



11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO

SECRETARIA DE SALUD
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA
"DR. IGNACIO CHAVEZ"



*Valoración del flujo coronario regional mediante PET en pacientes con
enfermedad arterial coronaria y su correlación con la coronariografía*

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGIA

Autor: Dr. Héctor Alberto Briseño García
Médico Residente de Cardiología

Tutor: Dr. Erick Alexanderson Rosas
Médico Adscrito del Departamento de Cardiología Nuclear del Instituto
Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza del Instituto Nacional de Cardiología
"Ignacio Chávez"

0350770



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Dr. José Fernando Guadalajara Boo

Director de Enseñanza



SUBDIVISIÓN DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: José Alberto
Arriaga García

FECHA: 29/09/05

FIRMA: [Handwritten Signature]



Tutor: *Dr. Erick Alexanderson Rosas*

Médico Adscrito del Departamento de Cardiología Nuclear

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

[Faint stamp or text, mostly illegible]

INDICE

I. ANTECEDENTES	4
II. JUSTIFICACION	8
III. HIPOTESIS	9
IV. OBJETIVOS	10
V. MATERIAL Y METODOS	11
VI. RESULTADOS	17
VII. DISCUSION	20
VIII. CONCLUSIONES	25
IX. TABLAS Y FIGURAS	26
X. GLOSARIO	31
XI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	32

I. ANTECEDENTES

La enfermedad arterial coronaria (EAC) representa la primera causa de morbi mortalidad en nuestro medio¹. En la progresión de la aterosclerosis la pérdida del balance entre el aporte y la demanda de oxígeno al miocardio condiciona isquemia y el grado de ésta se relaciona con la severidad de la estenosis. La estenosis coronaria produce una resistencia al flujo sanguíneo que se relaciona directamente con las características morfológicas de la lesión². Conforme la sangre atraviesa la lesión (estenosis), la presión (energía) se pierde, resultando en un gradiente de presión a través de la estenosis. En presencia de una estenosis, el incremento en el flujo coronario (FC) aumenta este gradiente de presión en una forma exponencial, lo que reduce la presión de perfusión miocárdica y disminuye el umbral para tener isquemia miocárdica relativo a la demanda³.

El efecto fisiológico de una estenosis coronaria también depende del grado en el que la dilatación de la microcirculación distal a la estenosis compensa la resistencia al flujo. El *flujo coronario basal* o de reposo (FCB) no se ve afectado por estenosis ligeras o moderadas y se mantiene por la regulación vasodilatadora normal de la microcirculación. El FCB permanece constante hasta el punto en el que la obstrucción en una arteria coronaria epicárdica excede el 85-90% de su diámetro normal. Sin embargo, en comparación con el FCB, el flujo coronario durante la hiperemia máxima o *flujo coronario de esfuerzo/estrés* (FCE) comienza a declinar cuando el diámetro de la estenosis excede el 45-60%. La capacidad de incrementar el FC en respuesta a un estímulo hiperémico, lo que se conoce como *Reserva de Flujo Coronario* (RFC), se pierde cuando el diámetro de la estenosis excede el 90%⁴.

La RFC se define como la relación entre el FCE y el FCB y mide la capacidad de

dos componentes de la perfusión miocárdica (la resistencia a nivel de la estenosis y a nivel microvascular) para alcanzar el flujo sanguíneo máximo. La RFC excede 3.0 en pacientes jóvenes con coronarias normales estudiados con ultrasonido intravascular⁵. La RFC se ha informado de 2.7 ± 0.6 en los pacientes con dolor precordial a quienes se les realiza coronariografía y no se observan lesiones angiográficas, lo que se debe en parte a comorbidos como hiperlipidemia, hipertensión arterial o diabetes mellitus^{6,7}.

Existe una fuerte correlación entre la isquemia miocárdica inducida por estrés y la RFC. Una RFC anormal (menor de 2.0-2.5) identifica estenosis fisiológicamente significativas que se asocian a isquemia miocárdica inducible con alta sensibilidad (> 90%), especificidad, valor predictivo positivo, y exactitud^{8,9,10,11,12,13}. Los valores de RFC por arriba de los umbrales de isquemia se han utilizado para diferir con seguridad las intervenciones coronarias para estenosis intermedias, con posibilidad de presentar un evento isquémico adverso de menos del 10% en un periodo de 2 años^{14,15,16,17}. Mediante la RFC es posible identificar pacientes en quienes las intervenciones coronarias percutáneas no ofrecen mayor beneficio¹⁵.

Existen varios métodos de diagnóstico disponibles en nuestro país para la evaluación de la EAC. El objetivo de los métodos de diagnóstico es la identificación temprana de la enfermedad con la menor invasión del paciente. La arteriografía coronaria se considera como el estándar de oro para evaluar la severidad de una estenosis coronaria, pero es un método invasivo. La severidad de una estenosis en la angiografía se expresa usualmente como el porcentaje del diámetro de la misma. Sin embargo este abordaje tiene limitaciones ya que no incluye otras características de la lesión tal como su longitud, forma, y excentricidad que también pueden afectar la impedancia al flujo

sanguíneo. De acuerdo con lo anterior Gould, Kirkeeide y colaboradores propusieron y validaron el uso de una medida única de RFC con arteriografía cuantitativa como un parámetro que refleja todos los parámetros anatómicos que influyen la severidad de la estenosis^{2, 18}. Otros investigadores también han informado una estrecha correlación entre la RFC medida con Doppler intracoronario, termodilución y la estenosis luminal medida con angiografía cuantitativa¹⁹.

La repercusión fisiológica de las lesiones coronarias también puede ser evaluada de forma no invasiva^{20, 21, 22, 23, 24}. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica novedosa en nuestro país mediante la cual es posible valorar la perfusión miocárdica a través de radiotrazadores como ¹³N-amonio²⁵ o agua marcada con oxígeno-15 (H₂¹⁵O)³, con los cuales es posible detectar defectos de perfusión utilizando los mismos criterios que en cardiología nuclear^{26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33}. La presencia de defectos de perfusión se observa una vez que la EAC se encuentra establecida³⁴, sin embargo, mediante PET es posible valorar desde etapas más tempranas la enfermedad a través del estudio del flujo coronario^{35, 36, 37}. El PET permite la cuantificación absoluta del FC en mL/g/min³⁸, y además éste puede ser cuantificado de manera basal y tras la estimulación farmacológica con adenosina o dipiridamol^{30, 39}. Ante el estímulo con estos fármacos se observa una respuesta vasodilatadora, la cual es mediada tanto por la relajación del músculo liso como por vasodilatación mediada por el óxido nítrico liberado por las células endoteliales^{40, 41}. Además de la cuantificación del FC es posible calcular la RFC mediante la división del FCE entre el FCB^{42, 43, 44, 45, 46, 47}. Se ha observado mediante varios estudios que la RFC está disminuida de manera precoz en pacientes con EAC aún en ausencia de defectos de perfusión^{48, 49, 50}. En la actualidad se considera al

PET como la técnica no invasiva más precisa que permite la cuantificación de flujo miocárdico regional ^{26, 29, 35}.

El FC ha sido determinado en otras poblaciones a nivel mundial. Di Carli et al informó en año de 1995 los valores de FC tanto basal, durante la estimulación farmacológica, así como durante la estimulación por Cold Presor Test por territorio vascular ^{51, 35}; Nitzche et al reportaron en el año 1996 un flujo coronario basal normal de 0.64 ± 0.09 mL/g/min, y un FCE de 2.63 ± 0.75 mL/g/ min ⁵²; la RFC normal reportada a nivel mundial va de 3 a 4 ^{26, 53, 54}. Alexanderson et al han informado valores de FC, RFC, FCB y FCE en forma global y regional en la población mexicana sin EAC ⁵⁵. Hasta el momento actual no existen estudios en nuestro país que hayan valorado el FC de manera no invasiva y su correlación con los hallazgos de la coronariografía. La importancia de determinar el FC mediante PET en esta población radica en incrementar la sensibilidad diagnóstica de la prueba y el reconocer la EAC en etapas más tempranas.

