



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
UNIDAD DE POSGRADOS
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO

**VALOR DEL GATED-SPECT EN LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO, Y DECISIÓN TERAPÉUTICA EN MUJERES
CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES MAYORES**

GRADUACION CONTINUA
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA

PRESENTA:
ABRIL ALEJANDRA GUTIÉRREZ BALCÁZAR.

DIRECTOR DE TESIS
DRA. ADRIANA CECILIA PUENTE BARRAGÁN.

CIUDAD UNIVERSITARIA, CIUDAD DE MÉXICO, FEBRERO 2017.



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.

INDICE GENERAL

1	RESUMEN.....	1
2	INTRODUCCION	2
3	EPIDEMIOLOGIA	2
4	FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES	2
	4.1 Edad	2
	4.2 Carga genética	3
	4.3 Hipertension arterial sistémica.....	3
	4.4 Dislipidemia.....	3
	4.5 Diabetes Mellitus	3
	4.6 Tabaquismo	3
	4.7 Obesidad y síndrome metabólico	3
	4.8 Estrés y enfermedad cardiovascular	4
	4.9 Otros factores de riesgo específicos de género.....	4
5	DIAGNOSTICO DE CARDIOPATIA ISQUEMICA EN LA MUJER	4
6	PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS Y CIRUGIAS	4
7	PERFUSION MIOCARDICA (GATED SPECT)	4
8	ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA MEDIANTE GATED-SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA	5
9	RENDIMIENTO DIAGNOSTICO	7
10	ESTRATIFICACION DE RIESGO POR PERFUSION MIOCARDICA.....	8
11	VARIABLES DE PERFUSION.....	8
	11.1 Extensión de la isquemia	8
	11.2 Intensidad de la isquemia	8
	11.3 Cuantificación y pronostico.....	8
12	VARIABLES FUNCIONALES	9
	12.1 Captación pulmonar después del estrés	9
	12.2 Dilatación isquémica transitoria y aturdimiento después de la sobrecarga...	9
	12.3 Comportamiento de la fracción de eyección, el volumen telesistólico y la motilidad regional	9
13	MATERIAL Y METODOS.....	10
14	RESULTADOS E INTERPRETACIÓN	11
15	CONCLUSIONES	14
16	BIBLIOGRAFIA	14

VALOR DEL GATED-SPECT EN LA ESTRATIFICACIÓN DE RIESGO, Y DECISIÓN TERAPÉUTICA EN MUJERES CON FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES MAYORES

RESUMEN

Antecedentes:

La enfermedad cardiovascular es la causante número uno de muertes en el mundo. Cada año mueren más mujeres, que hombres por enfermedad cardiovascular, aun así los factores de riesgo y los síntomas, no se detectan en las mujeres. Hay una amplia evidencia de que las pruebas de cardiología nuclear permiten tomar decisiones médicas trascendentes. La información que aporta el gated-SPECT es realmente útil, en especial en pacientes de riesgo intermedio, y su rentabilidad clínica en la toma de decisiones terapéuticas ha sido ampliamente demostrada.

Objetivo:

Determinar el valor del gated-SPECT en la estratificación de riesgo, y toma de decisiones terapéuticas en mujeres con factores de riesgo cardiovascular.

Material y métodos:

Se revisaron los resultados de pacientes femeninas atendidas en el servicio de cardiología nuclear, con estudio de perfusión miocárdica mediante gated-SPECT sugerentes de enfermedad coronaria, se registró edad, factores de riesgo cardiovascular mayores, valores de laboratorio de creatinina, glucosa, colesterol, y triglicéridos. Antecedente de intervencionismo percutáneo, o revascularización miocárdica. Hallazgos del estudio de perfusión miocárdica, y estratificación de riesgo mediante estos resultados.

Resultados:

Se analizaron un total de 183 pacientes, todas del género femenino, de las cuales solo se incluyeron las que contaban con estudios de laboratorio completos (biometría hemática, química sanguínea, y perfil de lípidos) por lo que se incluyeron 180 pacientes. Y se dividieron en grupos por factores de riesgo según los resultados de medicina nuclear (bajo, intermedio, y alto) posterior a esto se incluyeron solo las pacientes de riesgo intermedio, y de riesgo alto (N 62), se analizó a cuantas se les realizó coronariografía, y durante la coronariografía a cuantas se les realizó intervencionismo percutáneo.

Se encontró como factor de riesgo predominante, la hipertensión arterial sistémica en un 70.5% de las pacientes estudiadas, seguidas por la dislipidemia en un 52.5% de todas las pacientes.

De acuerdo a los resultados de laboratorio, el que fue estadísticamente significativo mediante análisis de varianza, fue el colesterol sérico, a las pacientes con colesterol sérico mayor de 148, se clasificaron mayormente como pacientes de riesgo intermedio y alto.

Se realizó una prueba de correlación de Spearman para determinar la relación entre el riesgo diagnosticado por medicina nuclear y la decisión de enviar a la paciente a coronariografía. El resultado muestra que existe una correlación positiva, estadísticamente significativa entre las dos variables ($r_s(3) = .758, p = .035$).

Se realizó intervencionismo percutáneo a 41 pacientes, siendo la coronaria más afectada la descendente anterior, seguida por la coronaria derecha. Se encontró Reestenosis intrastent en 14 pacientes.

Conclusiones:

En el estudio pronóstico de la cardiopatía isquémica el gated-SPECT de perfusión miocárdica es una gran herramienta para el tratamiento de los pacientes, como queda avalado por la amplia evidencia bibliográfica disponible.

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la causante número uno de muertes en el mundo. Cada año mueren más mujeres, que hombres por enfermedad cardiovascular, aun así los factores de riesgo y los síntomas, no se detectan en las mujeres. Los síntomas de enfermedad coronaria y ataque cardiaco, por ejemplo, son frecuentemente diferentes en

las mujeres, en comparación a los hombres. Es menos probable que las mujeres reciban tratamiento óptimo para ciertas condiciones cardiovasculares.

Aunque la enfermedad cardiovascular en mujeres suele tener una presentación más tardía, puede presentarse a cualquier edad. Hay factores predisponentes en las mujeres para ser susceptibles a la enfermedad cardiovascular (menopausia, terapia de reemplazo hormonal)

Epidemiología

En Estados Unidos se ha observado un descenso en la mortalidad por cardiopatías, en la última década, primero en hombres y recientemente en mujeres. En México, existe un ascenso progresivo de la mortalidad tanto por diabetes mellitus como por Cardiopatía isquémica en las mujeres, con una tasa de mortalidad de cardiopatía isquémica de 43.1 en el 2006, se estima incrementara al 59.8 en el 2025.

