

## MÉTODOS

# Estudio de la reserva de perfusión miocárdica mediante tomografía de emisión de fotón único con talio-201 y estrés farmacológico con adenosina trifosfato en pacientes con factores de riesgo cardiovascular

Ana Huelmos Rodrigo, María José García Velloso\*, Eduardo Alegría Ezquerro, José Ángel Richter Echevarría\* y Diego Martínez Caro

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular y \*Servicio de Medicina Nuclear. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona.

*perfusión miocárdica/ tomografía por emisión de fotón único/ talio-201/ factores de riesgo cardiovascular/ adenosina trifosfato*

**Introducción y objetivo.** Recientes estudios han sugerido que la valoración de la reserva coronaria de flujo es un método sensible de detectar precozmente anomalías vasculares antes de la aparición de lesiones arterioscleróticas angiográficamente visibles. La tomografía de emisión de fotón único (SPECT) con talio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) permite la evaluación no invasiva de la reserva de perfusión miocárdica. El objetivo de este trabajo fue la utilización de este método para estudiar la reserva miocárdica de dos grupos de sujetos sin cardiopatía isquémica conocida, con y sin factores de riesgo cardiovascular y la de un grupo de pacientes con enfermedad coronaria demostrada.

**Métodos.** El estudio se llevó a cabo en 74 individuos seleccionados de forma prospectiva y divididos en tres grupos: grupo control, formado por 11 sujetos asintomáticos sin factores de riesgo cardiovascular; grupo con factores de riesgo cardiovascular, constituido por 49 pacientes, y grupo con enfermedad coronaria, integrado por 14 pacientes. El estudio de perfusión miocárdica se realizó con  $^{201}\text{Tl}$ , utilizando como test de provocación farmacológica la adenosina trifosfato (ATP) en infusión. Se adquirió un estudio tomográfico en reposo y otro tras 7 min de infusión con ATP ( $140 \mu\text{g/kg/min}$ ). Posteriormente se efectuó el procesamiento de estas imágenes y la cuantificación de la perfusión miocárdica, calculándose la reserva de perfusión miocárdica, obtenida como el cociente entre los valores de perfusión en estrés y en reposo.

**Resultados.** Tanto la reserva de perfusión de cada región como la global, como la de los territorios de la arteria descendente anterior (DA), circunfleja (Cx) y coronaria derecha (CD) fueron significativamente más bajas en los individuos con factores de riesgo cardiovascular que en los suje-

tos del grupo control (global:  $1,48 \pm 0,19$  frente a  $1,81 \pm 0,08$ ; DA:  $1,52 \pm 0,21$  frente a  $1,85 \pm 0,09$ ; Cx:  $1,45 \pm 0,2$  frente a  $1,79 \pm 0,86$ ; CD:  $1,47 \pm 0,2$  frente a  $1,79 \pm 0,86$ ), y significativamente superiores a las de los pacientes con enfermedad coronaria (global:  $1,48 \pm 0,19$  frente a  $1,31 \pm 0,14$ ; DA:  $1,52 \pm 0,21$  frente a  $1,35 \pm 0,15$ ; Cx:  $1,45 \pm 0,2$  frente a  $1,2 \pm 0,24$ ).

De todos los sujetos pertenecientes al grupo de factores de riesgo, 40 presentaban un perfil lipídico de alto riesgo. Dentro de este subgrupo, el análisis univariado reveló una correlación negativa, débil pero significativa, entre los valores de reserva de perfusión miocárdica y los valores de colesterol total ( $r = -0,35$ ;  $p = 0,01$ ), colesterol LDL ( $r = -0,38$ ;  $p = 0,036$ ) y cociente LDL/HDL ( $r = -0,39$ ;  $p = 0,029$ ).

**Conclusión.** La determinación de la reserva de perfusión miocárdica mediante SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  posibilita la detección de la disminución de la respuesta vasodilatadora al ATP en pacientes con factores de riesgo cardiovascular. Dichos pacientes presentan, no obstante, una reserva superior a aquellos con enfermedad coronaria, lo que puede sugerir que se encuentran en una etapa precoz de aterosclerosis.

STUDY OF MYOCARDIAL PERFUSION RESERVE WITH SINGLE-PHOTON-EMISSION COMPUTED TOMOGRAPHY WITH THALLIUM-201 AND PHARMACOLOGICAL STRESS WITH ADENOSINE TRIPHOSPHATE IN PATIENTS WITH CARDIOVASCULAR RISK FACTORS

**Introduction and objective.** Recent studies have suggested that the evaluation of coronary reserve is a sensitive method in the early detection of vascular alterations before plaques exist, and certainly before clinical detection of atherosclerotic

Correspondencia: Dra. A. Huelmos Rodrigo.  
Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular.  
Clínica Universitaria. Avda. Pío XII, 36. 31008 Pamplona.

Recibido el 30 de enero de 1997.

Aceptado para su publicación el 20 de junio de 1997.

lesions. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) with thallium-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) provides a noninvasive tool for evaluating myocardial perfusion reserve. The objective of this study was to measure the myocardial perfusion reserve in two groups of subjects, with and without cardiovascular risk factors and in a group of patients with coronary artery disease.

**Methods.** Seventy-four subjects, divided into three groups, were recruited to assess regional and global myocardial perfusion reserve. The control group consisted of 11 asymptomatic individuals without cardiovascular risk factors. The second group was composed of 49 patients with one or more risk factors. Finally, the third group included 14 patients with coronary artery disease.  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT at rest and after pharmacological stress with a 7 minute adenosine triphosphate (ATP) infusion ( $140\text{ }\mu\text{g/kg/min}$ ) was performed in all patients. ATP minus rest value subtraction was applied in order to obtain the stress data. Relative myocardial perfusion reserve indexes were calculated as the ratio between stress and rest values.

**Results.** Global and regional myocardial perfusion reserves of the vascular territories were significantly lower in patients with cardiovascular risk factors than in control subjects (Global:  $1.48 \pm 0.19$  vs  $1.81 \pm 0.08$ , LAD:  $1.52 \pm 0.21$  vs  $1.85 \pm 0.09$ , CX:  $1.45 \pm 0.2$  vs  $1.79 \pm 0.86$ , RCA:  $1.47 \pm 0.2$  vs  $1.79 \pm 0.86$ ) and higher than in patients with coronary artery disease (Global:  $1.48 \pm 0.19$  vs  $1.31 \pm 0.14$ , LAD:  $1.52 \pm 0.21$  vs  $1.35 \pm 0.15$ , CX:  $1.45 \pm 0.2$  vs  $1.2 \pm 0.24$ ). Univariate linear regression analysis in a group of 40 patients with high risk lipid profiles revealed a significant negative correlation between myocardial perfusion reserve and total cholesterol ( $r = -0.35$ ;  $p = 0.01$ ), LDL-cholesterol ( $r = -0.38$ ;  $p = 0.036$ ) and LDL/HDL ratio ( $r = -0.39$ ;  $p = 0.029$ ).

**Conclusion.** Determination of myocardial perfusion reserve with  $^{201}\text{Tl}$ -SPECT allows the detection of abnormal vasodilatory response to intravenous ATP in patients with cardiovascular risk factors. These patients have higher reserve than patients with coronary disease, what might suggest an early phase of atherosclerosis.

(*Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 696-708)

## INTRODUCCIÓN

En los últimos años hemos adquirido un amplio conocimiento sobre la fisiopatología de la enfermedad coronaria. Actualmente se admite que la manifestación más temprana del proceso aterosclerótico es la alteración de la función endotelial y de la relajación del músculo liso vascular, lo que da lugar a la anomalía de la reserva coronaria de flujo<sup>1,2</sup>.

Por otra parte, se conoce la influencia de los factores de riesgo cardiovascular en la génesis de la aterosclerosis y se ha visto, por ejemplo, el beneficio de la disminución de los niveles de colesterol en la regresión de la placa por medio de coronariografías seriadas<sup>3,4</sup>.

Tales hallazgos nos obligan a cuestionarnos si no sería más deseable llevar a cabo la prevención primaria de la enfermedad coronaria en los pacientes asintomáticos y en la etapa precoz de la aterosclerosis, para lo cual el diagnóstico de esta fase temprana constituiría un hecho clave.

La determinación de la reserva coronaria de flujo puede llevarse a cabo en el laboratorio de hemodinámica mediante el catéter Doppler intracoronario<sup>5,6</sup>, que mide la velocidad del flujo o mediante técnicas no invasivas como la tomografía de emisión de positrones (PET)<sup>7,8</sup> o, más disponibles, los estudios de perfusión miocárdica mediante técnica planar<sup>9</sup> o mediante tomografía de emisión de fotón único (SPECT)<sup>10</sup> que valoran la extracción miocárdica del isótopo radiactivo utilizado. Es precisa la provocación de una vasodilatación coronaria máxima, para lo que se suele utilizar un fármaco vasodilatador intracoronario o en infusión intravenosa y así poder medir la velocidad de flujo o cuantificar la perfusión miocárdica en estado basal y tras el estrés farmacológico.

La detección de anomalía de la reserva de perfusión coronaria de forma no invasiva mediante SPECT con talio-201 ( $^{201}\text{Tl}$ ) podría ser útil en la evaluación de los efectos de varias estrategias de prevención primaria y secundaria de la enfermedad coronaria.