II. JUSTIFICACION

La importancia de determinar el Flujo Coronario mediante PET en la población con enfermedad arterial coronaria radica en establecer la utilidad del método para detectar EAC significativa en comparación con métodos invasivos.

El flujo miocárdico y la RFC se han evaluado tradicionalmente en forma global y existen escasos estudios en la literatura que valoren su utilidad de manera regional mediante PET y su correlación con la coronariografía ^{51,56}.

III. HIPOTESIS

III.1 Hipótesis Nula

El Flujo Coronario y la Reserva de Flujo Coronario medidos de forma no invasiva mediante PET no establecen una medida sensible para detectar Enfermedad Arterial Coronaria significativa de manera regional (por territorio vascular).

III.2 Hipótesis Alterna

A) El Flujo Coronario y la Reserva de Flujo Coronario medidos de forma no invasiva mediante PET establecen una medida sensible para detectar Enfermedad Arterial Coronaria significativa de manera regional (por territorio vascular).

B) Los pacientes con EAC muestran una disminución global del flujo coronario y de la RFC en relación a los pacientes sin EAC.

IV. OBJETIVOS

IV.1 Objetivos Principales

- Determinar los valores del FC y RFC en mL/g/min en forma basal y durante la estimulación farmacológica con adenosina en pacientes con enfermedad arterial coronaria.
- Determinar el flujo coronario y la reserva de flujo coronario mediante amonio-PET en las tres arterias coronarias epicárdicas principales: descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha.

IV.2 Objetivos Secundarios:

- Correlacionar el FCB, FCE y la RFC obtenidos para cada una de las arterias epicárdicas con los hallazgos de la coronariografía.
- Comparar el FCB, FCE y la RFC obtenidos mediante amonio-PET en voluntarios sanos con la población con EAC.
- Comparar el FC y la RFC obtenidos en voluntarios sanos con los obtenidos de las arterias coronarias sin presencia de estenosis en la población con EAC.

V. MATERIAL Y METODOS

a) Diseño del estudio:

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y observacional

b) Selección de la Población:

Para este protocolo se incluyeron dos grupos de personas de ambos sexos quienes acudieron a la unidad PET-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de La UNAM en el periodo comprendido entre enero del año 2004 y agosto del 2005. El grupo 1 (control) evaluó 17 voluntarios sin evidencia clínica de EAC, y quienes tenían bajo riesgo de desarrollar EAC prematura. El grupo 2 (estudio) se comprende por 13 pacientes con EAC demostrada por angiografía coronaria. A todos los pacientes se les realizó análisis de perfusión miocárdica, determinación del flujo coronario y de la reserva de flujo coronario mediante PET cuantitativo. Para ello se realizaron 2 mediciones en 2 fases distintas: reposo, y estímulo farmacológico. Como radiotrazador se utilizó el amonio para la obtención de imágenes, y para el estímulo farmacológico se administró adenosina a dosis de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ en infusión continua durante 6 minutos^{57,58}.

c) Grupo control:

c.1 Criterios de Inclusión:

- Edad menor a 70 años
- Ambos sexos
- No contar con antecedentes de EAC conocida, dislipidemia, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, o consumo de drogas.
- No presentar alteraciones demostradas en el ECG.

- En mujeres, la ausencia de embarazo o periodo de lactancia.
- Contar con baja probabilidad de padecer EAC.
- Electrocardiograma normal en reposo.

c.2 Criterios de Exclusión

- Probabilidad de embarazo
- El no haber cumplido con las condiciones de ayuno previas al estudio
- La presencia de defectos de perfusión observadas en las imágenes obtenidas durante el estudio de PET.

d) Grupo de Estudio:

d.1 Criterios de inclusión:

- Ambos sexos
- Edad entre 25 y 70 años con factores de riesgo coronario
- EAC demostrada mediante coronariografía en los 12 meses previos o posteriores al estudio de PET
- Pacientes con enfermedad de 1, 2 o 3 vasos.

d.2 Criterios de exclusión:

- En mujeres la presencia de embarazo/probabilidad de embarazo o periodo de lactancia
- La presencia de un síndrome coronario agudo o cirugía de revascularización coronaria en el periodo comprendido entre el estudio de coronariografía y el de PET.
- Cirugía de revascularización coronaria previa.
- Presencia de circulación colateral en la coronariografía.

- Ausencia de lesiones coronarias en estudio de coronariografía.
- No contar con estudio de coronariografía.
- Pacientes con enfermedad valvular.

Los pacientes fueron instruidos para que no consumieran bebidas con cafeína durante las 12 horas previas al estudio y guardar ayuno mínimo de seis horas antes de realizarse el mismo.

Cada participante firmó una carta de consentimiento informado acerca de la naturaleza del estudio, sus riesgos y beneficios.

e) Definición de variables:

- **Edad:** medida en años al momento de presentarse para la realización del estudio de PET.
- **Sexo:** masculino o femenino.
- **Peso:** medido en Kilogramos al momento del estudio.
- **Talla:** medida en metros al momento del estudio.
- **Índice de masa corporal (IMC):** obtenido de dividir el peso en kilogramos entre el cuadrado de la altura en metros.
- **Tabaquismo:** se consideró si el paciente tenía el hábito de fumar tabaco en forma activa al momento del interrogatorio.
- **Hipertensión Arterial Sistémica:** definida como el promedio de dos o más medidas de la presión arterial por arriba de 140/90 mmHg (Estadio 1) en dos o más visitas al médico.⁵⁹

- **Diabetes Mellitus:** se determinó si los pacientes tenían o no el antecedente considerando para el diagnóstico los criterios de la American Diabetes Association⁶⁰.
- **Dislipidemia:** Determinado por evidencia de laboratorio con cifras de colesterol y triglicéridos por arriba de 200 mg/dl.
- **Flujo Coronario Basal (FCB):** obtenido en reposo, se expresa en ml/g/min.
- **Flujo Coronario de Estrés (FCE):** obtenido después del estímulo farmacológico con adenosina y se expresa en ml/g/min.
- **Reserva de Flujo Coronario (RFC):** resulta de dividir el valor de flujo coronario obtenido durante el estímulo farmacológico entre el obtenido en reposo.
- **Estenosis mínima:** definida como menor de 50% por angiografía cuantitativa.
- **Estenosis Intermedia:** definida como de 50-69% por angiografía cuantitativa.
- **Estenosis Grave:** definida como mayor de 70% por angiografía cuantitativa.

f) Procedimiento:

En estado de ayuno previo de 6 horas, se canalizó una vía venosa periférica con 500 ml de solución fisiológica para mantener la vena permeable. Se colocó al voluntario dentro de la cámara PET y se realizó el posicionamiento mediante la inyección de 2mCi de amonio y la toma de imágenes lineares durante 3 minutos. Una vez posicionado, se inició la fase de reposo inyectando 30mCi de amonio intravenoso (IV), adquiriendo imágenes durante 20 minutos. Al final de esta fase se realizó un estímulo farmacológico con la infusión de adenosina a dosis de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 6 minutos, inyectando 30mCi de amonio a los 3 minutos de iniciada la infusión de adenosina, y se tomaron nuevamente imágenes durante 20 minutos. Una vez terminada la adquisición de imágenes se retiró la

canalización. Durante toda la prueba se tomó un registro electrocardiográfico y de la presión arterial.

