), en cambio en el síndrome X sólo en la mitad de la muestra.

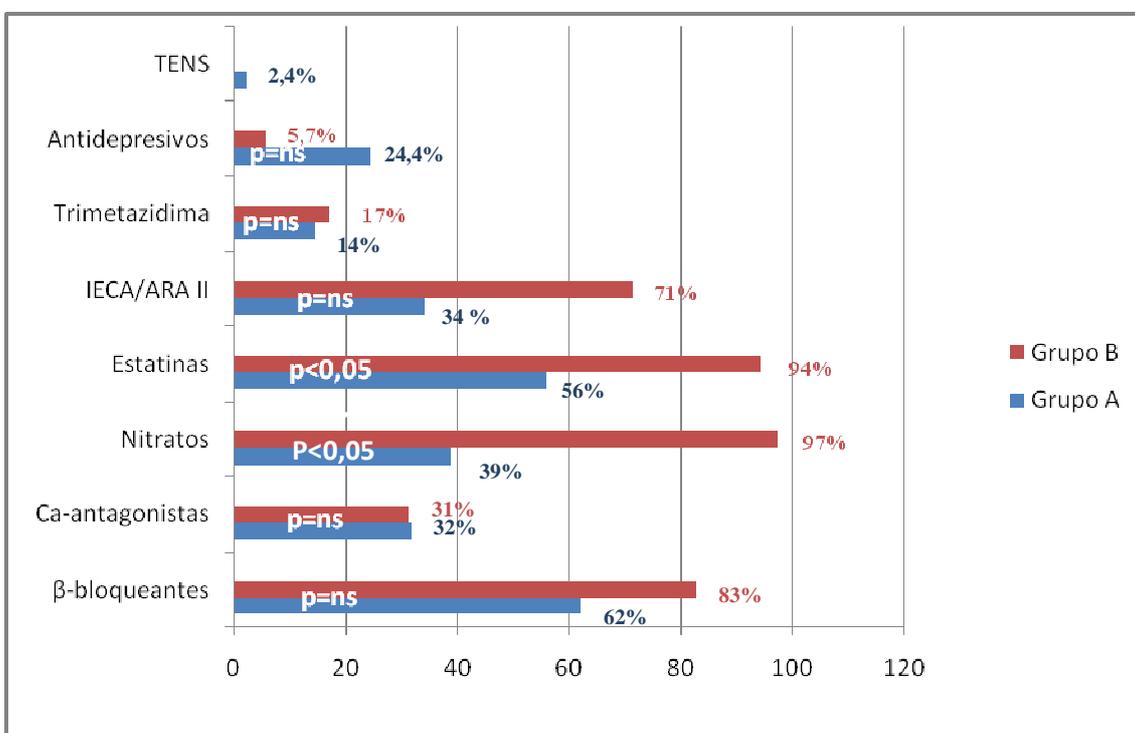


Figura 4. Distribución de tratamiento en ambos grupos
(Grupo A= Síndrome X, Grupo B= Cardiopatía isquémica)

Analizamos si había diferencias en los hombres y mujeres del grupo A respecto a la edad, el IMC, los factores de riesgo o el tratamiento que recibían. No observamos diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas, excepto en el

hábito tabáquico, el cual fue mayor en los hombres (en 6 de los 10), respecto a las mujeres (en 1 de las 31) con $p = 0,008$. Los resultados se muestran en la **tabla 9**.

	Varones	Mujeres	p
Edad	60±5	63±3	0,41
IMC	29±5	29±4	0,87
HTA	20%	45%	0,13
Dislipemia	70%	58%	0,51
Diabetes	10%	19%	0,50
Tabaquismo	60%	3,2%	0.008
β-Bloqueantes	60%	67%	0,66
Ca-antagonistas	40%	29%	0,52
IECA/ARA II	20%	38%	0,25
Estatinas	70%	51%	0,31
Nitratos	40%	38%	0,94
TENS	0%	3%	--
Trimetazidima	10%	16%	0,64
Antidepresivos	20%	26%	0,71

Tabla 9. Comparación de variables epidemiológicas respecto al sexo en el grupo A
(HTA= Hipertensión arterial)

Realizamos el mismo análisis estadístico en el grupo B de cardiopatía isquémica. También encontramos que el hábito tabáquico era más frecuente de manera significativa en los varones (22 de los 28), respecto a las mujeres (1 de las 8) con $p=0,001$. La comparación del resto de las variables no fue diferente en función del sexo.

2. VARIABLES CLÍNICAS

Analizamos las variables clínicas tanto en el grupo A como en el grupo B. El número de episodios de ángor al mes fue de 11 ± 5 en grupo A, frente a 9 ± 2 en el grupo de cardiopatía isquémica ($p=ns$). La clase funcional según la clasificación de la Cardiovascular Canadian Society (CCS) era de $2,1 \pm 0,3$, en el grupo A, frente a $1,7 \pm$

0,6 en el grupo B ($p=ns$). El número de pacientes que habían presentado alteraciones en las pruebas psicológicas fueron 4 pacientes en el grupo A, frente a dos pacientes en el grupo B ($p=ns$). Entre ambos grupos no hubo diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables como se muestra en la **figura 5**. Al comparar estas variables en función del sexo, no encontramos diferencias significativas en el grupo A y en el grupo B.

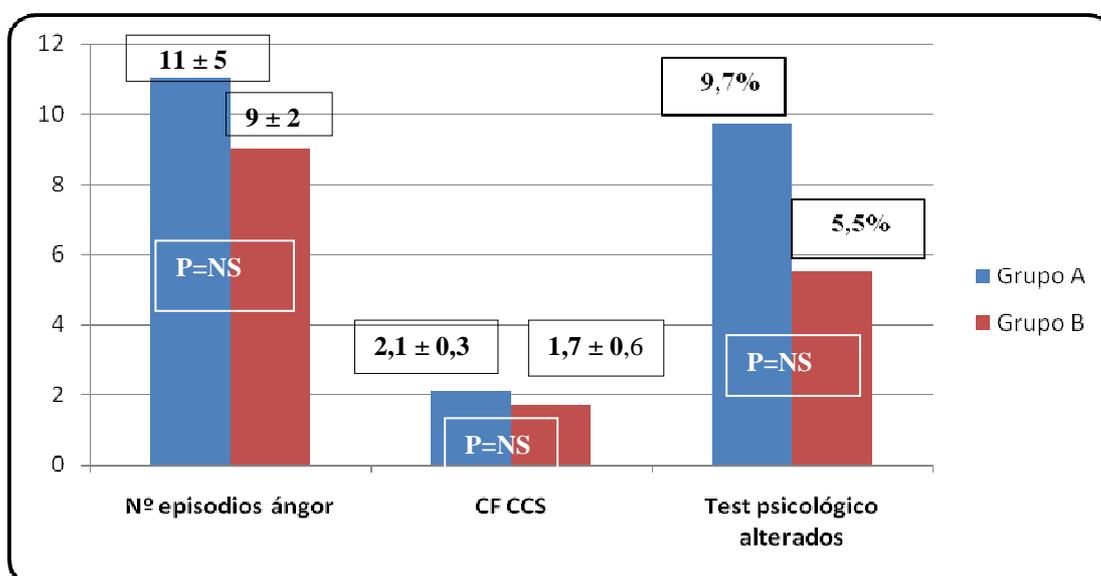


Figura 5. Comparación de las variables clínicas en los grupos A y B.
(CF CCS= Clase funcional de Canadian Society of Cardiology)

3. PRUEBA DE ISQUEMIA

La prueba de isquemia empleada para el diagnóstico de síndrome X en los 41 pacientes fue:

- La ergometría en cinta rodante en 27 pacientes.
- La gammagrafía con Talio 201 en 10 pacientes.

- La ecocardiografía de estrés con dobutamina en 4 pacientes.

El electrocardiograma basal de 12 derivaciones realizado a los 41 pacientes del grupo A no presentaba alteraciones en 37 de ellos. Los otros 4 presentaban bloqueo de la rama izquierda del haz de His. Debido a la dificultad de la interpretación de la prueba de esfuerzo desde el punto de vista electrocardiográfico, las variables que se analizaron en estos casos atendieron a criterios clínicos y de capacidad funcional.

4. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ERGOMÉTRICAS ANTES DE LA REHABILITACIÓN CARDIACA

A) GRUPO A:

El resultado de la ergometría basal fue positivo en 35 de los 41 pacientes del grupo A, lo que corresponde a un 85% de la muestra. Los valores medios de las variables ergométricas basales que analizamos en este grupo se muestran en la **tabla 10**. Cuando analizamos estas variables ergométricas en función de hombres y mujeres no encontramos diferencias en casi todos los parámetros. Sólo encontramos una diferencia estadísticamente significativa en la capacidad funcional que presentaban al inicio del estudio. Esta capacidad funcional determinada por el número de Mets realizados en la ergometría basal fue mayor en varones ($9 \pm 1,03$ Mets), respecto a mujeres ($6,9 \pm 0,3$, $p < 0,02$).

Ergometría basal	
Ergometría positiva	35
TA máxima	144/83 mmhg
FC máxima	140 lpm
FC umbral isquemia	121,9 lpm
Tº inicio descenso ST	4,6 min
Tº inicio ángor	5,1 min
Máximo descenso ST	1,9 mm
Capacidad funcional	7,7 Mets

Tabla 10. Variables descriptivas de la ergometría basal del grupo A.
 (TA= Tensión arterial, FC= Frecuencia cardiaca; Tº= Tiempo, mmHg= Milímetros de mercurio,
 LPM= Latidos por minuto, Min= minutos)

B) GRUPO B:

El número de ergometrías fue positivo en 18 de los 36 pacientes que constituían el grupo B, lo que corresponde al 50% de la muestra. Las medias de las variables ergométricas se muestran en la **tabla 11**.

Ergometría basal	
Ergometría positiva	18
TA máxima	153/81 mmHg
FC máxima	112 lpm
FC umbral isquemia	93 lpm
Tº inicio descenso ST	5,5 min
Tº inicio angor	4 min
Máximo descenso ST	1,9 mm
Capacidad funcional	7,3 Mets

Tabla 11. Medias de las variables ergométricas del grupo B.
 (TA= Tensión arterial, FC= Frecuencia cardiaca; Tº=Tiempo, mmHg= milímetros de mercurio,
 lpm= latidos por minuto, Min= minutos)

Al comparar estas variables en cuanto al sexo encontramos diferencias estadísticamente significativas en la capacidad funcional y en la frecuencia cardiaca

resultados

umbral de isquemia. La capacidad funcional de nuevo era más baja en las mujeres ($5,2 \pm 0,9$ Mets), respecto a los varones ($7,9 \pm 0,4$ Mets, $p 0,007$). La frecuencia cardiaca umbral de isquemia era menor en los varones ($87,7 \pm 23$ lpm), comparada a las mujeres (120 ± 50 lpm, $p 0,035$). En el resto de las variables no encontramos diferencias significativas.

5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES ANALÍTICAS DEL GRUPO A

Las medias de las determinaciones analíticas del grupo A se describen en la **tabla 12**.

Creatinina	$0,8 \pm 0,4$ mg/dl	Creatinquinasa	$113,2 \pm 22,3$ U/L
Glucemia	$106,4 \pm 6,3$ mg/dl	LDH	$389,2 \pm 20,7$ U/L
Colesterol	$201,7 \pm 15,3$ mg/dl	Plaquetas	$246714,29 \pm 17587/$ m^3
LDL	$122,41 \pm 10,14$ mg/dl	Hemoglobina	$14,1 \pm 0,4$ g/dl
HDL	$54,5 \pm 4$ mg/dl	Hematocrito	$41,8 \pm 1,3$ %
Triglicéridos	$142,4 \pm 16,8$ mg/dl	Leucocitos	$5582,5 \pm 955 /m^3$
Fibrinógeno	$364,7 \pm 22,5$mg/dl	Proteínas totales	$7,7 \pm 0,9$ g/dl
VSG	$20,92 \pm 4,2$mm	NT-pro BNP	$52,5 \pm 8,8$ pg/ml
ET-1	$9,79 \pm 0,7$ pg/ml	Homocisteína	$9,6 \pm 0,7$μmol/L
VCAM	$15,21 \pm 7,9$ ngr/ml	PCR	$4,2 \pm 0,6$ mg/L
Adrenalina	$5,3 \pm 1,3$ μg/24 h	Noradrenalina	$35,3 \pm 3,08$ μg/24 h
Dopamina	$191,58$ μg/24 h	Tetosterona	$2,23$ng/ml
Cortisol	$40,60 \pm 2,08$ μg/24 h	17 B dihidroestradiol	$30,44$ pg/ml

Tabla 12. Medias de las determinaciones analíticas del grupo A.

Marcadores de inflamación:

Los niveles medios de los marcadores inflamatorios se encontraban dentro de los rangos de normalidad en todos los pacientes del grupo A. La proteína C reactiva fue menor de 10 mg/L, la homocisteína menor de 15 $\mu\text{mol/L}$ y el NT-pro-BNP menor de 450 pg/ml.

Catecolaminas y cortisol urinario:

Hubo un déficit de excreción del cortisol en 4 pacientes, que representa el 10% de la muestra. Se consideró este déficit cuando la excreción estaba por debajo de 26 $\mu\text{gr/dl/día}$. Estos cuatro pacientes tuvieron un valor medio de 19,04 $\mu\text{gr/dl/día}$ de cortisol urinario. En 16 pacientes, lo que corresponde al 39% de la muestra, hubo un déficit de excreción de dopamina. Se consideró un déficit de excreción si era inferior a 190 $\mu\text{g/dl}$, con un valor medio en la muestra de 123,62 $\mu\text{g/dl}$. Sólo un paciente tuvo un incremento en la excreción de catecolaminas en orina de 24 horas.

Hormonas sexuales:

La cuantificación de 17 β dihidroestradiol en las 31 mujeres del grupo A determinó que 24 de ellas, correspondiente al 77 %, presentaban un déficit de 17 β dihidroestradiol considerado como tal por debajo de 30 pgr/ml, con un valor medio de 20,07 pgr/ml. Por otra parte, el 60% de los varones presentaron un déficit de testosterona por debajo de 2,8 ng/dl, con un valor medio de 1,41 ng/dl.

Marcadores de función endotelial:

La cuantificación de la endotelina 1 en los primeros 23 pacientes incluidos del grupo A determinó que en 16 pacientes, lo que corresponde al 69% de la muestra, fue mayor a 0,1 pg/ml, con un valor medio de $9,79 \pm 0,7$ pg/ml. La endotelina 1 fue menor de 0,1 pg/ml en 7 de ellos, lo que corresponde al 31%.