El objetivo de este trabajo fue utilizar el mencionado método provocando un estrés farmacológico con adenosina trifosfato (ATP) para la medida de la reserva en un grupo de sujetos asintomáticos, sin evidencia clínica de cardiopatía isquémica pero con factores de riesgo cardiovascular, comparándolo con un grupo control y con un grupo con enfermedad coronaria demostrada.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Con el fin de conseguir los objetivos mencionados, se seleccionaron de forma prospectiva 74 individuos, divididos en tres grupos, que satisficieran los criterios de inclusión y exclusión que se detallan a continuación.

El grupo control estaba constituido por 11 sujetos, que cumplían los siguientes criterios: a) ausencia de factores de riesgo de enfermedad coronaria; b) asintomáticos cardiovasculares, y c) prueba de esfuerzo normal tanto desde el punto de vista clínico como electrocardiográfico y cuya probabilidad postest de enfermedad coronaria era menor del 5% calculada a partir del análisis bayesiano secuencial de la edad, síntomas y respuesta clínica y electrocardiográfica al ejercicio<sup>11</sup>.

El segundo grupo estaba formado por 49 pacientes, cuyos criterios de inclusión eran los siguientes: *a)* presencia de uno o varios factores de riesgo cardiovascular, y *b)* asintomáticos cardiovasculares con prueba de esfuerzo (PE) normal (40 casos) o bien, independientemente de la sintomatología y del resultado de la PE, evidencia de arterias coronarias normales en la coronariografía (9 casos).

El tercer grupo estaba integrado por 14 pacientes con enfermedad coronaria demostrada en la coronariografía que iban a ser sometidos a revascularización quirúrgica electiva.

Los factores de riesgo cardiovascular se definieron como sigue: *a)* historia familiar de enfermedad cardiovascular en un pariente de primer grado de menos de 55 años; *b)* hipercolesterolemia, con niveles de LDL iguales o superiores a 160 mg/dl<sup>12</sup>; *c)* hipertensión arterial con cifras iguales o superiores a 140 mmHg de presión arterial sistólica (PAS) y/o de 90 mmHg de diastólica (PAD)<sup>13</sup>, y *d)* tabaquismo.

Los criterios de exclusión para los sujetos del grupo control y del grupo con factores de riesgo eran los siguientes: diabetes mellitus, toma de medicación cardiovascular, cardiopatía de cualquier origen excepto la hipertensiva con función sistólica normal en el grupo con factores de riesgo y enfermedad cerebrovascular y periférica.

Los pacientes de estos dos grupos (excepto los 9 con coronariografía) fueron seleccionados del laboratorio de ergometría, donde habían sido remitidos por el médico de referencia (internista o cardiólogo), que les había indicado la prueba como parte de una revisión general. Así pues, ante un paciente con prueba de esfuerzo normal se estudiaban los criterios de inclusión y exclusión. Si éstos se cumplían, el paciente era asignado al grupo uno o dos, según la presencia o no de factores de riesgo y previa petición del consentimiento informado.

Además, y debido a la utilización de la adenosina trifosfato, ninguno de los pacientes de los tres grupos debía estar en tratamiento con metilxantinas, haber ingerido cafeína o análogos en las 24 h previas, padecer enfermedad pulmonar obstructiva, presentar PAS menor de 90 mmHg y haber sufrido angina inestable o infarto de miocardio en la semana previa en el caso del grupo con enfermedad coronaria.

### Estudio de perfusión miocárdica con talio-201

El estudio de perfusión miocárdica se realizó con <sup>201</sup>Tl utilizando como test de provocación farmacológica la ATP en infusión intravenosa. La exploración se realizó con el paciente en ayunas de al menos 6 h. Se canalizaron 2 vías venosas una en cada brazo, preferentemente antecubitales, para permitir la inyección de ATP y <sup>201</sup>Tl por vías independientes.

La obtención del estudio se compuso de dos fases: la primera consistió en la adquisición de imágenes del

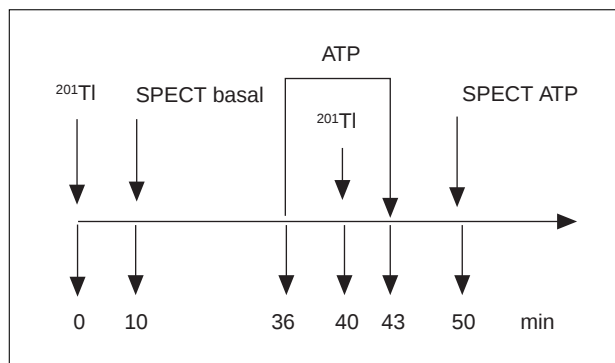


Fig. 1. Protocolo de adquisición reposo-estrés farmacológico.

paciente, por medio de una tomocámara Siemens Orbiter II/Digitrac 75 y la segunda en el procesado y tratamiento de estas imágenes a través del ordenador para la reconstrucción del estudio tomográfico. Posteriormente se llevó a cabo la cuantificación de la perfusión miocárdica.

### Adquisición

Con el paciente en decúbito supino en la mesa exploratoria de la tomocámara, se inyectó por vía intravenosa una primera dosis de <sup>201</sup>Tl en función del peso del paciente (1,5-2 mCi) seguida de 10 ml de suero fisiológico. Pasados 10 min de la inyección de <sup>201</sup>Tl se adquirió el primer estudio tomográfico (SPECT) cardíaco, por medio de 32 proyecciones de 40 s de duración cada una, en pasos de 5,5° y en órbita no circular de 180°, comenzando en proyección oblicua anterior derecha a 45°. El protocolo de adquisición se detalla en la figura 1.

**Estrés farmacológico con ATP.** Al finalizar la primera adquisición de imágenes se inició la infusión de ATP durante 7 min en la vía venosa contralateral, a dosis creciente desde 70 µg/kg/min hasta alcanzar una dosis máxima de 140 µg/kg/min en el minuto 4 y manteniendo ésta 3 min más. Se monitorizaron la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el electrocardiograma basales y cada minuto durante la infusión, así como 3 min después de finalizada ésta, durante el período denominado de recuperación. En el ECG se valoraron los intervalos PR y QTc, el segmento ST y la presentación de bloqueo auriculoventricular. Asimismo, se vigiló la aparición de síntomas secundarios a la infusión de ATP.

Una vez alcanzada la dosis de 140 µg/kg/min, al finalizar el minuto 4 de infusión, y sin suspender ésta, se inyectó una segunda dosis de <sup>201</sup>Tl en el mismo brazo que la primera y con una actividad similar a ésta. La adquisición del segundo estudio tomográfico se realizó pasados 10 min de la segunda inyección de <sup>201</sup>Tl, siguiendo el mismo protocolo de adquisición utilizado en el SPECT basal.

## Procesado

Para el proceso de reconstrucción tomográfica se realizaron previamente a la adquisición tanto la corrección de uniformidad en las 32 proyecciones de la adquisición, como la corrección del centro de rotación. Para la corrección de uniformidad se utilizó la matriz de los factores correctores obtenida a partir de la medida de una fuente de cobalto-57 con una adquisición de 120 millones de cuentas. El centro de rotación mecánico, para alinear los datos del detector respecto a la matriz de reconstrucción, fue determinado a partir de los datos de un estudio tomográfico con una fuente lineal. Los resultados de ambas correcciones fueron comprobados y actualizados quincenalmente. Para reconstruir los tomogramas transversos en el eje axial, en toda la extensión del corazón, se utilizó un método de retroproyección filtrada usando un filtro Butterworth, número de orden 5 y una frecuencia de corte de 0,5 Nyquist. Esos tomogramas fueron suavizados entre tres cortes adyacentes, con factores ponderantes de 0,25, 0,50 y 0,25. No se aplicaron corrección de atenuación ni corrección de dispersión de fotones. A continuación se obtuvieron los tomogramas oblicuos reorientados en el eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical del corazón. Los algoritmos utilizados tanto en la retroproyección como en el suavizado y la reorientación estaban disponibles en el programa informático comercial utilizado para este análisis. Para evitar la saturación en los tomogramas transaxiales es conveniente aplicar un factor de escala. En el presente trabajo se escogió un factor de escala de valor 50 y se aplicó en todos los pacientes, tanto en los estudios basales como en los de estrés farmacológico, con el fin de hacer comparables todos los estudios. Por último, antes de iniciar la cuantificación se realizó una alineación interpolativa de los datos en el eje oblicuo para cada estudio, basal y tras ATP, utilizando los algoritmos suministrados por el programa.

En una fase previa a la cuantificación de los estudios se realizó un análisis visual de los cortes tomográficos reorientados en los ejes corto, largo horizontal y largo vertical para verificar que no se habían producido artefactos dependientes del paciente durante el proceso de adquisición. Se valoró también la posible existencia de atenuación miocárdica por partes blandas.