Las mujeres mexicanas cuentan con un alto perfil de riesgo cardiovascular, considerando que un 33% de las mujeres aproximadamente mueren por enfermedad cardiovascular, haciendo referencia a la cardiopatía isquémica, enfermedad cerebrovascular, cardiopatía hipertensiva y que dos terceras partes de las mujeres diabéticas mueren de enfermedad cardiovascular contra un 3% de mujeres que mueren por cáncer de mama.

FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULARES

Los diferentes factores de riesgo, varían de acuerdo al género, el estudio WISE (Women's Ischemic Syndrome Evaluation), ha permitido observar que los clásicos factores de riesgo modificables y no modificables tienen un comportamiento diferente en las mujeres.

Edad. Se reconoce desde el estudio de Framingham que la mujer manifiesta más tardíamente la enfermedad arterial coronaria, aproximadamente una década después, el motivo no está determinado, se reconoce que la edad en la mujer constituye un factor de riesgo a los 55 años de edad. No es despreciable la prevalencia de cardiopatía en mujeres menores de 65 años, por lo que a diferencia de lo que se cree, la enfermedad cardiovascular no es exclusiva de mujeres mayores.

Carga genética. La carga genética se ha considerado un factor de riesgo no modificable, aunque en algunos esquemas no es considerado en cuenta, ciertamente el riesgo incrementa en hombres la posibilidad de un evento cardiovascular 2.6 veces (RR 1.7-4.1 IC P5%) y en mujeres 2.3 veces (de 1.3-4.2 IC 95%).

Hipertensión arterial sistémica. Es el factor de riesgo más prevalente para cardiopatía isquémica, pero lo es aún más para enfermedad cerebrovascular, aunado a la comorbilidad que implica en la cardiomiopatía hipertensiva, insuficiencia cardíaca, e insuficiencia renal crónica. En México es mayor la prevalencia en hombres antes de los 50 años, posteriormente se equipara, y después de los 65 años, hasta el 61.9 % de las mujeres son hipertensas contra un 59.3 % de la población masculino. Un dato importante que arroja el estudio WISE es que la presión de pulso y la presión arterial sistólica se convierten en factores de riesgo en la mujer premenopáusica.

Dislipidemia. En México la dislipidemia que más prevalece es la disminución del colesterol HDL, en las mujeres de la prevalencia de un HDL colesterol menor de 50 mg/dl es 80%, que el objetivo meta. La importancia de HDL bajo en las mujeres, es que se ha observado, que en las mujeres conforme avanza la edad disminuyen los niveles de colesterol HDL y se ha reportado que se predice inversamente la enfermedad arterial coronaria en mujeres jóvenes y mayores de 60 años. De acuerdo al estudio epidemiológico de Framingham tiene mayor potencial predictivo, ya que un incremento de 1 mg/dl del colesterol HDL disminuye un 3% los eventos cardiovasculares en mujeres y 2% en los hombres.

En cuanto a la elevación del colesterol LDL, es la segunda dislipidemia más frecuente con un incremento del LDL colesterol mayor de 130 mg/dl de 41.4% en hombres y 50% en mujeres, y se reconoce como el factor de riesgo más importante y principal objetivo terapéutico en el manejo de las dislipidemias.

La hipertrigliceridemia es motivo de discusión como factor de riesgo predictivo independiente, se asocia a un aumento de 1.32 veces el riesgo de cardiopatía coronaria en hombres y de 1.76 veces de riesgo en mujeres.

Diabetes mellitus. La prevalencia de diabetes mellitus (DM) en México en mujeres de acuerdo al ENSANUT 2012, es de 9.7% vs un 8.65 % en hombres, sin embargo cabe mencionar como se ha incrementado en las últimas encuestas de salud, se observa una prevalencia mayor en las mujeres después de los 60 años, de 26.3% vs 24.1 % en hombres. Se ha visto que la DM como factor de riesgo cardiovascular, tiene un mayor impacto en la mujeres, se estima que se incrementó de 2.4 veces más el riesgo de enfermedad cardiovascular en presencia de diabetes, otros estudio de Latinoamérica, estima un riesgo de 3.5 en mujeres (2.41-5.15) vs 2.3 en los hombres.

Tabaquismo. La prevalencia de tabaquismo actual en México es de 19.9 total y de 9.9 % en las mujeres, se ha mantenido sin cambios relevantes en la última década. La importancia del tabaquismo en la mujer, es que es el principal factor modificable de cardiopatía, es más difícil que la mujer deje de fumar, la mitad de los infartos agudos del miocardio

que ocurren mujeres de edad media se asocian a tabaquismo, además es importante el hecho de que se potencializa el riesgo cuando se combina con anticonceptivos orales, es incluso relevante el hecho de que el solo antecedente de la ingesta de anticonceptivos y el tabaquismo activo incrementan el riesgo cardiovascular.

Obesidad y síndrome metabólico. El sobrepeso y la obesidad son en conjunto el factor detonante más prevalente y que se ha asociado a la gran mayoría de los factores de riesgo cardiovascular y en la mujer el impacto es mayor que su contraparte masculino, cada vez existe mayor obesidad en las mujeres mexicanas, se estima en un 34.5% contra un 24.2% en los hombres, en estos último es más prevalente el sobrepeso, la prevalencia global de sobrepeso y obesidad es de 73% vs 69.4 % en los hombres. En los adultos mexicanos se observa una prevalencia de obesidad abdominal del 64.5% en hombres y 82.8% en mujeres. Se ha observado que la obesidad en mujeres entre 45-65 años incrementa 2.3 veces el riesgo de enfermedad arterial coronaria, así mismo se ha visto que la obesidad en mujeres no fumadoras puede restarle hasta 7.1 años de vida en comparación 5.8 años en los hombres y el sobrepeso de 3.3 años vs 3.1 año en los hombres, componente del síndrome metabólico, el cual duplica incrementa el riesgo cardiovascular y más aún el de DM. El WISE corrobora al sobrepeso como un factor de riesgo para enfermedad arteria coronaria.

Estrés y enfermedad cardiovascular.- Por muchos años se ha relacionado el estrés, como causa que desarrolla enfermedad cardiovascular, o evento isquémico cerebral, aunque no se sabe ciertamente cual es el tipo de estrés que puede provocar enfermedad cardiovascular.

El llevar una vida estresante, puede causar que la gente adopte hábitos pobres como el tabaquismo, y la mala alimentación, los cuales se convierten en factores de riesgo cardiovascular.

El hecho de presentar estrés por si mismo puede alterar la forma en la que el cuerpo actúa, y esto puede causar cambios en el sistema nervioso y sanguíneo. Múltiples estudios han demostrado que un evento de estrés agudo reduce el flujo sanguíneo coronario, promueve al corazón a latir irregularmente, y aumenta el riesgo de formar coágulos.