La determinación de VCAM tuvo unos valores medios de $15,21 \pm 7,9$ ngr/ml con unos valores comprendidos entre 2,39-29,21 ng/ml.

Alteraciones analíticas en el grupo A:

Las alteraciones en las determinaciones analíticas realizadas al grupo A se representan en la **figura 6:**

- Se detectó endotelina 1 en 16 de los 23 pacientes (69%).
- El déficit de 17β dihidroestradiol se detectó en 24 mujeres y el déficit de testosterona en 6 varones, en total hubo un déficit de hormonas sexuales en el 30 de los 41 pacientes (73%).
- Presentaron déficit de dopamina 16 de los 41 pacientes (39%).
- Hubo un déficit de cortisol en 4 pacientes (10%)
- Sólo hubo un aumento de catecolaminas en orina en un paciente (2,4%).

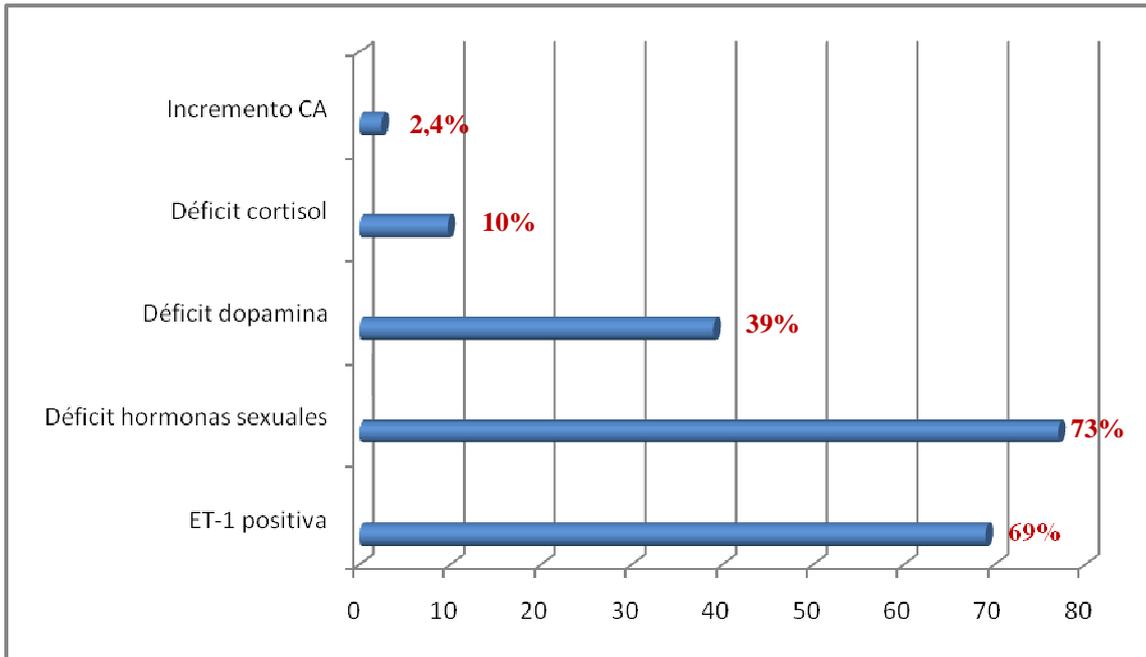


Figura 6. Porcentaje de pacientes con alteraciones analíticas en el grupo A

5.1 COMPARACIÓN DE DETERMINACIÓN DE ANALÍTICAS ENTRE EL GRUPO A Y EL GRUPO C

Comparamos si las alteraciones analíticas que encontramos también se correspondían con el grupo C de controles sanos. A los primeros 23 pacientes del grupo A incluidos en el estudio se les realizó una determinación de endotelina 1, de VCAM, de testosterona en los varones y de 17 β dihidroestradiol en las mujeres.

1. COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES DE DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

A) ENDOTELINA 1:

Comparamos la cuantificación de la endotelina 1 de los primeros 23 pacientes del grupo A con los 23 individuos sanos del grupo C. En el 69% del grupo A, la determinación de la endotelina 1 fue mayor de 0,1 pgr/ml, con un valor medio de $9,79 \pm 0,7$ pgr/ml. En el 31% fue menor de 0,1 pgr/ml. En ningún paciente del grupo C, se detectó endotelina 1 al presentar cifras menores de 0,1 pgr/ml, siendo estadísticamente significativo ($p < 0,001$).

B) MOLÉCULA DE ADHESION VASCULAR (VCAM)

La cuantificación del VCAM en los primeros 23 pacientes del grupo A, tuvo un valor medio de $15,21 \pm 7,9$ ngr/ml, con un valor mínimo de 2,39 y máximo de 29,21. El valor medio de el VCAM en el grupo control C fue $3,95 \pm 1,05$ ngr/ml con valores comprendidos entre 2,37 y 5,51 ng/ml, ($p < 0,0001$). Los niveles de VCAM eran mayores en el grupo de síndrome X estadísticamente significativo respecto al grupo de sanos, ($p < 0,0001$, **tabla 13**).

	Grupo A	Grupo C	P
Endotelina 1	69% <0,1 pg/ml 13% >0,1 pg/ml	0% >0,1 pg/ml 100% <0,1 pg/ml	0,001
VCAM	15,21 ng/ml	3,95 ng/ml	0,0001
17 β dihidroestradiol	30,44 pg/ml	42,62 pg/ml	p =ns
Testosterona	2,23 ng/dl	2,71 ng/dl	p =ns

Tabla 13. Comparación de los valores de función endotelial y de hormonas sexuales entre el grupo A y grupo C.

Realizamos una curva ROC para establecer el punto de corte óptimo del VCAM que fue **5,54**, con un sensibilidad del 95%, una especificidad del 87% y un valor predictivo negativo del 91%, como se muestra en la **figura 7**. Con este punto de corte determinamos que en el grupo A el 91,3 % presentaba valores de VCAM por encima del punto de corte calculado.

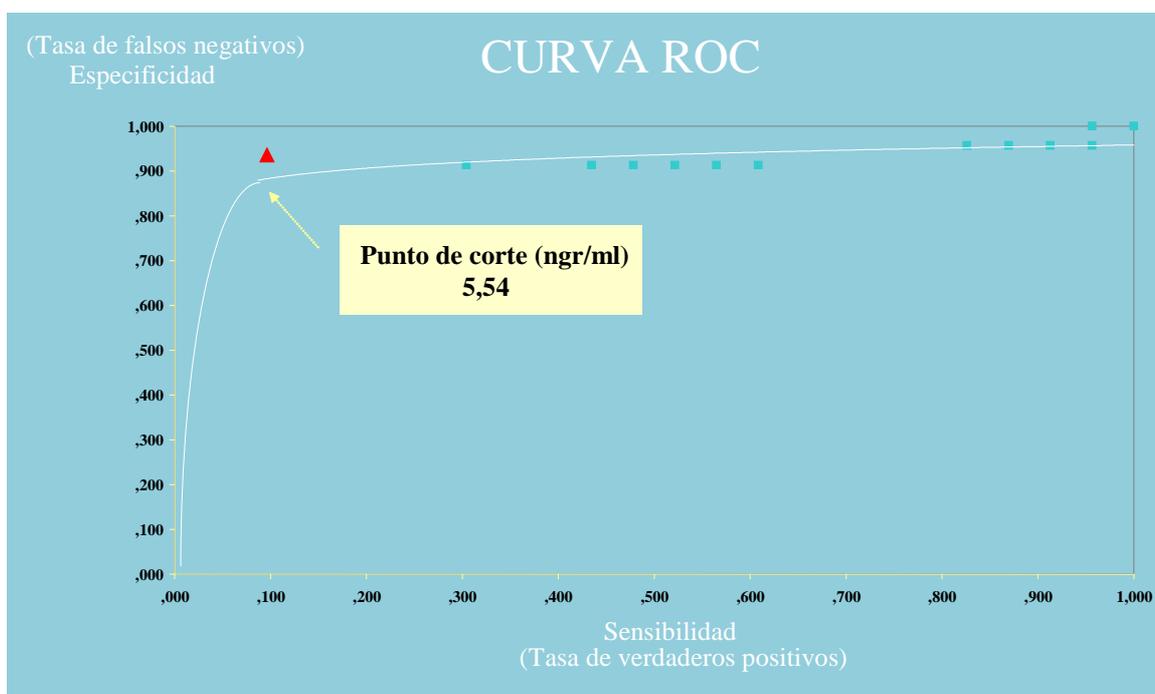


Figura 7. Curva ROC para determinación de VCAM

2. COMPARACIÓN DE LAS HORMONAS SEXUALES ENTRE EL GRUPO A Y EL GRUPO C

A) 17 β DEHIDROESTRADIOL:

El 77% de las mujeres del grupo A presentaron déficit de 17 β dehidroestradiol, en comparación al 70% de las mujeres del grupo control C, (p=ns).

El valor medio del 17 β dehidroestradiol en el grupo A fue de 30,44 pg/ml, y el valor medio en el grupo C control fue de 42,62 pg/ml, (p=ns). No encontramos diferencias estadísticamente significativas al comparar el número de mujeres que presentaban déficit de estrógenos y los valores medios de 17 β dihidroestradiol entre ambos grupos. Los resultados se muestran en la **tabla 13**, ya expuesta anteriormente.

B) TESTOSTERONA:

En el grupo A, 6 de los 10 varones (60%) presentaron déficit de testosterona. En el grupo C presentaron déficit de testosterona 2 de los 8 (25%, p=ns). El valor medio de testosterona en el grupo A fue de 2,23 ng/ml, en comparación a 2,71 ng/ml, en el grupo C, p = ns. Los resultados se muestran en la **tabla 13**. No encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

3. COMPARACIÓN DE LOS MARCADORES DE FUNCIÓN ENDOTELIAL CON EL RESTO DE LAS VARIABLES

A) EPIDEMIOLOGICAS

Pensamos que el hecho de detectar endotelina 1 podría determinar un diferente perfil epidemiológico. Sin embargo no encontramos relación entre endotelina mayor de 0,1 pg/ml, y las variables epidemiológicas: el sexo, la edad o los factores de riesgo cardiovascular. Las características basales de ambos grupos fueron similares. El hecho de presentar endotelina mayor de 0,1 pg/ml no se relacionaba con mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, como se muestra en la **tabla 14**.

Endotelina 1	>0,1pg/ml n=16	<0,1pg/ml n=7	p
HTA	31%	57%	0.363
DM	25%	28%	0.618
Dislipemia	56%	57%	0.663
Fumador	12%	28%	0.294
IMC	30,7	29,3	0.773
Edad	62,6	59	0.206
Varones	31%	28%	0.649

Tabla 14. Comparación de endotelina con características basales
(HTA= Hipertensión arterial, DM = Diabetes melitus)

B) CLÍNICAS Y ERGOMÉTRICAS

Analizamos las variables clínicas y ergométricas respecto a detectar endotelina 1 mayor o menor de 0,1 pg/ml. Los resultados se representan en la **tabla 15**. No

resultados

encontramos diferencias significativas en estas variables respecto a la cantidad de endotelina detectada en la muestra.

	Endotelina >0,1 pg/ml n= 16	Endotelina <0,1 pg/ml n= 7	p
Varones	5 (31%)	2(28%)	0.649
Ergometría positiva	15(93%)	6(85%)	0.652
Clase funcional CCS	2,12 ± 0,85	2	0,16
Test psicológicos alterados	0	8%	0,17
Nº episodios/mes	11,14 ± 2,12	10,66 ± 1,9	0,87
Capacidad funcional aeróbica	7,7 ± 0,53	7,46 ± 1,16	0,81
TAS máxima(mmHg)	145,9 ± 5,9	150,8 ± 8,7	0,66
TAD máxima(mmHg)	80 ± 2,28	78,3 ± 1,66	0,56
FC máxima(lpm)	128,5 ± 5,16	155,3 ± 21,1	0,26
FC umbral(lpm)	117 ± 7	149,8 ± 20,6	0,32
Tº inicio descenso ST(min)	3,78 ± 0,68	5,25 ± 0,75	0,21
Tº inicio ángor(min)	5,91 ± 1,28	5	0,77
Máximo descenso ST(mm)	1,88 ± 0,22	1,45 ± 0,21	0,24

Tabla 15. Comparación de la detección de la endotelina-1 con las variables clínicas y ergométricas

(TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica, FC Frecuencia cardiaca, Tº= Tiempo)

C)ANALÍTICAS

En cuanto al análisis con las demás variables analíticas, los niveles de VCAM eran más elevados en el grupo de endotelina mayor de 0,1 pg/ml de manera significativa.

resultados

Con respecto al resto de las variables analíticas no hubo diferencias, como se muestra en la **tabla 16**.

Endotelina 1	<0,1pg/ml	<0,1 pg/ml	p
VCAM (ng/ml)	17,49 ± 2,05	10 ± 1,46	0,007
Testosterona(ng/ml)	0,71 ± 0,21	0,92 ± 0,49	0,66
17βdihidroestradiol(pg/ml)	39,33 ± 8,9	46,77 ± 22,3	0,71
Dopamina(μg/24 h)	219,75 ± 28,3	153.6 ± 27,8	0,18
PCR(pg/ml)	5,08 ± 0,9	3,6 ± 0,5	0,30
Homocisteína(μml/L)	9,37 ± 0,54	12,3 ± 1,75	0,21

Tabla 16. Comparación de la endotelina 1 con el resto de las determinaciones analíticas en el grupo A.

4. COMPARACIÓN DEL DÉFICIT DE DOPAMINA RESPECTO A LAS VARIABLES CLÍNICAS Y ERGOMÉTRICAS

Buscamos si el hecho de presentar déficit de dopamina en la muestra, determinaba distintas características en las variables clínicas y ergométricas en el grupo A. No hubo diferencias estadísticamente significativas, como se muestra en la **tabla 17**.

