

¿La prueba del frío podría predecir la aparición de eventos cardiovasculares en pacientes sin enfermedad coronaria demostrada?

ENRIQUE J. PAUTASSO^{MTSAC, 1}, MARTÍN KORETZKY¹, JORGE AIUB, RICARDO FOVE^{MTSAC}, CARLOS BORREGO^{MTSAC}, FABIÁN DE CECCO, LEOPOLDO MARCON, MARCELO BOSCARO, JULIO PANINI², JORGE LERMAN^{MTSAC, 3}

Recibido: 03/03/2010

Aceptado: 12/05/2010

Dirección para separatas:

Dr. Enrique J. Pautasso
Av. Maipú 821 - Piso 3 - Dpto. A
Vicente López - Pcia. de Buenos Aires
Tel. part. (011) 4795-1315
Cel: (011) 15-5389-9381
e-mail: epautasso@hotmail.com

RESUMEN

Introducción

La disfunción endotelial es la primera alteración conocida que interviene en el desarrollo de la cardiopatía isquémica. La falta de metodologías adecuadamente desarrolladas que permitan reconocer en la etapa preclínica de la enfermedad a los pacientes en riesgo de padecer un evento cardiovascular alertan sobre la necesidad de adoptar métodos adicionales de diagnóstico para su identificación precoz. La función endotelial en las arterias coronarias fue evaluada con perfusión miocárdica SPECT y la prueba del frío.

Objetivos

Determinar la prevalencia de la prueba del frío en 511 pacientes sin cardiopatía isquémica demostrada, como también de los factores de riesgo coronario asociados en aquellos con resultado positivo y analizar la incidencia de eventos cardiovasculares en un seguimiento de cincuenta meses.

Material y métodos

En un servicio de medicina nuclear se realizó en 511 pacientes un estudio tomográfico de perfusión miocárdica (SPECT), cuyo resultado ante el ejercicio reveló una captación uniforme del radiotrazador. Ningún paciente tenía antecedentes de revascularización miocárdica ni de infarto previo. Entre los dos y los cinco días posteriores al ingreso en el protocolo se efectuó la prueba del frío. Se considera que ésta es positiva cuando se observa hipocaptación del radioisótopo en algún segmento que no existía en el estudio del esfuerzo y negativo cuando no hay cambios en la captación entre ambos estudios.

El seguimiento promedio fue de 24 ± 13 meses, el cual pudo completarse en el 95% de los participantes. Se analizaron los eventos mortalidad cardíaca, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular y procedimientos de revascularización.

Resultados

La edad media fue de 58,7 años con una prevalencia del sexo masculino del 52,6%. Prevalencia de factores de riesgo: diabetes 10,3%, dislipidemia 69,3%, hipertensión arterial 63,4%, obesidad 25,2% y tabaquismo 22,3%.

En el 32,4% de los pacientes la prueba fue positiva. El 3,9% no toleró el frío y el 5,3% tuvo reacción vagal.

Durante cincuenta meses, la sobrevida libre de eventos fue del 95,6% y del 86,6% en los grupos con prueba del frío negativa y positiva, respectivamente ($p < 0,01$).

Conclusiones

La prevalencia de la prueba del frío positiva en pacientes sin cardiopatía isquémica demostrada fue del 32,4%. El sexo masculino y el índice de masa corporal elevado se asociaron con un resultado positivo de la prueba. La prueba del frío positiva identificaría a pacientes que podrían padecer eventos cardiovasculares.

REV ARGENT CARDIOL 2010;78:417-424.

Palabras clave > Cardiopatía isquémica - Disfunción endotelial - Prueba del frío - Pronóstico

Abreviaturas > CPK Creatinfosfocinasa | LDL Lipoproteínas de baja densidad

Este estudio no recibió ningún apoyo económico ni de equipamiento.

Centro de Cardiología Nuclear

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

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

¹ Doctor en Medicina Interna

² Jefe de Cardiología del Hospital Central de San Isidro

³ Profesor Asociado de Cardiología de la Universidad de Buenos Aires. Jefe de División de Cardiología del Hospital de Clínicas

INTRODUCCIÓN

Al presente no existen metodologías adecuadamente desarrolladas que permitan reconocer en la etapa preclínica de la enfermedad cardiovascular a los pacientes que podrían padecer un evento cardiovascular. Estos datos alertan sobre la necesidad de adoptar métodos adicionales de diagnóstico para la identificación precoz de la enfermedad y la investigación de terapéuticas más eficaces para reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Furchgott y Zawadzki (1) demostraron que el endotelio regula el tono vascular. Estudios posteriores (2) evidenciaron otras funciones, como las de intervenir en la coagulación, inhibir la proliferación celular, etc.