Otros factores de riesgo específicos de género. El estudio WISE identifico la anemia, la insuficiencia renal crónica incipiente, la calcificación coronaria y los ataques de pánico, así mismo la depresión, particularmente la depresión marital.

Por otro lado, existen factores de riesgo únicos de la mujer, que se han reconocido en los último años, son la pre eclampsia y diabetes gestacional, se ha observado que en termino de 10 años, el 70% ha progresado a diabetes mellitus. Así mismo que la pre eclampsia es la primera manifestación de síndrome metabólico, con una relación entre la pre eclampsia y la admisión hospitalaria por enfermedad isquémica miocárdico o muertes (RR2.0 IC 05% 1.2-2.5), duplicándose el riesgo de desarrollar HAS, enfermedad arterial coronaria y enfermedad cerebrovascular.

DIAGNOSTICO DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA EN LA MUJER

El enfoque estará dirigido a la cardiopatía isquémica en sus diversas presentaciones clínicas, desde la enfermedad isquemia crónica manifestado como angina de pecho estable, a la angina de pecho inestable, infarto del miocardio sin elevación del ST e infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST y muerte súbita.

Se ha reconocido en mujeres y en los ancianos, síntomas atípicos como nausea, vomito, malestar epigástrico, cortante catalogado como dolor precordial atípico, también se manifiesta con mayor frecuencia dolor de espalda, cuello, mandíbula o por la sensación de acortamiento de la respiración, disnea, fatiga o debilidad. El WISE revelo que 65% de las mujeres con isquemia presentaban síntomas atípicos.

De acuerdo a la presentación clínica de la angina de pecho se procede a su clasificación para poder establecer valores probabilístico de enfermedad coronaria de acuerdo a la clasificación del dolor.

PROCEDIMIENTOS INTERVENCIONISTAS Y CIRUGÍAS.

Un metanálisis que reviso 23 estudios realizados entre 1985 y 2005 , para revascularización miocárdica y 48 estudios para ACTP observa una mortalidad temprana más alta en mujeres que en hombres, las causas consideradas ha sido la mayor comorbilidad, tipo y grado de estenosis sanguínea, el menor tamaño coronario, menor usos de puentes arteriales y las diferencias socioeconómicas. Otra causa es el tiempo de envió a una cirugía de RVM, se ha visto que las mujeres son menos enviada a cirugía o las envían más tardíamente en el transcurso de la enfermedad, así mismo que las mujeres reciben menos puentes arteriales específicamente de la arteria mamaria interna, en relación a los hombres

PERFUSION MIOCARDICA (GATED SPECT)

La medicina nuclear molecular es una técnica para el diagnóstico de enfermedades, que utiliza elementos radioactivos para obtener imágenes bidimensionales y tridimensionales de la distribución de moléculas radioactivas en el cuerpo humano. Estas imágenes muestran la trayectoria metabólica del radiofármaco, permitiendo diagnosticar enfermedades.

La adquisición sincronizada con la señal electrocardiográfica del paciente (gated o gatillado) permite obtener imágenes tomográficas dinámicas del miocardio y son representativas de las fases temporales que se presentan durante el ciclo cardíaco.

Los programas de cuantificación de la perfusión de imágenes SPECT tienen un rol muy importante para el diagnóstico de la EAC, permitiendo la cuantificación rápida y automática de parámetros de interés como la clasificación de los defectos de perfusión (normal, isquemia, infarto), la cuantificación del score de perfusión, la cuantificación de los volúmenes, la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, el engrosamiento sistólico y la evaluación de la movilidad de las paredes del ventrículo izquierdo. Estos parámetros han permitido definir los límites de normalidad para la perfusión, y la función ventricular.

El infarto o necrosis del miocardio implica ausencia de perfusión tanto en reposo, como en estrés. -El gammagrama con gated-SPECT permite establecer la diferencia entre el infarto transmural, en el que se observa ausencia total de perfusión en la pared miocárdica, tanto en reposo, como en esfuerzo, y el infarto no transmural, o subendocárdico, en el cual la destrucción de la pared miocárdica es parcial, o casi total, alrededor del 80%, dejando viable y visible, en reposo y/o esfuerzo, aproximadamente un 20% del tejido que corresponde generalmente al subendocárdico.

Se ha obtenido una excelente correlación histológica tanto ante la presencia de isquemia como del infarto con las imágenes de perfusión miocárdica gated SPECT.

Se ha demostrado una relación directa entre la presencia del miocardio en riesgo, y el riesgo de eventos cardíacos en el futuro. El gated-SPECT representa el predictor más consistente y confiable de posibles eventos coronarios futuros (muerte cardíaca o infarto del miocardio) en base a la gravedad, presencia, extensión, y número de segmentos miocárdicos con defectos transitorios reversibles, o isquemia. Estos hallazgos permiten valorar el riesgo, el pronóstico y estratificar a la cardiopatía isquémica coronaria con gran certeza y seguridad.

ENFERMEDAD CORONARIA CRÓNICA MEDIANTE GATED-SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Se define como riesgo a la probabilidad de sufrir eventos coronarios mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca) durante el año siguiente a la realización del estudio.

- Riesgo bajo = tasa de eventos < 1% anual
- Riesgo moderado = tasa de eventos 1 - 3% anual
- Riesgo elevado = tasa de eventos > 3% anual

Hay una amplia evidencia científica de que las pruebas de cardiología nuclear permiten tomar decisiones médicas trascendentes, incluso en casos seleccionados sin información coronariográfica. Sin embargo, estas técnicas no son utilizadas por todos los clínicos. La información que aporta la gated-SPECT es realmente útil, en especial en pacientes de riesgo intermedio, y su rentabilidad clínica en la toma de decisiones terapéuticas ha sido ampliamente demostrada.

Los parámetros combinados de perfusión y función que aporta la gated-SPECT permiten mejorar significativamente la exactitud diagnóstica y pronóstica en los pacientes con cardiopatía isquémica. Además, el elevado rendimiento clínico de la prueba, su escaso riesgo, la facilidad de repetición, el relativo bajo coste y la corta curva de aprendizaje confieren a la gated-SPECT de perfusión miocárdica unas características inmejorables. Aunque la imagen de perfusión miocárdica es muy adecuada para detectar la región más isquémica, no lo es tanto para identificar todas las estenosis coronarias. Por ello, la gated-SPECT tiene muchas veces más interés para el pronóstico y la detección del vaso culpable que para el diagnóstico.

Actualmente se considera que la SPECT es una de las mejores técnicas para identificar pacientes con riesgo aumentado de complicaciones y a alguno de sus parámetros, como potentes predictores de riesgo, incluso mejores que los derivados de un cateterismo programado en pacientes ambulatorios.

