

¿Debemos seguir considerando el monto isquémico en los síndromes coronarios crónicos?

Should We Continue to Consider Extent of Ischemic Myocardium in Chronic Coronary Syndromes?

MAGALI GOBBO^{1, 2}, MTSAC[®], ALEJANDRO MERETTA¹, MTSAC[®], M. VICTORIA CARVELLI¹, OSVALDO MASOLI^{1,3,4}, MTSAC[®]

RESUMEN

El surgimiento de nueva evidencia científica en los últimos años en relación con los síndromes coronarios crónicos (SCC) lleva a reconsiderar las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas que históricamente guiaron nuestra práctica médica. Sin embargo, es importante destacar que gran parte de la información difundida carece de un análisis crítico riguroso, lo que nos expone al riesgo de incorporar nuevos algoritmos en la práctica clínica que podrían no ser completamente aplicables a nuestra población.

En esta revisión se analiza la literatura científica disponible relacionada a los SCC, para tratar de establecer si realmente el monto isquémico carece de significado clínico y pronóstico tal como se afirma en algunas publicaciones.

Palabras clave: Síndromes coronarios crónicos - Isquemia-Revascularización

ABSTRACT

In the last years, new scientific evidence related to chronic coronary syndromes (CCS) has led to reconsider the diagnostic and therapeutic recommendations that historically guided our medical practice.

However, it is important to point out that the disseminated information lacks a precise critical analysis, with the risk of incorporating new algorithms in clinical practice that might not be completely applicable to our population.

The present review analyses the available scientific CCS literature to establish whether the extent of ischemic myocardium has no real clinical and prognostic significance as reported in some publications.

Key words: Chronic coronary syndromes - Ischemia-Revascularization

INTRODUCCIÓN

Actualmente, existen seis escenarios clínicos de síndromes coronarios crónicos (SCC): 1- Pacientes con síntomas estables (ángor o disnea), 2- Pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) *de novo* o disfunción ventricular izquierda y sospecha de enfermedad coronaria (EC) 3-Pacientes sintomáticos o asintomáticos con <1 año de síndrome coronario agudo (SCA) o reciente revascularización, 4- Pacientes sintomáticos o asintomáticos con >1 año de revascularización, 5- Pacientes con

vasoespasmo o enfermedad microvascular, 6- Pacientes asintomáticos con hallazgo de EC.(1)

Durante casi dos décadas, la conducta terapéutica en los SCC estuvo guiada por el monto isquémico hallado en las pruebas funcionales, tal como recomiendan las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología y de la Sociedad Argentina de Cardiología. (1,2)

Esto se debió principalmente a los aportes del estudio realizado por Hachamovitch y cols., publicado en 2003, que demostró que la revascularización temprana en comparación con el tratamiento médico óptimo

REV ARGENT CARDIOL 2024;92:64-68. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v92.i1.20729>

Recibido: 05/10/2023 - Aceptado: 07/12/2023

Dirección para correspondencia: Magali Gobbo, magaligobbo28@gmail.com



<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>

©Revista Argentina de Cardiología

¹ Cardiología Nuclear, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, CABA

² Cardiología Nuclear, Hospital JM Ramos Mejía, CABA

³ Cardiología Nuclear, Hospital Cosme Argerich, CABA

⁴ Cardioimágenes TCba Salguero, CABA

(TMO) presentaba menor riesgo de muerte cardiovascular a corto plazo, en pacientes sin EC conocida, con isquemia inducible de monto moderado a grave (>10 %), evaluado por tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT). (3,4)

Años más tarde, este mismo autor encontró nuevamente una interacción entre la isquemia inducible, el tratamiento instaurado y la mortalidad por todas las causas. Identificó un beneficio en la supervivencia cada vez mayor con la revascularización sobre el TMO en el contexto de isquemia extensa, tanto entre los pacientes sin EC conocida, como entre aquellos con revascularización, pero sin infarto previo. (5)

El estudio ISCHEMIA

Recientemente, el ensayo ISCHEMIA puso en duda este concepto, debido a que no se encontró beneficio con la estrategia invasiva temprana en una mediana de seguimiento de 3,2 años. (6)

Sin embargo, algunos puntos claves de este estudio, merecen nuestra especial atención a fin de poder realizar un análisis crítico, para no incurrir en errores de interpretación y extrapolar sus resultados de manera errónea a las diferentes poblaciones de pacientes coronarios crónicos.

