

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

“ESTUDIO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA REPOSO/ESTRÉS DE RIESGO INTERMEDIO COMO PRONÓSTICO EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE”

TESIS DE TITULACIÓN

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:

DR. OSCAR VÁZQUEZ DÍAZ
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESORES DE TESIS:

DR SALVADOR HERNÁNDEZ SANDOVAL
MÉDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR

DR. ERICK ALEXÁNDERSON ROSAS
JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR

MEXICO, D.F.

AGOSTO 2013





Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA “IGNACIO CHAVEZ”

TESIS DE TITULACIÓN DE CARDIOLOGÍA CLÍNICA

TITULO:

“ESTUDIO DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA REPOSO/ESTRÉS DE RIESGO INTERMEDIO COMO PRONÓSTICO EN CARDIOPATÍA ISQUÉMICA CRÓNICA ESTABLE”

PRESENTA:

DR. OSCAR VÁZQUEZ DÍAZ
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA

DR JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESORES DE TESIS:

DR SALVADOR HERNÁNDEZ SANDOVAL
MÉDICO ADJUNTO AL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR
DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS
JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR



MEXICO, D.F. AGOSTO 2013

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO
DIRECTOR DE ENSEÑANZA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR SALVADOR HERNÁNDEZ SANDOVAL
ASESOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

DR. ERICK ALEXANDERSON ROSAS
CO-ASESOR DE TESIS
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

DR OSCAR VÁZQUEZ DÍAZ
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA "IGNACIO CHAVEZ"

ÍNDICE:

I. INTRODUCCIÓN	Página 5.
II. JUSTIFICACIÓN	Página 9.
III. OBJETIVOS	Página 10.
IV. HIPÓTESIS	Página 11.
V. METODOLOGIA	Página 12.
VI. ANÁLISIS ESTADÍSTICO	Página 15.
VII. RESULTADOS	Página 16.
VIII. DISCUSIÓN	Página 25.
IX. CONCLUSIONES	Página 28.
X. BIBLIOGRAFÍA	Página 29.

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades cardiovasculares, en especial las enfermedades isquémicas del corazón, representan la segunda causa de muerte en México, sólo por debajo de la Diabetes Mellitus tipo 2, representando el 10.9% en las mujeres y el 11.24% en los hombres (1). Su creciente incidencia, aunado a la elevada prevalencia de factores de riesgo para desarrollarla en nuestro país, la convierten en un tema de estudio central de la salud pública y la investigación (1,2).

Debido a que las características clínicas de cada persona no poseen la fuerza necesaria para pronosticar su evolución a largo plazo existe la necesidad de buscar alternativas seguras y sencillas para el estudio integral de la población (3). La aplicación de pruebas diagnósticas que ayuden a diferenciar los grupos de pacientes con mayor riesgo de complicaciones a corto, mediano y largo plazo han resultado de gran utilidad para reducir éstas mismas. Dentro de las estrategias no invasivas para el estudio del riesgo cardiovascular y el pronóstico de los pacientes, el estudio de la perfusión miocárdica por tomografía computarizada por emisión de fotones individuales o SPECT, por sus siglas en inglés (Single Photon Emission Computed Tomography), ha sido ampliamente estudiada y ha demostrado su utilidad en un gran grupo de pacientes de muy distintas características (3-12), por lo que es ahora una herramienta invaluable de la cardiología moderna.

Existe una amplia gama de pacientes que sufren de enfermedad isquémica del corazón, por lo que los estudios complementarios cobran distinto grado de importancia para cada una de estas variedades. Sin lugar a dudas, una de las formas más prevalentes de esta enfermedad es la cardiopatía crónica estable, que por si misma representa un detrimento al estilo de vida, así como un costo significativo para su estudio y tratamiento (13). En este grupo en particular, el SPECT también ha demostrado gran utilidad para diferenciar los pacientes que se encuentran en mayor riesgo para sufrir complicaciones cardiovasculares, incluso en la cardiología actual (13,14).

Asimismo, el SPECT no sólo es útil en pronosticar la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica, sino que también ha mostrado utilidad en diferenciar los pacientes que mejor se ven beneficiados por conductas terapéuticas específicas y más agresivas, en especial en aquellos con cardiopatía crónica estable (6, 13, 15-20).

Diversos estudios han llegado a la conclusión de que existen características obtenidas por medio de SPECT que agrupan a ciertos individuos como de “riesgo bajo”, “riesgo intermedio” y “riesgo alto” (Tabla 1), ello en razón a la mortalidad cardiovascular calculada a un año; menor de 1%, de 1 a 3% y mayor a 3%, respectivamente (6, 13, 19-22).

Tabla 1. Criterios para clasificación de grupos de riesgo en cardiopatía isquémica.

Riesgo Bajo	Riesgo Intermedio	Riesgo alto
Puntuación de Duke de riesgo bajo (>4)	Disfunción leve o moderada de función de VI en reposo (FE 35-49%)	Disfunción grave de función de VI en reposo (FE <35%)
Defecto de perfusión ausente o pequeño en reposo o esfuerzo	Puntuación de Duke de riesgo intermedio (-10 a 5)	Puntuación de Duke de riesgo alto (<-10)
	Defecto de perfusión moderado inducido por esfuerzo sin dilatación del VI o aumento de la CP.	Disfunción grave de función de VI inducida por ejercicio (FE <35%)
		Defecto grande de perfusión inducido por estrés
		Múltiples defectos de perfusión moderados inducidos por estrés.
		Defectos de perfusión grandes en reposo con dilatación del VI o aumento de la CP.
		Defecto de perfusión moderado inducido por esfuerzo con dilatación del VI o aumento de la CP.

VI: ventrículo izquierdo. FE: fracción de expulsión. CP: captación pulmonar de radiofármaco.