Todas las imágenes fueron adquiridas en el sistema de imagen ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, Knoxville, Tenn. EUA), la reconstrucción de las imágenes se realizó de manera automática. Las imágenes de perfusión se obtuvieron en tres ejes: eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal, y fueron analizadas mediante dos expertos para descartar la presencia de defectos de perfusión en el grupo 1 y para establecer los defectos de perfusión en el grupo 2. El flujo coronario se obtuvo de manera automática mediante el programa Polar Flow de UCLA. Se determinó el flujo coronario total y de la arteria descendente anterior, de la arteria circunfleja y de la arteria coronaria derecha de manera automática e independiente durante las dos fases del estudio. Se calculó además la reserva de flujo coronario (RFC) mediante la división del valor del flujo coronario obtenido durante el estímulo farmacológico entre el valor del flujo obtenido en reposo.

g) Coronariografía:

Para cada paciente del grupo de estudio (Grupo 2) se analizó estudio de coronariografía realizado en múltiples proyecciones ortogonales y angulaciones donde se pudiera definir de manera óptima la estenosis coronaria y excluir lesiones adicionales. Se utilizaron imágenes telesistólicas y telediastólicas para el análisis cuantitativo de la lesiones, el cual se informó en porcentaje de estenosis. Se evitaron las imágenes sobrepuestas y las estructuras óseas adyacentes a la lesión coronaria de estudio. Se midieron las estenosis coronarias con una disminución del diámetro $>10\%$ de la descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha utilizando un Software de angiografía cardiovascular cuantitativa en una proyección angiográfica ortogonal. La medición de estenosis

coronaria más severa derivada de este análisis se utilizó para la comparación con los datos obtenidos de PET. El software de cuantificación fue utilizado por operadores experimentados quienes no conocían los datos obtenidos por PET.

Se minimizó tanto la premedicación como el uso de vasodilatadores durante el procedimiento, y se tomó registro en caso de haberse utilizado. No se utilizó nitroglicerina antes de administrar el medio de contraste durante la angiografía coronaria. Se utilizó medio de contraste no iónico en todos los pacientes. Se realizó ventriculografía de contraste después de la angiografía diagnóstica.

h) Análisis Estadístico:

Los datos se presentan en media \pm desviación estándar. Se utilizó ANOVA de una vía para comparar los estimados de flujo coronario, reserva de flujo coronario con los diferentes grados de estenosis luminal (<50%, 50-69%, 70-100%). Los resultados hemodinámicos y de flujo miocárdico antes y después de la administración de adenosina en pacientes y controles fueron comparados utilizando la prueba *t* de Student para datos pareados o no pareados según fuese apropiado. Un valor de probabilidad menor de 0.05 se utilizó para definir significado estadístico. Todos los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS v. 10.

VI. RESULTADOS

El grupo control incluyó 11 hombres y 6 mujeres, mientras que el grupo de estudio 11 y 2 pacientes respectivamente. En el grupo de estudio 6 pacientes tenían antecedente de tabaquismo (46.2%), 6 de hipertensión arterial sistémica (46.2%), 4 de Diabetes Mellitus tipo 2 (30.8%), 9 de dislipidemia (69.2%) y 9 antecedentes heredofamiliares de Cardiopatía Isquémica (69.2%). Las características demográficas de edad, peso, talla, e IMC se muestran en la *tabla 1*.

Los valores obtenidos de FCB, FCE y RFC para cada uno de los grupos se muestran en la *tabla 2*. La Reserva de flujo coronario global fue significativamente menor en el grupo de estudio que en el control, 2.56 ± 0.97 vs 3.27 ± 0.72 respectivamente ($P < 0.03$). En el análisis global de flujo coronario por territorio vascular se encontró que en la arteria descendente anterior el FCE y la RFC fueron significativamente menores en el grupo de estudio en comparación con el grupo control (0.83 ± 0.50 vs 1.25 ± 0.25 mL/gr/min para el FCE, $P < 0.014$, y 2.17 ± 0.91 vs 3.47 ± 0.93 para la RFC respectivamente, $P < 0.01$); a nivel de arteria Circunfleja también se encontró una disminución de la RFC significativa en el grupo de estudio (2.15 ± 0.71 vs 3.0 ± 0.96 , $P < 0.01$). No se observaron diferencias en los valores de FC y RFC obtenidos en el territorio de la arteria coronaria derecha.

Cambios en el flujo coronario y Severidad de la estenosis.

En los 13 pacientes del estudio se encontró un total de 29 arterias afectadas, sin embargo de estas se excluyeron 12 arterias en las cuales existía antecedente de colocación de uno o más Stents, incluyendo solo así vasos no tratados en el siguiente análisis. De las arterias coronarias incluidas 5 tuvieron estenosis $< 50\%$, 4 arterias de 50-

69%, y 8 arterias >70%. De las 17 estenosis analizadas 6 afectaban la arteria Descendente anterior, 8 la Circunfleja y 3 la Coronaria Derecha. Ver *figura 1*.

En el análisis independiente de estas 17 lesiones no se encontraron diferencias entre grupos con respecto al FCB, sin embargo se encontró una disminución significativa en el FCE y la RFC tanto en forma global como por territorio vascular en comparación con el grupo control (global: FCE 0.93 ± 0.33 vs 1.20 ± 0.23 mL/gr/min, $P < 0.02$, y RFC 2.36 ± 1.00 vs 3.27 ± 0.72 , $P < 0.14$, respectivamente). En el análisis regional independiente de las arterias con estenosis, la Descendente Anterior obtuvo un valor de FCE de 0.87 ± 0.49 mL/gr/min, $P < 0.02$, y de RFC de 2.13 ± 1.08 , $P < 0.009$; la arteria Coronaria Derecha un FCE de 0.60 ± 0.20 mL/gr/min, $P < 0.023$, y una RFC de 1.77 ± 0.04 , $P < 0.00$; y en la arteria Circunfleja el FCE fue de 0.85 ± 0.23 mL/gr/min, $P < 0.004$, y la RFC de 1.99 ± 0.72 , $P < 0.017$ (*figura 2, A, B Y C*).

El flujo coronario en las regiones irrigadas por vasos con estenosis mínimas (<50%) de los pacientes con EAC fue similar que en los voluntarios sanos, tanto en reposo como después de la administración de adenosina (0.36 ± 0.10 vs 0.38 ± 0.09 mL/gr/min, $P = \text{NS}$, y 0.95 ± 0.43 vs 1.20 ± 0.23 mL/gr/min, $P = \text{NS}$, respectivamente). Se compararon estos resultados con los vasos sin estenosis del grupo con EAC (N=10) y no se observaron diferencias con significado estadístico (FCB 0.43 ± 0.26 ml/gr/min, FCE 1.12 ± 0.48 ml/gr/min, $P = \text{NS}$). La RFC fue similar en el grupo control, en vasos con estenosis <50% y en vasos sin estenosis del grupo con EAC (3.27 ± 0.72 , 2.60 ± 0.78 , 2.90 ± 1.15 respectivamente).

No se encontraron diferencias significativas de FCB, FCE y RFC entre las lesiones intermedias (50-69%) y las graves (>70%): FCB 0.51 ± 0.18 vs 0.40 ± 0.14

mL/gr/min, FCE 0.78 ± 0.75 vs 0.75 ± 0.35 mL/gr/min, RFC 1.65 ± 0.69 vs 1.80 ± 0.68 respectivamente, P=NS (*figura 3*). Considerando todos los vasos con lesiones >50% los flujos calculados en las regiones irrigadas por estas arterias mostraron una respuesta atenuada a la adenosina en comparación con arterias con estenosis <50% (FCB 0.44 ± 0.16 vs 0.36 ± 0.10 mL/gr/min, P=NS, y FCE 0.76 ± 0.29 vs 0.95 ± 0.76 mL/gr/min, P=NS, respectivamente). Para estos grupos, el análisis de la reserva de flujo coronario mostró diferencias significativas, logrando distinguir entre las estenosis >50% y las <50% (1.75 ± 0.66 vs 2.60 ± 0.78 respectivamente, $P < 0.03$) ver *figura 4*.