Como recordaremos, en el estudio ISCHEMIA 5179 pacientes con isquemia moderada o grave fueron asignados aleatoriamente a una estrategia invasiva inicial (angiografía y revascularización cuando fuera posible) y tratamiento médico, vs. una estrategia conservadora inicial de terapia médica sola y angiografía solo ante la falla del tratamiento médico. El punto final primario fue una combinación de muerte cardiovascular, infarto de miocardio (IAM) u hospitalización por angina inestable, IC o paro cardíaco reanimado. Fue punto final secundario muerte cardiovascular o IAM. (6) El estudio solo incluyó a los pacientes comprendidos en los grupos 1 y 4 de SCC, no incluyó pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) reducida (la mediana fue del 60 %), ni a aquellos con internación por IC o exacerbación de los síntomas en los últimos 6 meses. Solo eran aleatorizados los participantes con clase funcional I-II de la clasificación de NYHA. Además, al momento del reclutamiento, no debían presentar lesión del tronco de la coronaria izquierda ≥ 50 %, síntomas refractarios al TMO, ni anatomía desfavorable para la revascularización. (7)

La puntuación de la escala de angina de Seattle fue de 80 ± 20 en el grupo de estrategia invasiva y de 82 ± 19 en el grupo de TMO, lo que indica que la mayoría de los participantes eran asintomáticos o levemente sintomáticos al momento del reclutamiento. (8) Las pruebas funcionales con imágenes, se emplearon en el 75,5 % de los pacientes; LA SPECT fue la modalidad más utilizada (49,6 %), seguida por el ecocardiograma estrés (20,9 %) y la resonancia cardíaca (5 %). En cuanto a la gravedad, se observó que el 41 % de los par-

ticipantes presentaba isquemia moderada definida por una extensión <10 %, o por una definición "ampliada" en la cual debía reunir un 5 % de miocardio isquémico más el antecedente clínico de ángor, asociados a una frecuencia teórica alcanzada ≤ 75 % y menos de 7 METS en la prueba ergométrica. Un 45 % presentaba isquemia grave (>10 %); sin embargo, se desconoce la prevalencia y análisis de extensión superior (15 % o 20 %). (7)

Se debe tener en cuenta que, como la decisión de ingresar al paciente era del médico tratante, se pudo haber incurrido en un sesgo de inclusión: puede que aquellos pacientes con isquemia grave de mayor extensión, presumiblemente asociada a mayor riesgo de resultados adversos, no hayan sido aleatorizados, sino enviados directamente a revascularización (Figura 1).

La lentitud en el reclutamiento llevo a la reducción del tamaño de la muestra (de 8000 planificados a los 5179 pacientes efectivamente aleatorizados) y a que se "forzara" la inclusión de algunos participantes. En un 14 % de los incorporados como "isquemia moderada", el laboratorio central no convalidó la extensión. El 25 % de los participantes reclutados fue incluido por presentar una prueba ergométrica positiva asociada a un estudio anatómico, angiografía coronaria (AC) o angiotomografía (AT), que demostrara lesión ≥ 70 % en tercio proximal o medio de la arteria descendente anterior o coronaria derecha y/o tercio proximal de la arteria circunfleja. (7)

Este último criterio de inclusión, que incorpora la información anatómica sin conocimiento del monto isquémico, refleja la heterogeneidad de la población.

¿Alcanza con la anatomía?

El conocimiento anatómico a través de la AT posee gran utilidad debido a su alto valor predictivo negativo (VPN); sin embargo, posee un moderado valor predictivo positivo (VPP), cercano al 60-70 %, si lo comparamos con la AC o las pruebas funcionales de estrés con imágenes. Esta limitación se debe a la dificultad para evaluar la gravedad de lesiones moderadas, la presencia de calcio coronario y la variabilidad interobservador.