	Dopamina baja N=17	Dopamina normal N= 24	p
Varones	2(20%)	8(25%)	0,133
Clase funcional CCS	2,11 ± 0,06	2,12 ± 0,08	0,94
Test psicológicos alterados	2 (12%)	2 (8%)	0,574
Nº episodios/mes	11,12	11,5	0,71
Capacidad funcional aeróbica	6,62	7,8	0,78
TAS máxima	147,9 ± 5	141,3 ± 5,08	0,37
TAD máxima	80 ± 1,35	85,7 ± 4,1	0,26
FC máxima	142,7 ± 9	137 ± 5,9	0,58
FC umbral	127,8 ± 8,7	115,5 ± 4	0,21
Tº inicio descenso ST	4,09 ± 0,47	5,15 ± 0,57	0,16
Tº inicio ángor	4,72 ± 1,03	6,1 ± 0,9	0,42
Máximo descenso ST	1,86 ± 0,19	1,93 ± 0,24	0,81
Tto antidepresivo	37%	16,6%	0,27

Tabla 17. Comparación de variables clínicas y ergométricas respecto a déficit de dopamina en el grupo A.

(TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica, FC= Frecuencia cardiaca, Tº= Tiempo, Tto= Tratamiento)

6. CAMBIOS EN LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ERGOMÉTRICOS TRAS LA REHABILITACIÓN CARDIACA

A) EN EL GRUPO DE SÍNDROME X (GRUPO A)

Comparamos las medias de los diferentes parámetros clínicos y ergométricos, antes y después del programa de Rehabilitación Cardíaca. Las variables clínicas analizadas fueron el número de episodios de ángor y la clase funcional según la clasificación de la Canadian Society of Cardiology, antes del programa de Rehabilitación Cardíaca y tras él. Encontramos una mejoría muy evidente en ambos parámetros tras la Rehabilitación Cardíaca. La clase funcional pasó de $2,13 \pm 0,05$ a $1,08 \pm 0,05$ tras la Rehabilitación Cardíaca. En el número de episodios de ángor al mes, hubo un descenso, de $10,78 \pm 0,95$ antes de la Rehabilitación Cardíaca a $2,29 \pm 0,28$ episodios tras ella. Las variables ergométricas analizadas fueron la frecuencia cardíaca máxima alcanzada, la tensión arterial máxima alcanzada, el número de Mets realizados, el tiempo de inicio del descenso del segmento ST, la frecuencia cardíaca umbral de isquemia, el máximo descenso del segmento ST y el tiempo de inicio del ángor. No encontramos diferencias respecto a la frecuencia cardíaca máxima adquirida, la tensión arterial máxima, la frecuencia cardíaca umbral, ni el máximo descenso del segmento ST. Pero sí hubo un aumento en la capacidad funcional en cuanto al número de Mets ($7,37 \pm 0,37$ antes a $9,8 \pm 0,35$ después; $p < 0,05$). También observamos un retraso en el inicio del descenso del segmento ST ($4,62 \pm 0,4$ a $6,51 \pm 0,48$ minutos; $p < 0,05$), y en el tiempo del inicio de ángor ($4,5 \pm 0,73$ a $6,65 \pm 0,77$ minutos; $p < 0,05$). Los resultados se muestran en la **tabla 18**.

	PreRHC	PostRHC	p
CF CCS	2,13 ± 0,054	1,08 ± 0,05	0,00
Nº episodios al mes	10,78 ± 0,95	2,29 ± 0,28	0,00
FC máxima (lpm)	144,15 ± 2,2	152,25 ± 1,8	0,32
TAS máxima (mmhg)	144,15 ± 2,2	152,25 ± 1,8	0,32
TAD máxima (mmhg)	82,9 ± 2,5	89,8 ± 1,5	0,24
FC umbral	116,7 ± 4,7	118,8 ± 2,9	0,64
Tº inicio descenso ST (min)	4,62 ± 0,45	6,51 ± 0,48	0,02
Nº Mets	7,37 ± 0,37	9,8 ± 0,35	0,00
Máximo descenso ST (min)	2,03 ± 0,78	2,17 ± 0,14	0,51
Tº inicio ángor (min)	4,5 ± 0,73	6,65 ± 0,77	0,01

Tabla 18. Comparación de las variables clínicas y ergométricas tras la rehabilitación cardiaca en el grupo A.

(CF CCS= Clase funcional de CCS, FC= Frecuencia cardiaca, TAS= Tensión arterial sistólica, TAD= Tensión arterial diastólica, Tº= Tiempo, Nº= Número, RHC= Rehabilitación cardiaca)

1. MEJORÍA DE LOS PARAMETROS CLÍNICOS Y ELÉCTRICOS TRAS LA REHABILITACIÓN CARDIACA EN RELACION CON EL SEXO

Realizamos un estudio de comparación de las variables con mejoría significativa tras Rehabilitación Cardíaca para averiguar si era o no dependiente del sexo. Utilizamos un test de comparación de diferencia de las medias antes y después de la Rehabilitación Cardíaca. Las variables analizadas fueron: la mejoría de la clase funcional, el número de

resultados

episodios de ángor, el tiempo de umbral de isquemia, el inicio de ángor y el número de Mets. Los resultados se muestran en la **tabla 19**.

Diferencia medias PostRHC-preRHC	Varones n=10	Mujeres n=31	p
CF CCS	-1,2	-1,01	0,18
Nº episodios de ángor/mes	-8,44	-8,43	0,98
Mets	+2,36	+2,43	0,93
Tº inicio de ángor	+1,5	+2,38	0,32
Tº descenso segmento ST	+3,2	+1,57	0,20

Tabla 19. Comparación de la mejoría tras la Rehabilitación Cardíaca en función del sexo en el grupo A.

(RHC= Rehabilitación Cardíaca, CF= Clase funcional, Nº= Número, Tº= Tiempo)

No hubo diferencias respecto a ser varón o mujer en la mejoría de los parámetros tras el programa de la Rehabilitación Cardíaca.

2. MEJORÍA DE LAS VARIABLES CLÍNICAS Y ERGOMÈTRICAS TRAS LA REHABILITACIÓN CARDIACA RESPECTO A LA PRESENTACIÓN DE UN DÉFICIT DE HORMONAS SEXUALES

En 24 de las 31 mujeres encontramos un déficit de 17β dehidroestradiol, lo que equivalía al 77% de la muestra. En 6 de los 10 varones encontramos niveles bajos de testosterona, lo que equivalía al 60%. Comparamos si los cambios inducidos por el

programa de Rehabilitación Cardíaca en las variables clínicas y ergométricas diferían o no de manera estadísticamente significativa por el hecho de presentar o no déficit de hormonas sexuales como se muestra en las **tablas 20 y 21**.

Diferencia de medias postRHC-preRHC	Déficit de estrógenos n= 24	Estrógenos normales n=7	p
CF CCS	-0,96	-1,19	0,10
Nº episodios /mes	-9,21	-7,46	0,24
Tº descenso ST (min)	+1,8	+2,32	0,95
FC umbral (lpm)	+18	-3,1	0,39
FC máxima(lpm)	-5,2	+1,3	0,71
Nº Mets	+2,6	+2,28	0,60
Máximo descenso ST(mm)	+0,12	+0,18	0,25
Tº inicio ángor(min)	+2,79	+1,64	0,28

Tabla 20. Mejoría de las variables clínicas y ergométricas tras la Rehabilitación Cardíaca respecto a presentar déficit de estrógenos.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

En las mujeres no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la mejoría de las variables clínicas y ergométricas tras la Rehabilitación Cardíaca, en función de presentar o no déficit estrógenos. En los varones tampoco encontramos diferencias en la mejoría de estas variables respecto al déficit de testosterona.

Diferencia medias postRHC-preRHC	Déficit testosterona n= 6	Testosterona normal n= 4	p
Nº episodios al mes	-5,40	-12,2	0,078
CF CCS	-1	-1,40	0,19
Tº descenso ST (min)	+1,05	+4	0,33
FC máxima	+11,8	-3,25	0,055
Mets	+1,45	+2,8	0,40
FC umbral	+25,5	+13,3	0,076
Máximo descenso ST	+0,2	+0,43	0,86
Tº inicio ángor	+1,5	+2	0,46

Tabla 21. Comparación de las diferencia de medias antes y después de la Rehabilitación Cardíaca respecto a presentar déficit o no de testosterona.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

3. MEJORÍA DE PARÁMETROS CLÍNICOS Y ELÉCTRICOS EN RELACIÓN CON EL DÉFICIT DE SECRECIÓN DE DOPAMINA

Realizamos el mismo análisis para comparar si los cambios inducidos por el programa de Rehabilitación Cardíaca tenían relación con los niveles de dopamina. No hubo diferencias estadísticamente significativas en las variables analizadas respecto a un déficit de excreción de dopamina, como se muestra en la **tabla 22**.

Diferencia medias postRHC- preRHC	Déficit dopamina n=17	Dopamina normal n= 22	p
CF CCS	-1,13	-0,94	0,058
Nº episodios /mes	-8,07	-9,06	0,62
Tº descenso ST (min)	+2,2	+1,5	0,50
FC umbral	+1,5	+2,5	0,89
FC máxima(lpm)	+2,5	+2,8	0,98
Nº Mets	+2,2	+2,7	0,35
Máximo descenso ST	+0,17	+0,10	0,86
Tº inicio ángor	+1,5	+2,5	0,21

Tabla 22. Comparación de las diferencia de medias antes y después de la Rehabilitación Cardíaca respecto a presentar déficit o no de dopamina.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

4. MEJORÍA DE LOS PARÁMETROS CLÍNICOS Y ELÉCTRICOS EN RELACIÓN A LOS NIVELES DE ENDOTELINA 1

Analizamos si la mejoría de los parámetros clínicos y ergométricos tras el programa de Rehabilitación Cardíaca tenía alguna relación con detectar endotelina 1 en el grupo A. Encontramos mejoría de clase funcional, en el número de Mets, en el retraso del descenso del segmento ST y en el descenso del número de episodios al mes, en ambos grupos. El retraso del inicio de ángor también se retrasó en ambos grupos, pero de manera más significativa en el grupo de endotelina <0,1 pg/ml; p 0,037, como se muestra en la **tabla 23**.

Diferencia medias postRHC-preRHC	Endotelina 1 >0,1 pg/ml n= 16	Endotelina 1 <0,1 pg/ml n=7	p
FC máxima	+5,2	-10,8	0,36
Mets	+2,27	+2,6	0,74
Tº descenso ST (min)	+1,44	+2,54	0,51
FC umbral	-2,75	-2,25	0,27
CF CCS	-1,13	-0,83	0,10
Nº episodios /mes	-8,75	-9,5	0,83
Máximo descenso ST	+0,22	+0,30	0,84
Tº inicio ángor	+1,15	+2,6	0,037

Tabla 23. Comparación de las diferencia de medias antes y después de la Rehabilitación Cardíaca respecto a presentar endotelina 1 >0,1 pg/ml.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

B) GRUPO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA(GRUPO B)

Analizamos la mejoría de los parámetros clínicos y eléctricos tras el programa de Rehabilitación Cardíaca en el grupo B. Los resultados de este análisis se muestran en la **tabla 24**. Hubo una mejoría en el número de Mets, en la clase funcional de la CSS, el descenso en el número de episodios al mes, el retraso en tiempo de descenso del segmento ST y el tiempo de inicio de ángor estadísticamente significativo. Respecto a la frecuencia cardíaca umbral de isquemia no hubo un retraso estadísticamente significativo.

Cardiopatía isquémica	PreRHC	PostRHC	p
FC máxima	111,97 ± 3,3	119,06 ± 4,2	0,06
Mets	7,29 ± 0,43	10,08 ± 5	0,00
Tº descenso ST (min)	5,53	6,88	0,045
FC umbral	94,2 ± 7,0	109,6	0,056
CF CCS	1,77	1,14	0,00
Nº episodios /mes	9,02 ± 0,37	3,54 ± 0,34	0,00
Máximo descenso ST	1,96 ± 0,16	2,1 ± 0,2	0,21
Tº inicio ángor	4 ± 0,0	8 ± 0,0	0,05

Tabla 24. Comparación de mejoría clínica y eléctrica post-Rehabilitación Cardíaca.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

C) COMPARACIÓN DEL GRUPO A Y GRUPO B DE LA MEJORÍA DE LOS PARÁMETROS TRAS REHABILITACIÓN CARDIACA

Comparamos la mejoría de las medias de los parámetros clínicos y ergométricos entre el síndrome X y el grupo de cardiopatía isquémica. Observamos que había una mejoría en la clase funcional según la clasificación de la CCS en ambos grupos, pero la mejoría era mayor de manera significativa en el grupo de síndrome X con mejoría de 1,05 respecto al grupo de cardiopatía isquémica con mejoría de 0,64; p 0,001. En ambos grupos hubo un descenso del número de episodios al mes, pero este descenso fue mayor en el grupo de síndrome X con 8,4 episodios menos al mes, respecto al grupo de

resultados

cardiopatía isquémica con 5,4 episodios menos; p 0,012. Los cambios inducidos tras la Rehabilitación Cardíaca en el resto de las variables analizadas fueron similares en ambos grupos. Los resultados se representan en la **tabla 25**.

Diferencia medias postRHC-preRHC	Grupo A n= 41	Grupo B n=36	p
FC máxima	-2,6	+7	0,12
Mets	+2,4	+2,79	0,47
Tº descenso ST (min)	+1,38	+1,35	0,36
FC umbral	+2,1	+16,6	0,55
CF CCS	-1,05	-0,64	0,001
Nº episodios /mes	-8,4	-5,4	0,012
Máximo descenso ST	+0,13	+0,14	0,44
Tº inicio ágor	+2,1	+4	0,28

Tabla 25. Comparación de la diferencia de medias antes y después de la Rehabilitación Cardíaca entre en grupo A y el grupo B.

(CF= Clase funcional, Nº= Número, FC= Frecuencia cardíaca, Tº= Tiempo, RHC= Rehabilitación Cardíaca)

discusión

DISCUSIÓN

El síndrome X es una patología con una prevalencia más baja que la cardiopatía isquémica. Su prevalencia exacta no está establecida, pero se estima que podría estar en una proporción de 1:10-20 respecto a la cardiopatía isquémica (244,245). No obstante, el síndrome X tiene una alta relevancia clínica, laboral y social. El tratamiento y control de los pacientes con síntomas de angina sin obstrucción de las arterias coronarias es poco efectivo y limitado y está enfocado únicamente al control de los síntomas, al descenso en el número de episodios, o a la disminución de la intensidad de éstos. Hasta el momento no se ha encontrado un tratamiento de adecuada eficacia para este síndrome, debido a que la fisiopatología del síndrome X no es bien conocida.

Hay diferentes mecanismos que explican el origen de los síntomas del síndrome X. Un primer mecanismo se refiere a la isquemia miocárdica ya sea debida a una función alterada del endotelio vascular de las arterias coronarias o a la isquemia desencadenada por una disfunción del sistema nervioso autónomo. El segundo mecanismo que explica el motivo por el cual se desencadenan los síntomas en el síndrome X es una percepción anómala del dolor. Por último, los otros mecanismos que desencadenan los síntomas de esta patología son debidos a diferentes alteraciones psiquiátricas o a diferentes alteraciones hormonales.