La oxidación del colesterol LDL da lugar a la formación de aniones superóxido y otros radicales libres que generan así el estado del estrés oxidativo y estimulan la síntesis de factores proinflamatorios que atraen a los monocitos que se adhieren a las células endoteliales. (3) La diabetes, la hipertensión arterial y el tabaquismo conducen al aumento de radicales libres, lo que altera la función del endotelio. Esta alteración recibe el nombre de disfunción endotelial, el primer paso conocido en el proceso de la enfermedad cardiovascular aterosclerótica. (4-6)

Nabel y colaboradores observaron con la prueba del frío vasodilatación en arterias normales y vasoconstricción en las enfermas. (7)

Schächinger y colaboradores demostraron que la respuesta vasomotora del árbol coronario ante la presencia de acetilcolina y la estimulación simpática por la prueba del frío fueron predictores de progresión de enfermedad coronaria y de eventos cardiovasculares. (8)

El presente estudio se llevó a cabo con los objetivos de:

1. Determinar la prevalencia de la prueba del frío positiva en pacientes sin cardiopatía isquémica demostrada.
2. Observar la prevalencia de los factores de riesgo coronario en los pacientes con prueba del frío positiva.
3. Estratificar el poder predictivo de eventos coronarios que tiene una respuesta positiva a la prueba del frío.

MATERIAL Y MÉTODOS

Entre octubre de 2003 y diciembre de 2007 se incluyeron 511 pacientes (edad $58,7 \pm 10$ años, con una prevalencia de sexo masculino del 52,6%) que tenían estudios de perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo normales. Esta población fue derivada por sus médicos de cabecera a un centro de medicina nuclear para la realización de dicho estudio con fines diagnósticos. La población era mayor de 21 años y con una fracción de eyección $\geq 50\%$ con volúmenes ventriculares normales. Ninguno de estos pacientes tenía antecedentes de infarto de miocardio, cirugía de revascularización, angioplastia coronaria, accidente cerebrovascular, claudicación intermitente, valvulopatías ni síndrome de Raynaud. Tampoco presentaban bloqueo de rama izquierda ni fibrilación auricular.

A todos se les confeccionó una historia clínica, que incluyó síntomas cardiovasculares, factores de riesgo coronario y el resultado de los estudios complementarios previos (Tabla 1).

Perfusión miocárdica

El protocolo utilizado fue continuo y escaliforme, en cicloergómetro con control de la presión arterial y monitorización continua. El esfuerzo se detiene cuando el sujeto alcanza la frecuencia cardíaca deseada de acuerdo con la tabla de Robinson (9, 10) o cuando existen criterios clínicos o electrocardiográficos para interrumpir el ejercicio. (11) Un minuto antes de finalizar el máximo esfuerzo y continuando con él se inyectan 25 mCi de ^{99m}Tc -mibi por vía intravenosa. Luego de treinta minutos se adquieren las imágenes cardíacas en una cámara gamma con sistema SPECT gatillado, las cuales se procesan e interpretan siguiendo los criterios clásicos comunicados. (12)

El estudio de reposo se realiza entre las 24 y las 72 horas después del esfuerzo, con la administración de la misma dosis del radiofármaco y la adquisición de las imágenes en las mismas condiciones y con los mismos parámetros que en la etapa del esfuerzo.

Se dispone además de un programa que permite cuantificar el tamaño de las áreas miocárdicas alteradas con un método que desarrollaron O'Connor y colaboradores en 1989. (13)

La prueba del frío

Quinientos once pacientes aceptaron participar en el estudio y entre el tercero y el quinto días de su conformidad a ingresar en el protocolo y de común acuerdo con su médico de cabecera se les efectuó el estudio de perfusión miocárdica con la prueba del frío. Ésta se realizó introduciendo la mano en agua a temperatura de 4°C durante cuatro minutos con control de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca. Luego se inyectaron 25 mCi de ^{99m}Tc -mibi por vía intravenosa y a los 30 minutos se adquirieron las imágenes cardíacas en la misma forma y con los mismos parámetros con que se efectuó el estudio de esfuerzo.

La prueba del frío pudo efectuarse en el 90,8% de la población; no pudo realizarse en 27 pacientes (5,3%) porque tuvieron una reacción vagal y en otros 20 (3,9%) por intolerancia al frío.

Las imágenes obtenidas después de la prueba del frío se comparan con las correspondientes al posesfuerzo, de lo que surge el tipo de resultado de la prueba:

Prueba positiva: cuando aparece hipocaptación en algún segmento de las imágenes de perfusión realizada con la prueba del frío que no existía en las correspondientes al posesfuerzo.

Prueba negativa: cuando no existen cambios en la captación del radiotrazador en ninguna de las imágenes de perfusión miocárdica obtenidas después del esfuerzo y de la prueba del frío.

La cuantificación del área hipocaptante fue analizada con la técnica de O'Connor, tanto en las imágenes del posesfuerzo como en las correspondientes a la prueba del frío. Cuando la diferencia del área comprometida entre las dos imágenes fue $\leq 3\%$ se consideró que la prueba del frío era negativa; en cambio, si era $> 3\%$ se estimó que era positiva.