Para sortear este inconveniente, varios estudios plantearon como alternativa el agregado de la medición no invasiva de reserva fraccional de flujo (FFR) a la AT; sin embargo, una publicación reciente, analizó la utilidad y la eficacia de esta medición a través de una auditoría multicéntrica desarrollada en Inglaterra y los resultados mostraron que, aun agregando la FFR, el VPP de la AT sigue siendo bajo (cercano al 50 %) y potencialmente más costoso que las estrategias convencionales que utilizan pruebas funcionales. (9,10)

El estudio PROMISE incluyó 10 003 pacientes sintomáticos con sospecha de EC con una probabilidad pretest intermedia del 53,3 %, que fueron asignados aleatoriamente a una estrategia inicial de pruebas funcionales (SPECT, ecocardiograma estrés y ergometría) vs. un estudio anatómico con AT. La estrategia inicial

con AT no mejoró los resultados clínicos durante una mediana de seguimiento de 2 años. En ambas ramas la tasa de eventos primarios (muerte, IAM; hospitalización por angina inestable o complicación grave del procedimiento) fue similar, 3,3 % vs. 3 %. Sin embargo, un mayor número de pacientes asignados al grupo de AT se sometieron a un cateterismo cardíaco en los 90 días posteriores a la aleatorización (12,2 % frente al 8,1 % en el grupo de pruebas funcionales) y un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de AT se sometió a revascularización (6,2 % frente al 3,2 %). (11)

Volviendo al ensayo ISCHEMIA, se debe recordar, que éste no fue diseñado para evaluar el valor clínico de las pruebas funcionales (no hubo un grupo de control sin prueba evocadora de isquemia o con una prueba funcional negativa), sino para evaluar dos estrategias de tratamiento. (12)

En nuestro medio, resultaría poco factible y altamente costoso, iniciar el estudio de todos los pacientes asintomáticos o levemente sintomáticos con sospecha de EC por AC o AT. Además, esto podría conducir innecesaria y prematuramente a la realización de procedimientos de revascularización sin un beneficio pronóstico claro, como lo muestran varios ensayos clínicos. (13,14)

Sumando evidencia

En los años sucesivos a la publicación del estudio ISCHEMIA, surgieron otros estudios que, si bien alcanzaron menor difusión, no dejan de ser importantes para complementar nuestro conocimiento a la hora de decidir el manejo de los pacientes con SCC. Tal es el caso del estudio publicado por Rozanski y cols., que analizó la relación entre la isquemia miocárdica inducida por estrés, la revascularización y la mortalidad por todas las causas en pacientes con FEVI conservada vs FEVI reducida. Fueron evaluados 43 443 pacientes con SPECT, con un seguimiento a largo plazo (11,4 años). Los pacientes con FEVI ≥ 45 % e isquemia miocárdica grave y aquellos con FEVI < 45 % e isquemia miocárdica moderada o grave se beneficiaron con la revascularización temprana. Cabe destacar que el porcentaje de monto isquémico en esta publicación difiere sustancialmente del considerado en el estudio ISCHEMIA: hasta un 5 % de defecto reversible no fue considerado isquemia, del 5-9 % se consideró isquemia leve, del 10-14 % isquemia moderada y ≥ 15 %, isquemia grave. (15)

Estos resultados, fueron similares a los reportados en otro ensayo retrospectivo de 16 029 pacientes evaluados por tomografía por emisión de positrones (PET), donde también se demostró una interacción significativa entre el monto isquémico y la revascularización temprana, de modo que los pacientes con mayor isquemia tuvieron una mejor sobrevida si eran revascularizados dentro de los 90 días posteriores a la prueba de perfusión miocárdica. (16)

En esta misma línea el estudio REFINE analizó retrospectivamente una población de 19 088 pacientes evaluados por SPECT, en los cuales la revascularización temprana mostró disminuir la tasa de eventos mayores (mortalidad, IAM y angina inestable) en pacientes que tuvieran monto isquémico mayor o igual al 10,2 %. (17)