Se realizó un subanálisis para comparar las arterias de los pacientes con EAC en las que se había colocado un Stent en comparación con las del grupo control y no se observaron diferencias en forma global, sin embargo, en el análisis regional de 6 arterias Descendente Anterior con Stent se encontró un FCE y RFC significativamente menores en comparación con el grupo control (0.61 ± 0.27 vs 1.25 ± 0.25 mL/gr/min y 2.23 ± 0.90 vs 3.47 ± 0.93 respectivamente, $P < 0.05$) *figura 5*.

VII. DISCUSION

El presente estudio demuestra que en los pacientes con enfermedad arterial coronaria, la medición de flujos miocárdicos y reserva de flujo coronario mediante amonio-PET correlaciona en forma estrecha con la medida cuantitativa de estenosis luminal en la arteriografía coronaria. Nuestros resultados indican que la valoración no invasiva de la reserva de flujo coronario con amonio-PET puede diferenciar entre lesiones coronarias con estenosis $>50\%$ o $<50\%$ en la arteriografía coronaria.

Nuestros resultados demuestran que el flujo sanguíneo durante la hiperemia inducida con adenosina y las mediciones de reserva de flujo coronario se relacionan inversamente y en forma no lineal con la severidad de la estenosis en la arteriografía coronaria cuantitativa. Se ha demostrado en modelos animales y humanos que con el aumento en la severidad de la estenosis existe una pérdida progresiva de la capacidad vasodilatadora que resulta en reducciones del flujo sanguíneo durante la hiperemia y de la reserva de flujo. Nuestros resultados se semejan a los modelos publicados anteriormente, confirmando así la universalidad de estas relaciones. A pesar de la considerable dispersión que se puede encontrar en estas relaciones, los flujos obtenidos con hiperemia y los estimados de reserva de flujo coronario discriminaron bien entre estenosis ligeras y estenosis de moderada a graves (*Figura 4*). Nuestros resultados están en acuerdo con los de Uren et al⁴⁸ que utilizó O-15 H₂O y con los de Di Carli et al⁵¹ quienes utilizaron ¹³N-amonio. Ellos reportaron que el flujo coronario basal permanecía sin cambios a pesar de la severidad de la estenosis y que la reserva de flujo coronario disminuía en forma progresiva con el incremento en la severidad de la estenosis en la angiografía coronaria.

La variabilidad observada en el FCE y la RFC para cualquier grado de estenosis

luminal se puede relacionar a variables fisiológicas, angiográficas y demográficas, así como a limitaciones en algunas de las metodologías aplicadas en este estudio. Existen factores que pueden alterar el flujo sanguíneo durante la hiperemia inducida así como la reserva de flujo coronario y que incluyen: enfermedades comorbidas como hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabaquismo ^{6, 7} (factores de riesgo comunmente presentes en la población que padece EAC), además de la frecuencia cardiaca ^{61, 62, 63}, flujo coronario basal (denominador en el cálculo de la RFC), presión diastólica final del ventrículo izquierdo ⁶⁴, contractilidad ⁶⁵ y la magnitud de la hiperemia inducida con adenosina.

En este estudio observamos que las regiones de miocardio irrigadas por arterias coronarias con estenosis mínimas (<50%) tuvieron una RFC promedio de 2.6, que no mostró diferencias estadísticamente significativas al compararlos con los estimados de RFC de la población control. Estos hallazgos son similares a los presentados por Di Carli et al ⁵¹, y además concuerdan con los reportados por Uren et al ⁴⁸.

En el análisis comparativo general entre los dos grupos no se observó una diferencia importante de los valores de FCE global, situación que se repite en el análisis regional de la arteria circunfleja y coronaria derecha. En esta última además se observó el mismo comportamiento para la RFC. No obstante, es claro que existe una tendencia a la disminución de estos valores en comparación con el grupo control y el tamaño de la muestra explica porque estos resultados no alcanzaron significado estadístico. Por otra parte esta misma razón es la causa de que el análisis de flujo regional en comparación con la angiografía coronaria cuantitativa no haya discriminado entre lesiones de 50-69% y de 70-100%.

Es importante mencionar que al analizar vasos coronarios con estenosis demostrada por angiografía, en forma individual, nuestro estudio encontró diferencias significativas de FCE y RFC, lo que sugiere que un análisis regional puede ser de mayor utilidad que un análisis global para encontrar estas diferencias.

En el subanálisis realizado de vasos intervenidos con colocación de un Stent observamos que éstos mostraron un comportamiento similar al de los vasos con estenosis mínima (<50%) y en vasos sanos, con un comportamiento diferente al de los vasos enfermos. Sin embargo, no se llevó un control estricto de los datos relacionados a estos vasos y tampoco se había considerado en los objetivos, por lo que no se profundizó más en obtener conclusiones al respecto y estas observaciones pueden ser motivo de otro trabajo.

Existen algunas limitaciones potenciales en la metodología que pudiesen haber influenciado los resultados de este estudio. Primero, para corregir las concentraciones de N-13 amonio relacionadas con el volumen, se asume que el grosor de la pared ventricular es uniforme y de 1 cm en todos los individuos, y en este estudio algunos pacientes tenían antecedente de hipertensión arterial sistémica. Además, el análisis de vasos afectados no se limitó a vasos no relacionados con infarto, por lo que pudiesen haber existido diferencias en el grosor de la pared ventricular entre las regiones de miocardio analizadas.

En segundo lugar, la magnitud de la respuesta del flujo sanguíneo a la vasodilatación inducida con adenosina depende en gran medida a la presión de perfusión coronaria, y para normalizar estos flujos a la presión de perfusión se ha utilizado la *resistencia coronaria mínima*. Esta medida no fue utilizada en nuestro estudio y pudo haber contribuido a la dispersión de los datos.

En tercer lugar, no se evaluaron algunas características geométricas que son importantes como la forma, estenosis en serie, o excentricidad que pueden también afectar la resistencia al flujo y pudiesen haber contribuido a la variabilidad de la RFC medida para un cierto grado de estenosis angiográfica. Sin embargo, nuestros resultados mostraron una correlación significativa entre los flujos sanguíneos durante la hiperemia inducida con adenosina, reserva de flujo coronario, y el porcentaje de estenosis en la coronariografía, el cual representa un factor determinante en la resistencia de la lesión.

Implicaciones Clínicas

En los pacientes con EAC, el flujo coronario y la RFC valorados de manera no invasiva con PET N-13 amonio, están relacionados en forma inversa y no lineal con la severidad de la estenosis como se define por arteriografía coronaria cuantitativa. Las lesiones coronarias con estenosis de grado intermedio a grave tienen una RFC diferente que las lesiones con estenosis ligeras. Estas diferencias se pueden detectar de forma no invasiva mediante PET N-13 amonio, lo que permite una mejor definición de la importancia funcional de estenosis coronarias conocidas. De manera adicional, el análisis del flujo coronario regional puede definir consecuencias funcionales de una estenosis coronaria bien caracterizada anatómicamente. Por lo tanto, la dispersión de los datos entre la severidad de la estenosis y la RFC o FCE puede ser atribuible a una posible discrepancia entre la estructura y la función.

La valoración precisa de la severidad fisiológica de una estenosis coronaria por este método tiene un papel importante en la determinación objetiva del tratamiento médico y mecánico de la estenosis coronaria para valorar el resultado de dichos tratamientos. Aunque una medida relativa de la RFC, más que absoluta, puede definir con

certeza la severidad de la estenosis, la validez de esta depende de la presencia de miocardio con perfusión normal. Sin embargo, en ocasiones puede no existir miocardio con perfusión normal para realizar comparaciones como sucede en los pacientes con enfermedad trivascular.