Características demográficas

En la Tabla 1 se detallan la prevalencia de los factores de riesgo coronario, los síntomas y la medicación indicada en esta población que surgieron de la primera entrevista.

Seguimiento

Se realizó un seguimiento a cincuenta meses y se analizaron los siguientes eventos: a) mortalidad cardiovascular, b) infarto de miocardio, c) procedimientos de revascularización miocárdica que incluyeron la cirugía de revascularización miocárdica y la angioplastia, d) accidente cerebrovascular.

Se definió muerte cardiovascular a todo óbito causado por infarto de miocardio o cerebral o muerte súbita de origen car-

Tabla 1. Características de los participantes estudiados

Variable	n = 511 pacientes
Edad (años)	58,7 ± 10
Índice de masa corporal	27,2 ± 4
Sexo masculino, n (%)	269 (52,6)
Antecedentes hereditarios de enfermedad cardíaca, n (%)	246 (53,8)
Diabetes, n (%)	50 (10,3)
Dislipidemia, n (%)	341 (69,3)
Tabaquismo, n (%)	102 (22,3)
Hipertensión arterial, n (%)	313 (63,4)
Obesidad, n (%)	129 (25,2)
Angina de pecho, n (%)	27 (5,3%)
Arritmia, n (%)	69 (13,5)
Asintomáticos, n (%)	113 (22,1)
Disnea, n (%)	59 (11,5)
Precordialgia, n (%)	273 (53,4)
ARA II, n (%)	66 (13,0)
Aspirina, n (%)	145 (28,5)
Betabloqueantes, n (%)	164 (32,3)
Estatinas, n (%)	148 (29,1)
IECA, n (%)	96 (18,9)

Variable cuantitativa: Media ± desviación estándar. Variable cualitativa: n (%). ARA II: Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

díaco documentada. El infarto de miocardio se definió como una elevación de la enzima CPK del doble del límite superior acompañada de un supradesnivel de ST-T mayor de 0,1 mV en por lo menos dos derivaciones electrocardiográficas. Se consideraron como evento los procedimientos de revascularización miocárdica en aquellos pacientes que se internaron por angina de pecho inestable y que necesitaron tratamiento de revascularización, ya sea por angioplastia o por cirugía de revascularización. En los pacientes asintomáticos que fueron estudiados y luego revascularizados, el procedimiento de revascularización no se consideró como evento.

A los médicos de cabecera se les envió por correo electrónico una lista de sus pacientes en la que se solicitaba los síntomas, las internaciones, la fecha del evento y el último contacto con el paciente. Los profesionales conocían el protocolo de trabajo y el resultado del estudio. Nuestro equipo se comunicó con todos aquellos médicos de cabecera que habían tenido pacientes con eventos en el seguimiento a fin de obtener toda la información y la documentación necesaria del acontecimiento. El 95% de los participantes fueron localizados. El tiempo medio de seguimiento de estos pacientes fue de 24 ± 13 meses, con un rango que se extendió entre los 3 y los 50 meses.

Análisis estadístico

Se utilizó la prueba de Student para las variables cuantitativas cuando se compararon dos muestras independientes, evaluando los supuestos de homogeneidad de las varianzas con la prueba de Fisher.

Los resultados se expresan como media ± desviación estándar. También se incluyen los intervalos de confianza, calculados al 95% (IC 95%).

Para los datos cualitativos se compararon las proporciones con la prueba de chi cuadrado. La fuerza de asociación se evaluó con *odds ratio*.

Se consideró que una asociación era estadísticamente significativa cuando la hipótesis nula era rechazada cuando el nivel de p era < 0,05.

La prevalencia del resultado de la prueba del frío como variable respuesta se asoció con variables independientes o predictoras como factores de riesgo coronario, sexo y medicación.

La curva de supervivencia libre de eventos se analizó con el método de Kaplan-Meier y la significación estadística entre los resultados positivos y negativos de la prueba del frío con la prueba de Cox-Mantel.

Los tiempos de supervivencia libre de eventos cardiovasculares como variable dependiente se asoció con una o varias variables independientes o predictoras. A tal efecto se utilizó el modelo de riesgo proporcional o modelo de Cox, en donde el *hazard ratio* se interpretó como el factor por el cual se multiplica el riesgo de padecer un evento cardiovascular en los individuos con resultados positivos o negativos de la prueba del frío.

Este modelo supone que no hay interacciones entre las variables independientes. También supone que el *hazard ratio* de la variable predictora es el mismo cualquiera que sea el tiempo t. Para visualizar si esta suposición se cumple hemos representado los gráficos de los estimadores de las funciones de riesgo y de supervivencia en donde las dos curvas son aproximadamente paralelas. Como puede observarse en las curvas de supervivencia, nunca se entrecruzan.