Como antecedente a estos trabajos, existe un subanálisis del estudio COURAGE, en que se analizaron 621 pacientes con una extensión del monto isquémico entre el 14-17 %, y en los cuales hubo cierto beneficio a favor de la revascularización ($p = 0,03$). Sin embargo, como fueron muy pocos pacientes, los autores no lo consideraron dentro de las conclusiones, a pesar de que la diferencia fue estadísticamente significativa. (18)

Si bien, estos trabajos surgieron de análisis retrospectivos, la falta de intervención / control en el tratamiento y la ausencia de un posible sesgo de inclusión, quizás hayan hecho que los participantes sean más semejantes a los que encontramos y tratamos en el “mundo real” de la práctica cardiológica.

Recomendaciones, dudas y certezas

La guía de SCC publicada recientemente por la *American Heart Association* (AHA), establece que en pacientes con EC conocida que persisten sintomáticos a pesar de TMO, se recomienda realizar una prueba funcional para detectar la presencia y la extensión de la isquemia (recomendación IB), para determinar el riesgo de eventos mayores y guiar la conducta terapéutica. (19)

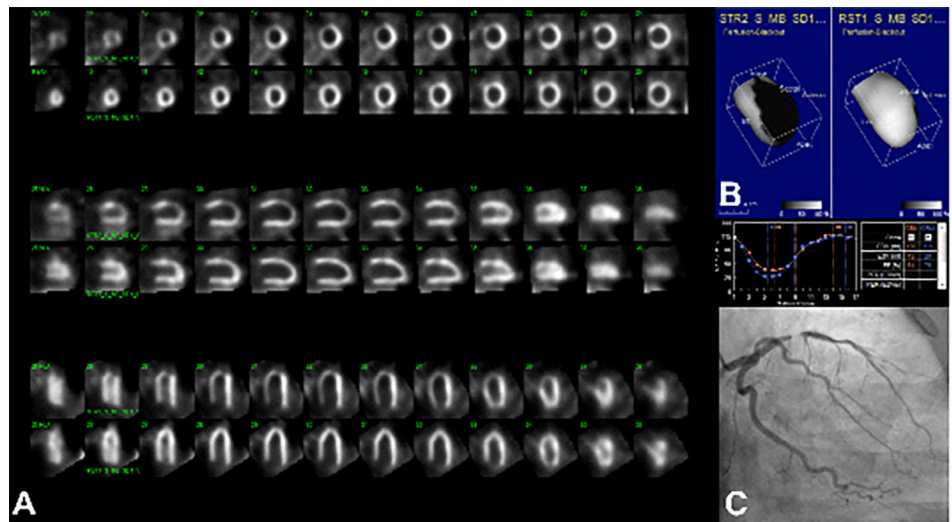
Sin embargo, este documento generó cierta incertidumbre entre los cardiólogos clínicos, porque también propone guiar el tratamiento según lo hallado en la anatomía, con el mismo nivel de recomendación. De allí se desprende un nuevo interrogante: los pacientes en los cuales se inicie el diagnóstico por la anatomía y se encuentren lesiones severas de ubicación proximal en uno o dos vasos, ¿serán pasibles de recibir TMO?, ¿o serán revascularizados sin evidencia de que exista realmente un compromiso funcional que genere isquemia?

Si se comenzara el diagnóstico por la anatomía, se debe tener en cuenta que las arterias epicárdicas conforman sólo el 5 % del árbol coronario y que los síntomas anginosos y las lesiones epicárdicas focales no siempre van de la mano. Existen otros mecanismos fisiopatológicos que pueden generar un desbalance entre la oferta y la demanda miocárdica de oxígeno, no relacionados con la enfermedad aterosclerótica. (19-21)

Actualmente, existe un creciente número de pacientes dentro de los SCC que presentan angina microvascular. (22-25) Si bien la misma es más frecuente en pacientes sin lesiones angiográficamente significativas, puede presentarse en pacientes con EC conocida y hasta en un tercio de los pacientes revascularizados que continúan manifestando síntomas anginosos después de la revascularización. (26,27)

El estudio ISCHEMIA no incluyó participantes con menos de 12 meses desde la última revascularización.