Adaptado de Patel MR. (21)

En la actualidad, no existe duda de que el grupo catalogado como de “riesgo alto” se ve beneficiado de terapia de revascularización coronaria, ya sea por medio de cirugía o por intervencionismo intraluminal percutáneo. Ello en base a que se ha demostrado mejoría en la supervivencia de los pacientes, además de disminución de la tasa de complicaciones cardiovasculares a largo plazo (13, 15-22). Debido a esto, la revascularización coronaria es actualmente la terapia de predilección en el grupo de pacientes con hallazgos de “riesgo

alto” por estudios de imagen no invasivos, y debe buscarse en todos los pacientes con dichas características (13, 22).

Por otro lado, en los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo bajo” por estudios de imagen no invasivos se ha demostrado un mejor pronóstico si se mantienen bajo tratamiento médico óptimo, sin terapia de revascularización coronaria. Ello debido a que se ha observado que en este grupo de pacientes no existe beneficio agregado de terapia de revascularización, y por el contrario, se puede observar cierto efecto deletéreo de esta última (13, 15-16, 19). Por esto, en aquellos pacientes portadores de cardiopatía isquémica crónica estable con hallazgos de “riesgo bajo” es preferible no realizar revascularización coronaria como parte del tratamiento a largo plazo (13, 22).

Si bien en la actualidad se encuentran bien establecidos, y probados, los protocolos de tratamiento para los dos polos más distantes de los pacientes, aquellos catalogados como de “riesgo bajo” y aquellos en el grupo de “riesgo alto”, aún existe cierto grado de duda con respecto a los protocolos de estudio y tratamiento en los pacientes que se encuadran en el llamado grupo de “riesgo intermedio”.

Existen a la fecha recomendaciones de tratamiento para este grupo de pacientes (13, 17-18, 22), sin embargo muchas de estas recomendaciones no tienen un sustento amplio en la literatura mundial. Además de esto, existen pocos estudios que se han enfocado en dilucidar el pronóstico, la evolución y la mejor opción de tratamiento para este grupo de pacientes. Por otro lado, existe información que ha aumentado la duda acerca del beneficio agregado de la revascularización coronaria en los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, en especial en aquellos con hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT (23-24).

Por todo ello, las más recientes guías de recomendación de práctica clínica aún muestran recelo en recomendar de forma absoluta la revascularización coronaria como tratamiento adjunto a la terapia médica óptima en el grupo de pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por estudios no invasivos (13, 17, 22).

Debido a que un gran porcentaje de pacientes en estudio por sospecha o certeza de enfermedad isquémica del corazón portan características pertenecientes al grupo descrito como de “riesgo intermedio” es preciso conocer a detalle la evolución y el pronóstico esperados, además de que es esencial determinar la mejor opción de terapia para ellos. Esto

último, con el fin de disminuir las ya dramáticas cifras de mortalidad y morbilidad asociadas a esta entidad patológica.

JUSTIFICACIÓN

En la actualidad, y especialmente en México, la información con la que se cuenta para el óptimo estudio y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés no es suficiente. La obtención de más información a este respecto mejorará la calidad de vida de los pacientes y disminuirá los costos asociados a tratar las complicaciones de esta enfermedad.

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar las características, el pronóstico y evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés.

Objetivos específicos:

- Determinar las comorbilidades más frecuentes asociadas a hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés.
- Definir los factores pronósticos que se asocian a una evolución tórpida en los pacientes con hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés.
- Caracterizar el tipo de tratamiento médico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés.
- Determinar el número de eventos cardiovasculares adversos que se presenten en la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés.
- Comparar la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés con respecto a los pacientes con hallazgos de “riesgo bajo”.
- Comparar la evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés que son tratados con terapia de revascularización y aquellos que son tratados con terapia médica únicamente.

HIPOTESIS

Las características, factores de riesgo y evolución de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable y hallazgos de “riesgo intermedio” por SPECT reposo/estrés son diferentes de aquellas que presentan los pacientes con hallazgos de “riesgo bajo” por SPECT reposo/estrés.

METODOLOGÍA

Se trata de un estudio observacional, longitudinal, prospectivo y comparativo.

Se evaluó a pacientes provenientes de la Consulta Externa de Cardiología Adultos del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” que se les solicitó un estudio SPECT reposo/estrés, que se encontraban en estudio por cardiopatía isquémica crónica estable y que no hubieran recibido terapia de revascularización coronaria (quirúrgica o intervencionista), durante enero y junio de 2012.

Se realizó una medición basal con revisión de antecedentes y comorbilidades, examen clínico, descripción de tratamiento actual y de estudios complementarios basales.

Posteriormente se realizó el estudio SPECT reposo/estrés, donde se obtuvieron imágenes en 3 planos (eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical), dividido en 17 segmentos. El estudio fue interpretado por dos cardiólogos con especialidad en Cardiología Nuclear, por separado y sin acceso a los antecedentes de los pacientes, clasificando los defectos de perfusión en reposo y estrés por método semi-cuantitativo en infarto (cuando no se encontraron diferencias entre las fases de reposo y estrés) y en isquemia (cuando se encontró menor captación de radiotrazador en estrés); ésta última se clasificó en ligera, moderada y grave, en base al criterio de Cedars-Sinai (25). Se compararon los resultados de dichas interpretaciones y los casos en los que existió discordancia significativa entre ambos resultados fueron excluidos del estudio.

Se llevó a cabo un seguimiento de los pacientes clasificados como de “riesgo bajo” o “riesgo intermedio” durante un año, con citas por Consulta Externa para determinar su clase funcional, apego a tratamiento, complicaciones asociadas a tratamiento, complicaciones asociadas a enfermedad cardíaca, tipo de tratamiento de revascularización recibido y eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no fatal, angina inestable o evento vascular cerebral). Asimismo, se obtuvo información por medio del expediente electrónico y llamadas personales a los pacientes en el estudio acerca del número de atenciones en el servicio de Urgencias, número y duración de hospitalizaciones en este Instituto por causas cardiovasculares, eventos cardiovasculares mayores, así como necesidad de tratamiento de revascularización coronaria de urgencia.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con los principios éticos que tienen su origen en la Declaración de Helsinki.