Asimismo, con el resultado de la prueba del frío se realizó un análisis univariado y multivariado de diferentes variables, como factores de riesgo, edad, sexo.

RESULTADOS

Prevalencia de la prueba del frío

La prueba del frío resultó positiva en 166 casos (32,4%). En la Tabla 2 se muestra la correlación de la prevalencia del resultado de la prueba del frío con diferentes variables. En ella puede apreciarse que los factores de riesgo coronario en los pacientes con prueba del frío positiva fueron similares a los de los que tenían resultado negativo. Los sujetos con un índice de masa corporal mayor tuvieron más probabilidad de tener resultados positivos. Los hombres presentaron dos veces y media más posibilidades de tener una prueba del frío positiva que las mujeres.

Eventos cardiovasculares

De los 464 pacientes que efectuaron la prueba del frío fueron localizados 441 (95%). En el análisis de la curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos se tuvo en cuenta únicamente el primer evento cardiovascular. Durante el seguimiento, 12 pacientes sufrieron algún evento cardiovascular, de los cuales 2 tuvieron dos eventos.

En la Tabla 3 se muestra la incidencia de eventos cardiovasculares. El más frecuente fue la angina inestable, que requirió angioplastia en 5 pacientes y cirugía de revascularización miocárdica en 4. La incidencia de

Variables	Prueba del frío positiva (n = 166)	Prueba del frío negativa (n = 298)	p	OR	IC 95%
Edad, años (media ± DE)	58,6 ± 10,2	59 ± 10,7	0,74		-1,67, 2,33
IMC (kg / m ² ± DE)	27,8 ± 4,20	26,9 ± 4,1	0,02		-1,73, -0,14
Sexo masculino, n (%)	95 (57,2)	133 (44,6)	0,0001	2,57	1,73, 3,83
Diabetes, n (%)	20 (12,0)	29 (9,7)	0,43	-	-
Dislipidemia, n (%)	110 (66,3)	209 (70,1)	0,40	-	-
Antecedentes heredofamiliares, n (%)	88 (53,0)	158 (53,0)	0,97	-	-
HTA, n (%)	116 (69,8)	184 (61,7)	0,07	-	-
Tabaquismo, n (%)	41 (24,7)	63 (21,1)	0,37	-	-
Betabloqueantes, n (%)	59 (35,5)	94 (31,5)	0,43	-	-
IECA, n (%)	32 (19,3)	60 (20,1)	0,82	-	-
ARA II, n (%)	23 (13,8)	38 (12,7)	0,73	-	-
Estatinas, n (%)	51 (30,7)	83 (27,8)	0,51	-	-
Aspirina, n (%)	51 (30,7)	78 (26,1)	0,29	-	-

DE: Desviación estándar. IMC: Índice de masa corporal. OR: Odds ratio. IC: Intervalo de confianza. HTA: Hipertensión arterial. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

Tabla 2. Análisis de los factores de riesgo coronario y la medicación indicada con la prevalencia del resultado de la prueba del frío

infarto agudo de miocardio se observó en 3 pacientes, mientras que el accidente cerebrovascular ocurrió en uno y la muerte súbita también en uno. En este período de seguimiento hubo 3 muertes no cardíacas que no se consideraron eventos a los efectos del presente análisis.

En la Tabla 4 se detallan los factores de riesgo coronario y su asociación con eventos cardiovasculares. La dislipidemia, la hipertensión arterial, el tabaquismo y los antecedentes heredofamiliares no estuvieron vinculados en forma estadísticamente significativa con estos eventos.

Sin embargo, en los pacientes diabéticos la posibilidad de padecer eventos cardíacos fue casi ocho veces mayor que en los no diabéticos y en los que tuvieron un resultado positivo de la prueba del frío la probabilidad de sufrir un evento fue cuatro veces mayor que en los de resultado negativo.

La medicación recibida por los pacientes (véase Tabla 4) no tuvo influencia en los eventos debido, probablemente, a la baja tasa de utilización.

En la Tabla 5 se señala el valor predictivo de eventos cardiovasculares evaluando los factores de riesgo coronario y el resultado de la prueba del frío según el modelo de Cox. Las dos únicas variables predictoras independientes de eventos fueron la diabetes y el resultado positivo de la prueba del frío. El riesgo de padecer eventos cardiovasculares fue casi siete veces mayor en los individuos diabéticos y dos veces mayor en los sujetos con resultado positivo de la prueba del frío.