## Cuantificación

La definición de las áreas de interés (ROI) para la cuantificación de la perfusión miocárdica se realizó sobre los cortes tomográficos obtenidos en el eje corto del ventrículo izquierdo, utilizando el programa propuesto por el grupo de trabajo de Stirner<sup>14</sup>. Dicho programa, tras seleccionar 16 cortes oblicuos consecuti-

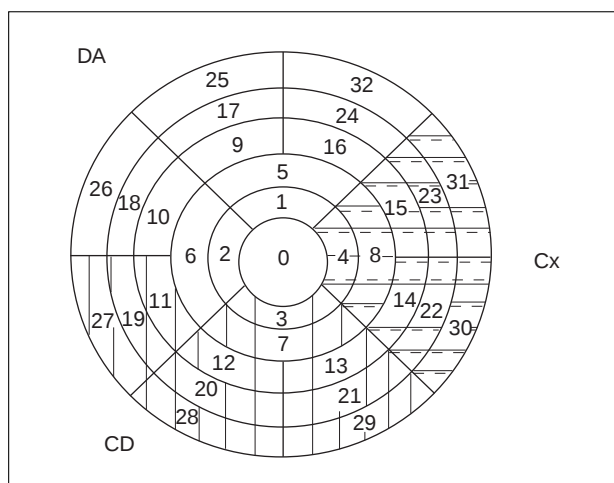


Fig. 2. Mapa polar con 33 áreas de interés y con la distribución de los tres territorios vasculares; CD: arteria coronaria derecha; Cx: arteria circunfleja; DA: arteria descendente anterior.

vos abarcando todo el miocardio, realiza previamente una suma de cortes adyacentes por parejas, resultando de este modo 15 cortes dobles. A continuación, los cortes de ambos estudios, basal y tras ATP, se reposicionan para hacer coincidir los ápex. Partiendo del ápex, el programa selecciona 6 cortes dobles no superpuestos, que se extienden desde el ápex a la base y que presentados en un solo plano forman el mapa polar. Estos cortes son divididos a su vez en un total de 33 áreas de interés (ROI), siendo el área central de forma circular y el resto de áreas en forma de sectores de anillos concéntricos, aumentando el número de áreas de interés desde los cortes del ápex a la base, como se puede observar en la figura 2. El programa proporciona para cada ROI los valores de perfusión expresados como porcentajes en relación a los valores máximos respectivos en reposo y tras la vasodilatación farmacológica.

Una vez obtenidas las 33 ROI, se modificó el programa de Stirner<sup>14</sup> para poder cuantificar los estudios tomográficos de acuerdo con el protocolo de adquisición diseñado en este trabajo. El programa modificado permite realizar la sustracción del estudio basal al estudio obtenido tras el estrés farmacológico con ATP. De este modo permitió obtener parámetros de perfusión basal y de estrés farmacológico<sup>15</sup>. Los valores de perfusión en reposo para cada ROI se calcularon a partir de las cuentas medias por píxel normalizadas a la actividad de la primera dosis de <sup>201</sup>Tl. El cálculo de la reserva de perfusión miocárdica para cada ROI se obtuvo como el cociente entre los valores de perfusión en estrés y en reposo. A continuación se calcularon los valores de reserva de perfusión global y regionales para cada territorio vascular, como se observa en la figura 2, a partir de los valores de perfusión basales y de estrés farmacológico.

## Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con la ayuda de un ordenador personal, utilizando el programa SPSS (Statistic Package for Social Sciences). Después del almacenamiento y organización de los datos, se realizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para la determinación, en cada variable continua, de la bondad de ajuste a una distribución normal<sup>16</sup>. El estudio de caracteres cualitativos con dos categorías se realizó mediante la comparación de porcentajes y con la prueba de la  $\chi^2$ . Cuando la muestra era reducida, se calculó el grado de significación con la prueba exacta de Fisher<sup>17</sup>. La relación entre variables cualitativas y cuantitativas se estableció mediante una prueba de comparación de dos medias con la t de Student, o mediante un análisis de la variancia cuando la variable cualitativa tenía más de dos categorías<sup>17</sup>. Cuando el análisis de la variancia reflejó diferencias significativas, se aplicó el test de Scheffé para determinar el valor de p. Para verificar el supuesto de igualdad de variancias, cuando se utilizó el análisis de la variancia se realizó la prueba de Bartlett-Box<sup>18</sup>. Cuando no se pudo aceptar el supuesto de homogeneidad de variancias, se aplicó la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis<sup>18</sup>. Si los supuestos de normalidad y homogeneidad de variancias necesarios para aplicar la prueba de la t de Student no se cumplieron, o si los grupos eran muy pequeños, la comparación se efectuó con la prueba no paramétrica de la U de Mann-Whitney. Para comparar las variables medidas en condiciones basales y tras la administración de ATP se utilizó la prueba de la t de Student para medidas repetidas. La asociación entre variables cuantitativas se determinó con el coeficiente de correlación de Pearson ( $r_{xy}$ ). Cuando el supuesto de normalidad no era aceptable, se utilizó el coeficiente de correlación ordinal de Spearman ( $r_s$ ), que proporciona la prueba no paramétrica<sup>18</sup>. Se consideró estadísticamente significativo un valor de  $p < 0,05$ . Los resultados se expresaron como el valor medio y la desviación típica en variables cuantitativas y como porcentaje en variables cualitativas.

## RESULTADOS

Un total de 74 pacientes fueron sometidos al estudio de valoración de la reserva de perfusión miocárdica mediante SPECT con dosis fraccionada de <sup>201</sup>Tl y estrés farmacológico con ATP. En todos los pacientes se obtuvieron imágenes de buena calidad sin artefactos que dificultaran la valoración cuantitativa.

El grupo control estaba constituido por 11 sujetos asintomáticos (9 varones [82%] y 2 mujeres [18%]) sin factores de riesgo cardiovascular con una media de edad de  $50,8 \pm 11,4$  años.

El grupo con factores de riesgo estaba compuesto por 49 sujetos (41 varones [84%] y 8 mujeres [16%])

**TABLA 1**  
**Factores de riesgo de los tres grupos de pacientes**

|                         | CN               | FR                 | EC                   |
|-------------------------|------------------|--------------------|----------------------|
| Edad                    | $50,8 \pm 9,4$   | $54 \pm 9,4$       | $58,2 \pm 7,1$       |
| Tabaco (%)              | —                | 65                 | 86                   |
| HTA (%)                 | —                | 55                 | 64                   |
| Hipercolesterolemia (%) | —                | 82                 | 71                   |
| Colesterol total        | $204,8 \pm 30,1$ | $258,9 \pm 47,4^*$ | $249,6 \pm 40,1$     |
| Colesterol LDL          | $133,2 \pm 27,5$ | $183,3 \pm 51,5$   | $166 \pm 49,5$       |
| Colesterol HDL          | $35,12 \pm 13$   | $46,3 \pm 14,2$    | $34,4 \pm 10,2^{**}$ |
| LDL/HDL                 | $2,8 \pm 1,9$    | $4,3 \pm 1,9$      | $5,3 \pm 1,8^*$      |

CN: grupo control; FR: grupo con factores de riesgo; EC: grupo con enfermedad coronaria; \*diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo CN; \*\*diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo FR.

que presentaban al menos un factor de riesgo cardiovascular como se ha definido en los criterios de inclusión. La edad media de este grupo era de  $54 \pm 9,4$  años. Cuarenta tenían hipercolesterolemia, 32 eran fumadores y 27 hipertensos. Doce manifestaban los tres factores de riesgo mencionados. Referían historia familiar de cardiopatía isquémica 12 de los sujetos.

El tercer grupo estaba integrado por 14 pacientes, 13 varones (93%) y una mujer (7%) con enfermedad coronaria demostrada en la coronariografía. Su edad era de  $58,2 \pm 7,1$  años. Diez de éstos presentaban un perfil lipídico anormal, 12 referían ser fumadores, 9 eran hipertensos y 8 tenían antecedentes familiares de cardiopatía isquémica.

## Edad y perfil lipídico

En la **tabla 1** se expone una comparación de la edad y del perfil lipídico entre los tres grupos de pacientes.

No se encontraron diferencias significativas en la edad. Respecto al perfil lipídico, como se puede observar, el grupo con factores de riesgo presentaba unos valores de lípidos más adversos que el grupo control, aunque sólo se aprecian diferencias estadísticamente significativas en el valor del colesterol total. No obstante, este hecho radica en que no todos los pacientes del grupo con factores de riesgo eran hipercolesterolémicos, como ya hemos expuesto anteriormente. Aunque el colesterol HDL era menor en el grupo control que en el grupo con factores de riesgo, la diferencia no era estadísticamente significativa. El grupo con enfermedad coronaria presentaba unos valores medios de lípidos anómalos, destacando un cociente LDL/HDL significativamente mayor con respecto al grupo control.