Las indicaciones para estratificar el riesgo en la cardiopatía isquémica diagnosticada o para decidir entre tratamiento médico o por revascularización, constituyen el 60% de todas las indicaciones del medio hospitalario. Este porcentaje incluso ha aumentado en los últimos años. En el ámbito ambulatorio, un resultado normal de un estudio de perfusión de esfuerzo es altamente predictivo de buen pronóstico, incluso en pacientes con enfermedad coronaria conocida, con una incidencia anual de complicaciones muy baja, similar a la población general.

La función sistólica del ventrículo izquierdo, expresión del tamaño de la necrosis, y la extensión e intensidad de la isquemia son los factores pronósticos fundamentales en los pacientes con enfermedad coronaria; la fracción de eyección (FE) lo será prioritariamente en pacientes con infarto de miocardio previo, y la isquemia miocárdica, en los que no lo han presentado o éste ha sido de pequeña magnitud, lo cual es cada vez más frecuente ante los avances en tratamiento fibrinolítico y revascularización precoz. La mortalidad se incrementa progresivamente a medida que disminuye la FE. Una baja FE en reposo es el indicador más grave de alto riesgo de muerte, pero más aun si la isquemia miocárdica está presente. Es lógico deducir que la gated-SPECT, al informar simultáneamente sobre ambos parámetros, incrementa el valor pronóstico, tanto de la prueba de esfuerzo convencional, en los pacientes aparentemente de menor riesgo, como de la coronariografía en los de mayor riesgo con o sin infarto de miocardio previo.

La FE obtenida durante el ejercicio también refleja la gravedad de la enfermedad y ofrece información pronóstica adicional. Cuando la FE aumenta durante el esfuerzo, la supervivencia a los 3 años es claramente mejor.

En cualquier grupo de pacientes, aunque se encuentren poco sintomáticos e incluso con una FE normal en reposo, el pronóstico es peor si la FE es baja en el ejercicio máximo o disminuye durante el esfuerzo.

Las variables combinadas son más efectivas en la estratificación de riesgo que las variables aisladas.

Aunque la FE es el predictor más potente de mortalidad, la extensión de la isquemia parece el mejor predictor de infarto.

El valor pronóstico de las variables de perfusión miocárdica se ha incrementado significativamente gracias a la valoración de otros parámetros que incorpora la gated-SPECTy que no expresan directamente perfusión: el comportamiento de la FE al esfuerzo, la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, la captación pulmonar, el engrosamiento sistólico y la motilidad regional.

La extensión de la isquemia se analiza visual o cuantitativamente por el número de segmentos con defectos de perfusión reversibles o por su extensión en el mapa polar, expresada en porcentaje afectado respecto al miocardio total o de cada territorio coronario por separado. La presencia de defectos de perfusión extensos, que afectan a más de una región coronaria o a un amplio territorio correspondiente a la descendente anterior, se relaciona con un peor pronóstico.

La intensidad de la isquemia es también un indicador independiente pronóstico de la gravedad de la enfermedad coronaria. Se analiza semicuantitativamente mediante una valoración visual de cada región o segmento. Los pacientes sin defectos o con defectos leves presentan < 1% de complicaciones anuales (infarto, muerte cardiaca o necesidad de revascularización), mientras que la probabilidad de estas es doble si hay defectos moderados. Los defectos intensos predicen una mayor incidencia de complicaciones graves.

La relación entre la dilatación transitoria del VI con anomalías de la motilidad regional y aturdimiento miocárdico (definido como descenso de la fracción de eyección $\geq 5\%$ postesfuerzo) está confirmada. El aturdimiento miocárdico puede producir una depresión prolongada de la FE cuando hay una enfermedad coronaria grave.

El descenso evidente de la FE durante el esfuerzo ($\geq 5\%$) se ha relacionado significativamente con una mayor probabilidad de enfermedad multivaso.

Una FE postesfuerzo anormal (< 45%) o un volumen telesistólico (VTS) alto (> 70 ml) se asocian con una tasa de mortalidad cardiaca anual de 9,2 y el 8,2%, respectivamente, incluso con isquemia leve o moderada en las imágenes de perfusión. Por el contrario, con FE y VTS normales (> 45% y ≤ 70 ml), las tasas anuales son < 1% y < 1,2%, respectivamente, incluso coexistiendo con anomalías importantes de perfusión.

Rendimiento diagnóstico

La amplia experiencia acumulada sobre los estudios de perfusión miocárdica demuestra que su sensibilidad y especificidad para detectar EC es claramente superior a la de la prueba de esfuerzo convencional. La exactitud diagnóstica es, además, superponible entre el clásico talio-201 y los radiotrazadores más utilizados en la actualidad marcados con ^{99m}Tc (MIBI y tetrofosmina).

Lo esencial del estudio de perfusión miocárdica es que se trata de una valoración de carácter funcional, pues la fijación del radiotrazador al miocardio depende del flujo sanguíneo regional y de la integridad celular, y ello permite detectar defectos de perfusión provocados por la disminución de aporte sanguíneo a un determinado territorio correspondiente a un vaso estenótico provocada por el esfuerzo o la sobrecarga farmacológica, así como la conservación en determinados casos de la perfusión en áreas de miocardio viable que, aunque correspondan a un vaso que puede estar totalmente

ocluído, pueden haber estado recibiendo su perfusión y manteniendo su integridad celular a través de circulación colateral desarrollada en el transcurso del tiempo, lo que constituye parte del fundamento de los estudios de viabilidad.

Con el gated-SPECT, y gracias a la información sobre la función ventricular que proporciona junto con la perfusión, ha mejorado la capacidad diagnóstica del estudio en relación con la valoración de la perfusión miocárdica sola, tanto de la presencia de coronariopatía como de su extensión y gravedad.

Además de la variación en la función ventricular global entre esfuerzo y reposo, la valoración de la movilidad regional, y sobre todo de la capacidad de engrosamiento sistólico, han demostrado ser de gran interés. La detección de alteraciones reversibles en la movilidad parietal presenta un alto valor predictivo positivo para estenosis severas, superiores al 80%; siendo esta valoración de un extraordinario interés para la evaluación de la coronariopatía multivaso, sin olvidar que toda esta información nos permite identificar a los pacientes con alto riesgo de accidentes cardíacos graves y tiene, por tanto, un gran valor pronóstico, proporcionando datos fundamentales para la toma de decisiones terapéuticas.

También hay otros posibles hallazgos en el estudio de perfusión miocárdica de gran interés, como la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, el aumento de captación pulmonar de talio, las alteraciones en la captación del ventrículo derecho, aspectos todos ellos que nunca hay que dejar de valorar, incluso de forma cuantitativa cuando sea posible, pues son indicadores de EC severa y extensa, así como de mal pronóstico.