Análisis de la sobrevida libre de eventos

En la Figura 1 se muestra la proporción acumulativa de pacientes sin eventos cardiovasculares de acuerdo con el resultado de la prueba del frío. Los individuos

Tabla 3. Incidencia de eventos cardiovasculares en los pacientes con resultado positivo y negativo de la prueba del frío

Eventos cardiovasculares	Pacientes con resultado positivo de la prueba del frío [n = 166 (32,4%)]	Pacientes con resultado negativo de la prueba del frío [n = 298 (58,3%)]
Cirugía de revascularización miocárdica	3	1
Angioplastia	2	3
Infarto de miocardio	3	0
Accidente cerebrovascular isquémico	1	0
Muerte súbita	1	0
Total de eventos	10	4

Nota: En doce pacientes ocurrieron catorce eventos cardíacos.

con prueba del frío negativa tuvieron una sobrevida libre de eventos del 95,6%, mientras que en aquellos con resultado positivo fue del 86,6%. La diferencia entre ambas poblaciones es estadísticamente significativa ($p = 0,01$). Es interesante destacar que los eventos cardiovasculares en el grupo de sujetos con resultado negativo ocurrieron únicamente en la segunda mitad de la curva, es decir, después de los 24 meses.

DISCUSIÓN

Este trabajo evidencia que los pacientes sin cardiopatía isquémica demostrada por estudios radioisotópicos pero con un aumento del tono vascular coronario en respuesta a la prueba del frío tienen una incidencia mayor de eventos cardiovasculares.

Tabla 4. Análisis de los factores de riesgo coronario, la medicación recibida y la incidencia de eventos cardíacos

Variables cualitativas	Con eventos (12 pacientes)	Sin eventos (452 pacientes)	Prueba de riesgo proporcional p	HR	IC 95%
Sexo masculino, n (%)	10 (83,3)	232 (51,3)	0,06	4,21	
Dislipidemia, n (%)	9 (75)	313 (69,2)	0,66	1,34	
Diabetes, n (%)	5 (41,6)	43 (9,5)	0,003	7,20	1,93-26,81
Antecedentes heredofamiliares, n (%)	8 (66,6)	238 (52,6)	0,34	1,26	
HTA, n (%)	9 (75)	292 (64,6)	0,62	1,39	
Tabaquismo, n (%)	4 (33,3)	98 (21,6)	0,61	1,42	
Prueba del frío, n (%)	8 (66,6)	158 (34,9)	0,02	4,10	1,23-13,66
Betabloqueantes, n (%)	4 (33,3)	226 (50)	0,17		
IECA, n (%)	3 (25)	86 (19,0)	0,48		
ARA II, n (%)	2 (16,6)	61 (13,5)	0,56		
Estatinas, n (%)	5 (41,6)	133 (29,4)	0,28		
Aspirina, n (%)	6 (50)	128 (28,3)	0,09		

HTA: Hipertensión arterial. HR: Hazard ratio. IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina. ARA II: Antagonistas de los receptores AT1 de la angiotensina II.

Tabla 5. Modelo de riesgo proporcional o de regresión de Cox

Variable predictor	Coficiente	Error estándar	Z	p relativo	Riesgo	IC 95%
Diabetes	1,89687	0,76140	2,49	0,0127	6,66	1,50-29,64
Prueba del frío	1,76634	0,89160	1,98	0,0476	1,85	0,02-3,51
Antecedentes	0,09677	0,28883	0,34	0,7376	1,10	
Dislipidemia	1,05639	1,10102	0,96	0,3373	2,88	
HTA	0,74336	1,09110	0,68	0,4957	2,10	
Obesidad	1,12104	1,13712	0,99	0,3242	3,07	
Sexo	1,12438	1,11582	1,01	0,3136	3,08	
Tabaquismo	0,48840	0,87910	0,56	0,5785	1,63	

Aquí se tiene en cuenta como variable respuesta el tiempo hasta un evento y hay varias variables predictoras analizadas.

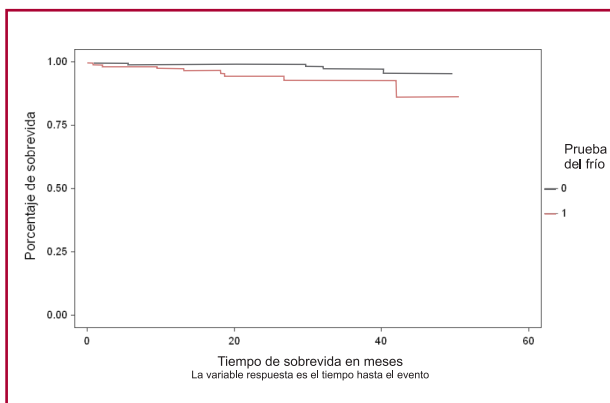


Fig. 1. Supervivencia libre de eventos en pacientes con prueba del frío negativa (curva gris) y positiva (curva roja).

Los estudios experimentales y clínicos evidenciaron que el funcionamiento normal del endotelio mantiene los efectos antitrombóticos y antiarterioscleróticos. (2, 14) Por otra parte, numerosas publicaciones han

demostrado que la alteración de la función endotelial es el primer trastorno conocido en el desarrollo y la progresión de la enfermedad arteriosclerótica. (14-16) Por lo tanto, la detección de la disfunción endotelial parecería ser una alternativa para identificar a los pacientes en la etapa preclínica de esta entidad.