Dado que hay una gran similitud en las características clínicas de los síntomas entre el síndrome X y la enfermedad coronaria obstructiva, los fármacos empleados en ambas patologías son los mismos: los nitratos, los β -bloqueantes, los calcio-antagonistas y demás fármacos antianginosos.

Múltiples estudios han demostrado la eficacia de estos fármacos en la cardiopatía isquémica (250-254). En cambio, en el síndrome X esta eficacia es más baja; sólo en un pequeño porcentaje de pacientes se consigue el control de sus síntomas (115-132).

Los programas de Rehabilitación Cardíaca como programas de actuación multifactorial han sido aconsejados por la OMS desde los años sesenta (205). Sus indicaciones actuales son múltiples. En la cardiopatía isquémica están aconsejados tras un evento coronario como es un infarto de miocardio, tras la revascularización coronaria quirúrgica o percutánea, o en la angina de esfuerzo estable. Las indicaciones de la Rehabilitación Cardíaca se han ampliado a otros procesos, como el trasplante cardíaco, las valvulopatías reparadas, las enfermedades congénitas corregidas, la insuficiencia cardíaca crónica estable y la arteriopatía periférica. Incluso se aconseja en los individuos con múltiples factores de riesgo cardiovascular según las últimas guías de Prevención y Rehabilitación Cardíaca de la Sociedad Española de Cardiología y otras sociedades (273-277). La Rehabilitación Cardíaca en la cardiopatía isquémica ha demostrado ser un tratamiento eficaz que lleva a un aumento de la calidad de vida y a una disminución de la morbilidad y la mortalidad cardiovascular (255-257). También se ha demostrado que facilita la reincorporación social y laboral de forma más precoz (258). La Rehabilitación Cardíaca tiene un efecto favorable en el control de los factores de riesgo cardiovascular (259), en la mejoría de la función endotelial y de los parámetros hemodinámicos (260). Por último, se ha demostrado en diferentes estudios una relación favorable coste-eficacia de los programas de Rehabilitación Cardíaca (222,261).

Sabemos que el ejercicio físico regular junto con las otras medidas de un programa de Rehabilitación Cardíaca mejoran los síntomas y la clase funcional de los pacientes con enfermedad coronaria obstructiva no revascularizable, y de los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica estable. El mecanismo por el cual se produce esta mejoría se debe a varios efectos cardiovasculares. Estos efectos son la mejoría del gasto cardíaco y del llenado ventricular (206-207), la reducción de la frecuencia cardíaca de

discusión

reposo y la frecuencia cardiaca de esfuerzo. A nivel vascular se favorece la circulación coronaria colateral (208,209), se facilita la disminución de las resistencias vasculares periféricas (224), y se produce una mejoría de la función endotelial (210). Los efectos en el metabolismo celular se obtienen por una disminución del metabolismo anaeróbico y por un descenso en la producción del ácido láctico (218). Además el ejercicio físico favorece la liberación de endorfinas, lo cual contribuye a una mayor sensación de bienestar (217).

Las evidencias disponibles en relación con el síndrome X son, sin embargo, muy escasas. Nuestro estudio demuestra no sólo que los efectos de la Rehabilitación Cardíaca sobre los pacientes con cardiopatía isquémica se reproducen también en pacientes con síndrome X, sino también que estos efectos son mayores en este grupo. Según nuestros resultados, por tanto, si la Rehabilitación Cardíaca es aconsejada en pacientes con cardiopatía isquémica, también lo debería de ser en pacientes con síndrome X.

Hay cuatro estudios hasta la fecha donde se ha observado el efecto de la actividad física en el síndrome X. Todos estos estudios se han realizado en mujeres con el diagnóstico de síndrome X en periodo menopáusico. En el 2000, Eriksson (246) randomizó a 26 mujeres en tres grupos. Al primero grupo se les realizó una terapia física de cuidado corporal durante ocho semanas y una terapia de entrenamiento físico en cicloergómetro durante 8 semanas más. Un segundo grupo se sometió directamente a entrenamiento físico durante 8 semanas y un tercer grupo de control sin ningún tipo de intervención. Sus observaciones fueron que sólo las mujeres que realizaban entrenamiento físico presentaban una mejor tolerancia al esfuerzo junto con una disminución de los episodios de angina. En este mismo año Asbury (247) incluyó a 53 mujeres en un estudio sometiendo a la mitad de ellas a un programa de técnicas de

discusión

relajación durante 8 semanas. Las conclusiones fueron que en el grupo de intervención había una disminución en el número de episodios de angina y si los tenían eran de una menor severidad, respecto al grupo control. Tinny-Lene (248) estudió en el 2002 el efecto del entrenamiento físico y las técnicas de relajación en un grupo de 24 mujeres con síndrome X. En este estudio se observó que las que recibieron el entrenamiento físico supervisado y la terapia de relajación, tenían una mayor tolerancia al esfuerzo y una mejor calidad de vida. En cambio las que sólo recibieron las terapias de relajación, sólo mejoraban la calidad de vida. Sólo hay un estudio reciente, en el 2008, de Asbury (249), el cual sometió a un grupo de 64 mujeres a un protocolo completo de Rehabilitación Cardíaca como conjunto de medidas médicas, sociales, educativas y profesionales. Observó una mejoría de los síntomas y de la calidad de vida junto con un mejor control de factores de riesgo cardiovascular.

Nuestro estudio ha incluido a 41 pacientes con síndrome X que acudieron de manera consecutiva a nuestra consulta. A todos ellos se les realizó un programa de Rehabilitación Cardíaca como un proceso que incluía entrenamiento físico supervisado, terapia psicológica, terapia situacional, y un programa de cambios en el estilo de vida. Recogimos las variables epidemiológicas, las variables clínicas y las variables ergométricas de la prueba de esfuerzo y las comparamos con un grupo de pacientes con enfermedad coronaria no revascularizable a los que también se les incluyó en el mismo programa de Rehabilitación Cardíaca y durante el mismo periodo de tiempo. Nuestros resultados demuestran una mejoría clínica y de los parámetros de isquemia tras el programa de Rehabilitación Cardíaca en los pacientes con síndrome X. Esa mejoría es mayor que la de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Autor	Año	Nº incluido	Protocolo	Efectos
Eriksson(246)	2000	26	8 CC+EF 9 EF 9 Control	+Tolerancia ejercicio +Calidad de vida
Tinny Lene (248)	2002	24	8 CC+EF 8 EF 8 Control	+Tolerancia ejercicio +Calidad de vida +Mejor test psicológicos
Asbury (249)	2008	64	32 RC 32Control	+Tolerancia ejercicio +Calidad de vida -Severidad síntomas +Control FRCV -Morbilidad psicológica
Asbury (247)	2009	53	27 AT 26 Control	-Síntomas y -severos

Tabla 26. Estudios de actividad física en mujeres menopáusicas con síndrome X (EF= Entrenamiento físico, CC= Cuidado corporal, RC= Rehabilitación cardiaca, FRCV = Factores de riesgo cardiovascular, AT= Autogenic training)

Nuestro estudio incluyó un total de 41 pacientes con síndrome X con una edad media de 63 ± 7 años, un rango de edad comprendido entre 48 y 80 años. Fueron cifras similares a las recogidas en los estudios previos. En nuestra muestra había 31 mujeres y 10 varones (relación de 3:1). La mayoría de los estudios hasta ahora sobre síndrome X incluyen mujeres únicamente en la muestra, y en muchos de ellos sólo en periodo perimenopáusico. En nuestra serie el 85% de las mujeres eran menopáusicas.

Las diferencias en las características epidemiológicas entre el grupo A (síndrome X) y el grupo B (cardiopatía isquémica) fueron esperables según la epidemiología habitual en ambas patologías. En el grupo A, predominaba el sexo femenino y había una menor incidencia de tabaquismo, de hipertensión arterial y de diabetes mellitus, que en el grupo B.

discusión

El grupo de fármacos antianginosos más empleados en ambos grupos fueron los β bloqueantes, las estatinas y los nitratos, aunque el orden de preferencia de ambos grupos fue diferente. Los fármacos más usados en el síndrome X fueron los β bloqueantes, en cambio en la cardiopatía isquémica los más usados fueron los nitratos. Los antidepresivos como parte del tratamiento antianginoso fueron prescritos al 24% del grupo de síndrome X.

Las características basales clínicas y ergométricas fueron similares entre ambos grupos. Cabe destacar que había isquemia inducible en la ergometría basal en la mitad de los pacientes del grupo B, frente al 85% en el grupo A. Las ergometrías en ambos grupos se realizaron con el tratamiento antianginoso habitual del paciente. Esta diferencia en la isquemia inducible podría ser explicada porque en el grupo A hay otras causas además de la isquemia que determinan alteraciones en el electrocardiograma de esfuerzo, o porque los fármacos habitualmente empleados en el control de los síntomas antianginosos, no logran un buen control ni de los síntomas ni de la isquemia inducible, debido a las diferentes causas que pueden ocasionar la angina en el síndrome X. En cambio en la cardiopatía isquémica parece que estos fármacos consiguen controlar mejor la isquemia inducible, algo por otra parte bastante lógico si su mecanismo de acción es el antianginoso.

El análisis de las variables ergométricas determinó que la capacidad funcional basal en el grupo de cardiopatía isquémica ($7,2 \pm 0,43$ Mets) era más baja que el grupo de síndrome X ($7,4 \pm 0,37$ Mets). Es decir, en el grupo de cardiopatía isquémica partimos de una peor clase funcional. Al partir de una mejor capacidad funcional en el síndrome X parecía más difícil conseguir una mayor mejoría tras la Rehabilitación Cardíaca que en el grupo de cardiopatía isquémica, como finalmente ocurrió.

Un aspecto novedoso y destacable de nuestro estudio es que hemos medido marcadores inflamatorios, marcadores de disfunción endotelial, marcadores neurohormonales y de hormonas sexuales, en un grupo de pacientes del grupo de síndrome X, y lo hemos comparado con un grupo control. En relación con nuestros resultados varios aspectos deben ser comentados. La determinación de los marcadores inflamatorios como la proteína C reactiva, el péptido natriurético y la homocisteína fueron normales. El valor medio de la homocisteína de nuestra muestra fue de $9,6 \pm 0,7 \mu\text{mol/L}$, lo que estaba dentro del rango normal, que está por debajo de $15 \mu\text{mol/L}$. Algún estudio previo como el de Timurkaynak en el 2008 (262), observó que la cuantificación de la homocisteína en el síndrome X era más elevada que en individuos sanos, lo que traduciría un estado inflamatorio activo secundario a la disfunción endotelial y a la isquemia microvascular. En este estudio los niveles de homocisteína estaban ligeramente por encima del límite alto de la normalidad $16.5 \pm 4.9 \mu\text{mol/L}$. Por ello, no creemos que la homocisteína pueda ser un marcador de inflamación útil en el síndrome X.

La determinación de NT-pro-BNP también se encontraba en el rango normal, considerado por debajo de 450 pg/ml , con un valor medio en nuestra muestra de $52,5 \pm 8,8 \text{ pg/ml}$. Un estudio de Dudek en 2001(263), mostró que los niveles de NT-pro-BNP estaban más elevados en los pacientes con síndrome X con cifras en torno a $232 \pm 96 \text{ pg/ml}$. Los pacientes de este estudio presentaban además bloqueo completo de rama izquierda con función sistólica preservada. En nuestro estudio los niveles son bastante más bajos; quizá esto se explique porque el tipo de pacientes incluido en el estudio de Dudek era diferente al presentar algún grado de alteración de función diastólica medido por ecocardiografía, lo que podía explicar unos niveles más elevados de NT-pro-BNP.

discusión

La media de la PCR en nuestro estudio estaba en el rango normal con $4,2\pm 0,6$ mg/l. En varios estudios (264, 265, 279) los pacientes con síndrome X presentaron unos niveles de PCR en un rango normal. En otros estudios, sin embargo, los niveles de PCR estaban elevados (280). Estas discrepancias pueden ser debidas a la gran variedad de pacientes que se engloban dentro de este síndrome.

En cuanto a las catecolaminas urinarias, la determinación en orina de la adrenalina y la noradrenalina fueron normales. Respecto a la dopamina encontramos un déficit de excreción en 16 pacientes. La dopamina es una hormona y neurotransmisor, es una catecolamina natural con efecto sobre los receptores dopaminérgicos cerebrales D1-D2-D3-D4-D5. Se produce en la sustancia negra y sus funciones a este nivel son diversas. Es un regulador del comportamiento, de la cognición, de la actividad motora, de la motivación, de la recompensa, de la producción de leche, del sueño, del humor, de la atención y del aprendizaje. La dopamina es conocida como la hormona de placer del cerebro y se libera ante estímulos gratificantes como la alimentación o el ejercicio. Como se ha descrito con anterioridad, a los pacientes con síndrome X se les atribuía determinados desórdenes psiquiátricos y psicológicos que podrían estar relacionados con el déficit de excreción de dopamina.

Siempre se ha considerado el síndrome X como una entidad relacionada con el periodo peri-menopáusico en las mujeres, y por ello se consideró como base de su tratamiento la terapia sustitutiva con estrógenos. Al comparar la determinación del 17β dehidroestradiol en el grupo de síndrome X respecto a un grupo control sano no encontramos diferencias. Incluso el número de mujeres con déficit de estrógenos fue similar al grupo control. Esto sugiere que el déficit de estrógenos no es un mecanismo que explique el desarrollo del síndrome X en las mujeres. Sin embargo, algunos estudios observaron un desarrollo de los síntomas en el síndrome X en el periodo

menopáusico (117). También es conocido el efecto de los estrógenos en la respuesta vasomotora de las arterias coronarias, estimulando la producción de prostaciclina, atenuando la vasoconstricción desencadenada por la acetilcolina (108-110). Podemos pensar que aunque el déficit de estrógenos no es causa primaria de síndrome X, sí que puede contribuir al mayor desarrollo de sus síntomas.

En la determinación de la testosterona tampoco hubo diferencias estadísticamente significativas con el grupo control. Encontramos un déficit de testosterona en el 60% de pacientes con síndrome X y unos niveles de testosterona ligeramente inferiores al grupo control. Con estos resultados parece claro que el déficit de hormonas sexuales no es la causa que origina el síndrome X, aunque podría contribuir junto con otros mecanismos a su desarrollo.