## Respuesta a la adenosina trifosfato

En la **tabla 2** se presentan los datos hemodinámicos apreciados durante el estudio en los tres grupos de pa-

**TABLA 2**  
**Cambios hemodinámicos y ECG con la infusión de ATP**

| Parámetro |       | CN         | FR         | EC        |
|-----------|-------|------------|------------|-----------|
| FC        | Basal | 69 ± 11    | 73 ± 14    | 64 ± 13   |
|           | ATP   | 89 ± 12**  | 86 ± 14*   | 77 ± 14*  |
| PAS       | Basal | 126 ± 19   | 133 ± 23   | 134 ± 13  |
|           | ATP   | 124 ± 16   | 130 ± 21*  | 130 ± 16  |
| PAD       | Basal | 75 ± 8     | 80 ± 12    | 83 ± 14   |
|           | ATP   | 72 ± 10    | 78 ± 14    | 77 ± 14   |
| DP × 10   | Basal | 8,6 ± 1,8  | 9,7 ± 2,2  | 8,3 ± 2,4 |
|           | ATP   | 10,9 ± 2,1 | 11,2 ± 2,5 | 9,6 ± 2,8 |
| PR        | Basal | 167 ± 23   | 155 ± 26   | 164 ± 28  |
|           | ATP   | 178 ± 26*  | 161 ± 27** | 164 ± 26  |
| QTc       | Basal | 420 ± 34   | 428 ± 34   | 421 ± 44  |
|           | ATP   | 422 ± 36   | 433 ± 36   | 452 ± 47* |

\*p < 0,05; \*\*p < 0,01; en esta tabla la significación se presenta dentro del mismo grupo entre los parámetros basales y los obtenidos al finalizar la infusión. No se estudian las diferencias entre grupos; DP: doble producto; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica (mmHg); PAD: presión arterial diastólica (mmHg); PR: intervalo PR (ms); QTc: intervalo QT corregido (ms). Resto de abreviaturas como en la [tabla 1](#).

cientes. Durante la infusión de ATP se observó un aumento significativo de la frecuencia cardíaca en los grupos control y con enfermedad coronaria y altamente significativo en el grupo de pacientes con factores de riesgo, así como una reducción estadísticamente significativa de la PAS únicamente en el grupo de pacientes con factores de riesgo, siendo la reducción de la PAD casi significativa en el grupo de pacientes con enfermedad coronaria. No se encontraron diferencias significativas en la variación del doble producto. En cuanto a las modificaciones electrocardiográficas, se apreció una prolongación del intervalo PR, significativa en los sujetos del grupo control y en los pacientes con factores de riesgo. Además en los pacientes con enfermedad coronaria se objetivó una prolongación del intervalo QTc estadísticamente significativa, sin notarse apenas modificaciones en los otros dos grupos. Cinco pacientes del grupo con factores de riesgo presentaron bloqueo de primer grado. No hubo otro tipo de bloqueos. Cuatro pacientes presentaron una depresión significativa del segmento ST, 2 pertenecientes al grupo con factores de riesgo y los otros 2 al grupo con enfermedad coronaria.

El 57% de los pacientes manifestaron reacciones adversas, siendo las más frecuentes la opresión precordial (10%), la cefalea (10%) y el rubor facial (17%), seguidas de opresión en el cuello (6%), disnea (3%), mareo (1%) y molestias epigástricas (1%). Todas ellas cesaron rápidamente al finalizar la infusión

**TABLA 3**  
**Perfusión miocárdica en situación basal**

| ROI | CN      | FR      | EC          |
|-----|---------|---------|-------------|
| 0   | 63 ± 10 | 58 ± 8  | 54 ± 10*    |
| 1   | 88 ± 6  | 84 ± 8  | 81 ± 13     |
| 2   | 76 ± 8  | 76 ± 8  | 69 ± 13     |
| 3   | 79 ± 7  | 76 ± 9  | 71 ± 14     |
| 4   | 88 ± 7  | 82 ± 10 | 83 ± 8      |
| 5   | 91 ± 6  | 90 ± 6  | 90 ± 9      |
| 6   | 86 ± 9  | 85 ± 6  | 84 ± 12     |
| 7   | 79 ± 9  | 79 ± 9  | 74 ± 12     |
| 8   | 96 ± 5  | 93 ± 6  | 91 ± 9      |
| 9   | 80 ± 5  | 83 ± 5  | 82 ± 9      |
| 10  | 82 ± 9  | 84 ± 7  | 85 ± 9      |
| 11  | 83 ± 10 | 79 ± 7  | 78 ± 10     |
| 12  | 77 ± 8  | 74 ± 8  | 71 ± 11     |
| 13  | 80 ± 7  | 76 ± 10 | 71 ± 15     |
| 14  | 95 ± 3  | 91 ± 7  | 84 ± 15*,** |
| 15  | 95 ± 5  | 96 ± 4  | 92 ± 11     |
| 16  | 89 ± 4  | 93 ± 5  | 95 ± 5*     |
| 17  | 75 ± 6  | 77 ± 5  | 78 ± 6      |
| 18  | 77 ± 9  | 73 ± 9  | 75 ± 5      |
| 19  | 75 ± 11 | 68 ± 8  | 69 ± 7      |
| 20  | 71 ± 6  | 68 ± 7  | 65 ± 8      |
| 21  | 75 ± 5  | 71 ± 9  | 66 ± 10*    |
| 22  | 85 ± 3  | 83 ± 8  | 76 ± 14     |
| 23  | 89 ± 4  | 92 ± 6  | 87 ± 13     |
| 24  | 83 ± 4  | 88 ± 6* | 91 ± 6*     |
| 25  | 73 ± 9  | 68 ± 8  | 74 ± 7      |
| 26  | 68 ± 12 | 60 ± 11 | 65 ± 9      |
| 27  | 65 ± 11 | 58 ± 10 | 59 ± 7      |
| 28  | 65 ± 7  | 60 ± 7  | 58 ± 5*     |
| 29  | 66 ± 8  | 62 ± 8  | 60 ± 9      |
| 30  | 78 ± 4  | 74 ± 8  | 69 ± 15*    |
| 31  | 83 ± 6  | 82 ± 8  | 77 ± 14     |
| 32  | 78 ± 6  | 79 ± 7  | 84 ± 7      |

Las abreviaturas y símbolos son iguales que en la [tabla 1](#). Los valores expresados son de porcentajes con respecto al máximo.

de ATP, en 3 casos fue necesario suspender la infusión por alteraciones en el ECG y en ningún caso fue necesaria la administración de aminofilina.

### Perfusión basal

Los valores medios de perfusión basal para cada ROI en los tres grupos de estudio se expresan como porcentajes en la [tabla 3](#).

El test de ANOVA reveló la existencia de diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en un número muy bajo de ROI.

Al aplicar el test a posteriori no se observaron diferencias estadísticamente significativas en los valores individuales de perfusión basal para cada ROI cuando comparamos el grupo control frente al grupo con factores de riesgo. Cuando realizamos la comparación entre los sujetos controles y los pacientes con enfermedad coronaria llama la atención la existencia de va-

**TABLA 4**  
**Perfusión miocárdica durante el estrés farmacológico con ATP**

| ROI | CN      | FR      | CAD         |
|-----|---------|---------|-------------|
| 0   | 65 ± 6  | 59 ± 12 | 46 ± 14*,** |
| 1   | 86 ± 9  | 81 ± 11 | 71 ± 19*,** |
| 2   | 84 ± 9  | 78 ± 11 | 64 ± 19     |
| 3   | 79 ± 6  | 74 ± 11 | 64 ± 19*,** |
| 4   | 90 ± 6  | 81 ± 13 | 63 ± 22*,** |
| 5   | 86 ± 9  | 87 ± 8  | 83 ± 15     |
| 6   | 90 ± 7  | 87 ± 8  | 83 ± 16     |
| 7   | 80 ± 5  | 77 ± 11 | 70 ± 17     |
| 8   | 92 ± 6  | 91 ± 9  | 77 ± 21*,** |
| 9   | 82 ± 8  | 83 ± 9  | 78 ± 15     |
| 10  | 88 ± 8  | 85 ± 8  | 85 ± 14     |
| 11  | 81 ± 10 | 82 ± 10 | 82 ± 15     |
| 12  | 75 ± 8  | 73 ± 10 | 69 ± 11     |
| 13  | 77 ± 6  | 72 ± 10 | 61 ± 16*,** |
| 14  | 90 ± 7  | 85 ± 9  | 72 ± 21*,** |
| 15  | 92 ± 5  | 94 ± 6  | 84 ± 19*    |
| 16  | 82 ± 10 | 92 ± 7  | 86 ± 13*    |
| 17  | 77 ± 5  | 79 ± 8  | 80 ± 11     |
| 18  | 76 ± 8  | 75 ± 11 | 82 ± 11     |
| 19  | 70 ± 6  | 70 ± 11 | 73 ± 11     |
| 20  | 70 ± 8  | 66 ± 8  | 67 ± 6      |
| 21  | 69 ± 6  | 65 ± 8  | 59 ± 16     |
| 22  | 81 ± 5  | 76 ± 9  | 66 ± 17*,** |
| 23  | 88 ± 5  | 88 ± 7  | 81 ± 17*    |
| 24  | 80 ± 8  | 87 ± 8  | 89 ± 11*    |
| 25  | 70 ± 8  | 72 ± 12 | 80 ± 11**,  |
| 26  | 62 ± 11 | 62 ± 13 | 71 ± 14     |
| 27  | 59 ± 9  | 56 ± 12 | 62 ± 12     |
| 28  | 61 ± 7  | 57 ± 9  | 58 ± 9      |
| 29  | 62 ± 5  | 57 ± 8  | 57 ± 13     |
| 30  | 71 ± 6  | 68 ± 9  | 62 ± 12     |
| 31  | 78 ± 5  | 80 ± 10 | 75 ± 17     |
| 32  | 75 ± 4  | 81 ± 10 | 84 ± 13     |

Las abreviaturas y símbolos son iguales que en la [tabla 1](#). Los valores expresados son de porcentaje con respecto al máximo.

lores más bajos en los segundos, observándose sólo diferencias estadísticamente significativas en 1 ROI del territorio vascular de la descendente anterior, en 2 ROI del territorio vascular de la arteria circunfleja y en 2 ROI del territorio vascular de la coronaria derecha. Al comparar el grupo con factores de riesgo y el grupo con enfermedad coronaria únicamente se encontraron diferencias estadísticamente significativas en 1 ROI del territorio vascular de la arteria descendente anterior y en 1 de la arteria circunfleja.

### Perfusión de estrés farmacológico

Los valores medios de perfusión miocárdica, expresados como porcentajes, durante el estrés farmacológico con ATP para cada ROI en los tres grupos de estudio se detallan en la [tabla 4](#).