Estratificación de Riesgo por perfusión miocárdica

VARIABLES DE PERFUSION

Extensión de la isquemia.- Esta se analiza visual o cuantitativamente por el número de segmentos con defectos de perfusión reversibles o por su extensión en el mapa polar, expresada en porcentaje afectado respecto al miocardio total o de cada territorio coronario por separado. La presencia de defectos de perfusión extensos, que afectan a más de una región coronaria o a un amplio territorio correspondiente a la descendente anterior, se relaciona con un peor pronóstico. La predicción pronóstica por extensión de la isquemia se mantiene con bajo riesgo (< 1%) de complicaciones severas (muerte e infarto) ante una perfusión normal, ya sea con sobrecarga física o farmacológica, con talio-201 o con tecnecio-99m marcado con tetrofosmina o isométricos, e independientemente de las características clínicas del paciente y de la presencia de una historia de enfermedad coronaria previa. En todos los protocolos, varios hallazgos están asociados con un peor pronóstico: gran tamaño del defecto (> 20% del ventrículo izquierdo [VI]), gran número de defectos fijos y defectos en más de un territorio arterial coronario.

Intensidad de la isquemia.- Es también un indicador independiente pronóstico de la gravedad de la enfermedad coronaria. Se analiza semicuantitativamente mediante una valoración visual de cada región o segmento. Los pacientes sin defectos o con defectos leves presentan < 1% de complicaciones anuales (infarto, muerte cardíaca o necesidad de revascularización), mientras que la probabilidad de estas es doble si hay defectos moderados. Los defectos intensos predicen una mayor incidencia de complicaciones graves en una media de seguimiento de 3,6 años.

Cuantificación y pronóstico.- Basándose en el modelo de segmentación de 17 segmentos, las puntuaciones SSS (suma de puntuación del defecto en estrés), SRS (suma de puntuación del defecto en reposo) y SDS (diferencia entre SSS y SRS) integran estas 2 variables con poder predictivo independiente (intensidad y extensión) en una sola, semicuantitativa y de fácil utilización, que puede obtenerse de modo automático y que se complementa con el análisis cuantitativo del mapa polar.

El SSS, el número de segmentos afectados y el porcentaje de defecto en el mapa polar --todos ellos obtenidos en las imágenes de esfuerzo-- expresan la cuantificación del miocardio infartado, isquémico o en riesgo. El valor medio del SSS para aparición significativa de complicaciones es de 12,7 frente a 2,3 en ausencia de éstas ($p = 0,001$).

El SRS, el número de segmentos con defecto fijo y el porcentaje de defecto en reposo en el mapa polar --todos ellos obtenidos en las imágenes de reposo-- traducen la cuantificación del miocardio infartado necrótico no viable y del miocardio hibernado, en caso de estar presente. Su valor de corte fue 2,7, frente a 0,4 para presencia o ausencia de complicaciones, respectivamente ($p = 0,001$).

El SDS (SSS - SRS) y el porcentaje de reversibilidad en el mapa polar indican la presencia de un miocardio isquémico o en riesgo. Su valor de corte fue 9,8, frente a 1,9 para presencia o ausencia de eventos ($p = 0,001$), y fue el mejor predictor de infarto.

Según el porcentaje de afectación del mapa polar en estrés respecto al miocardio total, se clasifica a los pacientes en 4 grupos: SPECT normal (< 4%), levemente anormal (4-10%), moderadamente anormal (11-20%) y gravemente anormal (> 20%).

VARIABLES FUNCIONALES

Captación pulmonar después del estrés.- El incremento de captación pulmonar con talio-201, sobre todo si se valora precozmente después del esfuerzo, es un importante marcador de disfunción del VI inducida por un incremento de la presión capilar pulmonar en el esfuerzo. Se ha demostrado que la captación pulmonar es un hallazgo adicional indicativo de alto riesgo, que se correlaciona con la presencia de grave enfermedad coronaria y con una mayor severidad y/o extensión de las anomalías de perfusión. La captación pulmonar se valora visualmente en 4 grados (ausente, ligera, moderada o severa, según sea menor, igual o mayor que el miocardio), o cuantitativamente mediante el cociente pulmón/corazón en el esfuerzo. Cada desviación estándar de incremento de este cociente multiplica por 1,5 la probabilidad de complicación, proporcionando una significativa mejoría en la estratificación pronóstica cuando se añade a la clínica, a la prueba de esfuerzo, a la imagen de perfusión y a los volúmenes del VI. Un cociente > 0,55 indica una disfunción ventricular izquierda relacionada con isquemia importante y es frecuente en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, revascularización coronaria o FE más baja.

Dilatación isquémica transitoria y aturdimiento después de la sobrecarga.- La dilatación transitoria del VI habitualmente se debe a una disfunción isquémica grave, por estenosis de la descendente anterior proximal o enfermedad multivaso con estenosis críticas > 90%. La presencia de esta dilatación transitoria empeora el pronóstico incluso en pacientes con sobrecarga farmacológica, que ya de por sí son más ancianos o están más enfermos (bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, incapacidad funcional, etc.). La dilatación transitoria puede observarse cualitativamente o cuando, al valorar el cociente área VI en esfuerzo/reposo, obtenido de modo automático, está aumentado. Un valor > 1,2 indica una estenosis crítica de 2-3 vasos con una sensibilidad del 60% y una especificidad del 95%. La dilatación transitoria se asocia con un incremento de complicaciones, incluso a pesar de que la imagen de perfusión sea normal. Posiblemente, en los pacientes en los que la dilatación transitoria se manifieste con alteraciones transitorias de la motilidad regional secundarias al aturdimiento posterior a la sobrecarga debería plantearse la posibilidad de una coronariografía.

Comportamiento de la fracción de eyección, el volumen telesistólico y la motilidad regional.- La relación entre la dilatación transitoria del VI con anomalías de la motilidad regional y aturdimiento miocárdico (definido como descenso de la fracción de eyección \geq 5% postesfuerzo) El aturdimiento miocárdico puede producir una depresión prolongada de la FE cuando hay una enfermedad coronaria grave. En los casos más graves puede prolongarse tanto que persista durante las imágenes de reposo con protocolo esfuerzo/reposo de un solo día, pudiendo encubrirse parcialmente el descenso de la FE.

El descenso evidente de la FE durante el esfuerzo (\geq 5%) se ha relacionado significativamente con una mayor probabilidad de enfermedad multivaso. Una FE postesfuerzo anormal (< 45%) o un volumen telesistólico (VTS) alto (> 70 ml) se asocian con una tasa de mortalidad cardiaca anual de 9,2 y el 8,2%, respectivamente, incluso con isquemia leve o moderada en las imágenes de perfusión. Por el contrario, con FE y VTS normales (> 45% y \leq 70ml), las tasas anuales son < 1% y < 1,2%, respectivamente, incluso coexistiendo con anormalidades importantes de perfusión. Los portadores de bloqueo de rama izquierda presentan también un riesgo aumentado de complicaciones, pero con un volumen telediastólico (VTD) > 160 ml, un VTS > 100 ml o una FE < 35%.