Criterios de inclusión:

- a. Pacientes mayores de 18 años, de ambos sexos.
- b. Pacientes con diagnóstico o sospecha de cardiopatía isquémica crónica estable, definido como la presencia de uno o más de los factores de riesgo cardiovascular clásicos (edad, sexo masculino, diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y dislipidemia) aunado a por lo menos un episodio de *angina pectoris*, de reposo o esfuerzo, durante los últimos 3 meses previos al inicio del estudio.
- c. Pacientes a los que se le realice un estudio SPECT reposo/estrés en el servicio de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”.

Criterios de exclusión:

- a. Pacientes embarazadas.
- b. Pacientes que se encuentren participando en otro estudio de investigación.
- c. Pacientes con evento cerebrovascular permanente o transitorio dentro de los 6 meses previos de la clasificación.
- d. Pacientes con déficit neurológico que impida el interrogatorio directo al momento de la clasificación.
- e. Pacientes con cardiomiopatía hipertrófica obstructiva.
- f. Pacientes con cardiopatía congénita no corregida.
- g. Pacientes con valvulopatía de importante repercusión hemodinámica con y sin corrección quirúrgica.
- h. Pacientes con miocarditis activa.
- i. Pacientes que hayan sufrido un evento de infarto de miocardio en las 2 semanas previas a la clasificación.
- j. Pacientes con trasplante renal o enfermedad renal crónica terminal.
- k. Pacientes con expectativa de vida menor o igual a un año.
- l. Pacientes con enfermedad neoplásica activa o en tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia.
- m. Pacientes que hayan recibido terapia de revascularización coronaria, quirúrgica o por intervencionismo percutáneo.
- n. Pacientes con hallazgos de “riesgo alto” por SPECT reposo/estrés.

- o. Pacientes cuyo estudio de SPECT reposo/estrés sea clasificado como “técnicamente deficiente” por uno o ambos de los especialistas en Cardiología Nuclear.

Criterios de eliminación:

- a. Pacientes que no deseen continuar en el estudio.
- b. Pérdida del seguimiento durante el periodo de estudio.
- c. Pobre apego al tratamiento médico establecido, definido como imposibilidad para mantener la medicación del modo indicado durante más de 24 horas continuas.
- d. Pacientes con resultados de estudio SPECT reposo/estrés discordante entre ambos especialistas en Cardiología Nuclear.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables se recopilaron en hojas de vaciado electrónicas individuales y su análisis estadístico se realizó con el software SPSS versión 20.0.

Los resultados se presentan en promedios \pm desviación estándar cuando las variables son continuas y tengan distribución normal, en medianas \pm rango intercuartil cuando las variables son continuas y sin distribución normal y en porcentajes cuando sean categóricas.

Para la comparación entre grupos se utilizó la prueba t de Student o u de Mann-Whitney para grupos independientes o análisis de varianza para variables continuas, y X^2 o prueba exacta de Fisher para variables categóricas, de acuerdo a si su distribución es semejante a la de la curva normal o no. Además de un análisis de sobrevida libre de eventos por el método de Kaplan-Meier y log rank test para obtener las diferencias entre grupos. Se consideró como diferencia estadísticamente significativa cuando $p < 0.05$.

RESULTADOS

Durante el periodo comprendido entre enero y junio del 2012 se revisaron 542 estudios SPECT reposo/estrés de pacientes que fueron referidos al servicio de Medicina Nuclear de la Consulta Externa del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” por sospecha o estudio de cardiopatía isquémica crónica estable. De éstos, se consideraron candidatos para inclusión al estudio a 166, de los cuales 11 pacientes fueron eliminados (7 por pérdida de seguimiento y 4 por pobre apego al tratamiento médico establecido).

En el análisis final se incluyeron un total de 155 pacientes consecutivos. Las características iniciales del grupo de estudio se presentan en la Tabla 1, Tabla 2 y Tabla 3. Es de notar la prevalencia elevada de género masculino, hipertensión arterial sistémica y sedentarismo en nuestra población de estudio. Asimismo, llama la atención que 71 (45.8%) pacientes tenían antecedente de infarto de miocardio y fue el motivo de envío más común para envío al servicio de Medicina Nuclear; de éstos, 11 (15.5%) recibieron terapia de reperfusión farmacológica, siendo exitosa en 8 (72.7%) de estos pacientes.

Variable	n = 155
Género (H/M)	108/47 (69.7/30.3)
Tabaquismo	93 (60)
DM	59 (38.1)
HAS	106 (68.4)
Dislipidemia	88 (56.8)
Sedentarismo	120 (77.4)
Obesidad	30 (19.4)
IRC	11 (7.1)

Tabla 1. Características clínicas iniciales. Los datos se presentan como n (%).

H=Hombre. M=Mujer. DM=Diabetes mellitus. HAS=Hipertensión arterial sistémica. IRC=Insuficiencia renal crónica

Tratamiento médico	n = 155
AAS	146 (94.2)
Clopidogrel	51 (32.9)

IECA	105 (67.7)
BRA2	29 (18.7)
BB	98 (63.2)
Estatina	135 (87.1)
Diurético de asa	9 (5.8)
Diurético tiazida	6 (3.9)
CA	27 (17.4)
Nitratos	56 (36.1)

Tabla 2. Tratamiento médico inicial. Los datos se presentan como n (%).
AAS=Ácido acetilsalicílico. IECA=Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina. BRA2=Bloqueador de receptor de angiotensina II. BB=Beta-bloqueador. CA=Calcio-antagonista

Indicación del estudio	n = 155
Angina	51 (32.9)
Dolor torácico atípico	21 (13.5)
Infarto previo	71 (45.8)
Equivalente anginoso	12 (7.7)

Tabla 3. Motivo de envío a estudio SPECT reposo/estrés. Los datos se presentan como n (%).