Ludmer y colaboradores (17) fueron los primeros que inyectaron acetilcolina intracoronaria para observar el efecto vasomotor en las arterias coronarias. La acetilcolina produjo vasodilatación en las arterias coronarias normales y, paradójicamente, vasoconstricción en las arterias con arteriosclerosis.

Masoli y colaboradores (18) han observado defectos de perfusión en aquellas zonas en donde se producía la vasoconstricción de las arterias coronarias enfermas mediante la administración de acetilcolina intracoronaria y la inyección de ^{99m}Tc-mibi intravenoso en el momento de la máxima acción de la acetilcolina. Esta publicación sugiere que los estudios de perfusión miocárdica podrían identificar territorios de arterias coronarias con respuesta anormal a la acetilcolina, como se observó en la angiografía coronaria.

Nabel y colaboradores (7) investigaron la función endotelial con la prueba del frío. La hipótesis se basó en la mayor sensibilidad para la vasoconstricción observada en los segmentos vasculares con placas de ateroma. Estudios previos (19, 20) demostraron que la respuesta predominante de la estimulación simpática producida por la prueba del frío en dichos segmentos es la vasoconstricción.

Se deduce que la prueba del frío representa un método útil para investigar la presencia de disfunción endotelial. Su valor en la clínica radica en su carácter no invasivo y su buena reproducibilidad. (21, 22)

Interpretación del resultado de la prueba del frío

Como comprobaron Nabel y colaboradores, (7) la activación simpática generada por la prueba del frío aumentó el 64% el flujo coronario en arterias coronarias normales debido a vasodilatación. En consecuencia, la respuesta de la prueba del frío y del ejercicio en individuos con arterias coronarias normales es similar, es decir que las imágenes de perfusión miocárdica obtenidas luego de ambos procedimientos no muestran diferencias en la captación del radiotrazador. Además, esta captación es uniforme en todos los segmentos analizados debido a que en ambas situaciones se produce un aumento del flujo coronario. Este resultado correspondería a una prueba del frío negativa, que indicaría que el paciente no presenta obstrucciones significativas ni disfunción endotelial.

En cambio, un resultado positivo sugiere que existe una diferencia de captación del radioisótopo en algún segmento entre las imágenes adquiridas en el posesfuerzo y la prueba del frío. Si se considera que el sujeto tiene una captación uniforme en el posesfuerzo inmediato, como ocurrió en todos los pacientes incluidos en este estudio, y aparece una hipocaptación inducida por la prueba del frío en alguna zona que estaba normalmente perfundida en la etapa del posesfuerzo, el estudio identificaría a individuos que no tienen obstrucciones significativas del árbol coronario, pero que padecen una disfunción endotelial. Esto se debería a que la vasoconstricción que provoca la activación simpática generada por la prueba del frío en la arteria coronaria enferma es de tal magnitud que produce una disminución del flujo coronario.

En nuestra población llama la atención la falta de correlación entre los factores de riesgo convencionales y la prevalencia de la prueba del frío positiva. Creemos que esta falta de asociación podría deberse a que se trata de una población de bajo riesgo de padecer enfermedad coronaria, dado que todos los pacientes incluidos tenían un estudio de perfusión miocárdica de esfuerzo normal. La edad media de nuestra población fue de 58 años, por lo cual esperaríamos encontrar una prevalencia mayor de disfunción endotelial en la población masculina, ya que en las mujeres la enfermedad cardiovascular es de aparición más tardía.

Relación entre el resultado de la prueba del frío y la evolución

Schächinger y colaboradores (8) han evaluado el impacto de la disfunción endotelial a largo plazo y concluyeron que la disfunción endotelial podría predecir a largo plazo la progresión de la enfermedad arteriosclerótica y la frecuencia de los eventos cardíacos. Si se compara esta población con el presente estudio, surge que las características de ambas en edad, sexo y factores de riesgo coronario son similares. Sin embargo, la prevalencia de la prueba del frío positiva en el estudio de Schächinger fue del doble, debido posiblemente a los diferentes criterios de inclusión y exclusión que se utilizaron en ambos estudios. Es probable que esta misma razón explique la menor incidencia de eventos cardíacos que se observó en nuestro estudio, aunque el evento más frecuente en ambas poblaciones fue la angina inestable, que requirió procedimientos de revascularización.

En ambos estudios, un análisis multivariado de regresión de Cox, ajustado por los factores de riesgo coronario clásicos, edad, sexo y las pruebas de reactividad vascular, reveló que la prueba del frío era un predictor independiente de sobrevida libre de eventos. Sin embargo, para Schächinger, la hipertensión arterial fue el otro predictor independiente de peor pronóstico de enfermedad cardiovascular, mientras que la diabetes fue el factor de riesgo coronario más poderoso en nuestra población.