**TABLA 5**  
**Reserva de perfusión miocárdica en cada ROI**

| ROI | CN          | FR           | EC              |
|-----|-------------|--------------|-----------------|
| 0   | 1,98 ± 0,34 | 1,52 ± 0,34* | 1,13 ± 0,23*,** |
| 1   | 1,82 ± 0,29 | 1,46 ± 0,28* | 1,18 ± 0,27*,** |
| 2   | 1,99 ± 0,36 | 1,54 ± 0,31* | 1,47 ± 0,31*    |
| 3   | 1,87 ± 0,30 | 1,47 ± 0,29* | 1,22 ± 0,26*,** |
| 4   | 1,91 ± 0,31 | 1,50 ± 0,33* | 1 ± 0,33*,**    |
| 5   | 1,76 ± 0,19 | 1,47 ± 0,25* | 1,25 ± 0,22*,** |
| 6   | 1,94 ± 0,23 | 1,54 ± 0,24* | 1,35 ± 0,23*,** |
| 7   | 1,88 ± 0,22 | 1,46 ± 0,22* | 1,27 ± 0,26*,** |
| 8   | 1,81 ± 0,23 | 1,49 ± 0,28* | 1,15 ± 0,34*,** |
| 9   | 1,87 ± 0,12 | 1,51 ± 0,23* | 1,29 ± 0,22*,** |
| 10  | 1,99 ± 0,21 | 1,53 ± 0,26* | 1,37 ± 0,23*    |
| 11  | 1,82 ± 0,24 | 1,53 ± 0,26* | 1,44 ± 0,29*    |
| 12  | 1,82 ± 0,18 | 1,48 ± 0,22* | 1,34 ± 0,17*    |
| 13  | 1,78 ± 0,16 | 1,44 ± 0,26* | 1,20 ± 0,34*,** |
| 14  | 1,76 ± 0,14 | 1,42 ± 0,26* | 1,17 ± 0,34*,** |
| 15  | 1,79 ± 0,24 | 1,48 ± 0,24* | 1,24 ± 0,29*,** |
| 16  | 1,73 ± 0,13 | 1,48 ± 0,21* | 1,23 ± 0,18*,** |
| 17  | 1,90 ± 0,16 | 1,51 ± 0,31* | 1,38 ± 0,18*    |
| 18  | 1,84 ± 0,16 | 1,56 ± 0,28* | 1,50 ± 0,30*    |
| 19  | 1,75 ± 0,18 | 1,55 ± 0,28  | 1,46 ± 0,28*    |
| 20  | 1,82 ± 0,19 | 1,47 ± 0,25* | 1,43 ± 0,29*    |
| 21  | 1,69 ± 0,11 | 1,40 ± 0,22* | 1,22 ± 0,26*,** |
| 22  | 1,77 ± 0,14 | 1,39 ± 0,21* | 1,18 ± 0,24*,** |
| 23  | 1,81 ± 0,13 | 1,45 ± 0,21* | 1,27 ± 0,25*,** |
| 24  | 1,78 ± 0,14 | 1,49 ± 0,25* | 1,33 ± 0,14*    |
| 25  | 1,78 ± 0,18 | 1,55 ± 0,26* | 1,50 ± 0,26*    |
| 26  | 1,72 ± 0,16 | 1,59 ± 0,32  | 1,51 ± 0,34     |
| 27  | 1,74 ± 0,17 | 1,47 ± 0,36  | 1,43 ± 0,30     |
| 28  | 1,75 ± 0,17 | 1,40 ± 0,29* | 1,36 ± 0,30*    |
| 29  | 1,75 ± 0,17 | 1,40 ± 0,25* | 1,28 ± 0,19*    |
| 30  | 1,76 ± 0,17 | 1,40 ± 0,21* | 1,26 ± 0,24*    |
| 31  | 1,71 ± 0,17 | 1,46 ± 0,24* | 1,33 ± 0,26*    |
| 32  | 1,76 ± 0,11 | 1,54 ± 0,27* | 1,36 ± 0,18*,** |

Las abreviaturas y símbolos son iguales que en la [tabla 1](#).

El test de ANOVA reveló la existencia de diferencias significativas en varios de los ROI.

Cuando comparamos los valores individuales de perfusión de estrés para cada ROI en el grupo control frente al grupo de factores de riesgo no se observaron diferencias significativas. Cuando realizamos la comparación entre el grupo control y el de pacientes con enfermedad coronaria, estos últimos presentaban valores significativamente menores que los primeros en 2 ROI del territorio vascular de la arteria descendente anterior, en 6 ROI del territorio vascular de la arteria circunfleja y en 2 ROI del territorio vascular de la arteria coronaria derecha. Al comparar el grupo con factores de riesgo y el grupo de pacientes con enfermedad coronaria, éstos presentaban valores significativamente menores en 2 ROI del territorio vascular de la arteria descendente anterior, en 4 ROI del territorio vascular de la arteria circunfleja y en 2 ROI del territorio vascular de la arteria coronaria derecha.

**TABLA 6**  
**Reserva de perfusión miocárdica global y en cada territorio vascular**

|      | CN          | FR           | EC              |
|------|-------------|--------------|-----------------|
| RPG  | 1,81 ± 0,08 | 1,48 ± 0,19* | 1,31 ± 0,14*,** |
| RPDA | 1,85 ± 0,09 | 1,52 ± 0,21* | 1,35 ± 0,15*,** |
| RPCx | 1,79 ± 0,12 | 1,45 ± 0,2*  | 1,2 ± 0,24*,**  |
| RPCD | 1,79 ± 0,86 | 1,47 ± 0,2*  | 1,33 ± 0,15*    |

RPG: reserva de perfusión miocárdica global; RPDA: reserva de perfusión en el territorio de la arteria descendente anterior; RPCx: reserva de perfusión en el territorio de la arteria circunfleja; RPCD: reserva de perfusión en el territorio de la arteria coronaria derecha. Resto de las abreviaturas como en [tabla 1](#).

### Reserva de perfusión miocárdica

En cada paciente se obtuvo la reserva de perfusión miocárdica para cada ROI. En la [tabla 5](#) se expresan los valores medios de los tres grupos.

El test de ANOVA reveló diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ) entre los tres grupos en todos excepto en 2 ROI<sup>26,27</sup>.

Al aplicar el test a posteriori, y como vemos en la [tabla 5](#), cuando comparamos la reserva de perfusión para cada ROI en el grupo control frente al grupo con factores de riesgo, se encontraron valores inferiores, con diferencias altamente significativas, en este último grupo, en todos excepto en 3 ROIs<sup>19,26,27</sup>. Igualmente, cuando realizamos la comparación entre el grupo control y el grupo con enfermedad coronaria, éste presentaba valores significativamente menores en todos excepto en 2 ROI<sup>26,27</sup>. Al comparar los valores de reserva de perfusión de los pacientes con factores de riesgo frente a aquellos con enfermedad coronaria,

los primeros presentan valores superiores, existiendo diferencias estadísticamente significativas en 17 de los 32 ROI.

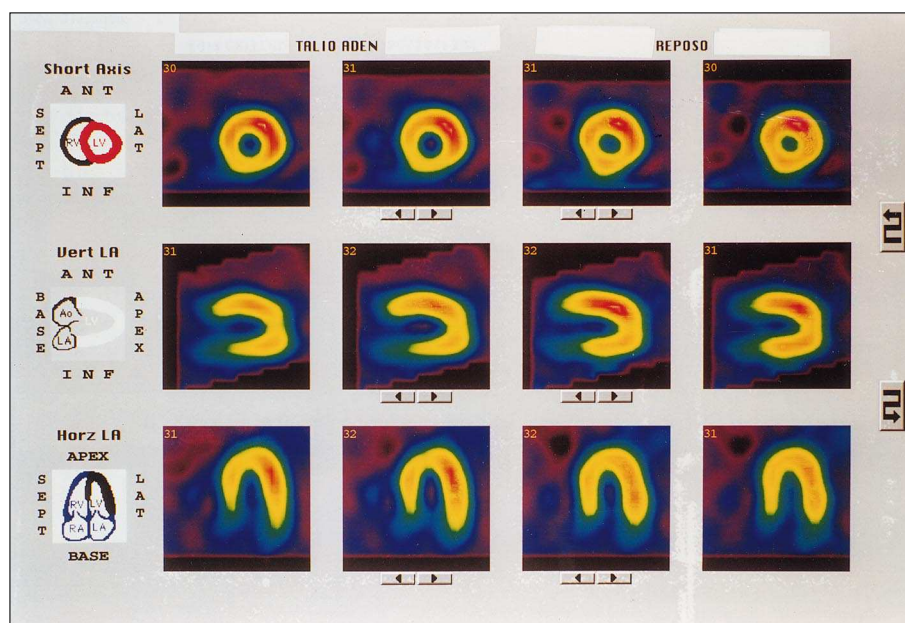
A continuación se calculó la reserva de perfusión global (RPG) de cada grupo, y la reserva regional para los territorios vasculares de la arteria descendente anterior (RPDA), arteria circunfleja (RPCx), y arteria coronaria derecha (RPCD). En la [tabla 6](#) quedan reflejados estos valores.