Al grupo total de pacientes se les realizó un estudio SPECT reposo/esfuerzo, con radiofármaco trazador tecnecio-99 o talio-201. De estos pacientes, a 106 (68.4%) se les realizó prueba de esfuerzo físico en banda sin fin con protocolo de Bruce; al resto, 49 (31.6%) pacientes, se les realizó prueba de esfuerzo farmacológico con dipiridamol.

Dependiendo de las características del estudio de perfusión miocárdica se clasificaron 78 pacientes (50.3%) como de “riesgo intermedio” y 77 pacientes (49.7%) como de “riesgo bajo”. Las características de uno y otro grupo se muestran en la tabla 4.

Variable	Riesgo Bajo (n = 77)	Riesgo Intermedio (n = 78)	P
Hombres, n (%)	42 (54.5)	66 (84.6)	<0.001
Edad, años	62.8 (10.6)	60.7 (11.1)	0.23
Tabaquismo, n (%)	37 (48.1)	56 (71.8)	0.003
DM, n (%)	26 (33.8)	33 (42.3)	0.32

HAS, n (%)	58 (75.3)	48 (61.5)	0.08
Dislipidemia, n (%)	49 (63.6)	39 (50.0)	0.10
Sedentarismo, n (%)	56 (72.7)	64 (82.1)	0.18
Obesidad, n (%)	12 (15.6)	18 (21.3)	0.31
IRC, n (%)	3 (3.9)	8 (10.3)	0.21
Infarto previo, n (%)	15 (19.4)	56 (71.7)	<0.001
FEVI, %	63.0 (7.3)	52.3 (9.9)	<0.001
Clase Funcional CCS			0.01
I	57 (74.0)	41 (52.6)	
II	20 (26.0)	35 (44.9)	
III	0 (0.0)	2 (2.6)	

Tabla 4. Características clínicas iniciales de ambos grupos de estudio. Los datos se presentan como n (%) o media (DS). DM=Diabetes mellitus. HAS=Hipertensión arterial sistémica. IRC=Insuficiencia renal crónica. CCS=Canadian Cardiovascular Society.

Como se puede observar, el grupo clasificado como de riesgo intermedio se caracterizó por mayor porcentaje de pacientes hombres, mayor porcentaje de pacientes con antecedente de tabaquismo, infarto previo al estudio de perfusión miocárdica, peor fracción de expulsión de ventrículo izquierdo por SPECT y peor clase funcional inicial; esto con diferencia estadísticamente significativa. No existieron diferencias significativas en el tratamiento médico indicado previo al estudio de perfusión miocárdica entre ambos grupos. Tampoco se observaron diferencias en el número de minutos de ejercicio realizados o en el índice de Duke durante la fase de estrés del estudio SPECT entre ambos grupos.

Dependiendo del resultado obtenido en el estudio, y por decisión del médico tratante, se llevaron a revascularización coronaria a 28 (18.1%) pacientes; 25 (32.1%) del grupo de riesgo intermedio fueron llevados a intervencionismo coronario percutáneo (ICP), de estos, a 15 (60%) se les realizó intervencionismo de la arteria descendente anterior, a 9 (36%) se les trató la arteria cirunfleja y a 8 (32%) se les trató la coronaria derecha. A 1 (1.3%) paciente del grupo de riesgo intermedio se le llevó a cirugía de revascularización coronaria (CRVC) por enfermedad coronaria trivascular. A 2 (2.6%) pacientes del grupo de riesgo se les llevó a tratamiento por ICP; de estos, a 1 (50%) paciente se le realizó intervencionismo de la arteria descendente anterior y a 1 (50%) paciente se le realizó tratamiento a la arteria

coronaria derecha. Ningún paciente del grupo de riesgo bajo fue llevado a CRVC (Figura 1).

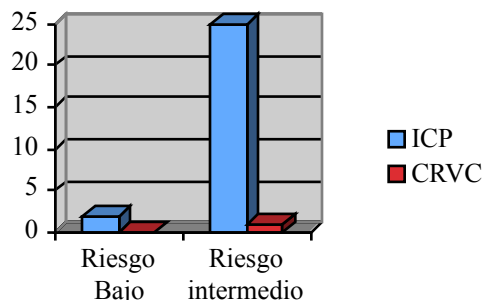


Figura 1. Revascularización coronaria en ambos grupos.

El tiempo de seguimiento de estos pacientes fue de 11.86 ± 1.53 meses. Durante dicho periodo 2 (1.3%) pacientes fallecieron, 5 (3.2%) sufrieron infarto no fatal, 2 (1.3%) padecieron algún evento de angina inestable, 8 (5.2%) presentaron deterioro de la función renal, definida ésta como caída de la tasa de filtración glomerular estimada a <30 mL/min/m² (en ausencia de enfermedad renal crónica previa) y 3 (1.9%) sufrieron un evento vascular cerebral. Es de notar que todos estos eventos se presentaron en el grupo de riesgo intermedio, mientras que en el grupo de riesgo bajo, durante el periodo de seguimiento, no se observaron eventos adversos de importancia clínica. No existieron diferencias en el apego al tratamiento observado en ambos grupos. Los eventos observados durante el seguimiento se presentan en la Tabla 5.

Variable	Riesgo Bajo (n = 77)	Riesgo Intermedio (n = 78)	p
ECM	0 (0.0)	12 (15.4)	<0.001
Muerte	0 (0.0)	2 (2.6)	0.49
IM no fatal	0 (0.0)	5 (6.4)	0.05
Angina inestable	0 (0.0)	2 (2.6)	0.49
Deterioro función renal	0 (0.0)	8 (10.3)	0.006
EVC	0 (0.0)	3 (3.8)	0.24
Hospitalizaciones	2 (2.6)	17 (21.8)	<0.001

Atención Urgencias	6 (7.8)	28 (35.9)	<0.001
Clase funcional final CCS			<0.001
I	75 (97.4)	51 (66.2)	
II	2 (2.6)	25 (32.5)	
III	0 (0.0)	1 (1.3)	

Tabla 5. Eventos observados durante el periodo de seguimiento. Los datos se presentan en n (%).
IM=Infarto de miocardio. EVC=Evento vascular cerebral. ECM=Eventos cardiovasculares mayores. CCS=Canadian Cardiovascular Society.