En la determinación de los marcadores de disfunción endotelial, la endotelina 1 fue detectada en el 70 % del grupo de los pacientes con síndrome X. En cambio, en todos los pacientes del grupo control la endotelina 1 fue indetectable. La endotelina 1 es un péptido sintetizado en las células endoteliales y en las células lisas vasculares. Se sintetiza ante determinados estímulos para regular el tono vascular, y provoca una potente vasoconstricción. Cuando hay una alteración en la función del endotelio vascular se produce un desbalance entre las sustancias vasodilatadoras y las vasoconstrictoras. La demostración de la endotelina 1 por encima de los valores normales sugiere una alteración del endotelio vascular. Dado que este péptido posee un potente efecto vasoconstrictor podría explicar el mecanismo para el desarrollo de los síntomas del síndrome X. Los estudios que hay hasta la fecha sobre la determinación basal de la endotelina 1 en el síndrome X ofrecen resultados dispares. Varios estudios (54, 58, 266), demostraron niveles más altos de endotelina 1 en los pacientes con síndrome X, respecto a controles sanos. En otros estudios (55, 56, 59) no se observó un

incremento de los niveles de endotelina 1 en los pacientes con síndrome X. Esto puede ser debido a que estos estudios se han realizado con un número bajo de pacientes y con técnicas con las que es difícil distinguir la endotelina 1 de la endotelina 2, la endotelina 3 y de la Big endotelina.

Respecto al análisis del VCAM, el valor medio en el grupo de síndrome X fue más elevado que en los controles sanos. El VCAM es una molécula de adhesión del grupo de las inmunoglobulinas, es un marcador de inflamación vascular que muestra el grado de activación endotelial (241-242). El músculo liso activado expresa VCAM en su superficie que provoca un proceso inflamatorio local (245). Esto es así porque el VCAM es un receptor de membrana que intervienen en la interacción y la adhesión de otras células. Se ha demostrado un aumento de expresión de VCAM en pacientes con enfermedad coronaria (270), en la miocarditis y en la arteriopatía periférica (271). La magnitud de su expresión es proporcional a la extensión de la enfermedad (272). Se ha comprobado que los valores de VCAM son más altos en los diabéticos tipo 2 y en los pacientes con síndrome X (27) que en la población sana. Con la curva ROC hemos podido determinar el valor a partir del cual se podría considerar qué cantidad de VCAM está por encima del valor de la población sana, y por ello a partir del cual se considera patológico. Este valor estimado es 5,54 mg/ml. El 91% de los pacientes con síndrome X tenían el VCAM elevado y ningún sujeto sano superó esos valores. Esto nos demuestra que los pacientes con angina y arterias coronarias normales tienen cierto estado inflamatorio. También observamos que los pacientes en los que se fue detectable la endotelina 1 tenía valores de VCAM mayores que en los no fue detectable la endotelina 1. Esto podría explicar que los pacientes que presentan endotelina 1 detectable, y por tanto, disfunción endotelial presentan además niveles más elevados de VCAM, y por ello un mayor estado inflamatorio.

En el análisis de las variables clínicas tras la Rehabilitación Cardíaca en nuestro grupo de síndrome X, se observó una mejoría estadísticamente significativa de 1,05 en la clase funcional según la Canadian Cardiovascular Society. El número de episodios de ángor al mes descendió en 8,49 episodios tras la Rehabilitación Cardíaca. La mejoría de estos parámetros se vió en todos los pacientes independientemente de los factores epidemiológicos o analíticos. Parece que un programa de Rehabilitación Cardíaca mejora los síntomas desencadenados por este síndrome, al disminuir el número de episodios y mejorar la calidad de vida de estos pacientes debido a una mejoría de la clase funcional y de la capacidad física. Algunos estudios (246, 248) ya habían observado una mejoría de los parámetros clínicos tras un programa de entrenamiento físico. Otro estudio (247), mostró una mejoría de los síntomas tras un entrenamiento de relajación. Sólo un estudio (249), mostró esta mejoría en la calidad de vida y síntomas, además de un mayor control de los factores de riesgo tras realizar un programa completo de Rehabilitación Cardíaca. La mejoría de los parámetros clínicos en el síndrome X en un programa de Rehabilitación Cardíaca no sólo es debido al entrenamiento físico, sino también a los otros factores del programa como es el aspecto psicológico y personal que aporta todo el protocolo. Nuestros resultados demuestran que un programa de Rehabilitación Cardíaca mejora subjetivamente los síntomas de los pacientes con síndrome X independientemente del sexo, o de cualquier mecanismo etiológico que lo hubiera ocasionado.

La mejoría clínica se vió reflejada en dos parámetros de la ergometría. Así hubo un retraso no sólo estadísticamente significativo, sino sobre todo clínicamente significativo en el tiempo de inicio del descenso del segmento ST (1 minuto y 48 segundos), y en el tiempo de inicio del ángor (2 minutos y 9 segundos).

discusión

Es importante hacer énfasis en que la mejoría de los parámetros clínicos y ergométricos en los pacientes con síndrome X fue similar a la demostrada en los pacientes con cardiopatía isquémica no revascularizable y clínica de ángor. Así, en estos pacientes también se demostró una mejoría en la clase funcional, y en el número de episodios de ángor al mes, y en la ergometría se retrasó el inicio del descenso del segmento ST y del ángor.

La mejoría en los parámetros clínicos de un programa de Rehabilitación Cardíaca fue significativa en el grupo con cardiopatía isquémica no revascularizable y clínica de ángor. Hubo mejoría en la clase funcional de la CCS en 0,64 y en el número de episodios de ángor al mes, que descendió en 5,48 episodios. Hay por ello una mejoría subjetiva en cardiopatía isquémica.

La mejoría de los parámetros objetivos es similar en ambos grupos. Podemos especular que por el mismo mecanismo que un programa de Rehabilitación Cardíaca mejora a los pacientes con enfermedad coronaria no revascularizada, mejora la isquemia en el síndrome X. La mejoría de los parámetros subjetivos en el síndrome X es más significativa que en la cardiopatía isquémica. Esto sugiere que en los pacientes con síndrome X el componente subjetivo es mayor que en la cardiopatía isquémica. El programa de Rehabilitación Cardíaca no sólo incide en el aspecto físico sino en el personal, el psicológico y el laboral.

1. Un programa de Rehabilitación Cardíaca produce beneficios en los pacientes con síndrome X. Hay una mejoría significativa de los síntomas, de la isquemia y de la capacidad funcional.
2. No hay una causa única que desencadene el síndrome X. Parece que hay una relación con la disfunción endotelial, aunque no se ha podido demostrar en todos los pacientes.
3. La mejoría inducida por un programa de Rehabilitación Cardíaca se observa en todos los pacientes y es independiente de las variables epidemiológicas y analíticas de estos pacientes.
4. La Rehabilitación Cardíaca mejora los parámetros en relación con la isquemia objetiva y subjetiva en todos los pacientes con síndrome X y enfermedad coronaria no revascularizable. Los parámetros de isquemia subjetiva mejoran más en el síndrome X, por lo que la Rehabilitación Cardíaca se asocia a una mejor percepción de bienestar en estos pacientes.

bibliografía

1. Osler, W. Lectures on angina pectoris an allied state. New York. D. Appleton and company. 1897 pag. 1-20.
2. La Croix AZ, Haynes SG, Savage DD, Havlik RJ. Rose questionnaire angina among United States black, white, and mexican-american women and men. Am J Epidemiol 1989; 129: 669-686.
3. Kennedy JW, Kaiser GC, Fischer LD et al. Clinical and angiographic predictors of operative mortality from the collaborative study in coronary artery surgery (CASS) Circulation 1981; 63: 793-802.
4. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA, Sparrow JL, Cunningham D. Chest pain in women: Clinical investigative and prognostic features. BMJ 1994; 308: 883-886.
5. De Sanctis RW. Clinical manifestations of coronary artery disease: Chest pain in women. In: Wenger NH, Speroff L, Packard B, eds. Cardiovascular health and disease in women. Greenwich. Le Jacq communications 1993; 67-72.
6. Kemp, HG, Vokonas PS, Cohn PF, Gorlin R. The angina syndrome associated with normal coronary angiograms. Am J Med 1973; 54: 735-742.
7. Arbogast R, Bourassa MG. Myocardial function during atrial passing in patients with angina pectoris and normal coronary arteriogram: Comparison with

- patients having significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1973; 32: 257-263.
8. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T. Mechanism of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 499-506.
 9. Neutel JM, Barlow CW, Barlow JB, King J, Myburgh DP. Evaluation of the post-exercise time-course behaviour of ST-segment and T-wave changes in the elimination of the false-positive stress ECG. *S Afr Med J*. 1990; 78: 637-641.
 10. Opherk B, Zebe H, Weihe E et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriogram. *Circulation* 1981; 63: 817-825.
 11. Pupita G, Kaski JC, Galassi AR, Gavrielides S, Crea F, Maseri A. Similar time course of ST segment depression during and after exercise in patients with coronary artery disease and syndrome X. *Am Heart J* 1990; 120: 348-354.
 12. Gavrielides S, Kaski JC, Tousoulis D, Galassi AR, Burton P, Hackett DR. Recovery-Phase patterns of ST segment depression in the heart rate domain. Cannot distinguish between angina patients with and without coronary artery disease (Abstract). *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 193A.

13. Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC ed. Chest pain with normal coronary angiograms. Dordrecht: Kluwer Academy Publisher; 1999.
14. Kaski JC, Valenzuela García LF. Therapeutic options for the management of patients with cardiac syndrome X. *European Heart Journal* 2001; 22: 283-293.
15. Panza JA, Laurienzo JM, Curiel RV et al. Investigation of mechanism of chest pain in patient with angiographically normal coronary arteries using transesophageal dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 293-301.
16. Sullivan AK, Holdright DR, Wright CA et al. Chest pain in woman: Clinical, investigative, and prognostic features. *BMJ* 1994; 308: 883-886.
17. Mukerji B, Mukerji V, Alpert MA, Selukar R. The prevalence of rheumatologic disorders in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Angiology* 1995; 46: 425-430.
18. Atienza Fernández F, Brown S, Velasco J, Ridocci F, Kaski JC. Assessment of quality of life in patients with chest pain and normal coronary arteriogram using specific questionnaire. *Clin Cardiol* 1999; 22: 283-290.

19. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJ et al. Mechanisms of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusion dynamics and heart rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16: 1571-1577.
20. Kemp HG, Kronmal RA, Vliestra RE, Frye RL. Seven-year survival of patients with angina pectoris with normal or near normal coronary arteriograms: A CASS registry study. *J Am Coll Cardiol.* 1986; 7: 479-483.
21. Kaski JC. Cardiac syndrome X and microvascular angina. In: Kaski JC, ed. Chest pain with normal coronary angiograms: pathogenesis, diagnosis and management. London, UK: Kluwer Academic Publishers 1999: 1–12.
22. Potts SG, Bass C. Chest pain with normal coronary arteries: psychological aspects. In: Kaski JC ED. Chest pain with normal coronary arteries: Pathogenesis, Diagnosis and Management. Boston, Mass: Kluwer Academic Publishers 1999: 13-32.
23. 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: 1463-1470.
24. Panza JA. Myocardial ischemia and the pains of the heart. *N Engl J Med* 2002; 346: 1934-1935.

bibliografía

25. Camici P, Crea P. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007; 356: 830-840.
26. Botker HE, Ingerslev J. Plasma concentrations of von Willebrand factor in patients with angina pectoris secondary to coronary atherosclerosis or cardiac syndrome X. *Thromb Res* 2000; 97: 519-523.
27. Tousoulis D, Davies GJ, Asimakopoulus G et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (syndrome X). *Clinical Cardiol* 2001; 24: 301-304.
28. Gimbrone MA. Vascular endothelium: an integrator of pathophysiologic stimuli in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 1995; 75: 678-708.
29. Jerzak P. The role of adhesion molecules in the immunopathogenesis of atherosclerosis. *Pol Tyg Leg* 1994; 49: 357-359.
30. Bevilacqua MP. Endothelial leukocyte adhesion molecules. *Ann Rev Immunol* 1993; 11: 767-804.
31. Swan JW, Walton C, Godsland IF et al. Insulin Resistance Syndrome as a feature of cardiological syndrome X in non-obese men. *Br Heart J* 1994; 71: 41-44.

32. Kolasinska-Kloch W, Lesniak W, Kiec-Wilk B et al. Biochemical parameters of endothelial dysfunction in cardiological syndrome X. *Scand J Clin Lab Invest* 2002; 62: 7-13.
33. Kosen SD, Uren, NG, Kaski JC et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and sensitivity in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
34. Egashira K, Katsuda Y, Mohri M et al. Effects of L-arginine supplementation on endothelium-dependent coronary vasodilation in patients with angina pectoris and normal coronary arteriograms. *Circulation* 1996; 94: 130-134.
35. Motz W, Vogt M, Rabenau O, Scheler S, Lukhoff A, Strauer BE. Evidence of endothelial dysfunction in coronary resistance vessels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1991; 68: 996-1003.
36. Bellamy MF, Goodfellow J, Tweeddel AC, Dunstan FDJ, Lewis MJ, Henderson AH. Syndrome X and endothelial function. *Cardiovascular Res* 1998; 40: 410-417.
37. Le Cras TD, Xue C, Rengasamy A, Johns RA. Chronic hypoxia up regulates endothelial an inducible NO synthasa gene and protein expression in rat lung. *Am J Physiol* 1996; 270: L164-170.