Tanto la reserva de perfusión miocárdica global como la reserva del territorio de la arteria descendente anterior y de la arteria circunfleja fueron capaces de distinguir, estableciendo diferencias altamente significativas ( $p < 0,001$ ), entre los sujetos del grupo control y aquellos con factores de riesgo y entre los del grupo control y los pacientes con enfermedad coronaria, así como entre los sujetos con riesgo cardiovascular y los pacientes con coronariopatía. La reserva de perfusión del territorio de la arteria coronaria derecha presentó diferencias muy significativas entre los grupos control y factores de riesgo, así como los de control y enfermedad coronaria, pero no presentó diferencias significativas entre los sujetos del grupo con factores de riesgo y los pacientes del grupo con enfermedad coronaria.

En la [figura 3](#) se expone un ejemplo representativo.

### Relación de la reserva de perfusión miocárdica con los factores de riesgo

Se analizó la relación entre la reserva de perfusión miocárdica y algunas de las variables relacionadas con los factores de riesgo tanto en el conjunto de la población como en un subgrupo de pacientes con perfil lipídico de alto riesgo.



*Fig. 3. Estudio de perfusión miocárdica SPECT con <sup>201</sup>Tl en un varón con sospecha de enfermedad coronaria en cuya coronariografía se observaron arterias epicárdicas angiográficamente normales. No obstante, los valores de reserva de perfusión miocárdica fueron patológicos en los tres territorios vasculares (RPDA: 1,27, RPCX: 1,45 y RPCD: 1,32).*

Tras el análisis univariado en el total de la población no se observó ninguna relación lineal entre la reserva y los niveles plasmáticos de lípidos, así como con la edad. Únicamente encontramos una correlación negativa débil pero significativa entre la PAS basal y la reserva de perfusión, tanto global como en los territorios vasculares de la DA y CD. ( $r = -0,23$ ,  $p = 0,049$  para la RPG;  $r = -0,24$ ,  $p = 0,037$  para la RPDA;  $r = -0,24$ ,  $p = 0,043$  para la RPCD).

De todos los sujetos pertenecientes al grupo de factores de riesgo, 40 presentaban un perfil lipídico de alto riesgo, como ya mencionamos anteriormente. Al estudiar la relación entre los parámetros del perfil lipídico y los valores de reserva de perfusión miocárdica, cabe destacar una correlación negativa, débil pero significativa, en los valores de colesterol total, de colesterol LDL y del cociente LDL/HDL (tabla 7).

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos puesto de manifiesto que los sujetos asintomáticos sin evidencia clínica de enfermedad coronaria pero con factores de riesgo cardiovascular presentan una alteración de la reserva de perfusión miocárdica. Ésta fue significativamente inferior a la de un grupo control sin factores de riesgo y superior a la de pacientes con aterosclerosis demostrada en la coronariografía. Este hallazgo podría indicar un estadio precoz de la enfermedad, que tiene como manifestación inicial una disminución de la reserva de perfusión miocárdica.

### Consideraciones técnicas

El método utilizado para estudiar la perfusión y reserva de perfusión miocárdica es incruento, fácilmente realizable y con mínimas complicaciones, lo que fue corroborado por su amplia aceptación por parte de los pacientes. Los efectos secundarios fueron mínimos y desaparecieron rápidamente tras la finalización de la infusión y en ningún caso fue preciso suspenderla. Estos hechos son similares a los publicados por otros autores que utilizan adenosina intravenosa en una dosis similar a la nuestra<sup>19</sup>.

El protocolo de adquisición utilizado en este trabajo se diferencia de otros protocolos en la aplicación de una dosis de  $^{201}\text{Tl}$  fraccionada. De esta manera, se puede realizar en primer lugar el estudio basal, seguido inmediatamente después del estudio de estrés farmacológico, posibilitando, por tanto, la sustracción del estudio basal sobre el estudio de estrés farmacológico. Dicho protocolo fue descrito por Okada et al<sup>20</sup> utilizando dipiridamol para realizar el estrés. Su ventaja principal estriba en que se evitan los factores que puedan interferir en la correcta cuantificación de la perfusión miocárdica y en el cálculo de la reserva de perfusión miocárdica, como son la movilización del

**TABLA 7**  
**Correlación de la reserva de perfusión miocárdica global con parámetros lipídicos**

| Variable       | RPG   |       |
|----------------|-------|-------|
|                | r     | p     |
| Colesterol     | -0,35 | 0,01  |
| Colesterol LDL | -0,38 | 0,036 |
| LDL/HDL        | -0,39 | 0,029 |

RPG: reserva de perfusión global. El resto de las abreviaturas como en la tabla 1.

paciente entre los estudios y los cambios miocárdicos no inducidos por la vasodilatación. Utilizando este protocolo y estudio planar con  $^{201}\text{Tl}$ , Koga et al<sup>9</sup> calcularon la reserva de perfusión en un grupo con miocardiopatía hipertrófica. Recientemente Diamond et al<sup>10,21</sup>, tras haber validado la técnica con microsferas en un modelo canino, han realizado varios estudios en pacientes con dosis fraccionada de  $^{201}\text{Tl}$ , SPECT cardíaco y estrés farmacológico con adenosina. En el primero midieron la reserva de perfusión miocárdica en 18 varones hipertensos no tratados sin evidencia de enfermedad coronaria, observando que estaba inversamente relacionada con la masa del ventrículo izquierdo<sup>10</sup>. Posteriormente estos mismos autores estudiaron este parámetro en 33 pacientes hipertensos con arterias coronarias angiográficamente normales con y sin depresión del segmento ST en la prueba de esfuerzo<sup>21</sup>. Constataron que aquellos con depresión del ST presentaban una reserva significativamente inferior a los que no la tenían (RPDA:  $1,4 \pm 0,25$  frente a  $1,62 \pm 0,30$ ,  $p = 0,03$ , RPCD:  $1,37 \pm 0,27$  frente a  $1,69 \pm 0,28$ ,  $p = 0,003$ ).

El protocolo empleado en nuestro trabajo es similar al empleado por Diamond et al con la única diferencia de utilizar adenosina trifosfato en lugar de adenosina pura. De hecho, los valores encontrados en nuestro estudio se encuentran en un rango similar a los de ellos.

Sobre los valores normales de reserva de perfusión miocárdica obtenidos con esta técnica no se han encontrado datos publicados en la amplia revisión bibliográfica realizada. Únicamente existe una referencia aproximada en el estudio realizado por Buell et al<sup>15</sup> con  $^{99\text{mTc}}$ -MIBI-SPECT y ejercicio físico, en el que obtuvieron un valor normal global de  $1,63 \pm 0,21$  a partir de un grupo de diez sujetos control. Los estudios de Diamond et al sólo incluyen a pacientes hipertensos.

En cuanto a la comparación de este método de medida de la reserva coronaria con otras técnicas, hasta ahora, más ampliamente usadas, es de destacar un estudio llevado a cabo por Verna et al<sup>22</sup>. Dichos autores han comparado la reserva coronaria medida con una guía Doppler intracoronaria y adenosina y la reserva calculada con dosis fraccionada de talio y dipirida-

mol. Estos autores encuentran una correlación positiva muy significativa entre ambos parámetros ( $r = 0,85$ ;  $p < 0,0001$ ) y afirman que la cuantificación de la reserva miocárdica con la técnica gammagráfica permite valorar con precisión la reserva vascular regional. No obstante, esta conclusión se basa en las observaciones obtenidas en un reducido número de pacientes, por lo que los resultados deben ser considerados como preliminares.

Los estudios no invasivos para la medida de la reserva coronaria pueden también realizarse con la técnica de la tomografía de emisión de positrones (PET). Dayanikli et al<sup>23</sup> publicaron en 1994 el primer estudio usando PET que mide la reserva coronaria en un grupo de varones asintomáticos con alto riesgo de enfermedad coronaria.

### Reserva coronaria y factores de riesgo cardiovascular

Recientes estudios parecen indicar que la alteración fisiológica, y no morfológica, de la pared vascular (disfunción del endotelio y alteración de la reserva de flujo) constituye el episodio inicial del proceso aterosclerótico. Dada la importancia de los factores de riesgo cardiovascular en la patogenia de la aterosclerosis, muchos trabajos de los últimos años han centrado su atención en las anomalías funcionales inducidas por éstos<sup>24-39</sup>.

Diversos autores<sup>24-27</sup> han estudiado la reserva coronaria mediante catéter Doppler intracoronario en pacientes con hipertensión arterial (HTA) y arterias coronarias angiográficamente normales. Han constatado una reducción de la reserva respecto a pacientes normotensos.

Otros trabajos<sup>28-32</sup> se han centrado en la lesión endotelial asociada al tabaco. Parece ser que la nicotina produce una lesión estructural de las células endoteliales<sup>29</sup>, reduce la prostaciclina endotelial<sup>30</sup> y degrada el factor relajante derivado de endotelio (FRDE) mediante el anión superóxido<sup>31,32</sup>.

Finalmente, en la actualidad, el mayor número de trabajos se fija en los efectos del colesterol. A finales de los años 80 varios estudios refirieron que la hipercolesterolemia causada por dietas ricas en grasa y colesterol alteraba de forma importante la relajación vascular dependiente de endotelio en conejos<sup>33</sup>, monos<sup>34</sup> y cerdos<sup>35</sup>. En general, esta anomalía del tono vasomotor parecía ser el resultado de algún defecto en la función endotelial porque la vasorrelajación independiente del endotelio, por sustancias tales como la nitroglicerina, estaba generalmente intacta o sólo ligeramente alterada. Sorprendentemente, la aterosclerosis y la hipercolesterolemia alteran la relajación vascular dependiente de endotelio no sólo en los grandes vasos, sino también en la microcirculación, lugar libre de evidencia histológica de aterosclerosis<sup>36-39</sup>. Esto es ob-

viamente importante porque la regulación de la perfusión del tejido tiene lugar fundamentalmente en estos vasos de resistencia más pequeños.