VIII. CONCLUSIONES

La Tomografía por Emisión de Positrones permite estudiar la perfusión miocárdica y además cuantificar en forma objetiva, no invasiva, el flujo coronario global y por territorio vascular.

El análisis segmentario del flujo coronario por territorio vascular se comporta de forma diferente entre vasos con estenosis y vasos sin ella dentro de las personas con EAC y en comparación con personas sanas.

El análisis del flujo coronario mediante PET N-13 amonio se correlaciona claramente con la coronariografía y permite inferir la repercusión funcional de una estenosis coronaria.

El PET es una herramienta actual y probada en este trabajo para la medición del FCB, FCE y RFC que pueden ser útiles en la clínica en aquellos pacientes con enfermedad arterial coronaria silente y como único sustento para elegir entre una intervención médica o mecánica para prevenir la muerte súbita y el infarto del miocardio, y para dar seguimiento a la progresión o regresión de la EAC. Además puede ser útil para la realización de otros trabajos que pretendan valorar el efecto de un determinado tratamiento sobre la mejoría del flujo coronario como sería el intervencionismo o la cirugía de revascularización coronaria.

IX. TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1. Características Demográficas

	GRUPO	N	MEDIA	D.E.	Valor de P
EDAD	Enfermos	13	62.0	6.77	0.000
	Controles	17	33.59	13.04	
PESO	Enfermos	13	68.98	11.77	0.883
	Controles	17	68.32	12.04	
TALLA	Enfermos	13	1.65	0.11	0.322
	Controles	17	1.69	0.08	
IMC	Enfermos	13	25.14	2.79	0.196
	Controles	17	23.78	2.75	

FIGURA 1. Número de lesiones estudiadas por territorio vascular.

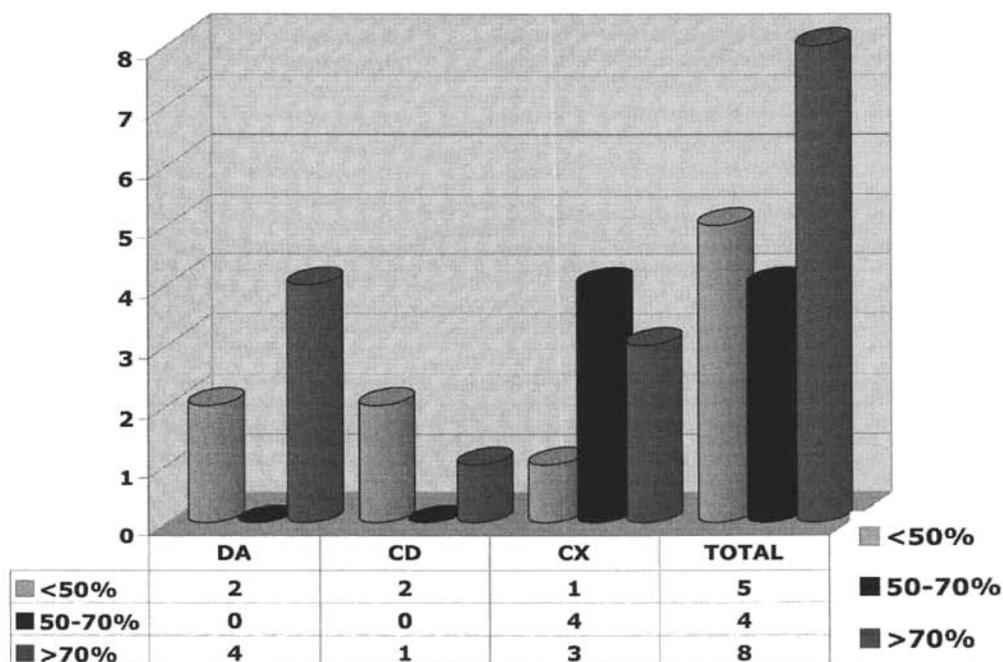
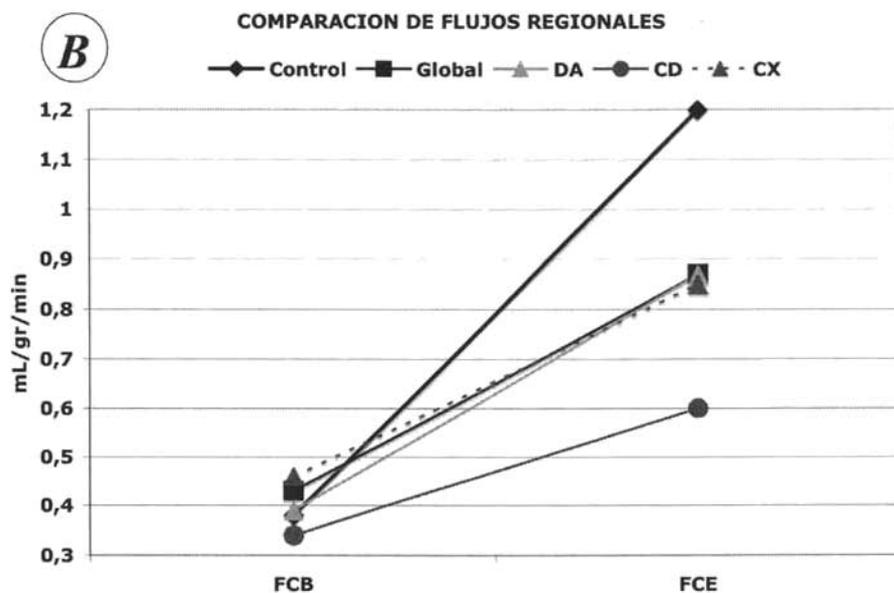
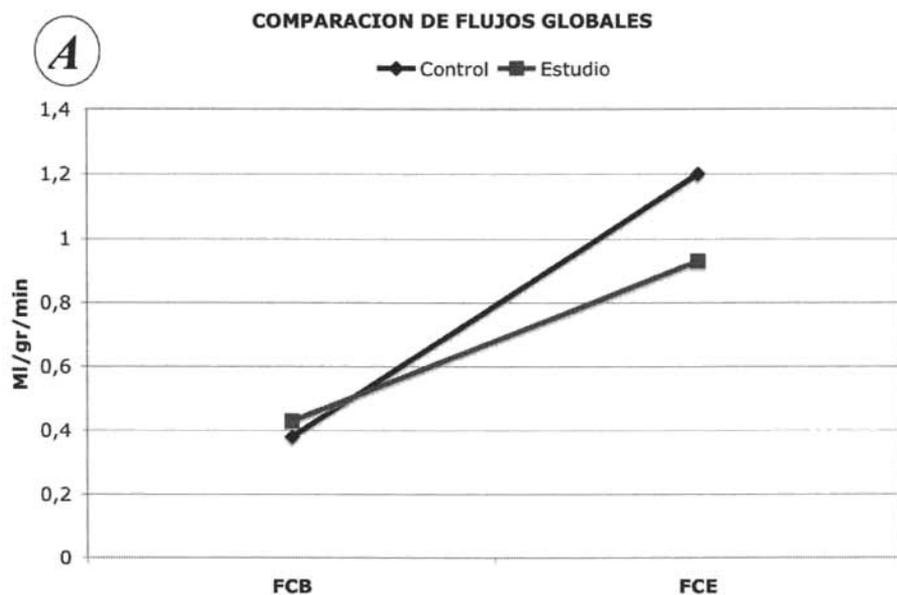


TABLA 2. Flujo Coronario, Comparación de Flujos Globales

	GRUPO	N	MEDIA	D.E.	Valor de P
FCB	Enfermos	13	0.444	0.20	0.327
	Controles	17	0.382	0.09	
FCE	Enfermos	13	1.041	0.39	0.163
	Controles	17	1.209	0.23	
RFC	Enfermos	13	2.567	0.97	0.031
	Controles	17	3.271	0.72	
FCB DA	Enfermos	13	0.400	0.23	0.790
	Controles	17	0.381	0.11	
FCE DA	Enfermos	13	0.833	0.50	0.014
	Controles	17	1.253	0.25	
RFC DA	Enfermos	13	2.177	0.91	0.001
	Controles	17	3.473	0.93	
FCB CD	Enfermos	13	0.364	0.18	0.703
	Controles	17	0.384	0.10	
FCE CD	Enfermos	13	0.900	0.37	0.116
	Controles	17	1.111	0.33	
RFC CD	Enfermos	13	2.832	1.41	0.655
	Controles	17	3.027	0.94	
FCB CX	Enfermos	13	0.467	0.19	0.368
	Controles	17	0.417	0.09	
FCE CX	Enfermos	13	0.968	0.43	0.084
	Controles	17	1.193	0.24	
RFC CX	Enfermos	13	2.157	0.71	0.015
	Controles	17	2.989	0.96	

FIGURA 2. Comparación de flujos de vasos lesionados con grupo control en forma global (A) y por región vascular (B), así como de la Reserva de Flujo Coronario (C).