Por otra parte, Suwaidi y colaboradores (23) diseñaron un estudio para evaluar, a mediano plazo, el comportamiento de los pacientes con enfermedad coronaria leve diagnosticada en base a las alteraciones de la función endotelial. Los autores concluyeron que en los sujetos sin obstrucción significativa del árbol coronario pero con disfunción endotelial grave la probabilidad de padecer un evento cardiovascular es mayor.

Limitaciones de la población estudiada

La prevalencia de disfunción endotelial en la población incluida en el presente estudio fue del 32,4%, cifra inferior a la observada en otros estudios, (8, 23, 24) a pesar de la alta prevalencia de hipertensión y dislipidemia.

Beller y Zaret (25) han realizado un metaanálisis de 14 estudios, cuyo objetivo fue determinar el valor pronóstico de las imágenes de perfusión miocárdica adquiridas después de realizado el ejercicio en más de 12.000 pacientes. La incidencia de eventos en este grupo con estudio de perfusión normal fue del 0,6% por año. Esto indicaría que los pacientes con estudios de perfusión normal integran una población de muy bajo riesgo.

Estos datos señalan que la incorporación de sujetos con estudios de perfusión normal muestra una probabilidad alta de padecer enfermedad coronaria leve o de no padecerla. Si además no se incorporan los pacientes con defectos de perfusión miocárdica durante el ejercicio,

se excluirían no sólo los individuos con enfermedad coronaria significativa, sino también a aquellos con disfunción endotelial grave, como se demostró en otras publicaciones. (7, 28, 29) Estas razones podrían explicar la baja prevalencia de sujetos con disfunción endotelial observada en la población estudiada si se compara con otros estudios. (8, 26, 27)

CONCLUSIONES

1. La prevalencia de la prueba del frío positiva en pacientes con estudios de perfusión normal fue del 32,4%.
2. En los pacientes de sexo masculino y con un índice de masa corporal mayor, la probabilidad de un resultado positivo de la prueba del frío fue mayor.
3. El evento más frecuente fue la angina inestable, que requirió algún procedimiento de revascularización.
4. En los pacientes con resultado positivo de la prueba del frío, la probabilidad de sufrir un evento fue cuatro veces mayor que en aquellos con resultado negativo.

SUMMARY

Is Cold Pressor Test Useful to Predict Cardiovascular Events in Patients with Not Documented Coronary Artery Disease?

Background

Endothelial dysfunction is recognized as the initial step in the development of ischemic heart disease. Yet, the lack of appropriate methods to recognize in the preclinical stage of the disease the patients at risk of cardiovascular events emphasizes the necessity of developing additional diagnostic tools for its early identification. Endothelial function in coronary arteries was evaluated with myocardial perfusion SPECT imaging and cold pressor test.

Objective

To determine the prevalence of positive cold pressor test in 511 patients with not documented ischemic heart disease, of associated coronary risk factors in those with a positive test, and to analyze the incidence of cardiovascular events after 50-month follow-up.

Material and Methods

The study was conducted at a department of nuclear medicine. A total of 511 patients underwent myocardial perfusion SPECT imaging; exercise images showed uniform tracer uptake. There were no patients with a history of myocardial revascularization or previous myocardial infarction. Cold pressor test was performed between two and five days after. A positive test was defined by the presence of decreased tracer uptake in any segment that was not present in rest or exercise images; the absence of tracer uptake changes defined a negative test.

Mean follow-up was 24 ± 13 months and was achieved in 95% of patients. The incidence of cardiac mortality, myocardial infarction, stroke and revascularization procedures was analyzed.

Results

Mean age was 58.7 years; 52.6% were men. Prevalence of risk factors: diabetes 10.3%, dyslipemia 69.3%, hypertension 63.4%, obesity 25.2%, and smoking habits 22.3%.

The test was positive in 32.4% of patients; 3.9% of patients did not tolerate cold stimulus and 5.3% presented vagal symptoms.

Event-free survival at 50 months was 95.6% and 86.6% in patients with negative and positive test, respectively ($p < 0.01$).

Conclusions

The prevalence of positive cold pressure test in patients with not demonstrated ischemic heart disease was 32.4%. Male gender and body mass index were associated with a positive test. Cold pressure test might identify patients at risk of cardiovascular events.