En general, se puede observar que existió un mayor número en el compuesto de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no fatal, angina inestable y evento vascular cerebral) en el grupo de riesgo intermedio. En los eventos individuales se observó tendencia estadística a mayor número de infartos de miocardio no fatal, así como diferencias estadísticamente significativas en los eventos de deterioro de la función renal, hospitalizaciones y atención en el servicio de Urgencias por cualquier causa en el grupo de riesgo intermedio. Asimismo, al final de estudio, el grupo de riesgo intermedio se mantuvo con peor clase funcional de la Canadian Cardiovascular Society.

Como se puede notar en las curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores (Figura 2), se observa una diferencia estadísticamente significativa, que se hace más notoria al final del periodo de estudio.

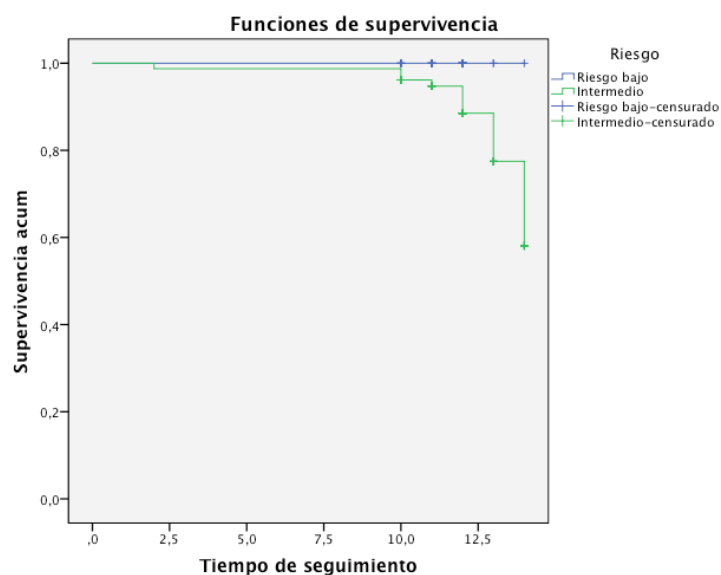


Figura 2. Curvas de Kaplan-Meier entre ambos grupos para eventos cardiovasculares mayores. Log rank $p = 0.003$

Del grupo total, 55 (35.5%) pacientes presentaron isquemia moderada en el estudio SPECT reposo/estrés, mientras que 100 (64.5%) presentaron isquemia ligera o ausencia de isquemia en dicho estudio.

En el análisis de estos pacientes se encontró que la presencia de isquemia moderada se asoció a mayor probabilidad de ser llevado a intervencionismo coronario percutáneo (36.4% vs 7.1%, $p<0.001$). De igual forma, durante el seguimiento, se observó mayor número de infartos no fatales (9.1% vs 0.0%, $p=0.005$), mayor número de atenciones en el servicio de Urgencias (36.4% vs 14.0%, $p=0.002$), mayor número de hospitalizaciones por cualquier causa (21.8% vs 7.0%, $p=0.01$) y mayor prevalencia de clase funcional CCS 2 y 3 (30.9% vs 11.1%, $p=0.004$) en el grupo que presentó isquemia moderada en el estudio SPECT reposo/estrés.

Se realizó además el análisis del grupo de riesgo intermedio por separado ($n=78$), con miras a encontrar diferencias que se asociaran al desarrollo de eventos cardiovasculares mayores durante el seguimiento. Si bien se observó diferencia numérica clara en la prevalencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica y obesidad, no se encontraron factores que se asociaran de forma estadísticamente significativa en el compuesto de eventos descritos (Tabla 6).

Variable	ECM (n=12)	Sin ECM (n=66)	P
Hombre, n (%)	9 (75.0)	57 (86.4)	0.38
Tabaquismo, n (%)	8 (66.7)	48 (72.7)	0.73
DM, n (%)	7 (58.3)	26 (39.4)	0.34
HAS, n (%)	9 (75.0)	39 (59.1)	0.35
Dislipidemia, n (%)	5 (41.7)	34 (51.5)	0.75
Sedentarismo, n (%)	11 (91.7)	53 (80.3)	0.68
Obesidad, n (%)	5 (41.7)	13 (19.7)	0.13
IRC, n (%)	1 (8.3)	7 (10.6)	1.00
FEVI, %	52.2 (8.3)	52.3 (10.2)	0.99
Minutos Ejercicio, min	7.7 (2.1)	7.8 (5.9)	0.92

No. de segmentos con isquemia	3.8 (1.6)	4.1 (2.1)	0.61
No. de segmentos con infarto	4.92 (2.5)	3.9 (2.2)	0.56

Tabla 6. Variables observadas en pacientes con y sin ECM. Los datos se presentan en n (%) o media (DS). El número de segmentos se tomó en relación al modelo de 17 segmentos de ventrículo izquierdo por SPECT. ECM=Eventos cardiovasculares mayores. DM=Diabetes mellitus. HAS=Hipertensión arterial sistémica. IRC=Insuficiencia renal crónica. min=Minutos.

Por último, se realizó el análisis del grupo de riesgo intermedio, comparando a los pacientes que fueron llevados a intervencionismo coronario percutáneo (25 pacientes, 32.1%) y aquellos que se mantuvieron únicamente con tratamiento médico óptimo (53 pacientes, 67.9%). Las características iniciales de uno y otro grupo se muestran en la Tabla 7. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. Únicamente se observa una diferencia numérica importante con respecto a que los pacientes que tuvieron isquemia moderada por SPECT fueron llevados en mayor proporción a intervencionismo coronario, sin diferencias estadísticamente significativa.