RESERVA DE FLUJO CORONARIO

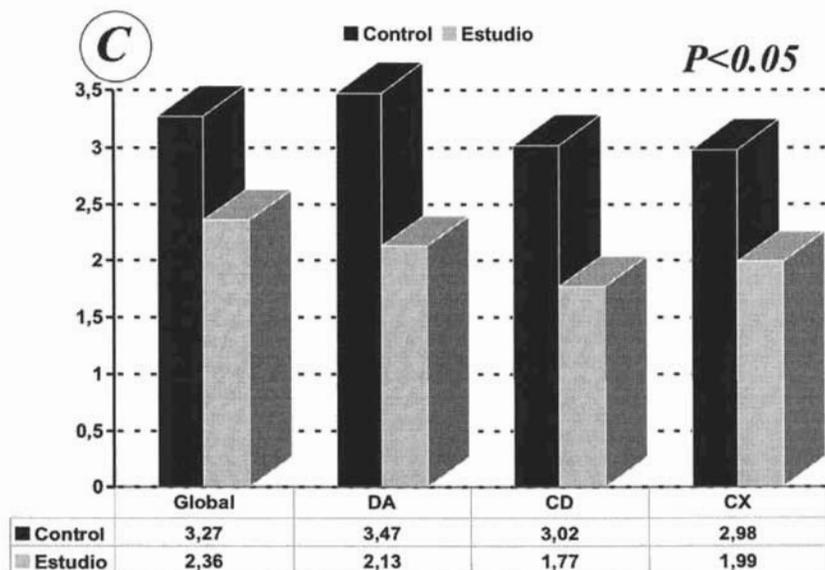
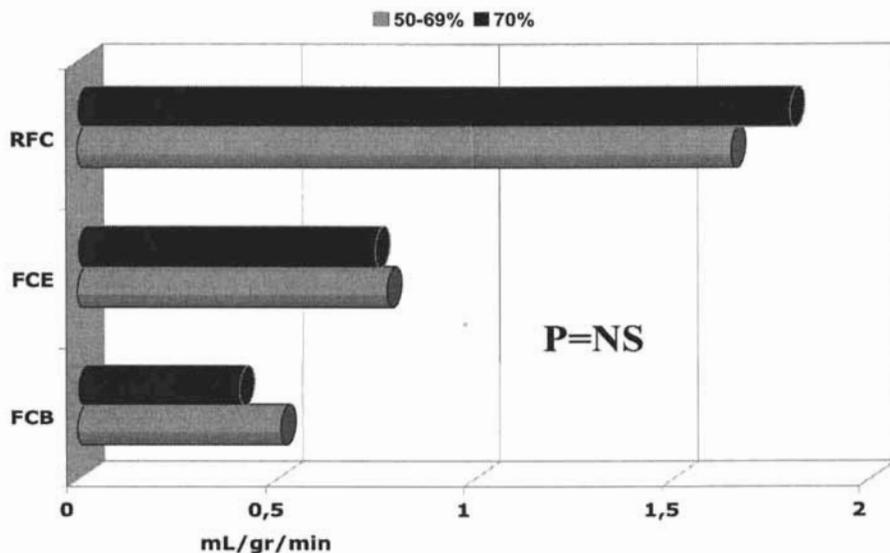


FIGURA 3. Comparación de FCB, FCE y RFC en lesiones de 50-69% y de >70%.

COMPARACION EN PORCENTAJE DE LESIONES



ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

FIGURA 4. Comparación de flujo coronario basal y con adenosina, así como Reserva de Flujo Coronario entre lesiones de <50% y >50%.

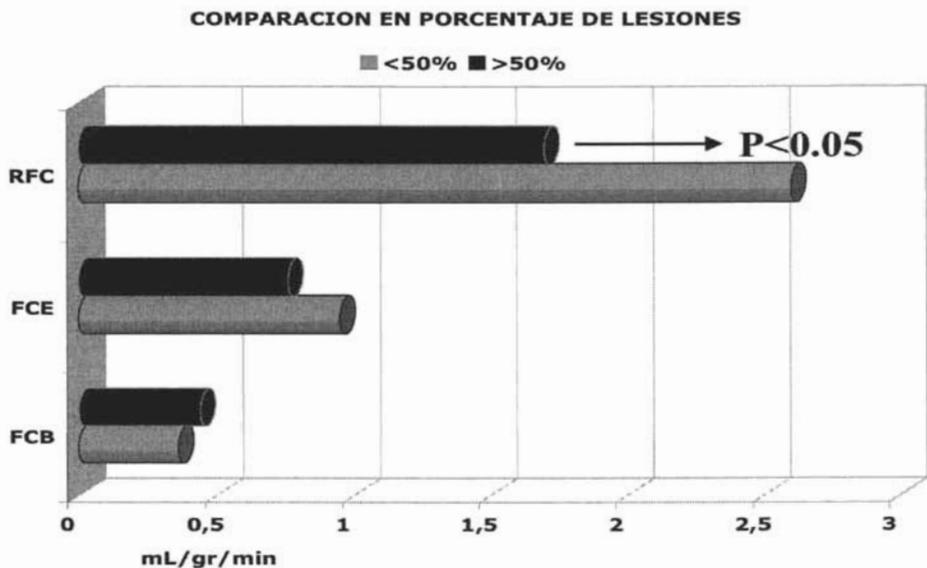
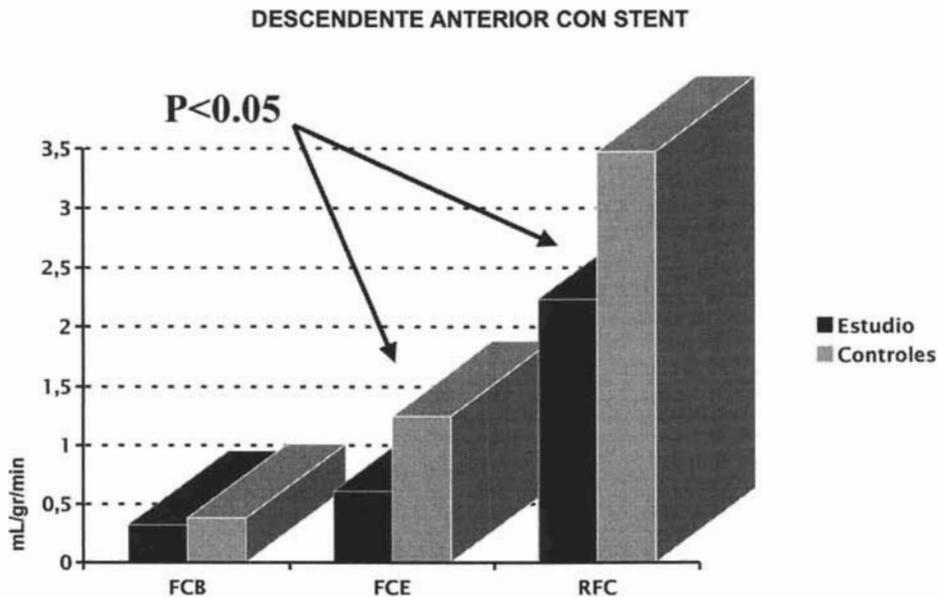


FIGURA 5. Stents en arteria Descendente Anterior comparado con grupo control.