Key words > Ischemic Heart Disease - Endothelial Dysfunction - Cold Pressor Test - Prognosis

BIBLIOGRAFÍA

1. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature* 1980;288:373-6.
2. Drexler H. Endothelial dysfunction— clinical implications. *Prog Cardiovasc Dis* 1997;4:287-324.
3. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993;9:2546-51.
4. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and vascular disease. *Circulation* 1997;96:3264-5.
5. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
6. Fuster V, Badimon L, Vadimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.
7. Nabel EG, Ganz P, Gorgon JB, et al. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988;77:43-52.
8. Schächinger V, Britten MB, Zeiher AM, et al. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
9. Sheffield LT. Graded exercise test for ischemic heart disease. A submaximal test to a target heart rate. *American Heart Association Committee on Exercise* 1972:35-8.
10. Astrand J. Aerobic work capacity in men and women with special reference to age. *Acta Physiologic Scand* 1960;49(Suppl 169):1.
11. Sheffield LT. *Tratado de Cardiología*. Vol 1 Cap 8. p. 269.
12. Garvin AA, Cullom SJ, Garcia EV. Myocardial perfusion imaging using single-photon emissions computed tomography. *Am J Card Imaging* 1994;22:189-98.
13. O'Connor MK, Hammell T, Gibbons R. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m(sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990;17:69-76.
14. Griendling KK, Alexander RW. Oxidative stress and vascular disease. *Circulation* 1997;96:3264-5.
15. Vane JR, Anggard EE, Botting RM. Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med* 1990;323:27-36.
16. Fuster V, Badimon L, Vadimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 1992;326:310-8.

17. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986;315:1046-51.
18. Masoli O, Balino NP, Sabate D, Jalon J, Meretta A, Cragnolino D, Sarmiento R, DiCarli MF. Effect of endothelial dysfunction on regional perfusion in myocardial territories supplied by normal and diseased vessels in patients with coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2000;7:279-81.
19. Raizner AE, Chahine RA, Ishimori T, Verani MS, Zacca N, Jamal N, Miller RR, Luchi RJ. Provocation of coronary artery spasm by the cold pressor test: hemodynamic, arteriographic and quantitative angiographic observations. *Circulation* 1980;62:925.
20. Feldman RL, Whittle JL, Pepine CJ, Conti CR. Regional coronary angiographic observations during cold stimulation in patients with exertional chest pain: comparison of diameter responses in normal and fixed stenotic vessels. *Am Heart J* 1981;102:822.
21. Pautasso E, Kasaryan A, Koretzky M, Foye R, Borrego C, Aiub J y col. Prevalencia del test del frío en una población sin cardiopatía isquémica demostrada. Evolución a tres años. *Rev Argent Cardiol* 2006;74:51 (Abstract 294).
22. Pautasso E, De Cecco F, Lima P. Test del frío: ¿es un método reproducible? *Rev Argent Cardiol* 2006;74:114 (Abstract 26).
23. AlSuwaidi J, Hamasaki S, Higano ST, Nishimura RA, Holmes DR, Lerman A. Long-term follow-up of patients with mild coronary artery disease and endothelial dysfunction. *Circulation* 2000;101:948-54.
24. Hasdai D, Gibbons RJ, Holmes DR Jr, Higano ST, Lerman A. Coronary endothelial dysfunction in humans is associated with myocardial perfusion defects. *Circulation* 1997;96:3390-5.
25. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000;101:1465.
26. Zeiher AM, Drexler H, Wollschläger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with

coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991;84:1984-92.

27. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:29-37.

28. Egashira K, Inou T, Hirooka Y, Yamada A, Maruoka Y, Kai H, Sugimachi M, Suzuki S, Takeshita A. Impaired coronary blood flow response to acetylcholine in patients with coronary risk factors and proximal atherosclerotic lesions. *J Clin Invest* 1993;91:29-37.

29. McLaughlin MG, Danias MG. Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002;9:663-7.

Agradecimientos

A los investigadores del estudio, Doctores: Alcaraz, Rafael; Almada, Horacio; Almirón, Norberto; Álvarez, Eduardo; Álvarez, Paulino; Ballester, Alberto; Battiston, Mario; Calcagno, Carlos; Castro Ríos, Miguel; Chiozza, Miguel; Courreges, Jorge L.; Deschle, Héctor; Di Niro, Gustavo; Ferraro, Fernando; Galli, Mónica; Glenny, Patricio; Hoffman, Roberto; Lima, Patricia; Liotta, Salvador; Magariños, Eduardo; Marcó del Pont, Alberto; Marini, Jorge L.; Melendrez Chas, Luis; Mon, Guillermo; Montecchiesi, René; Novoa, Federico; Ortega, Daniel; Palé, Carlos; Pampliega, Martín; Pardo, Eduardo; Paves Palacios, Héctor; Pellegrino, Graciela; Perasso, Edgard; Primatesta, Pedro; Rey Silva, Tomás; Río, Ana; Romero Matos, David; Rubinich, Alejandro; Vergara, María; Vieyra, Gustavo.

Agradecemos especialmente la labor de nuestras secretarías en el diseño y la localización de médicos y pacientes para el seguimiento del presente estudio, Sra. María Elena Rossi y Sra. Mirta Heredia.