Variable	ICP (n = 25)	Sin ICP (n = 53)	p
Hombres, n (%)	21 (84.0)	45 (84.9)	1.00
Edad, años	58.8 (11.3)	61.7 (10.9)	0.29
Tabaquismo, n (%)	17 (68.0)	39 (73.6)	0.60
DM, n (%)	8 (32.0)	25 (47.2)	0.23
HAS, n (%)	17 (68.0)	31 (58.5)	0.46
Dislipidemia, n (%)	16 (64.0)	23 (43.4)	0.14
Sedentarismo, n (%)	21 (84.0)	43 (81.1)	1.00
Obesidad, n (%)	7 (28.0)	11 (20.8)	0.56
IRC, n (%)	2 (8.0)	6 (11.3)	1.00
Isquemia moderada, n (%)	20 (80.0)	35 (66.0)	0.28
Clase funcional inicial CCS			0.77
I	12 (48.0)	29 (54.7)	
II	12 (48.0)	23 (43.4)	
III	1 (4.0)	1 (1.9)	
Minutos ejercicio, min	7.1 (1.7)	8.4 (7.1)	0.39

FEVI, %	51.9 (9.4)	52.5 (10.2)	0.84
No. segmentos con isquemia	4.4 (1.8)	3.9 (2.1)	0.44
No. segmentos con infarto	4.7 (1.8)	3.9 (2.5)	0.15

Tabla 7. Características iniciales de pacientes tratados o no con intervencionismo coronario del grupo de riesgo intermedio. Los datos se presentan en n (%) o media (DS).

El número de segmentos se tomó en relación al modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo.

ICP=Intervencionismo coronario percutáneo. DM=Diabetes mellitus. HAS=Hipertensión arterial sistémica. IRC=Insuficiencia renal crónica. CCS=Canadian Cardiovascular Society. min=Minutos. FEVI=Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo.

De igual forma, se realizó comparación de estos subgrupos de pacientes con respecto a la aparición de eventos adversos durante el seguimiento. Los resultados se muestran en la Tabla 8. No se observó diferencia estadísticamente significativa en el número de eventos cardiovasculares que se presentaron durante el seguimiento entre ambos grupos. Existió una diferencia numérica importante con respecto al porcentaje de pacientes que al final del estudio se mantuvieron en clase funcional I de la Canadian Cardiovascular Society, sin embargo no logró diferencia estadísticamente significativa. En la Figura 3 se observan las curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores, en las cuales no se observó diferencia estadísticamente significativa (Log rank $p = 0.21$).

Variable	ICP (n = 25)	Sin ICP (n = 53)	p
ECM	3 (12.0)	8 (15.1)	0.74
Muerte	0 (0.0)	1 (1.9)	1.00
IM no fatal	3 (12.0)	2 (3.8)	0.32
Angina inestable	0 (0.0)	2 (3.8)	1.00
EVC	0 (0.0)	3 (5.7)	0.54
Deterioro función renal	2 (8.0)	6 (11.3)	1.00
Hospitalizaciones	6 (24.0)	11 (20.8)	0.77
Atención Urgencias	10 (40.0)	18 (34.0)	0.62
Clase funcional final CCS			0.19
I	20 (80.0)	31 (59.6)	
II	5 (20.0)	20 (38.5)	
III	0 (0.0)	1 (1.9)	

Tabla 8. Eventos observados durante el seguimiento en pacientes con y sin intervencionismo coronario del grupo de riesgo intermedio. Los datos se presentan como n (%).
 ICP=Intervencionismo coronario percutáneo. ECM=Eventos cardiovasculares mayores. IM=Infarto de miocardio.
 EVC=Evento vascular cerebral. CCS=Canadian Cardiovascular Society.

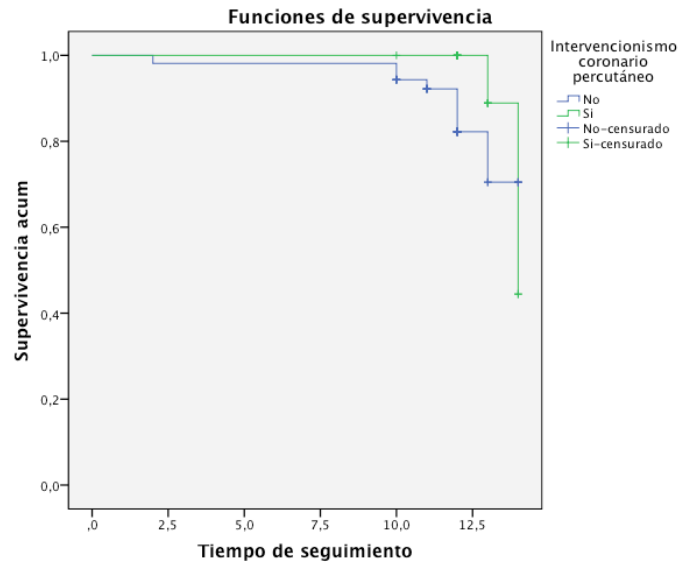


Figura 3. Curvas de Kaplan-Meier entre pacientes con y sin ICP del grupo de riesgo intermedio para eventos cardiovasculares mayores. Log rank $p = 0.21$.

DISCUSIÓN

El presente estudio exploró de forma prospectiva la evolución de pacientes en estudio por cardiopatía isquémica crónica estable y características de riesgo bajo y riesgo intermedio por estudio de perfusión miocárdica SPECT reposo/estrés.

Como se ha descrito previamente, en nuestro estudio se encontró una alta prevalencia de factores de riesgo que se asociaron a la cardiopatía isquémica crónica estable, como son el tabaquismo, la diabetes mellitus, la hipertensión arterial sistémica y la dislipidemia (2).

Asimismo, se encontró una asociación entre la mayor prevalencia de dichos factores de riesgo y un resultado de mayor riesgo en el estudio de perfusión miocárdica, alcanzando significancia estadística en el sexo masculino, antecedente de tabaquismo e hipertensión arterial sistémica, datos que también han sido corroborados por estudios previos (1-5).