X. GLOSARIO

EAC	Enfermedad Arterial Coronaria
FC	Flujo Coronario
FCB	Flujo Coronario Basal o en reposo
FCE	Flujo Coronario de Estrés (Farmacológico)
RFC	Reserva de Flujo Coronario
PET	Tomografía por Emisión de Positrones
Amionio-PET	PET que utiliza como radiotrazador ¹³ N-amonio
GRUPO 1	Grupo de pacientes sin Enfermedad Arterial Coronaria
GRUPO 2	Grupo de pacientes con Enfermedad Arterial Coronaria
IMC	Indice de Masa Corporal

XI. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Porcentaje de defunciones generales por sexo y principales causas, 1990-2002. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. México.
<http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/tematicos/mediano/med.asp?t=mpob45&c=3222>
- ² KIRKKEIDE RL, GOULD KL, PARSEL L: *Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions.* J Am Coll Cardiol 1986; 7: 103-13.
- ³ SIEBES M, CAMPBELL CS, D'ARGENIO DZ: *Fluid dynamics of a partially collapsible stenosis in a flow model of the coronary circulation.* ASME J Biomech Eng 118;489-497, 1996.
- ⁴ GOULD KL, LIPSCOMB K, HAMILTON GW: *Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis: Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve.* American Journal of Cardiology 1974; 33: 87-94.
- ⁵ BAUMGART D, HAUDE M, LIU F, ET AL: *Current concepts of coronary flow reserve for clinical decision making during cardiac catheterization.* American Heart Journal 1998;136:136-149.
- ⁶ KERN MJ, BACH RG, MECHEM C, ET AL: *Variations in normal coronary vasodilatory reserve stratified by artery, gender, heart transplantation and coronary artery disease.* J Am Coll Cardiol 1996;28:1154-1160.
- ⁷ DETLEV BALLER, MD; GUNAWAN NOTOHAMIPRODJO, MD, PhD; ULRICH GLEICHMANN, MD; JENS HOLZINGER, MD; REINER WEISE, MSC; JOACHIM LEHMANN, MD: *Improvement in Coronary Flow Reserve Determined by Positron Emission Tomography After 6 Months of Cholesterol-Lowering Therapy in Patients With Early Stages of Coronary Atherosclerosis .* Circulation 1999;99:2871-2875.
- ⁸ DE BRUYNE B, BARTUNEK J, SYS SU, ET AL: *Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: Feasibility, reproducibility, and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve.* Circulation 1996;94:1842-1849.
- ⁹ KERN M: *Curriculum in interventional Cardiology: Coronary pressure and flow measurements in the cardiac catheterization laboratory.* Cathet Cardiovasc Intervent 2002;54:378-400.

-
- ¹⁰ MEUWISSEN M, SIEBES M, CHAMULEAU SAJ, ET AL: *Hyperemic stenosis resistance index for evaluation of functional coronary lesion severity*. *Circulation* 2002;106:441-446.
- ¹¹ PIJLS NH, DE BRUYNE B, PEELS K, ET AL: *Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary artery stenoses*. *N Eng J Med* 1996;334:1703-1708.
- ¹² CHAMULEAU SAJ, MEUWISSEN M, VAN ECK-SMIT BLF, ET AL: *Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two vessel coronary artery disease*. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-1322.
- ¹³ M. ALBERTAL, E. REGAR, G VAN LANGENHOVE, ET AL: *Flow velocity and predictors of a suboptimal coronary flow velocity reserve after coronary balloon angioplasty*. *European Heart Journal* 2002;23:133-138.
- ¹⁴ KERN MJ, DONOHUE TJ, AGUIRRE FV, ET AL: *Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal transluminal pressure-flow velocity measurements*. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-187.
- ¹⁵ BECH GJ, DE BRUYNE B, BONNIER HJRM, ET AL: *Long-term follow up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement*. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:841-847.
- ¹⁶ BECH GJ, PIJLS NHJ, DE BRUYNE B, ET AL: *Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty*. *Circulation* 1999;99:883-888.
- ¹⁷ BECH GJ, DE BRUYNE B, PIJLS NHJ, ET AL: *Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: A randomized trial*. *Circulation* 2001;103:2928-2934.
- ¹⁸ GOULD KL, GOLDSTEIN RA, MULLANI NA, KIRKKEIDE R, WONG G, ET AL: *Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation, VIII: clinical feasibility of positron cardiac imaging without a cyclotron using a generator-produced rubidium-82*. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:775-789.
- ¹⁹ WILSON RF, MARCUS ML, WHITE CW. *Prediction of the physiologic significance of coronary arterial lesions by quantitative lesion geometry in patients with limited coronary artery disease*. *Circulation*. 1987;75:723-732.
- ²⁰ J D SCHULF, L J SHAW, W WIJNS, H J LAMB, D POLDERMANS, A DE ROOS, E E VAN DER WALL, ET AL: *Cardiac imaging in coronary artery disease: Differing modalities*. *Heart* 2005;91:1110-1117

-
- ²¹ J. SCHWITTER, MD; T. DEMARCO, MD; S. KNEIFEL, MD; G.K. VON SCHULTHESS MD, PhD; et al. *Magnetic Resonance-Based Assessment of Global Coronary Flow and Flow Reserve and its Relation to Left Ventricular Functional Parameters: a Comparison with Positron Emission Tomography*. *Circulation* 2000;101:2696-2702.
- ²² J. SCHWITTER MD; D. NANZ, PhD; S. KNEIFEL, MD; et al: *Assessment of Myocardial Perfusion in Coronary Artery Disease by Magnetic Resonance: a Comparison with Positron Emission Tomography and Coronary Angiography*. *Circulation* 2001;103:2230-2235.
- ²³ ERMANNIO ELEUTERI, FRANCESCO SCAPELLATO, PIER LUIGI TEMPORELLI, PANTALEO GIANNUZZI: *Evaluation of the left anterior descending coronary artery flow velocity by transthoracic echo-Doppler without contrast enhancement*. *Ital Heart J* 2002; 3 (9): 520-524.
- ²⁴ MORTON J. KERN, MD; SANJEEV PURI, MD; RICHARD G. BACH, MD; THOMAS J. DONOHUE, MD; PATRICK DUPOUY, MD, ET AL: *Abnormal Coronary Flow Velocity Reserve After Coronary Artery Stenting in Patients: Role of Relative Coronary Reserve to Assess Potential Mechanisms*. *Circulation*. 1999;100:2491-2498.
- ²⁵ MUZIK O, BEANLANDS RS, HUTCHINS GD, MANAGER TJ, NGUYEN N, SCHWAIGER M: *Validation of nitrogen- 13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET*. *J Nucl Med* 1993; 34: 83-91
- ²⁶ ALEXANDERSON E, KERIK N, UMSEK FS, FERMON SS: *Principios y aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la cardiología. PET en México: una realidad*. *INCICH* 2002; 72, num2: 157-164.
- ²⁷ SORENSON J A, PHELPS ME: *Nuclear medicine tomography: systems and devices*. En: *Physics in nuclear medicine*. 2nd Ed. Philadelphia W.B. Saunders Co., 1987: p434-435.
- ²⁸ SCHELBERT HR: *Positron Emission Tomography of the Heart: Methodology, findings in the normal and the disease heart and clinical applications*. En: Phelps ME. *PET Molecular Imaging and its Biological Applications*. Ed. Springer. New York, 2004: 389-508.
- ²⁹ SCHELBERT HR: *Principles of positron emission tomography*: En: Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ, Wolf GL, eds. *Cardiac Imaging*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 1140-1270.
- ³⁰ DE SILVA R, CAMICI PG: *The role of positron emission tomography in the investigation of coronary circulatory function in man*. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1595-1612.
- ³¹ PAOLO G. CAMICI: *IMAGING TECHNIQUES: Positron Emission Tomography and Myocardial Imaging*. *Heart* 2000;83:475-480.
- ³² ERICK ALEXANDERSON, ARIEL GRAFF GUERRERO, JAVIER ALTAMIRANO, GISELA ESTRADA, DIANA GOMEZ MARTIN, ALOHA MEABE: *Evaluación de la perfusión miocárdica*

mediante Tomografía por emisión de positrones (PET) con N-amonia: Experiencia inicial en México. Arch Cardiol Mex 2003; 73: 301-302.