38. López Farré A, Sánchez de Miguel L, Caramelo C et al. Role of nitric oxide in the autocrine control of growth and apoptosis of endothelial cells. *Am J Physiol* 1997; 272: H760-768.
39. Pritchard K, Seyedi N, Wang J, Hintze TH. Chronic exercise in dogs increases coronary vascular nitric oxide production and endothelial cell nitric oxide synthase gene expression. *Circ Res* 1994; 74: 349-353.
40. Bottcher M, Botker HE, Sonne H, Nielsen TT, Czernin J. Endothelium-dependent and -independent perfusion reserve and the effect of L-arginine on myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation*. 1999; 99: 1795-801.
41. Kaski JC. Overview of gender aspects of cardiac syndrome X. *Cardiovascular Res*.2002; 53: 620-626.
42. Cosin-Sales J, Pizzi C, Brown S et al. C-Reactive Protein clinical presentation and ischemic activity in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1468-1474.
43. Macías C, Villaescusa R, Del Valle L et al. Moléculas de adhesión endoteliales en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 137-144.
44. Masaki T. The discovery of endothelin. *Cardiovasc Res* 1998; 39: 530-533.

bibliografía

45. Levin ER. Mechanisms of disease: endothelin. *N Engl J Med* 1995; 333: 353-363.
46. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988; 332: 411-415.
47. Rubanyi GM, Freay AD, Kauser K, Johns A, Harder DR. Mechanoreception by the endothelium: mediators and mechanisms of pressure- and flow-induced vascular responses *Blood Vessels*. 1990; 27: 246-257.
48. Luscher TF, Richard V, Tschundi M, Yang ZH, Boulanger C. Endothelial control of vascular tone in large and small coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 519-527.
49. Xia QT, Cheng DY, Su QL, Cheng XJ, Yang L. Effect of simvastatin on endothelin-1 expression in endothelial cell cultured hypoxically. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban* 2008; 39: 72-75.
50. Lerman A, Edwards BF, Hallet JW et al. Circulating and tissue endothelin immunoreactivity in advanced atherosclerosis. *N Engl J Med* 1991; 325: 997-1001.
51. Ray SG, McMurray J, Dargie HJ. Circulating endothelin-1 in acute ischemic syndrome. *Br Heart J* 1992; 67: 383-386.

52. Hoffman E, Assennato AP, Donatelli M et al. Plasma endothelin-1 levels in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Am Heart J* 1998; 135: 684-688.
53. Kaski JC, Elliot PM, Salomone O et al. Concentration of circulation plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995; 74: 620-624.
54. Piatti P, Fragasso G, Monti LD. Endothelial and metabolic characteristics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: comparison with subjects with insuline resistance syndrome and normal controls. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 1452-1460.
55. Giovambattista D, Achille G, Marco G et al. Endothelial activation in patient with cardiac syndrome X. *Circulation* 2000; 102: 2359-2364.
56. Newby DE, Flint LL, Fox KA, Boon NA, Webb DJ. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1585-1590.
57. Cox ID, Botker HE, Bagger JP et al. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 34: 455-460.

58. Cox ID, Salomone O, Brown SJ, Hann C, Kaski JC. Serum endothelin levels and pain perception in patients with cardiac syndrome X and in healthy controls. *Am J Cardiol* 1997; 80: 637-640.
59. Michelakakis NA, Petropoulou EN, Lázáros EA et al. Comparison of endothelin-1 levels at rest and during exercise between patients with cardiac syndrome-X and healthy people. *Acta Cardiol.* 1998; 53: 3-6.
60. Lanza GA, Luscher TF, Pasceri V et al. Effects of atrial pacing on arterial and coronary sinus endothelin-1 levels in syndrome X. *Am J Cardiol.* 1999; 84: 1187-1191.
61. Dudek R, Rzeszutko, L, Petkow D. Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 25-30.
62. Piatti P, Fragasso G, Monti LD. Acute intravenous L-arginine infusion decreases endothelin-1 levels and improves endothelial function in patients with angina pectoris and normal coronary arteriogram: correlation with asymmetric dimethyl-arginine levels. *Circulation.* 2003; 107: 429-436.
63. Li JJ, Wang Y, Nie SP, Li YS, Huang Y, Hui RT. Xuezhikang, an extract of cholestin, decreases plasma inflammatory markers and endothelin-1, improve

- exercise-induced ischemia and subjective feelings in patients with cardiac syndrome X. *Int J Cardiol* 2007; 122: 82-84.
64. Kaski JC, Cox ID, Crook JR et al. Differential plasma endothelin levels in subgroups of patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *Am Heart J* 1998; 136: 412-417.
65. Sonnenblick EH, Fein S, Capasso JM, Factor SM. Microvascular spasm as a cause of cardiomyopathies and the calcium channel blocking agent verapamil as a potential primary therapy. *Am J Cardiol* 1985; 55: 179-184.
66. Epstein SE, Cannon RO III. Site of increased resistance to coronary flow in patients with angina pectoris and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 459-461.
67. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJGM et al. Mechanism of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusions dynamics and rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16: 1571-1577.
68. Inobe Y, Kugiyama K, Morita E et al. Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: Assessment with coronary hemodynamic measurements and thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 890-896.

69. Crea F, Pupita G, Galassi AR et al. Role of adenosine in the pathogenesis of angina pain. *Circulation* 1990; 81: 164-172.
70. Rosano GM, Kaski JC, Arie S et al. Failure to demonstrate myocardial ischemia in patients with angina and normal coronary arteries. Evaluation by continuous coronary sinus Ph monitoring and lactate metabolism. *Eur Heart J* 1996; 17: 1175-1180.
71. Crake T, Canepa-Anson R, Shapiro L, Poole-Wilson PA. Continuous reading of coronary sinus oxygen saturation during atrial pacing in patients with coronary artery disease or syndrome X. *Br Heart J* 1988; 59: 31-38.
72. Hutchinson SJ, Poole-Wilson PA, Henderson AH. Angina with normal coronary arteries: a review. *Q J Med* 1989; 72: 677-688.
73. Buffon A, Rigattieri S, Santini SA et al. Myocardial ischemia-reperfusion damage after pacing-induced tachycardia in patients with cardiac syndrome X. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000; 279: H2627-2633.
74. Boudoulas H, Cobb T, Leighton R, Wilt SM. Myocardial lactate production in patients with angina like chest pain and angiographically normal coronary arteries and left ventricle. *Am J Cardiol* 1974; 17: 1179-1180.
75. Cannon ROIII, Epstein SE. Microvascular angina as a cause of chest pain with angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1988; 61: 1338-1343.

bibliografía

76. Panting JR, Gatehouse, PD, Yang, F. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 2002; 346: 1948-1953.
77. Fragasso G, Rosetta E, Dosio F et al. High prevalence of thallium-201 reverse distribution phenomenon in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1996; 17: 1482-1487.
78. Cannon RO, Camici PG, Epstein SE. Pathophysiological dilemma of syndrome X. *Circulation* 1992; 95: 883-892.
79. Anselmi M, Golia G, Marino P et al. Comparison of left ventricular function and volumes during transesophageal atrial pacing combined with two dimensional echocardiography in patients with syndrome X. *Am J Cardiol*. 1997; 80: 1261-1265.
80. Legrand V, Hodgson JM, Bates ER et al. Abnormal coronary flow reserve and abnormal radionuclide exercise test results in patients with normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1985; 6: 1245-1253.
81. Tweddel AC, Martin W, Hutton I. Thallium scans in syndrome X. *Br Heart J* 1992; 68: 48-50.

82. Meeder JG, Blanksma PK, Crijns HJGM et al. Mechanism of angina pectoris in syndrome X assessed by myocardial perfusions dynamics and rate variability. *Eur Heart J* 1995; 16: 1571-1577.
83. Rosen SD, Uren NG, Kaski JC et al. Coronary vasodilator reserve, pain perception and sensitivity in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 50-60.
84. Galassi AR, Crea F, Araujo LI et al. Comparison of regional myocardial flow in syndrome X and one-vessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993; 72: 134-139.
85. Camici PG, Gistri R, Lorenzoni R et al. Coronary reserve and exercise ECG in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Circulation* 1992; 86: 179-186.
86. Geltman EM, Henes G, Seneneff MJ, Sobel BE, Bergamann SR. Increase myocardial perfusion at rest and diminished perfusion reserve in patients with angina and angiographically normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 586-595.
87. Lanza GA, Buffon A, Sestito A et al. Relation Between Stress-Induced Myocardial Perfusion Defects on Cardiovascular Magnetic Resonance and Coronary Microvascular Dysfunction in Patients with Cardiac Syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 466-475.

88. Vermeltfoort AC, Bondarenko O, Rajmaker P et al. Is subendocardial ischemia present in patients with chest pain and normal coronary angiograms? A cardiovascular RM study. *Eur Heart J* 2007; 28: 1554-1558.
89. Buchthal SD, Den Hollander JA, Merz CN et al. Abnormal myocardialphosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in woman with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 2000; 342: 829-835.
90. Kaski JC, Rosano GM, Collins P et al. Cardiac syndrome X.: clinical characteristics and left ventricular function. Long term follow up study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 807-814.
91. 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: 1463-1470.
92. Rosano GMC, Lindsay DC, Kaski JC, Sarrel PM, Poole-Wilson PA. Syndrome X in women: the importance of ovarian hormones. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19: 255A.
93. Botker HE, Sonne HS, Sorensen KE. Frequency of systemic microvascular dysfunction in syndrome X and in variant angina. *Am J Cardiol* 1996; 78: 182-186.

94. Buus NH, Bottcher M, Botker HE, Sorensen KE, Nielsen TT, Mulvany MJ. Reduced vasodilator capacity in syndrome X related to structure and function of resistance arteries. *Am J Cardiol* 1999; 83: 149-154.
95. Camici PG, Marraccini P, Lorenzoni R et al. Coronary hemodynamic and myocardial metabolism in patients with syndrome X: response to pacing stress. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 1461-1470.
96. Botker HE, Sonne HS, Bagger JP, Nielsen TT. Impact of impaired coronary flow reserve and insuline resistance on myocardial energy metabolism in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1615-1622.
97. Cannon RO, Curiel RV, Prasad A, Quyyumi AA, Panza JA. Comparison of coronary endothelial dynamics with electrocardiographic and left ventricular contractile responses to stress in the absence of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998; 82: 710-714.
98. Zouridakis EG, Cox ID, Garcia Moll X, Brown S, Nihoyannopoulos P, Kaski JC. Negative stress echocardiography response in normotensive and hypertensive patient with angina pectoris, positive exercise stress testing, normal coronary arteriogram. *Heart* 2000; 83: 141-146.
99. Bottcher M, Botker HE, Sonne H, Nielsen TT, Zcernin J. Endothelium dependent and independent perfusion reserve and the effect of L- Arginine on

- myocardial perfusion in patients with syndrome X. *Circulation* 1999; 99: 1795-1801.
100. Rosano GMC, Peters NS, Kaski JC et al. Abnormal uptake and washout of Thallium-201 in patients with Syndrome X and Normal-Appearing Scans. *Am J Cardiol* 1995; 74: 400-402.
101. Meller J, Goldsmith SJ, Rudin A, Pichard AD, Teichholz LE, Hermman MV. Spectrum of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol*. 1979; 43: 717-723.
102. Berger BC, Abramowitz, R, Park CH et al. Abnormal thallium-201 scans in patients with chest pain and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol*. 1983; 52: 365-370.
103. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997; 96: 3390-3395.
104. Zeiher AM, Krause T, Schachinger V et al. Impaired endothelium-dependent vasodilatation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation* 1995; 91: 2345-2352.

105. Vázquez Rey E, Kaski JC. Síndrome X cardiovascular y disfunción endotelial. *Rev Esp Cardiol* 2003; 56: 181-193.
106. Cahuhan A, Mullins PA, Taylos G, Petch MC, Schofield PM. Both endothelium-dependent and endothelium-independent function is impaired in patient with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1997; 18: 60-68.
107. Opherk D, Horst Z, Eberhard W et al. Reduced coronary dilatory capacity and ultrastructural changes of the myocardium in patients with angina pectoris but normal coronary arteriograms. *Circulation* 1981; 63: 817-825.
108. Reis SE, Gloth ST, Blumenthal RS et al. Ethinylestradiol acutely attenuates abnormal coronary vasomotor responses to acetylcholine in postmenopausal women. *Circulation* 1994; 89: 52-60.
109. Collins P, Rosano GMC, Savrel PM. Estradiol-17 attenuates acetylcholine-induced coronary arterial constriction in women but not men with coronary heart disease. *Circulation* 1995; 92: 24-30.
110. Sax FL, Cannon RO, Hanson C, Epstein SE. Impaired forearm vasodilator reserve in patients with microvascular angina. *N Engl J Med* 1987; 317: 1366-1370.

111. Lekakis JP, Papamichael CM, Vemmos CN et al. Peripheral vascular endothelial dysfunction in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 541-546.
112. Cannon RO, Pede DB, Berkebile C et al. Airway hyperresponsiveness in patients with microvascular angina. *Circulation* 1990; 82: 2011-2017.
113. Weidmann B, Jansen WWC, Bock A et al. Technetium-99m-HMPAO brain SPECT in patients with syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 79: 959-961.
114. Lanzarini L, Previtali M, Fetiveau R, Poli A. Results of dobutamine stress echocardiography in patients with syndrome X. *Int J Card Imaging* 1994; 10: 145-148.
115. Egashira K, Inou T, Hirooka Y et al. Evidence of impaired endothelium-dependent coronary vasodilatation in patients with angina pectoris and normal coronaries angiograms. *N Engl J Med* 1993; 328: 1659-1664.
116. Botker HE, Moller N, Ovansen P, Mengel A, Schmitz O, Orskov H. Insuline resistance in microvascular angina (syndrome X). *Lancet* 1993; 342: 136-140.
117. Rosano GMC, Collins P, Kaski JC. Syndrome X in women is associated with oestrogen deficiency. *Eur Heart J* 1995; 16: 610-614.

118. Quillen JE, Rossen JD, Oskarsson HJ, Minor RL, López AG, Winnford MD. Acute effect of cigarette smoking on the coronary circulation: constriction of epicardial and resistance vessels. *J Am Col Cardiol* 1993; 22: 648-649.
119. Quyyumi AA, Mulcahy D, Andrews NP, Panza JA, Cannon RO. Coronary vascular nitric oxide activity in hypertension and hypercholesterolemia. Comparison of acetylcholine and substance P. *Circulation* 1997; 95: 104-110.
120. Iraculis E, Cequier A, Sabaté M, Pinto X, Gómez-Hospital JA, Mauri J. Mejoría de la función endotelial al reducir las concentraciones lipídicas en pacientes con hipercolesterolemia y arterias cononarias normales. *Rev Esp Cardiol* 2001; 54: 685-692.
121. Roque M, Heras M, Roig E et al. Short-term effect of transdermal oestrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 139-143.
122. Webb CM, Ghatel MA, McNeill JC, Collins P. 17-beta-estradiol decrease endothelin-1 levels in the coronary circulation of postmenopauseal women with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 102; 1617-1622.
123. Rosano GM, Ponikowwski P, Adamopoulos S et al. Abnormal autonomic control of the cardiovascular system in syndrome X. *Am J Cardiol* 1994; 73: 1174-1179.