Fig. 1. ¿Ud. hubiera enrolado a este paciente en el estudio ISCHEMIA?



Paciente masculino, 51 años, con sospecha de enfermedad coronaria por ángor estable en CF II-III. A- SPECT miocárdica reposo-esfuerzo que evidencia isquemia grave (35%) en territorio de la arteria Descendente Anterior (DA). B- Mapa de superficie que evidencia el defecto de perfusión reversible y fracción de eyección ventricular izquierda conservada en reposo y post esfuerzo. C- Angiografía coronaria que muestra lesión subtotal en tercio medio de la arteria DA.

Este grupo merece una especial mención, ya que un porcentaje de ellos puede presentar estenosis del stent o de los injertos vasculares, sin otro hallazgo que la alteración de la perfusión miocárdica o de la motilidad parietal regional. La detección de isquemia miocárdica por pruebas funcionales en este grupo de pacientes aún asintomáticos, empeora el pronóstico. (28,29)

La evidencia, entonces, sigue siendo controversial, y aún no alcanza para afirmar que el monto isquémico haya perdido el valor que se señaló hace más de 20 años. Cada paciente debe ser analizado en su contexto clínico y en el medio socioeconómico en el cual se nos presente. La información funcional y la anatómica deben continuar siendo complementarias y no necesariamente excluyentes.

Por todo lo expuesto hasta aquí, consideramos que, aún hoy, conocer la presencia y la extensión del monto isquémico de los pacientes con SCC puede modificar su pronóstico y tratamiento. (30)

“La mente es como un paracaídas... Solo funciona si la tenemos abierta”.

“Todos somos muy ignorantes. Lo que ocurre es que no todos ignoramos las mismas cosas”.

Albert Einstein

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la Web).

Financiamiento

Este trabajo no contó con financiamiento

BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2020;41:407-77. <https://doi.org/10.1161/10.1093/eurheartj/ehz425>
2. Gagliardi J, Cestari G, Llois S, Ferroni F, Meretta A, Ahuad Guerrero A. Consenso de Síndromes Coronarios Crónicos. Resumen de las Recomendaciones 2019. *Rev Argent Cardiol* 2020;88:1-74.
3. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. 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;107:2900-7. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000072790.23090.41>
4. Hachamovitch R, Rozanski A, Hayes SW, Thomson LE, Germano G, Friedman JD, et al. Predicting therapeutic benefit from myocardial revascularization procedures: are measurements of both resting left ventricular ejection fraction and stress-induced myocardial ischemia necessary? *J Nucl Cardiol*. 2006;13:768-78. <https://doi.org/10.1016/j.nuclcard.2006.08.017>
5. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia 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;32:1012-24. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq500>
6. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2020;382:1395-407. <https://doi.org/10.1161/10.1056/NEJMoa1915922>
7. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. Supplementary Appendix. *N Engl J Med* 2020;382:1395-407.