En la tabla 1 se propone, una clasificación de la cardiopatía isquémica en valores de riesgo según variables de gated-SPECT y de la prueba de esfuerzo.

Clasificación de la cardiopatía isquémica crónica en grados de riesgo según variables de la gated-SPECT y la prueba de esfuerzo

		Riesgo bajo	Riesgo intermedio	Riesgo alto
<i>Perfusión</i>				
Esfuerzo	Defecto en mapa polar	< 11%	11-20%	> 20%
	SSS	< 9	9-13	> 13
Reversibilidad	SDS	< 3	3-7	> 8
	Reversibilidad en mapa polar	0%	< 10%	> 10%
<i>Reposo</i>				
Combinados	SRS	< 1	1-3	> 3
	SSS, SRS, SDS	≤ 6, < 4, ≥ 8	6-9, ≥ 4, ≤ 4	> 9, ≥ 4, > 7
	N.º de territorios	0	1	> 1 o DAp
<i>gated-SPECT</i>				
Fracción de eyección	FE postesfuerzo	> 50%		< 40% (< 35% en BRI)
	FE reposo	> 45%		< 35%
Volúmenes	Descenso FE postesfuerzo	< 0% (FEe > FEr)	0-5%	> 5%
	VTS postesfuerzo	Sin datos		> 70 ml (100 en BRI)
Motilidad	VTD postesfuerzo	Sin datos		> 120 ml (160 en BRI)
	Motilidad regional	Normal		Alteraciones transitorias en múltiples territorios
Combinados	FEe + VTSe + VTDe	> 45%/< 70 ml/> 120 ml		< 45%/> 70 ml/> 120 ml
	<i>Otros índices</i>			
Dilatación isquémica transitoria	DIT/DIT ejercicio	Ausente/< 1,12	Dudosa/1,12-1,22	Evidente/> 1,22
	DIT/DIT estrés farmacológico	Ausente/< 1,12	Sin datos	Evidente/> 1,36
	Cociente grosor pared/cavidad	Sin datos	Sin datos	< 0,7
Captación pulmonar	Captación pulmonar//LHR	Ausente/0		SI/ > 0,55
Índice de Duke	Índice de Duke	≥ 5	+4 a -10	< -10
Combinados	Índice de Duke + SSS	(ID > -10) + (SSS ≤ 4)	(ID ≥ 5) y (SSS > 5)	(4 a -10) y (SSS > 5)
	Índice de Duke + SSS	Sin datos	(ID < -10) + (SSS < 9)	(ID < -10) y (SSS > 13)
	Descenso FE + DIT + CP	No // < 1/ausente		≥ 5%/> 1,2 / SI

BRI: bloqueo de rama izquierda; CP: captación pulmonar; DAp: descendente anterior proximal; DIT: dilatación isquémica transitoria; FE: fracción de eyección; ID: índice de Duke; r: reposo; SDS: diferencia entre SRS y SSS; SRS: suma de puntuación del defecto en reposo; SSS: suma de puntuación del defecto en estrés; VTS: volumen telesistólico; VTD: volumen telediastólico; VI TID: cociente área ventrículo izquierdo en la sobrecarga/área del ventrículo izquierdo en reposo; LHR: cociente pulmón/corazón en la sobrecarga.

Tabla 1.

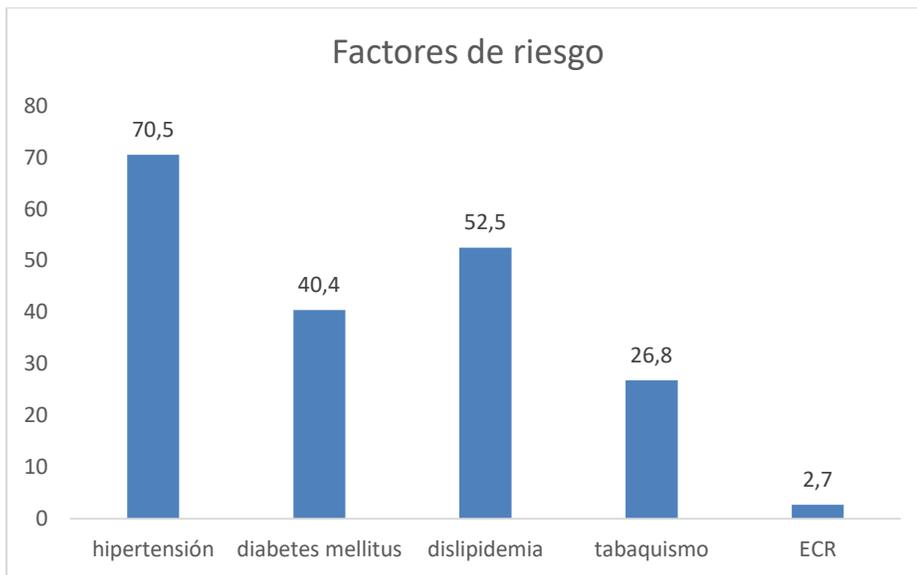
MATERIAL Y METODOS

Se revisaron los resultados de pacientes femeninas atendidas en el servicio de cardiología nuclear (n= 186), con estudio de perfusión miocárdica mediante gated-SPECT sugerentes de enfermedad coronaria, se registró edad, factores de riesgo cardiovascular mayores, valores de laboratorio de creatinina, glucosa, colesterol, y triglicéridos. Antecedente de intervencionismo percutáneo, o revascularización miocárdica. Hallazgos del estudio de perfusión miocárdica, y estratificación de riesgo mediante estos resultados.

RESULTADOS E INTERPRETACIÓN

La gráfica 1 muestra los porcentajes de distribución de los factores de riesgo. Más de la mitad de las pacientes presentaron hipertensión y dislipidemia.

En la tabla 2 se presentan los promedios de las principales mediciones.



Gráfica 1. Porcentajes de presencia de factores de riesgo.

Tabla 2. Promedios de valores de laboratorio

Medición	Media (DE)
creatinina	0.99 (1.1)
glucosa	128.27 (51.2)
colesterol	148.96 (43.6)
triglicéridos	157.74 (79.5)

Para poder comparar a las pacientes según su riesgo después de haber sido valoradas con medicina nuclear, las asignamos a cuatro grupos: ninguno, bajo, intermedio, alto. El grupo con mayor número de pacientes fue el grupo bajo, seguido de Intermedio, de ninguno y que menor número de pacientes tuvo fue el alto.