Varios investigadores han publicado que la regulación del tono vascular es anormal en las arterias coronarias antes de que se puedan detectar por angiografía, e incluso por ecografía, signos tempranos de lesiones ateroscleróticas<sup>40-42</sup>.

Cuando se elimina el endotelio de forma experimental o es disfuncionante (como en la aterosclerosis), la vasodilatación normal es reemplazada por una vasoconstricción paradójica<sup>43-46</sup>.

Nuestros resultados concuerdan con los de trabajos previos que han comunicado que la hipercolesterolemia y otros factores de riesgo causan respuestas vasodilatadoras anormales no sólo en individuos con aterosclerosis angiográficamente demostrada, sino también en individuos sin enfermedad coronaria oclusiva<sup>47,48</sup>. En pacientes sin aterosclerosis obstructiva coronaria pero con varios factores de riesgo cardiovascular, la respuesta de los vasos pequeños coronarios a la acetilcolina se encuentra reducida de forma importante<sup>36,48</sup>. Seiler et al<sup>49</sup> demostraron una respuesta vasodilatadora alterada en las arterias coronarias epicárdicas durante el ejercicio en pacientes con hipercolesterolemia y describieron una correlación significativa entre los parámetros lipídicos y la vasomoción inducida por el ejercicio. Dayanikli et al<sup>23</sup> han estudiado mediante PET a un grupo de 16 varones asintomáticos con alto riesgo cardiovascular, encontrando una reserva coronaria menor que un grupo control y describiendo una correlación negativa entre los niveles de lípidos y la reserva. Resultados similares han encontrado, también con PET, Pitkänen et al<sup>50</sup> en un grupo de 15 varones con hipercolesterolemia familiar. Se postula, además, que estas alteraciones de la fisiología vascular inducidas por los factores de riesgo son generalizadas; así, mediante pletismografía de oclusión venosa<sup>51,52</sup> y ultrasonidos de alta resolución<sup>53,54</sup> en el antebrazo se ha observado una alteración de la respuesta vasodilatadora en pacientes con factores de riesgo cardiovascular.

Los mecanismos por los que la aterosclerosis y la hipercolesterolemia causan disfunción endotelial parecen estar relacionados con el FRDE, cuya naturaleza química se ha identificado con el óxido nítrico (ON)<sup>55</sup> y se han descrito varias anomalías de este sistema<sup>56-63</sup>.

Además de estos factores de riesgo susceptibles de control, se ha observado que la edad está asociada con una progresiva disfunción endotelial en personas sanas<sup>64</sup>. En nuestro estudio no encontramos diferencias significativas en la edad de los tres grupos, por lo que no podemos atribuir la disminución de la reserva a este hecho.

Múltiples alteraciones del músculo liso vascular y de la célula endotelial podían haber contribuido a disminuir la respuesta de los vasos coronarios a la ATP

en nuestros pacientes. Sin embargo, no podemos olvidar que, dado el desconocimiento de la anatomía coronaria, esta reducción de la reserva coronaria puede ser no sólo consecuencia de la disfunción a estos niveles, sino que puede reflejar una implicación aterosclerótica de las arterias coronarias, que sólo podría ser detectada con ecografía intravascular.

### Limitaciones del estudio

Una limitación de este trabajo es el reducido tamaño del grupo control de pacientes sin factores de riesgo (once), lo que condiciona la estimación de valores normales en la población general, obteniéndose un rango más amplio que el que se hubiera obtenido de una muestra de mayor tamaño. Aun así, los valores de reserva de perfusión miocárdica global distinguieron entre el grupo control y los pacientes con factores de riesgo.

En cuanto a la selección de sujetos controles y pacientes con factores de riesgo creemos que es apropiada. Dada la naturaleza del estudio no se pudo efectuar una asignación aleatoria de los sujetos a los distintos grupos. Todos ellos procedían de la misma fuente. Habían sido enviados al laboratorio de ergometría para la realización de una PE por un médico ajeno al estudio. Tras comprobar la normalidad de la prueba se analizaba la inclusión de dicho paciente en el estudio. Podría ser cuestionable el hecho de que el grupo control fuera elegido entre personas que acudieron al médico para realizarse una revisión. Sin embargo, a pesar de que estos sujetos pudieran considerarse no sanos demostraron diferencias significativas con respecto al grupo de pacientes con factores de riesgo.

Otra limitación de este estudio es el desconocimiento de la presencia o ausencia de enfermedad coronaria epicárdica en el grupo control y en 40 de los pacientes del grupo con factores de riesgo. Evidentemente sólo la coronariografía la hubiera descartado, y esto parcialmente (detección de las anomalías intraluminales, pero no las intraparietales evidenciables con ecografía intravascular); sin embargo, no consideramos ético su uso al tratarse de voluntarios sanos o pacientes asintomáticos con factores de riesgo. Todos ellos habían acudido a consulta para la realización de una revisión general, no presentando cambios electrocardiográficos en la PE y observando una captación homogénea en los estudios de perfusión miocárdica basal y de estrés farmacológico con ATP. Basados en esta baja probabilidad de enfermedad coronaria epicárdica hemos asumido que la disminución de la reserva de perfusión miocárdica en el grupo con factores de riesgo fue debida a la enfermedad microvascular.

Finalmente, hemos utilizado un análisis estadístico univariado en vez de multivariado, lo que hubiera sido más apropiado al haberse descrito varias variables, factores de riesgo, que afectan la reserva de perfusión.

Este hecho puede explicar el porqué no hayamos encontrado o sean débiles las correlaciones lineales entre la reserva y otros parámetros. Si hubiéramos optado por el análisis multivariado, nos habríamos visto obligados a ampliar el número de pacientes, por lo que decidimos dejarlo para un segundo estudio.

### CONCLUSIONES E IMPLICACIONES CLÍNICAS

Este estudio demuestra que el SPECT con  $^{201}\text{Tl}$  y estrés farmacológico con ATP es útil para identificar pacientes con alteración de la reserva de perfusión miocárdica sin enfermedad coronaria conocida. Posteriores estudios deberían definir el valor pronóstico de estos tempranos cambios en pacientes asintomáticos. Este método no invasivo posibilitaría la repetición del estudio tras la instauración de terapéutica apropiada, lo que podría aportar datos para dilucidar las dudas actuales sobre la reversibilidad de las anomalías de la fisiología vascular, así como averiguar el tratamiento más adecuado en cada caso y el tiempo necesario para la normalización.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Dzau VJ, Gibbons GH, Cooke JP, Omoigui N. Vascular biology and medicine in the 1990s: scope, concepts, potentials, and perspectives. *Circulation* 1993; 87: 705-719.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. An update. *N Engl J Med* 1986; 314: 488-500.
3. Brown G, Albers J, Fisher L, Schaefer S, Lin J, Kaplan C et al. Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein. *N Engl J Med* 1990; 323: 1.289-1.298.
4. Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, Billings JH, Armstrong WT, Ports TA et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? *The Lifestyle Heart Trial*. *Lancet* 1990; 336: 129-133.
5. Wilson RF, Laughlin DE, Ackell PH. Transluminal subselective measurement of coronary artery blood flow velocity and vasodilator reserve in man. *Circulation* 1985; 72: 82-92.
6. Sibley DG, Millar HD, Hartley CJ, Whitlow PL. Subselective measurement of coronary blood flow catheter. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 1.332-1.340.
7. Araujo LI, Lammerstsma AA, Rhodes CG, Mc Falls EO, Lida H, Rechavia E et al. Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography. *Circulation* 1991; 83: 875-885.
8. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 1.032-1.042.
9. Koga Y, Yamaguchi R, Ogata M, Kihara K, Toshima H. Decreased coronary vasodilatory capacity in hypertrophic cardiomyopathy determined by split-dose Thallium-dipyridamole myocardial scintigraphy. *Am J Cardiol* 1990; 5: 1.134-1.139.
10. Diamond JA, Machac J, Henzlova M, Ardeljan M, Travis A, Wilkenfeld C et al. Quantitative adenosin-thallium perfusion imaging for assessing coronary flow reserve in arterial hypertension [resumen]. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 288A.

11. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1.350-1.358.
12. Consensus Conference Statement. Lowering blood cholesterol to prevent heart disease. *JAMA* 1985; 253: 2.080-2.086.
13. Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The 1984 Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. *Arch Intern Med* 1984; 144: 1.045-1.057.
14. Stirner H, Büll U, Klinhans E. Three dimensional ROI-based quantification of stress/rest <sup>201</sup>Tl myocardial SPECT: presentation of method. *Nucl Med* 1986; 25: 128-133.
15. Buell U, Kaiser H, Dupont M, Uebis R, Kleinhans E, Hanrath P. Methoxyisobutylisonitrile (MIBI) Tc 99m SPECT to establish a correlate to coronary flow reserve, the perfusion reserve, from global and regional myocardial uptake after exercise and rest. *Eur J Nucl Med* 1990; 16: 3-9.
16. Fernández Peris E, Molinero LM, Moren E. Sigma. Base de datos bioestadística. Madrid: Horus Hardware, 1987.
17. Carrasco de la Peña JL. El método estadístico en la investigación médica (4.ª ed.). Madrid: Ciencia, 1989.
18. Doménech Massons JM, Castellón Fuentes A. Módulo de estadística (1.ª ed.). Barcelona: Palex, 1991.
19. Wilson RF, Wyche K, Christesen BV, Zimmer S, Laxson DD. Effects of adenosine on human coronary arterial circulation. *Circulation* 1990; 82: 1.595-1.606.
20. Okada RD, Lim YL, Rothendler J. Split dose Thallium-201 dipyridamole imaging: a new technique for obtaining thallium images before and immediately after an intervention. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1.302-1.310.
21. Diamond JA, Henzlova MJ, Machac J, Martin K, Goldman A, Ardeljan M et al. Electrocardiogram changes in coronary flow reserve during stress testing in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 22: 47A.
22. Verna E, Ceriani L, Giovanella L, Castiglioni B, Limido A, Caico S et al. Intracoronary doppler guide wire adenosine induced hyperemia versus split-dose thallium-201 dipyridamole imaging for assessment coronary blood flow reserve. *J Nucl Cardiol* 1995; 2 (Supl): 93.
23. Dayanikli F, Grambow D, Muzik O, Mosca L, Rubenfire M, Schwaiger M. Early detection of abnormal coronary flow reserve in asymptomatic men at high risk for coronary artery disease using positron emission tomography. *Circulation* 1994; 90: 808-817.
24. Houghton JL, Prisant LM, Carr AA, Von Dohlen TW, Frank MJ. Relationship of left ventricular mass to impairment of coronary vasodilator reserve in hypertensive heart disease. *Am Heart J* 1991; 121: 1.107-1.112.
25. Houghton JL, Carr AA, Prisant LM, Rogers WB, Von Dohlen TW, Flowers NC et al. Morphologic, hemodynamic and coronary perfusion characteristics in severe left ventricular hypertrophy secondary to systemic hypertension and evidence for nonatherosclerotic myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1992; 69: 219-224.
26. Iriarte MM, Caso R, Murga N, Faus JM, Sagastagoitia D, Molinero E et al. Microvascular angina pectoris in hypertensive patients with left ventricular hypertrophy and diagnostic value of exercise thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 335-339.
27. Nittenberg A, Antony I. Epicardial coronary arteries are not adequately sized in hypertensive patients. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 115-123.
28. Zeiher AM, Schächinger V, Minners J. Long-term cigarette smoking impairs endothelium-dependent coronary arterial vasodilator function. *Circulation* 1995; 92: 1.094-1.100.
29. Celermajer DS, Sorensen KE, Gerogakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88 (parte 1): 2.149-2.155.
30. Zimmerman M, McGeachie J. The effect of nicotine on aortic endothelium: a quantitative ultrastructural study. *Atherosclerosis* 1987; 63: 33-41.
31. Davis JW, Shelton L, Eigenberg DA, Hignite CE, Watanabe IS. Effects of tobacco and non-tobacco cigarette smoking on endothelium and platelets. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 37: 529-533.
32. Reinders JH, Brinkman HJ, Van Mourik JA, De Groot PG. Cigarette smoke impairs endothelial cell prostacyclin production. *Arteriosclerosis* 1986; 6: 15-23.
33. Murohara T, Kugiyama K, Ohgushi M, Sugiyama S, Yasue H. Cigarette smoke extract contracts isolated porcine coronary arteries by superoxide anion-mediated degradation of EDRF. *Am J Physiol* 1994; 266: H874-H880.
34. Tayakodi RL, Senaratne MP, Thompson ABR, Kappagoda CT. Cholesterol feeding impairs endothelium-dependent relaxation of rabbit aorta. *Can J Physiol Pharmacol* 1985; 63: 1.206-1.209.
35. Freiman PC, Mitchell GC, Heistad DD, Armstrong ML, Harrison DG. Atherosclerosis impairs endothelium-dependent vascular relaxation to acetylcholine and thrombin in primates. *Cir Res* 1986; 58: 783-789.
36. Shimokawa H, Vanhoutte PM. Impaired endothelium-dependent relaxation to aggregating platelets and related vasoactive substances in porcine coronary arteries in hypercholesterolemia and atherosclerosis. *Cir Res* 1989; 64: 900-914.
37. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1986; 315: 1.046-1.051.
38. Yasue H, Matsuyama K, Matsuyama K, Okumura K, Morikami Y, Ogawa H. Responses of angiographically normal human coronary arteries to intracoronary injection of acetylcholine by age and segment: possible role of early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1990; 81: 482-490.
39. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Modulation of coronary vasomotor tone in humans: progressive endothelial dysfunction with different early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1991; 83: 391-401.
40. Creager MA, Gallagher SH, Gierd XJ, Coleman S, Dzau VJ, Cooke JP. L-Arginine improves endothelium-dependent vasodilation in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1992; 90: 1.248-1.253.
41. Harrison DG. Endothelial modulation of vascular tone: relevance to coronary angioplasty and restenosis. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 71B-76B.
42. Meredith IT, Yeung AC, Weidinger FF, Anderson TJ, Uehata A, Ryan RJ et al. Role of impaired endothelium-dependent vasodilation in ischemic manifestations of coronary artery disease. *Circulation* 1993; 87 (Supl 5): 56-66.
43. Reddy KG, Nair RN, Sheehan HM, Hodgson JM. Evidence that selective endothelial dysfunction may occur in the absence of angiographic or ultrasound atherosclerosis in patients with risk factors for atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 833-843.
44. Drexler H, Zeiher AM. Endothelial function in human coronary arteries in vivo: focus on hypercholesterolemia. *Hypertension* 1991; 18 (Supl 2): 90-99.
45. Quyyumi AA, Dakak N, Andrews NP, Gilligan DM, Panza JA, Cannon III RO. Contribution of nitric oxide to metabolic coronary vasodilation in the human heart. *Circulation* 1995; 92: 320-326.
46. Yeung AC, Vekshtein VI, Krantz DS, Vita JA, Ryan TJ Jr, Ganz P et al. The effect of atherosclerosis on the vasomotor response of coronary arteries to mental stress. *N Engl J Med* 1991; 325: 1.551-1.556.
47. Nabel EG, Ganz P, Gordon JB, Alexander RW, Selwyn AP. Dilation of normal and constriction of atherosclerotic coronary arteries caused by the cold pressor test. *Circulation* 1988; 77: 43-52.
48. Zeiher AM, Drexler H, Wollschlaeger H, Just H. Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis. *Circulation* 1991; 84: 1.984-1.992.
49. Seiler C, Hess OM, Buechi M, Suter TM, Krayenbuchi HP. Influence of serum cholesterol and other coronary risk factors on va-

- somotion of angiographically normal coronary arteries. *Circulation* 1993; 88: 2.139-2.148.
50. Pitkäänen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.705-1.711.
51. Johnstone MT, Creager SJ, Scales KM, Cusco JA, Lee BK, Creager MA. Impaired endothelium dependent vasodilation in patients with insulin dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88: 2.510-2.516.
52. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. Investigation of decreased availability of nitric oxide precursor as the mechanism responsible for impaired endothelium dependent vasodilation in hypercholesterolemic patients. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 844-850.
53. Creager MA, Cooke JP, Mendelsohn ME, Gallagher SJ, Coleman SM, Loscalzo J et al. Impaired vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemic humans. *J Clin Invest* 1990; 86: 228-234.
54. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992; 340: 1.111-1.115.
55. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, De-la-grange D et al. Closed relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulation. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1.235-1.241.
56. Palmer RMJ, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
57. Casino PR, Kilcoyne CM, Quyyumi AA, Hoeg JM, Panza JA. The role of nitric oxide in the endothelium-dependent vasodilation of hypercholesterolemic patients. *Circulation* 1993; 88: 2.541-2.547.
58. Chwienczyk PJ, Watts GF, Cockcroft RJ, Ritter JM. Impaired endothelium-dependent vasodilation of forearm resistance vessels in hypercholesterolemia. *Lancet* 1992; 340: 1.430-1.432.
59. Gryglewski RJ, Palmer RMJ, Moncada S. Superoxide anion is involved in the breakdown of endothelium-derived vascular relaxing factor. *Nature* 1986; 320: 454-456.
60. Ohara Y, Peterson TE, Harrison DG. Hypercholesterolemia increases endothelial superoxide anion production. *J Clin Invest* 1993; 91: 2.546-2.551.
61. Cayatte AJ, Palacino JJ, Horten K, Cohen RA. Chronic inhibition of nitric oxide production accelerates neointima formation and impairs endothelial function in hypercholesterolemic rabbits. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 753-759.
62. Naruse K, Shimizu M, Muramatsu M, Toki Y, Miyazaki Y, Okumura et al. Long term inhibition of NO synthesis promotes atherosclerosis in the hypercholesterolemic rabbit thoracic aorta. *Arterioscl Thromb* 1994; 14: 746-752.
63. Harrison DG, Ohara Y. Physiologic consequences of increased vascular oxidant stresses in hypercholesterolemia and atherosclerosis: implications for impaired vasomotion. *Am J Cardiol* 1995; 75: 75B-81B.
64. Celermajer DS, Sorensen KE, Spiegelhalter DJ, Georgakopoulos D, Robinson J, Deanfield JE. Aging is associated with endothelial dysfunction in healthy men years before the age related decline in women. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24: 471-476.