124. Montorsi P, Fabbicchi F, Loaldi A et al. Coronary adrenergic hyperactivity in patients with syndrome X and abnormal electrocardiogram at rest. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1698-1703.
125. Cordero DL, Cagin NA, Natelson BH. Neurocardiology update: Role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovasc Res* 1995; 29: 319-328.
126. Gulli G, Cemin R, Pancera P et al. Evidence of parasympathetic impairment in some patients with cardiac syndrome X. *Cardiovasc Res*. 2001; 52: 208-216.
127. Lanza GA, Giordano A, Pristipino C et al. Abnormal cardiac adrenergic nerve function in patients with syndrome X detected [123I] metaiodo-bencilguanidine myocardial scintigraphy. *Circulation* 1997; 96: 821-826.
128. Shemesh J, Fisman EZ, Tenenbaum A et al. Coronary artery calcification in women with syndrome X: Usefulness of double-helical CT for detection. *Radiology* 1997; 205: 697-700.
129. Rosen SD, Paulesu E, Wise RJ et al. Central neural contribution to the perception of chest pain in cardiac syndrome X. *Heart* 2002; 87: 513-519.
130. Fedele F, Agati L, Pugliese M et al. Role of the central endogenous opiate system in patients with syndrome X. *Am Heart J* 1998; 136: 1003-1009.

131. Shapiro LM, Crake T, Poole-Wilson PA. Is altered cardiac sensation responsible for chest pain in patients with normal coronary arteries? Clinical observation during cardiac catheterisation. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1998; 296: 170-171.
132. Lanza G, Pasceri V, Colonna G et al. Cardiac autonomic function and sensibility to pain in postmenopausal women with angina and normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1997; 79: 1174-1179.
133. Pasceri V, Lanza GA, Buffon A et al. Role of abnormal pain sensibility and behavioural factors in determining chest pain in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 62-66.
134. Cannon RO 3rd. The sensitive heart: A syndrome of abnormal cardiac pain perception. *JAMA* 1995; 273: 883-887.
135. Ruggeri A, Taruschio G, Loricchio M. The correlation between the clinical characteristics and psychological status in syndrome X patients. *Cardiologia* 1996; 41: 551-557.
136. Cannon ROIII, Quiyyumi AA, Mincemoyer R et al. Imipramine in patients with chest pain despite normal coronary angiograms. *N Engl J Med* 1994; 330: 1411-1417.

137. Asbury EA, Creed F, Collins P. Distinct psychosocial differences between women with coronary heart disease and cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2004; 25: 1695-1701.
138. Klimes I, Mayou RA, Pearse MJ, Coles L, Fagg JR. Psychological treatment for atypical non-cardiac chest pain: a controlled evaluation. *Psychol Med* 1990; 20: 605-611.
139. Mayou RA, Bryant BM, Sanders D, Bass C, Klimes I, Forfar C. A controlled trial of cognitive behavioural therapy for non-cardiac chest pain. *Psychol Med* 1997; 27: 1021-1031.
140. Potts SG, Lewin R, Fox KAA, Johnstone EC, Cay EL. Group psychological treatment for chest pain with normal coronary arteries: a controlled trial. *QJM* 1999; 92: 81-86.
141. Van-Peski-Oosterbaan AS, Spinhoven P, Van Rood Y, Van der Does JW, Brusckke AV, Rooijmans HG. Cognitive behavioural therapy for non-cardiac chest pain: a randomized trial. *Am J Med* 1999; 106: 424-429.
142. Williams JK, Adams MR, Klopfenstein HS. Estrogen modulates responses of atherosclerotic coronary arteries. *Circulation* 1990; 81: 1680-1687.

143. Collins P, Rosano GMC, Jiang C, Lindsay D, Sarrel, PM, Poole-Wilson PA.
Hypothesis: Cardiovascular protection by oestrogen a calcium antagonist effect?
Lancet 1993; 341: 1264-1265.
144. Dean JD, Jones CJ, Hutchinson SJ, Peters JR, Henderson AH.
Hyperinsulinemia and microvascular angina (syndrome X). Lancet 1991; 337:
456-457.
145. Goodfellow J, Owens DR, Henderson AH. Cardiovascular syndrome X,
endothelial dysfunction and insuline resistance. Diabetes Res Clin Pract 1996;
31: 163-171.
146. Piatti PM, Fragasso G, Monti LD, Caumo A, Van Phan C, Valsecchi G.
Endothelial and metabolic characteristics of patients with angina and
angiographically normal coronaries: comparison with subjects with insulin
resistance syndrome and normal controls. J Am Coll Cardiol 1999; 34: 1452-
1460.
147. Wang JS, Jen CF, Kung D, Lin LJ, Hsiue TR, Chen HI. Different effects of
strenuous exercise and moderate exercise on platelet function in men.
Circulation 1994; 90: 2877-2885.
148. Andreotti F, Lanza GA, Sciahbasi A et al. Low-grade exercise enhances
platelet agregability in patients with obstructive coronary disease independently
of myocardial ischemia. Am J Cardiol 2001; 87: 16-20.

149. 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: 1524-1532.
150. Lanza GA, Andreotti F, Sestito A, Sciahbasi A, Crea F, Maseri A. Platelet aggregability in cardiac syndrome X. *Eur Heart J* 2001; 22: 1924-1930.
151. Camici PG, Marracini P, Gistri R, Salvadori PA, Sorace O, L'abbate. Adrenergically mediated coronary vasoconstriction in patients with syndrome X. *Cardiovasc Drugs Ther* 1994; 8: 221-226.
152. Botker HA, Sonne HS, Schmitz O, Nielsen TT. Effects of doxazosin on exercise-induced angina pectoris, ST-segment depression and insuline sensitivity in patients with Syndrome X. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1352-1356.
153. Galassi AR, Kaski JC, Pupita G, Vejar M, Crea F, Maseri A. Lack of evidence for alpha-adrenergic receptor mediated mechanism in the genesis of ischemia in syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 64: 264-269.
154. Kaski JC, Rosano G, Gavrielides S, Chen L. Effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on exercise-induced angina and ST segment depression in patients with microvascular angina. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 652-657.
155. Nalbantgil I, Onder R, Altinting A et al. Therapeutic benefits of cilazapril in patients with syndrome X. *Cardiology* 1998; 89: 130-136.

156. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of B adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-39.
157. Bugardini R, Borghi A, Pozzati A, Ottani, F, Morgagni GL, Puddu P. Paradox of nitrates in patients with angina pectoris and angiographically normal coronary arteries. *Am J Cardiol* 1993; 72: 343-347.
158. Buffon A, Conti E, Finocchiaro ML et al. Paradoxical effect of intracoronary nitrates on coronary blood flow in patients with syndrome X. *Eur Heart J* 1997; 18(Abstr suppl): 169.
159. Radice M, Giudini V, Albertini A, Mannarini A. Usefulness of changes in exercise tolerance induced by nitroglycerine in identifying patients with syndrome X. *Am Heart J* 1994; 127: 531-535.
160. Lanza GA, Manzoli A, Bia E, Crea F, Maseri A. Acute effects of nitrates on exercise testing in patients with syndrome X. *Circulation* 1994; 90: 2695-2700.
161. Cannon R, Watson RM, Rosing DR, Epstein SE. Efficacy of calcium channel blocker therapy for angina pectoris resulting from small vessel coronary artery disease and abnormal vasodilatador reserve. *Am J Cardiol* 1985; 56: 242-246.
162. Bugiardini R, Borghi A, Biagetti L, Puddu P. Comparison of verapamil versus propranolol therapy in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1989; 63: 286-290.

163. Montorsi P, Manfredi M, Loadi A et al. Comparison of coronary vasomotor responses to nifedipine in Syndrome X and in Prinzmetal's angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 1198-1202.
164. Montorsi P, Cozzi S, Loadi A et al. Acute coronary vasomotor effects of nifedipine and therapeutic correlates in Syndrome X. *Am J Cardiol* 1990; 66: 302-307.
165. Sütsch G, Oechslin E, Mayer I, Hess OM. Effect of diltiazem on coronary flow reserve in patients with microvascular angina. *Int J Cardiol* 1995; 52: 135-143.
166. Yamabe H, Namura H, Yano T, Fujita H, Kim S, Iwahashi M. Effect of nicorandil on abnormal coronary flow reserve assessed by exercise 201Tl scintigraphy in patients with angina pectoris and nearly normal coronary angiograms. *Cardiovasc Drugs Ther* 1995; 9: 755-761.
167. Chen JW, Lee WL, Hsu NW et al. Effect of short-term treatment of nicorandil on exercise-induced myocardial ischemia and abnormal cardiac autonomic activity in microvascular angina. *Am J Cardiol* 1997; 80: 32-38.
168. Nalbantgil S, Altintigbreve A, Yilmaz H, Nalbantgil I, Onder R. The effect of trimetazidine in the treatment of microvascular angina. *Int J Angiol* 1999; 8: 40-43.

169. Rogacka D, Guzick P, Wykretowicz A et al. Effects of trimetazidine on clinical symptoms and tolerance of exercise of patients with syndrome X: a preliminary study. *Coron Artery Dis.* 2000; 11: 171-172.
170. Leonardo F, Fragasso G, Rossetti E et al. Comparison of trimetazidine with atenolol in patients with syndrome X: effects on diastolic function and exercise tolerance. *Cardiologia* 1999; 44: 1065-1069.
171. Romeo F, Gaspardone A, Ciavolella M, Gioffre P, Reale A. Verapamil versus acebutolol from syndrome X. *Am J Cardiol* 1988; 62: 312-313.
172. Ozcelik F, Altun A, Ozbay G. Antianginal and anti-ischemic effects of nisoldipine and ramipril in patients with syndrome X. *Clin Cardiol* 1999; 22: 361-365.
173. Leonardo F, Fragasso, Grosano GM, Pagnota P, Chierchia SL. Effect of atenolol on QT interval and dispersion in patients with Syndrome X. *Am J Cardiol* 1997; 80: 789-790.
174. Lanza GA, Colonna G, Pasceri V, Maseri A. Atenolol versus amlodipine versus isosorbide-5-mononitrate on angina symptoms in syndrome X. *Am J Cardiol* 1999; 84: 854-856.

175. Emdin M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A. Improved exercise capacity with acute aminophylline administration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 1450-1453.
176. Yoshio H, Shimizu M, Kita Y et al. Effects of short term aminophylline administration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1995, 25: 1547-1551.
177. Elliot P, Krzyzowska-Dickinson K, Calvino R, Hann C, Kaski JC. Effects of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriogram. *Heart* 1997; 77: 523-526.
178. Cox I, Hann C, Kaski JC. Low dose imipramine improves chest pain but not quality of life in patients with angina and normal coronary angiograms. *Eur Heart J* 1998; 19: 250-254.
179. Sanderson JE, Woo KS, Chung HK, Chan WM, Tse LK, White HD. The effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary and systemic hemodynamic in syndrome X. *Coronary Artery Dis* 1996; 7: 547-552.
180. Chauhan A, Mullins PA, Thuraisingham SI, Taylor G, Petch M, Schofield PM. Effects of transcutaneous electrical nerve stimulation on coronary blood flow. *Circulation* 1994; 89: 694-702.

181. Eliasson T, Albertson P, Hardhammar P, Emmanuelson H, Augustinsson LE, Manheimer CL. Spinal cord stimulation in angina pectoris with normal coronary angiograms. *Coronary Artery Dis* 1993; 4: 819-827.
182. Sarrel PM, Lindsay D, Rosano GM, Poole-Wilson A. Angina and normal coronary arteries in women: gynecologic findings. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 467-471.
183. Roque M, Heras M, Roig E et al. Short-term effect of transdermal oestrogen replacement therapy on coronary vascular reactivity in postmenopausal women with angina pectoris and normal coronary angiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 139-143.
184. Albertsson PA, Emanuelson H, Milson I. Beneficial effect of treatment with transdermal estradiol-17-beta on exercise-induced angina and ST segment depression in syndrome X. *Int J Cardiol* 1996; 54: 13-20.
185. Rosano GM, Peters NS, Lefroy D et al. 17-beta-estradiol therapy lessens angina in postmenopausal women with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1500-1505.
186. Fragasso G, Chierchia SL, Pizzetti G et al. Impaired left ventricular filling dynamics in patients with angina and angiographically normal coronary arteries: effect of beta adrenergic blockade. *Heart* 1997; 77: 32-39.

187. Mancini GB, Henry GB, Macaya C et al. Angiotensin-converting enzyme inhibition with quinapril improve endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease: the TREND (Trial on Reversing ENdothelial Dysfunction) study. *Circulation* 1996; 94: 258-265.
188. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and cardiovascular disease. *Circulation* 1997; 96: 3264-3265.
189. Iwatsubo H, Nagano M, Sakai T et al. Converting enzyme inhibitor improves forearm reactive hyperaemia in essential hypertension. *Hypertension* 1997; 29: 286-290.
190. Ganten D. Peptidergic control of cardiovascular function: the angiotensin paradigm. *Eur Heart J* 1990; 11(Suppl B): 72-78.
191. Perondi R, Saino A, Tio RA et al. ACE inhibition attenuates sympathetic coronary vasoconstriction in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2004-2013.
192. Pizzi C, Manfrini O, Fontana F, Bugiardini R. Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl Coenzyme A Reductase in cardiac Syndrome X. *Circulation* 2004; 109: 53-58.

193. Griedling KK, Minieri CA, Ollerenshaw JD, Alexander RW. Angiotensin II stimulates NADH and NADPH oxidase activity in cultured vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 1994; 74: 1141-1148.
194. Chen JW, Hsu NW, Wu TC, Lin SJ, Chang SM. 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: 974-982.
195. Wagner AH, Kohler T, Ruckschloss U, Just I, Hecker M. Improvement of nitric oxide-dependent vasodilatation by HMG-CoA reductase inhibitors through attenuation of endothelial superoxide anion formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000; 20: 61-69.
196. Lagerquist B, Silven C, Waldestrom A. Low threshold for adenosine induced chest pain in patients with angina pectoris and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1992; 68: 282-285.
197. Picano E, Pogliani M, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. Exercise capacity after acute aminophylline administration in angina pectoris. *Am J Cardiol* 1989; 63: 14-16.
198. Chauham A, Mullins PA, Thuraisinghan SI, Taylor G, Petch MC, Shofield PM. Abnormal cardiac pain perception in syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 329-335.

199. Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science* 1965; 150: 971-979.
200. Magni G. The use of antidepressants in the treatment of chronic pain. A review of the current evidence. *Drugs* 1991; 42: 730-738.
201. Potts SG, Bass C. Chest pain and normal coronary arteries: psychological aspects. In: Kaski JC, ed: *Angina pectoris and normal coronary arteries: syndrome X*, 2nd ed Kluwer Academy Publishers 1999; 13-32.
202. Morris JN, Heady JA, Raffle PAB et al. Coronary heart disease and physical activity of work. *Lancet* 1953; 2: 1053-1057.
203. Morris JN, Crawford MD. Coronary heart disease and physical activity and work. *Brit Med J* 1958; 2: 1485-1496.
204. Dock W. The evil sequelae of complete bed rest. *JAMA* 1944; 125: 1083-1085.
205. World Health Organization: Technical report series 270: Rehabilitation of patients with cardiovascular disease: Ginebra: Report of WHO expert committee, 1964.
206. Calderon FJ, Jimenez J. La función ventricular del corazón entrenado. Parte I. Función sistólica. *Selección* 1996; 1: 23-41.

207. Calderon FJ, Jimenez J. La función ventricular del corazón entrenado. Parte II. Función diastólica. Selección 1996; 3: 25-41.
208. Scheurer J. Effects of physical training on myocardial vascularity and perfusion. Circulation 1982; 66: 491-495.
209. Eckstein RW. Effect of exercise and coronary artery narrowing on coronary collateral. Circulation Res 1957; 5: 230-235.
210. Flamm SD, Taki J, Moore R et al. Redistribution of regional and organ blood volume and effect on cardiac function in relation to upright exercise intensity in healthy human subjects. Circulation 1990, 81: 1550-1559.
211. Wilmore JH, Costill DL. Basic Energy Systems. Physiology of sport and exercise 3rd ed. Champaign: Human Kinetics 1994.
212. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW et al. Can lifestyle change reverse coronary heart disease? The lifestyle heart trial. Lancet 1990; 336: 129-133.
213. Fergusson RJ, Taylor AW, Cote P et al. Skeletal muscle and cardiac changes with training in patients with angina pectoris. Am J Physiol 1982; 243: H830-H836.

214. Oscai LB, Patterson JA, Bogard DL, Beck RJ and Rothermel BL. Normalization of serum triglycerides and lipoprotein electrophoresis patterns by exercise. *Am J Cardiol* 1972; 30: 775-780.
215. Thompson PD, Cullinane EM, Sady SP et al. Modest changes in high-density lipoprotein concentration and metabolism with prolonged exercise training. *Circulation* 1988; 78: 25-34.
216. Holloszy JO, Schultz J, Kusnierkiewicz J, Hagberg JM, Ehsani AA. Effects of exercise on glucose tolerance and insulin resistance: brief review and preliminary results. *Act. Med. Scand. Suppl.* 1986; 711: 55-65.
217. Lozano M, Carcedo C, O'Neill of Tyronne A et al. Intervención psicológica en los programas de rehabilitación cardiaca. *Hypertens. Arterioescl.* 1989; 4: 155-160.
218. Niebauer J, Cooke JP. Cardiovascular effects of exercise: Role of endothelial shear stress. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1652-1660.
219. Mitchell JH, Haskell WL, Raven PB. Classifications of sports. *JACC* 1994; 24: 845-899.
220. Velasco JA, Moureira JJ, editores. *Rehabilitación del paciente cardiaco.* Barcelona: Ed Doyma 1993.

221. Maroto JM, De Pablo C, Artigao R, Morales M, editores. Rehabilitación cardiaca. Barcelona: Ediciones Olalla 1999.
222. Maroto JM, De Pablo C, Artigao R, Morales M. Rehabilitación cardiaca. Análisis de coste-efectividad. Rev Esp Cardiol 1996; 59: 753-758.
223. Velasco JA, Cosin J, Maroto JM et al. Guías de práctica clínica en prevención cardiovascular y rehabilitación cardiaca. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1095-1120.
224. Comité de Expertos de la OMS sobre el estado físico: El estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Serie de informes técnicos, 854. Ginebra (Suiza): Organización Mundial de la Salud, 1995. Comité de Expertos de la OMS sobre la obesidad: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. WHO technical report series, 894. Ginebra (Suiza): Organization Mundial de la Salud, 2000. Organización Mundial de la Salud: Appropriate body-mass index for Asian populations and its implications for policy and intervention strategies. Ginebra (Suiza): Organization Mundial de la Salud 2004.
225. Arós F, Boraita A, Alegría E et al. Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1063-1094.
226. Popp R, Agatston A, Armstrong W et al. Recommendations for training in performance and interpretation of stress echocardiography. Committee on

- physician training and education of the American Society of Echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 1998; 11: 95-96.
227. De Caterina R, Basta G, Lazerini G et al. Soluble vascular cell adhesion molecule-1 as a biohumoral correlates of atherosclerosis. *Arterioscl Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2646-2664.
228. Pepys MB. C-reactive protein fifty years on. *Lancet* 1981; 1: 653-657.
229. Kushner I. The phenomenon of the acute phase response. *Ann N Y Acad Sci* 1982; 389: 39-48.
230. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med.* 2000 19; 343: 1139-1147.
231. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The FRISC experience with Troponin T use as decision tool and comparison with other prognostic markers. *European Heart Journal* 1998; 19: 51-58.
232. Filatov V, Katrunha A, Bulargina T, Gusev NB. Troponin T: structure, properties, and mechanism of functioning. *Biochemistry (Moscow)* 1999; 64: 969-985.

bibliografía

233. Vanderheyden M, Bartunek J, Goethals M. Brain and other natriuretics peptides: molecular aspect. *Eur J heart Fail* 2004; 6: 261-268.
234. Bayés-Genis A. NT-pro-BNP circulante un Nuevo biomarcador para el diagnóstico del paciente con disnea aguda. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 1142-1144.
235. Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, Drexler H, Filippatos GS, Jondeau G. Guías de la práctica clínica sobre el diagnóstico y tratamiento de de la insuficiencia cardiaca aguda. *Rev Esp Cardiol* 2005; 58: 389-429.
236. Hankey JG, Eikelboom JW. Homocysteine and vascular disease. *Lancet* 1999; 354: 407-413.
237. Graham LH, Daly LE, Refsum HM et al. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. The European Concerted Action. *Project JAMA* 1997; 227: 1775-1781.
238. Stampfer MJ, Malinow MR, Willett WC et al. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US. *Physician JAMA* 1999; 268: 877-881.
239. Haynes WG, Webb DJ. The endothelin family of peptides: local hormones with diverse roles in health and disease? *Clin Sci* 1993; 84: 485-500.

240. Kahler J, Ewert A, Weckmuller J. Oxidative stress increases endothelin-1 synthesis in human coronary artery smooth muscle cells. *J Cardiovasc Pharmacol* 2001; 38: 49-57.
241. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998; 79: 429-431.
242. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
243. Zung W. A self rating depression scale. *Arch Gen Psychiatr* 1965; 12: 63-70.
244. Proudfit WL, Shirley EK, Sones FM. Selective cine coronary arteriography correlation with clinical findings in 1.000 patients. *Circulation* 1966, 33: 901-910.
245. Julian DJ, Bertrand ME, Hjalmarsson A et al. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413.
246. Eriksson BE, Tyni-Lennè R, Svedenhag J et al. Physical training in Syndrome X: physical training counteracts deconditioning and pain in Syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 1619-1625.

247. Asbury EA, Kanji N, Ernst E, Barbir M, Collins P. Autogenic training to manage symptomology in women with chest pain and normal coronary arteries. *Menopause*. 2009; 16: 60-65.
248. Tyni-Lenne R, Stryjan S, Eriksson B, Berglund M, Sylven C. Beneficial therapeutic effects of physical training and relaxation therapy in women with coronary syndrome X. *Physiother Res Int*. 2002; 7: 35-43.
249. Asbury A, Slattery C, Grant A, Evans L, Barbir M, Collins P. Cardiac rehabilitation for the treatment of women with chest pain and normal coronary arteries. *Menopause* 2008; 15: 454-460.
250. Stone PH, Gibson RS, Glasser SP et al. Comparison of propranolol, Diltiazén and nifedipine in the treatment of ambulatory ischemia in patients with stable angina. *Circulation* 1990; 82: 1962-1972.
251. Heindenreich PA, Mc Donald KM, Hastie T et al. Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists and nitrates for stable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999, 281: 1927-1936.
252. Dargie HJ, Ford I, Fox KM. Total Ischaemic Burden European Trial (TIBET). Effects of ischaemia and treatment with atenolol, nifedipine SR and their combination on outcome in patients with chronic stable angina. *Eur Heart J* 1996; 7: 104-112

253. The Danish Study Group on Verapamil in Myocardial Infarction. Effect of verapamil on mortality and major events after acute myocardial infarction (The Danish Verapamil Infarction Trials-DAVIT II). *Am J Cardiol* 1990; 66: 331-401.
254. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwen BA et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial). Randomized controlled trial. *Lancet* 2004; 364: 849-857.
255. O'Connor GT, Buring JE, Yusuf S, Goldhaber SZ, Olmstead EM. An overview of randomized trials of rehabilitation with exercise after myocardial infarction. *Circulation* 1989; 80: 234-244.
256. Oldridge NB, Guyatt GH, Fisher ME, Rimm AA. Cardiac rehabilitation after myocardial infarction. Combined experience of randomized clinical trials. *JAMA* 1988; 260: 945-950.
257. Shaw LW: Effects of a prescribed supervised exercise program on mortality and cardiovascular morbidity in patients after a myocardial infarction, The National Exercise and Heart Disease Project *Am J Cardiol* 1981, 48: 39-40.
258. Velasco JA: La vuelta al trabajo dentro del marco de la rehabilitación y su conexión con la calidad de vida. *Rev Lat Cardiol* 1988; 9: 292-297.

259. Artigao R. Control de los factores de riesgo en los programas de rehabilitación cardiaca. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 13-21.
260. Rousseau M, Degre S, Brasseur LA, Denolin H, Detry JM. Hemodynamic effects of early physical training after acute myocardial infarction, comparison with a control untrained group. *Eur J Cardiol* 1974; 2: 29-45.
261. Oldridge N, Furlang W, Feeny D et al. Economic evaluation of Cardiac Rehabilitation soon after Acute Myocardial Infarction. *Am J Cardiol* 1993; 72: 154-161.
262. Timurkaynak T, Balcioglu S, Arslan U, Kocaman SA, Cengel A. Plasma homocysteine level in cardiac syndrome X and its relation with duke treadmill score. *Saudi Med J*. 2008 Mar; 29: 364-367.
263. Dudek D, Rzeszutko L, Petkow Dimitrow P et al. Circulating N-terminal brain natriuretic peptide precursor and endothelin levels in patients with syndrome X and left bundle branch block with preserved systolic function. *Int J Cardiol*. 2001 Jun; 79: 25-30.
264. Atmaca Y, Ozdol C, Turhan S, Vurgun K, Duzen V, Erol C. The association of elevated white blood cell count and C-reactive protein with endothelial dysfunction in cardiac syndrome X. *Acta Cardiol*. 2008; 63: 723-728.

265. Arroyo-Espliguero R, Mollicelli N, Avanzas P et al. Chronic inflammation and increased arterial stiffness in patients with cardiac syndrome X. *Eur Heart J*. 2003; 24: 2006-2011.
266. Kaski JC, Elliott PM, Salomone O et al. Concentration of circulating plasma endothelin in patients with angina and normal coronary angiograms. *Br Heart J* 1995; 74: 620-624.
267. Cox D, Bøtker H, Bagger JP, Sonne HS, Kristensen B, Kaski JC. Elevated endothelin concentrations are associated with reduced coronary vasomotor responses in patients with chest pain and normal coronary arteriograms. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 455-460.
268. Newby D, Flint LF, Fox CK, Boon NA, Webb DJ. Reduced responsiveness to endothelin-1 in peripheral resistance vessels of patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1585-1590.
269. Libby P, Li H. Vascular cell adhesion molecule-1 and smooth muscle cell activation during atherogenesis. *J Clin Invest* 1993; 92: 538-539.
270. Siminiak T, Kalmucki P, Kurpisz M. The release of soluble adhesion molecules ICAM-1 and E-selectin after acute myocardial infarction and following coronary angioplasty. *J Interv Cardiol*. 2004; 17: 357-365.
271. Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, Stampfer MJ, Allen J. Plasma concentrations of soluble intercellular adhesion molecule-1 and risks of

- future myocardial infarction in apparently healthy men. *Lancet* 1998; 351: 88-92.
272. Touloulis D, Davies J, Georgkei M et al. Vascular cell adhesion molecule-1 and intercellular adhesion molecule-1 serum level in patients with chest pain and normal coronary arteries (Syndrome X). *Clin Cardiol.*2001; 24: 301-304.
273. Zarzosa C et al. Prevención cardiovascular y rehabilitación cardiaca. *Rev Esp Cardiol.* 2008; 61: 97-108.
274. Thomas RJ, King M, Lui K, Oldridge N, Piña IL, Spertus J. ACVPR/ACC/AHA 2007 performance measures on cardiac rehabilitation or referral to and delivery of cardiac rehabilitation/secondary prevention services. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2007; 27: 260-290.
275. Nelson ME, Rejeski JR, Blair SN et al. Physical Activity and Public Health in Older Adults. Recommendation from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. *Circulation.* 2007; 116: 1094-105.
276. Williams MA, Haskell WL, Ades PA et al. Resistance exercise in individuals with and without cardiovascular disease. 2007 update: a scientific statement from the American Heart Association, Council on Clinical Cardiology and Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2007; 116: 572-584.

277. Balady GJ, Williams MA, Ades PA et al. Core Components of Cardiac Rehabilitation/Secondary prevention Programs: 2007 Update A Scientific Statement From the American Heart Association Exercise, Cardiac Rehabilitation, and Prevention Committee, the Council on Clinical Cardiology; the Councils on Cardiovascular Nursing, Epidemiology and Prevention, and Nutrition, Physical Activity, and Metabolism, and the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *Circulation* 2007; 115: 2675-2682.
278. Eroglu S, Elif Sade L, Yildirir A, Demir O, Bozbas H, Muderrisoglu H. Serum levels of C-reactive protein and uric acid in patients with cardiac syndrome X. *Acta Cardiol.* 2009; 64: 207-211.
279. Li JJ, Zhu CG, Nan JL et al. Elevated circulating inflammatory markers in female patients with cardiac syndrome X. *Cytokine* 2007; 40: 172-176.
280. Sakr SA, Abbas TM, Amer MZ et al. Microvascular angina. The possible role of inflammation, uric acid, and endothelial dysfunction. *Int Heart J.* 2009; 50: 407-419.