En la tabla 3 se muestran los promedios de los valores de medida ya divididos por estos grupo de riesgo. Los valores de creatinina del grupo de bajo riesgo, fueron los que más variaron al notar que la desviación estándar fue mayor que la media.

Tabla 3. Medias de valores según grupo de riesgo.

Riesgo	Ninguno	Bajo	Intermedio	Alto
Medición	n=17	n=54	n=39	n=10
Creatinina	0.89 (0.29)	1.06 (1.57)	.95 (.51)	.89 (.21)
Glucosa	141.5 (63.5)	120 (44.3)	134.9 (55.2)	124.4 (45.3)
Colesterol	125.5 (37.5)	160 (47.1)	148.7 (37.9)	128.4 (35)
Triglicéridos	163.6 (102)	150.4 (65.5)	175 (89)	123.5 (62.3)

Los valores se muestran en medias (DE)

Para saber si existieron diferencias significativas entre los promedios de los valores para cada grupo, se realizó un análisis de varianzas (ANOVA) cuyos resultados se muestran en la tabla 4. Así, vemos que la medición de colesterol fue

estadísticamente diferente entre los cuatro grupos. Podemos entonces decir que el colesterol en las pacientes de este estudio puede ser un predictor del grupo de riesgo a que pueden ser asignadas. Cabe mencionar, que como se señaló anteriormente, las mediciones de creatinina tuvieron una dispersión no paramétrica, por lo que el ANOVA para creatinina no encontró diferencias porque a priori los grupos no eran comparables.

Tabla 4. Resultados de ANOVA entre los 4 grupos de riesgo.

	Media (DE)	F	p
Creatinina	0.99 (1.1)	0.16	.918
Glucosa	128.27 (51.2)	1.07	.362
Colesterol	148.96 (43.6)	3.51	.018*
Triglicéridos	157.74 (79.5)	1.1	.350

*Diferencia estadísticamente significativa.

Para comparar la medición de FEVI tanto en reposo como en estrés entre los cuatro grupos de riesgo se muestra la tabla 5. Se realizó un ANOVA para saber analizar las diferencias entre los promedios de la FEVI (en reposo y en estrés) y los resultados de la tabla 6 muestran que hay una diferencia estadísticamente significativa.

Tabla 5. Comparación de medición de FEVI entre los cuatro grupos de riesgo.

Riesgo	Ninguno	Bajo	Intermedio	Alto
FEVI reposo	49.6 (20.6)	71.6 (16.3)	61.18 (19.9)	52 (18.7)
	n=21	n=73	n=49	n=9
FEVI estrés	57.7 (24)	75.8 (16.3)	66.13 (20)	50 (18.1)
	n=22	n=84	n=47	n=11

Tabla 6. Resultados de ANOVA para FEVI entre los cuatro grupos de riesgo

	Media (DE)	F	p
FEVI reposo	64.1 (19.9)	3	.000*
FEVI estrés	68.9 (20.2)	3	.000*

*Diferencia estadísticamente significativa.

El fin último de este estudio fue determinar la utilidad de la medicina nuclear para, según el riesgo de la paciente, tomar la decisión de enviarla a cateterismo.

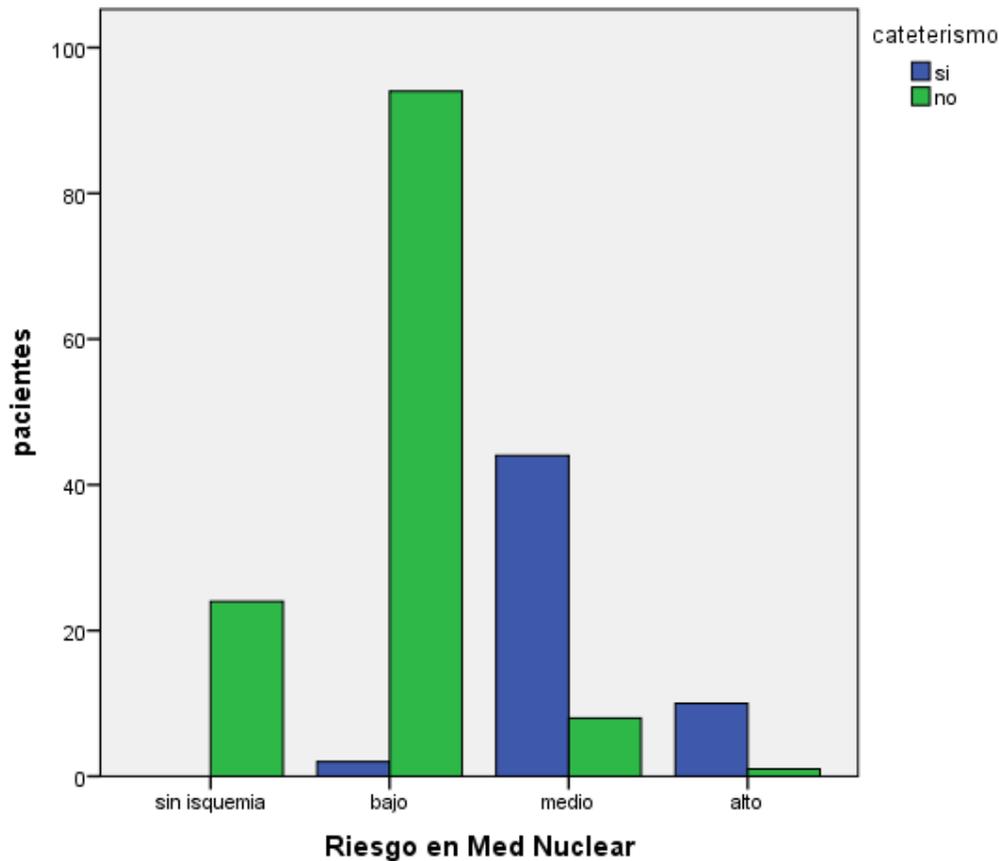
La tabla 7 describe las pacientes que fueron enviadas a cateterismo según su grupo de riesgo.

En la gráfica 2 podemos ver la diferencia entre la decisión terapéutica por cada grupo de riesgo donde los grupos Medio y Alto tuvieron un mayor número de pacientes enviadas a cateterismo que las que tuvieron otra opción terapéutica.

Tabla 7. Pacientes enviadas a cateterismo de cada grupo de riesgo por medicina nuclear

Riesgo	Enviadas
--------	----------

Medicina Nuclear	Cateterismo n=56
Sin isquemia	0
Bajo	2
Intermedio	44
Alto	10



Gráfica 2. Comparación entre pacientes de cada grupo de riesgo y la decisión terapéutica de cateterismo.