Con respecto al tratamiento indicado inicialmente, se puede considerar que era en general adecuado, en base a guías de tratamiento internacionales (13), ya que todos los pacientes se encontraban con antiagregación plaquetaria (sola o combinada) al inicio del estudio, así como inhibición del sistema renina-angiotensina-aldosterona en un gran número de pacientes (86.4%), tratamiento con estatina en 87.1% y beta-bloqueo en 63.2% de los pacientes. Con un buen apego por parte de los pacientes durante el seguimiento llevado a cabo.

En nuestro estudio llama la atención que un porcentaje importante de pacientes enviados para estudio de perfusión miocárdica tenían antecedente de infarto de miocardio previo (45.8%), que es considerablemente superior a lo reportado en estudios realizados previamente (4-6), lo que puede representar un sesgo de selección inicial y ser atribuible a que nuestro hospital es un centro de referencia nacional.

En relación a la evolución observada durante el tiempo de seguimiento, nuestro estudio confirma lo observado en otras series, con respecto al valor aditivo del estudio de perfusión miocárdica para discriminar aquellos pacientes con mayor riesgo de eventos adversos a largo plazo, por encima del uso de únicamente factores de riesgo clínicos o la prueba de estrés en banda sin fin (3-6).

En nuestro estudio se observó una diferencia significativa con respecto al porcentaje de eventos cardiovasculares que se presentó en el grupo de riesgo intermedio con respecto al

grupo de riesgo bajo, dato que ya se ha demostrado previamente, en especial en lo que respecta a pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable (13,14).

En relación a la mortalidad, si bien no se alcanzó diferencia estadística, en nuestro estudio se observó una incidencia de 1.9% para el grupo de riesgo intermedio y de 0% para el grupo de riesgo bajo, esperable en base a lo descrito previamente (6,13, 19-23). Sin embargo, llama la atención que en nuestra población se observó un porcentaje mayor del compuesto de eventos cardiovasculares mayores (muerte, infarto de miocardio no fatal, angina inestable y evento vascular cerebral), de 15.4% en el grupo de riesgo intermedio, con respecto a lo reportado en estudios previos realizados en pacientes norteamericanos o europeos (4-6, 20). Esta situación puede estar en relación a diversos factores; con respecto al grupo en estudio, como se mencionó previamente, se trata de un grupo de pacientes con mayor porcentaje de antecedente de infarto de miocardio, lo que se asocia a su vez a mayor riesgo, por si mismo, de eventos cardiovasculares adversos con respecto a la población general. Por otro lado, si bien el tratamiento anti-isquémico fue adecuado y con buen apego durante el seguimiento, este estudio no exploró el control y tratamiento del resto de comorbilidades, que de mantenerse con control irregular, se puede asociar con un riesgo más elevado de presentar eventos cardiovasculares (1, 2, 13).

Con respecto al grado de isquemia que se encuentra por estudio SPECT reposo/estrés, al igual que en la evidencia escrita previamente, nuestro estudio demostró que la presencia de isquemia moderada representa un fuerte marcador pronóstico, en especial para presentar infarto de miocardio no fatal, peor clase funcional, mayor número de consultas en el servicio de Urgencias y mayor número de hospitalizaciones (3, 5, 6, 14).

En nuestro estudio, de forma interesante, no se observaron diferencias estadísticamente significativas con respecto a la evolución de los pacientes con características de riesgo intermedio que fueron llevados a terapia de revascularización coronaria por intervencionismo percutáneo con respecto a los que continuaron únicamente con tratamiento anti-isquémico médico. Al respecto de esta cuestión, y como se ha mencionado previamente, los resultados obtenidos en este aspecto son contradictorios. Si bien existen estudios en los cuales se ha encontrado beneficio con el tratamiento intervencionista en pacientes con isquemia miocárdica (15-18, 23), es importante notar que todos estos estudios agruparon a pacientes con isquemia moderada e isquemia importante, comparándolo con el

grupo de pacientes con isquemia miocárdica ligera o ausencia de esta. A diferencia de ello, nuestro estudio excluyó a los pacientes con isquemia grave, por lo que se puede proponer como hipótesis que gran parte del beneficio observado en los estudios previos está dado por los pacientes con características de riesgo alto, y que los pacientes de riesgo intermedio no muestran un beneficio claro con tratamiento intervencionista coronario aunado a tratamiento médico. Otra cuestión que pudiera influir en la ausencia de beneficio del tratamiento intervencionista observada en nuestro grupo de pacientes puede estar en relación con el alto porcentaje de pacientes con antecedente de infarto de miocardio, ya que parece existir menor beneficio en los pacientes que tienen cicatrices miocárdicas extensas, a pesar de que se observe isquemia por el estudio SPECT reposo/estrés (19). Además de ello, existe la posibilidad que la ausencia de control adecuado de comorbilidades, y/o el pobre tratamiento anti-isquémico no reportado por nuestros pacientes, hayan atenuado el potencial beneficio de la terapia de revascularización coronaria.

Por último, también hay que considerar que se trata de un número pequeño de pacientes, y si bien no se observaron diferencias estadísticamente significativas, numéricamente si se observaron diferencias, ya que en el subgrupo de pacientes que no recibieron terapia de revascularización se observaron la mayor parte de los eventos cardiovasculares adversos. Esto puede dar lugar a dudas con respecto a si estas diferencias hubieran sido mayores y estadísticamente significativas de tratarse de un grupo mayor de pacientes.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

El número de pacientes fue pequeño y el seguimiento de los pacientes fue corto; sin embargo, es notorio que a pesar de tratarse de una muestra pequeña de pacientes las diferencias fueron estadísticamente significativas. Además de ello, es importante hacer notar que se trata de una muestra no aleatorizada y no representativa de la población general, especialmente por tratarse de pacientes enviados a un centro de referencia nacional. Por ello, estos resultados pueden no ser aplicables a otras poblaciones menos seleccionadas. A pesar de ello, se considera que los resultados arrojados por este estudio pueden sentar bases para estudios posteriores.