³³ ERICK ALEXANDERSON, DIANA GOMEZ MARTIN, ISRAEL BENITO, LEONEL RUIZ RAMIREZ, ALEJANDRO RICALDE, ALOHA MEABE: *Tomografía por Emisión de Positrones (PET): una herramienta útil para el estudio del metabolismo cardíaco.* Arch Cardiol Mex 2004; 74: 220-228.

³⁴ LINDA L. DEMER, MD, PhD, K. LANCE GOULD, MD, ET AL.: *Assessment of Coronary Artery Disease Severity by Positron Emission Tomography: Comparison with quantitative Arteriography in 193 Patients.* Circulation 1989; 79: 825-835.

³⁵ DI CARLI M F, TOBES MC, ET AL: *Effects of cardiac sympathetic innervation of coronary blood flow.* NEJM, 1997. 336: 1208-1215.

³⁶ K. LANCE GOULD, MD; YUKO NAKAGAWA, MD; KEIICHI NAKAWAWA, MD; STEFANO SDRINGOLA, MD; et al: *Frequency and Clinical Implications of Fluid Dynamically Significant Diffuse Coronary Artery Disease Manifest as Graded, Longitudinal, Base-to-Apex Myocardial Perfusion Abnormalities by Noninvasive Positron Emission Tomography.* Circulation 2000;101:1931-1939.

³⁷ FIRAT DAYANIKLI, MD; DAVID GRAMBOW, MD; OTTO MUZIK, PhD; LORI MOSCA, MD; MELVYN RUBENIRE, MD; MARKUS SCHWAIGER, MD: *Early Detection of Abnormal Coronary Flow Reserve in Asymptomatic Men at High Risk of Coronary Artery Disease Using Positron Emission Tomography.* Circulation 1994; 90: 808-817.

³⁸ PRVULOVICH EM, BOMANJI JB (1998): *Fortnightly review: The role of nuclear medicine in clinical investigation.* BMJ 316: 1140-1146.

³⁹ CHOI Y, HUANG SC, HAWKINS RA, KIM JY, KIM BT, HOH CK: *Quantification of myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and PET: comparison of tracer models.* J Nucl Med 1999;40:1045-55.

⁴⁰ SAWADA S, MUZIK O, BEANLNADS R, WOLFE E, HUTCHINGS G, SCHWAIGER M: *Interobserver and inter study variability of myocardial blood flow an flow reserve measurmentes with nitrogen-13-ammonia labele positron emission tomography.* J Nucl Med 1995; 2: 4133-22.

⁴¹ ZEIHNER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER 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.

-
- ⁴² CAMICI PG, GROPLER RJ, JONES T: *The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases.* Eur Heart J 1996; 17: 25-34.
- ⁴³ BERGMANN SR, FOX KAA, RAND AL: *Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with H215O.* Circulation 1984; 70: 724-733.
- ⁴⁴ KRIVOKAPI CH J, SMITH GT, HUANG SC: *Nitrogen-13 ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography.* Circulation 1989; 80: 1328-1337.
- ⁴⁵ 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: 1032-1042.
- ⁴⁶ ARAUJO LI, LAMMERTSMA AA, RHODES CG: *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.
- ⁴⁷ GOULD KL, KIRKEEIDE RL, BUCHI M: *Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity.* J Am Coll Cardiol 1990; 15: 459-74.
- ⁴⁸ UREN NG, MELIN JA, DE BRUYNE B: *Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis.* N Engl J Med 1994; 330: 1782-1788.
- ⁴⁹ DE BRUYNE B, BAUDHUIN T, MELIN JA: *Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography.* Circulation 1994; 89: 1013-22.
- ⁵⁰ PIJLS NHJ, VAN GELDER B, VAN DER VOORT P: *Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow.* Circulation 1995; 92: 3183-93.
- ⁵¹ DI CARLI M, MD; JOHANNES CZERNIN, MD; CARL K. HOH, MD; VICTOR H. GERBAUDO, PHD; ET AL: *Relation Among Stenosis Severity, Myocardial Blood Flow, and Flow Reserve in Patients With Coronary Artery Disease.* Circulation 1995;91:1944-1951.
- ⁵² NITZCHE EGBERT U, CHOI YOUNG, CZERIN JOHANNES: *Noninvasive quantification of myocardial blood flow in humans.* Circulation 1996; 93: 2000-2006.
- ⁵³ CAMICI PG: *Positron Emission Tomography and myocardial imaging.* Heart 2000; 83: 475-480.
- ⁵⁴ CAMICI PG, GROPLER RJ, JONES T: *The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases.* Eur Heart J 1996; 17: 25-34.

-
- ⁵⁵ ERICK ALEXANDERSON, ALEJANDO RICALDE, JOSE ESTRADAS, E GRACIELA ALEXANDERSON, ALOHA MEABE: *Valoración del flujo coronario mediante PET en la población mexicana sin enfermedad arterial coronaria*. Arch Cardiol Mex 2005; 75: 23-28.
- ⁵⁶ D. DOUGLAS MILLER, MD; THOMAS J. DONOHUE, MD; THOMAS L. WOLFORD, MD, ET AL: *Assessment of blood flow distal to coronary artery stenoses*. Circulation 1996;94:2447-2454.
- ⁵⁷ RITCHIE JL, BATEMAN TM, BONOW RO: *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology*. Circulation 1995; 91: 1278-1303.
- ⁵⁸ WILSON RF, WYCHE K, CHRISTENSEN BV, ZIMMER S, LAXSON DP: *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation*. Circulation 1990; 82: 1592-606.
- ⁵⁹ ARAM V. CHOBANIAN, M.D. et al. : *The Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure*. JAMA 2003;289: 2560-2572.
- ⁶⁰ *Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus*. Diabetes Care 1997; 20: 1183-1197.
- ⁶¹ BACHE RJ, COBB FR. *Effect of maximal coronary vasodilation on transmural myocardial perfusion during tachycardia in the awake dog*. Circ Res. 1977;41:648-653
- ⁶² MCGINN AL, WHITE CW, WILSON RF. *Interstudy variability of coronary flow reserve: influence of heart rate, arterial blood pressure, and ventricular preload*. Circulation. 1990;81:1319-1330.
- ⁶³ ROSSEN JD, WINNIFORD MD. *Effect of increases in heart rate and arterial pressure on coronary flow reserve in humans*. J Am Coll Cardiol. 1993;21:343-348
- ⁶⁴ MOSHER P, ROSS J JR, MCFATE PA, SHAW RF. *Control of coronary blood flow by an autoregulatory mechanism*. Circ Res. 1964;14: 250-256.
- ⁶⁵ MARZILLI M, GOLDSTEIN S, SABBAAH HN, LEE T, STEIN PD. *Modulating effect of regional myocardial performance on local myocardial perfusion in the dog*. Circ Res. 1979;45:634-641.