8. Thomas M, Jones PG, Arnold SV, Spertus JA. Interpretation of the Seattle Angina Questionnaire as an Outcome Measure in Clinical Trials and Clinical Care: A Review. *JAMA Cardiol.* 2021;6:593-9. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2020.7478>
9. Patel MR, Nørgaard BL, Fairbairn TA, Nieman K, Akasaka T, Berman DS, et al. 1-Year Impact on Medical Practice and Clinical Outcomes of FFRCT: The ADVANCE Registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13:97-105. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.03.003>
10. Mittal TK, Hothi SS, Venugopal V, Taleyratne J, O'Brien D, Adnan K, et al. The Use and Efficacy of FFR-CT: Real-World Multicenter Audit of Clinical Data With Cost Analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2023;16:1056-65. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2023.02.005>
11. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. PROMISE Investigators. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1291-300. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1415516>
12. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. ISCHEMIA Research Group. Health-Status Outcomes with Invasive or Conservative Care in Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020;382:1408-19. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1916370>
13. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, Barbato E, Tonino PA, Piroth Z, et al. FAME 2 Trial Investigators. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med.* 2012;367:991-1001. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1205361>
14. Bittencourt MS, Hulten EA, Murthy VL, Cheezum M, Rochitte CE, Di Carli MF, et al. Clinical Outcomes After Evaluation of Stable Chest Pain by Coronary Computed Tomographic Angiography Versus Usual Care: A Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2016;9:e004419. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.115.004419>
15. Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, et al. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80:202-15. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.04.052>
16. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, et al. Extent of Myocardial Ischemia on Positron Emission Tomography and Survival Benefit With Early Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1645-54. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.055>
17. Azadani PN, Miller RJH, Sharir T, Diniz MA, Hu LH, Otaki Y, et al. Impact of Early Revascularization on Major Adverse Cardiovascular Events in Relation to Automatically Quantified Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2021;14:644-53. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.05.039>
18. Mancini GBJ, Hartigan PM, Shaw LJ, Berman DS, Hayes SW, Bates ER, et al. Predicting outcome in the COURAGE trial (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation): coronary anatomy versus ischemia. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:195-201. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2013.10.017>
19. Virani SS, Newby LK, Arnold SV, Bittner V, Brewer LC, Demeter SH, et al. 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA Guideline for the Management of Patients With Chronic Coronary Disease: A Report of the American Heart Association/American College of Cardiology Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 2023;148:e9-e119. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000001168>
20. Thygesen K, Alpert J, Jaffe A, Chaitman B, Bax J, Morrow D, et al. Consenso ESC 2018 sobre la cuarta definición universal del infarto de miocardio. *Rev Esp Cardiol.* 2019;72:1-27
21. Levy BI, Heusch G, Camici PG. The many faces of myocardial ischemia and angina. *Cardiovasc Res.* 2019;115:1460-70. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvz160>
22. Ong P, Camici PG, Beltrame JF, Crea F, Shimokawa H, Sechtem U, et al. Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS). International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *Int J Cardiol.* 2018;250:16-20. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.08.068>
23. Kunadian V, Chieffo A, Camici PG, Berry C, Escaned J, Maas AHEM, et al. An EAPCI Expert Consensus Document on Ischaemia with Non-Obstructive Coronary Arteries in Collaboration with European Society of Cardiology Working Group on Coronary Pathophysiology & Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *EuroIntervention.* 2021;16:1049-69. https://doi.org/10.4244/EIJY20M07_01
24. Ford TJ, Ong P, Sechtem U, Beltrame J, Camici PG, Crea F, et al. COVADIS Study Group. Assessment of Vascular Dysfunction in Patients Without Obstructive Coronary Artery Disease: Why, How, and When. *JACC Cardiovasc Interv.* 2020;13:1847-64. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2020.05.052>
25. Gobbo M, Meretta A, Sciancalepore MA, Retamozo E, Beber E, Rosa D, y cols. INOCA: Evaluación no invasiva de los mecanismos fisiopatológicos mediante CZT-SPECT. *Rev Argent Cardiol* 2022; 90: 194-202. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20515>
26. Camici PG, d'Amati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and functional assessment. *Nat Rev Cardiol.* 2015;12:48-62. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.160>
27. Taqueti VR, Hachamovitch R, Murthy VL, Naya M, Foster CR, Hainer J, et al. Global coronary flow reserve is associated with adverse cardiovascular events independently of luminal angiographic severity and modifies the effect of early revascularization. *Circulation.* 2015;131:19-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011939>
28. Blanco J, Redruello M, Collaud Carlos; Barcellos R; Pabstleben N; Brodsky L y col. Detección de isquemia post revascularización por estudios de Perfusión Miocárdica SPECT. Resúmenes de temas Libres, SAC 2016.
29. Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, Jeger RV, Mueller-Brand J, Kaiser C, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:33-40. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(03\)00557-6](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(03)00557-6)
30. Patel KK, Spertus JA, Arnold SV, Chan PS, Kennedy KF, Jones PG, et al. Ischemia on PET MPI May Identify Patients With Improvement in Angina and Health Status Post-Revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74:1734-6. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.06.074>