CONCLUSIONES

La cardiopatía isquémica crónica estable en nuestra población de estudio se asoció de forma importante a comorbilidades como diabetes mellitus, hipertensión y dislipidemia, así como a antecedente de tabaquismo. Los pacientes clasificados como de “riesgo intermedio” por estudio de perfusión miocárdica SPECT reposo/estrés tienen características y evolución diferentes de aquellos clasificados como de “riesgo bajo”; en especial, se caracterizan por mayor número de eventos adversos cardiovasculares durante su evolución. La presencia de isquemia moderada en el estudio de perfusión miocárdica SPECT reposo/estrés representa un factor de riesgo para eventos cardiovasculares a largo plazo. Los pacientes a los que además de tratamiento médico se les llevó a terapia de revascularización coronaria por intervencionismo percutáneo no presentaron una evolución diferente en comparación con los que únicamente fueron tratados con terapia médica óptima. Se necesitan estudios con mayor número de pacientes y seguimiento mayor para corroborar estos hallazgos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gómes-Dantes O, Sesma S, et al. Sistema de Salud de México. *Salud Publica Mex* 2011;53 suppl 2:S220-S232.
2. Velázquez-Monroy O, Barinagarrementería-Aldatz FS, et al. Morbilidad y Mortalidad de la Enfermedad Isquémica del Corazón y Cerebrovascular en México. *Arch Cardiol Mex* 2007;77(1):31-39.
3. Greenland P, Smith Jr SC, Grundy SM. Improving Coronary Heart Disease Risk Assessment in Asymptomatic People: Role of Traditional Risk Factors and Noninvasive Cardiovascular Tests. *Circulation* 2001;104:1863-1867.
4. Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental Prognostic Value of Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography for the Prediction of Cardiac Death: Differential Stratification for Risk of Cardiac Death and Myocardial Infarction. *Circulation* 1998;97:535-543.
5. Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al. Long-Term Additive Prognostic Value of Thallium-201 Myocardial Perfusion Imaging Over Clinical and Exercise Stress Test in Low to Intermediate Risk Patients: Study in 1137 Patients With 6-Year Follow-Up. *Circulation* 1999;100:1521-1527.
6. Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of Myocardial Infarction Versus Cardiac Death by Gated Myocardial Perfusion SPECT: Risk Stratification by the Amount of Stress-Induced Ischemia and the Poststress Ejection Fraction. *J Nucl Med* 2001;42:831-837.
7. Rajagopalan N, Miller TD, Hodge DO, et al. Identifying High-Risk Asymptomatic Diabetic Patients Who Are Candidates for Screening Stress Single-Photon Emission Computed Tomography Imaging. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(1):43-49.
8. Balaravi B, Miller TD, Hodge DO, et al. The Value of Stress Single Photon Emission Computed Tomography in Patients Without Known Coronary Artery Disease Presenting With Dyspnea. *Am Heart J* 2006;152:551-557.
9. Cate TJ, Kelder JC, Plokker HW, et al. Myocardial Perfusion SPECT Identifies Patients With Left Bundle Branch Block Patterns at High Risk for Future Coronary Events. *J Nucl Cardiol* 2010;17(2):216-224.

10. Julio-Cersi MS, Julio-Cersi J, Julio-Cersi R, et al. Myocardial Perfusion Imaging Is a Strong Predictor of Death in Women. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:880-888.
11. Fovino LN, Saladani G, Mormino GP, et al. Risk Stratification and Prognostic Assessment by Myocardial Perfusion-Gated SPECT in Patients With Left Bundle-Branch Block and Low-Intermediate Cardiac Risk. *Ann Nucl Med* 2012;26(7):559-570.
12. Perrone-Filardi P, Costanzo P, Dellegrottaglie S, et al. Prognostic Role of Myocardial Single Photon Emission Computed Tomography in the Elderly. *J Nucl Cardiol* 2010;17(2):310-315.
13. Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease. *Circulation* 2012;126:00-00.
14. Gimelli A, Rossi G, Landi P, et al. Stress/Rest Myocardial Perfusion Abnormalities by Gated SPECT: Still the Best Predictor of Cardiac Events in Stable Ischemic Heart Disease. *J Nucl Med* 2009;50(4):546-553.
15. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation* 2003;107:2900-2906.
16. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Intervention to Reduce Ischemic Burden: Results From the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial Nuclear Substudy. *Circulation* 2008;117:1283-1291.
17. Katrasis DG, Meier B. Percutaneous Coronary Intervention for Stable Chronic Artery Disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(11):889-993.
18. Simoons M, Windecker S. Chronic Stable Coronary Artery Disease: Drugs vs. Revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:530-541.
19. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of Ischemia and Scar on the Therapeutic Benefit Derived from Myocardial Revascularization vs. Medical

- Therapy Among Patients Undergoing Stress-Rest Myocardial Perfusion Scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-1024.
20. Bourque JM, Beller GA. Stress Myocardial Perfusion Imaging for Assessing Protocols: An Update. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4(12):1305-1319.
 21. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC 2009 Appropriateness Criteria for Revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(6):530-553.
 22. Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update. *J Am Coll Cardiol* 2012;59(9):857-881.
 23. Moroi M, Yamashina A, Tsukamoto K, et al. Coronary revascularization does not decrease cardiac events in patients with stable ischemic heart disease but might do in those who showed moderate to severe ischemia. *Int J Cardiol* 2012;158:246-252.
 24. Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, et al. Baseline Stress Myocardial Perfusion Imaging Results and Outcomes in Patients With Stable Ischemic Heart Disease Randomized to Optimal Medical Therapy With or Without Percutaneous Coronary Revascularization. *Am Heart J* 2012;164:243-250.
 25. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996;93:905-14.