Se realizó una prueba de correlación de Spearman para determinar la relación entre el riesgo diagnosticado por medicina nuclear y la decisión de enviar a la paciente a cateterismo. El resultado muestra que existe una correlación positiva, estadísticamente significativa entre las dos variables ($r_s(3) = .758$, $p = .035$).

CONCLUSIONES

El estudio con isótopos radiactivos de perfusión miocárdica ofrece una larga experiencia acumulada, y su valor en la enfermedad coronaria ha sido ampliamente demostrado en extensos grupos de pacientes, además de ser la única exploración que permite valorar el estado de la perfusión miocárdica durante la realización de una prueba de esfuerzo físico. La introducción de la sincronización con el ECG de las imágenes tomográficas o gated-SPECT proporciona información funcional adicional, tanto de la función ventricular global como regional, que mejora su capacidad diagnóstica y también pronóstica.

En el estudio pronóstico de la cardiopatía isquémica el gated-SPECT de perfusión miocárdica es una gran herramienta para el tratamiento de los pacientes, en particular puede ser transportado a las pacientes mexicanas con presencia de factores de riesgo como queda avalado por la amplia evidencia bibliográfica disponible y también por los resultados de este estudio. La objetividad de los datos que aporta permite determinar el tratamiento más adecuado e individualizado en todos los subgrupos de pacientes. Las opciones terapéuticas después de haber sido estudiadas con medicina nuclear van desde tratamiento médico, hasta el cateterismo, incluso en las que superaron la media de edad.

La reproducibilidad de la técnica facilita la realización de estudios de seguimiento, incluso desde distintos centros, otro tipo de pacientes y utilizando distintos protocolos, lo que convierte a esta técnica en una de los mejores métodos para el estudio pronóstico de la enfermedad coronaria. Nuestro procedimiento nos permite verificar los programas de procesamiento de los estudios de forma simple, fiable, reproducible y rápida.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Mann D. Et Al; Braunwald'S Heart Disease: A Textbook Of Cardiovascular Medicine, Elsevier, 10th Edition, 2015.
- 2.- Kavita Sharma, Martha Gulati; Coronary Artery Disease In Women, A 2013 Update, Global Heart, Vol 8, No.2, 2013, June 2013: 105-112.
- 3.- Jennifer H. Mieres, MD, CHAIR; Leslee J. Shaw, Phd. Role Of Noninvasive Testing In The Clinical Evaluation Of Women With Suspected Coronary Artery Disease, Consensus Statement From The Cardiac Imaging Committee, Council On Clinical Cardiology, And The Cardiovascular Imaging And Intervention Committee, Council On Cardiovascular Radiology And Intervention, American Heart Association. Circulation. AHA Scientific Statement 2013.
- 4.- RAYMOND TAILLEFER, MD, E. GORDON DEPUEY, MD. Comparative Diagnostic Accuracy Of Tl-201 And Tc-99m Sestamibi SPECT Imaging (Perfusion And ECG-Gated SPECT) In Detecting Coronary Artery Disease In Women. JACC Vol. 29, No. 1 January 1997:69-77
- 5.- Shawlj,Douglasmillerd,Romeisjc,Kargld,Younislt,Chaitmanbr. Gender Differences In The Noninvasive Evaluation And Management Of Patients With Suspected Coronary Artery Disease. Ann Intern Med 1994;120: 559-66.
- 6.- Guillermo Romero-Farina, MD, Phd, FESC, FASNC,A Jaume Candell-Riera, MD, Phd, FESC. Normal Myocardial Perfusion Gated SPECT And Positive Stress Test: Different Prognoses In Women And Men. Journal Of Nuclear Cardiology, May/June 2015.
- 7.- Yves G. C. J. America, MD,A Jeroen J. Bax, MD, Phd. The Additive Prognostic Value Of Perfusion And Functional Data Assessed By Quantitative Gated SPECT In Women. Journal Of Nuclear Cardiology America Et Al 11 Volume 16, Number 1;10-9
- 8.- Maximiliano Diego-Domínguez Y María A. Muxí-Pradas. Pronóstico De La Enfermedad Coronaria Crónica Mediante Gated-SPECT De Perfusión Miocárdica. Rev Esp Cardiol Supl. 2008;8:25B-34B
- 9.- Vahini V. Naidoo, MD. Review Of Gated SPECT Imaging In Women With Suspected Coronary Heart Disease. Journal Of Nuclear Cardiology 2006; 13:479-9.
- 10.- Nitesh Sood, MD, Fawad A. Kazi, MD. Risk Stratification Of CAD With SPECT -MPI In Women With Known Estrogen Status. Journal Of Nuclear Cardiology Volume 19, Number 2;330-7
- 11.- Yves G. C. J. America, MD,A Jeroen J. Bax, MD, Phd. The Additive Prognostic Value Of Perfusion And Functional Data Assessed By Quantitative Gated SPECT In Women. Journal Of Nuclear Cardiology America Et Al 11 Volume 16, Number 1;10-9
- 12.- Mieres JM, Shaw LJ, Arai A, Budoff MJ, Flamm SD, Hundley WG, Et Al. Role Of Non-Invasive Testing In The Clinical Evaluation Of Women With Suspected Coronary Artery Disease. AHA Scientific Statement. Circulation 2005;111:682-96. Sharir T. The Role Of Regional Myocardial Dysfunction By Gated Myocardial Perfusion SPECT In The Prognostic Evaluation Of Patients With Coronary Artery Disease. J Nucl Cardiol 2005;12: 20-31.
- 13.- Koroner Arter Hastalığı Olan Kadınlarda Gated SPECT Miyokard Perfüzyon Sintigrafisinin Rolü: Korelatif Çalışma. The Role Of Myocardial Perfusion Gated SPECT Study In Women With Coronary Artery Disease: A Correlative Study. Molecular Imaging And Radionuclide Therapy 2012;21(2): 69-74 DOI: 10.4274/Mirt.359
- 14.- Wenger NK. Preventing Cardiovascular Disease In Women: An Update. Clin Cardiol 2008;31:109-113

15.- Friedmann TD, Grene AC, Iskandrian AS, Hakkı AH, Kane SA, Segal BL. Exercise Thallium-201 Myocardial Scintigraphy In Women: Correlation Coronary Arteriography. Am J Cardiol 1982;49:1632-1637.

16.- Crea F, Lanza GA. Angina Pectoris And Normal Coronary Arteries: Cardiac Syndrome X. Heart 2004;90:457-463.

17.- Wolak A, Slomka PJ, Fish MB, Lorenzo S, Berman DS, Germano G. Quantitative Diagnostic Performance Of Myocardial Perfusion SPECT With Attenuation Correction In Women. J Nucl Med 2008;49:915-922.