

# INOCA: Evaluación no invasiva de los mecanismos fisiopatológicos mediante CZT-SPECT

## INOCA: Non-Invasive Assessment of the Pathophysiological Mechanisms Using CZT-SPECT

MAGALI Y. GOBBO<sup>1</sup>, ALEJANDRO H. MERETTA<sup>1</sup>, MARÍA SCIANCALEPORE<sup>2</sup>, ERICA RETAMOZO<sup>3</sup>, ESTEFANIA BEBER<sup>3,4</sup>, DANIEL ROSA<sup>1</sup>, NÉSTOR A. PÉREZ BALIÑO<sup>1</sup>, OSVALDO H. MASOLI<sup>1</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** Una de las causas propuestas del síndrome INOCA (por sus siglas en inglés: *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) es la disfunción microvascular (DMV), la cual puede evaluarse en forma no invasiva, mediante la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y la reserva de flujo miocárdica (RFM).

Las imágenes de perfusión miocárdica (IPM) y dinámicas con CZT-SPECT en reposo - dipiridamol - y prueba de frío (PF), permiten establecer la presencia de DMV evaluando diferentes mecanismos fisiopatológicos: endotelio independiente o dependiente, respectivamente.

**Objetivos:** Evaluar la utilidad de CZT-SPECT en el diagnóstico de DMV y los diferentes mecanismos patológicos involucrados, en pacientes con diagnóstico de INOCA.

**Material y métodos:** Se incluyeron en forma prospectiva 93 pacientes consecutivos con diagnóstico de INOCA, a los que se les realizó IPM e imágenes dinámicas con CZT-SPECT en reposo-dipiridamol-PF. El FSM se cuantificó con el software 4DM. Se consideró respuesta anormal al dipiridamol una RFM menor a 2 y a la variación del FSM ( $\Delta$ FSM) menor a 1,5 con PF. Se definió DMV a la presencia de una o ambas respuestas anormales.

**Resultados:** El CZT-SPECT detectó DMV en un 85% (n=79) de los pacientes con INOCA. El 42% tuvo respuesta anormal con ambos apremios mientras que el 43% restante, mostró una respuesta alterada del FSM sólo con PF.

**Conclusiones:** El uso de CZT-SPECT empleando ambos apremios, permitió evaluar diferentes mecanismos fisiopatológicos que causan DMV presente en la mayoría de los pacientes con INOCA.

**Palabras clave:** Flujo sanguíneo microvascular - endotelio vascular - músculo liso vascular - SPECT

### ABSTRACT

**Background:** One of the causes of INOCA (Ischemia with Non- Obstructive Coronary Arteries) is microvascular dysfunction (MVD), which can be noninvasively assessed through the quantification of myocardial blood flow (MBF) and myocardial flow reserve (MFR).

Dynamic myocardial perfusion imaging (MPI) by CZT-SPECT at rest, with dipyridamole stress test and cold pressor test (CPT) can establish the presence of two different pathophysiological mechanisms of MVD: endothelium-independent or endothelium-dependent, respectively.

**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the usefulness of CZT-SPECT for the diagnosis of MVD and the different mechanisms involved in patients with INOCA.

**Materials and Methods:** A total of 93 consecutive INOCA patients were prospectively included and underwent dynamic MPI with CZT-SPECT at rest and with dipyridamole stress test and CPT. The MBF was quantified using 4DM<sup>®</sup> software. A MFR response to dipyridamole <2, and changes in MBF ( $\Delta$ MBF) <1.5 with CPT were considered abnormal responses. MVD was defined in the presence of one abnormal response or both.

**Results:** CZT-SPECT detected MVD in 85% (n=79) of the patients with INOCA. Forty-two percent had an abnormal response to both stressors while 43% presented an abnormal response of MBF only with CPT.

**Conclusion:** The use of CZT-SPECT with both stress tests allowed the evaluation of different possible pathophysiological mechanisms of MVD present in most patients with INOCA.

**Key words:** Microvascular blood flow - Vascular endothelium - Vascular smooth muscle-SPECT

REV ARGENT CARDIOL 2022;90:194-202. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v90.i3.20515>

Recibido: 08/04/2022 - Aceptado: 15/05/2022

**Dirección para separatas:** Gobbo Magali - ICBA -Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Blanco Encalada 1543, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina - CP 1428 - E-mail: magali\_gobbo@hotmail.com

<sup>1</sup> Médico en Sección Medicina y Cardiología Nuclear, Instituto cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

<sup>2</sup> Médico en sección Ultrasonido Cardiovascular, Instituto cardiovascular de Buenos Aires (ICBA).

<sup>3</sup> Técnica en medicina nuclear

<sup>4</sup> Técnica en prácticas cardiológicas

## INTRODUCCIÓN

El síndrome INOCA (por sus siglas en inglés: *Ischemia with Non-Obstructive Coronary Arteries*) se define por la presencia de signos o síntomas de isquemia sin enfermedad coronaria epicárdica obstructiva y es un hallazgo cada vez más frecuente, principalmente en mujeres. (1-3)

La prevalencia global se estima cercana al 39%, sin embargo, varía notablemente según el sexo, hallándose en el 33% de los hombres y hasta en un 65% de las mujeres sintomáticas estudiados electivamente con cinecoronariografía. (1-3)

Entre las distintas causas fisiopatológicas propuestas para explicar estos síndromes, se plantean principalmente dos mecanismos: la ocurrencia de vasoespasmos epicárdicos o la presencia de disfunción microvascular (DMV). (4,5)

La vasorreactividad coronaria puede evaluarse en forma invasiva, mediante angiografía coronaria. Otra alternativa para valorar la función microvascular es a través de métodos de imágenes, de manera no invasiva, siendo actualmente la PET (Positron Emission Tomography) cardíaca el método de referencia y con mayor validación, a través de la cuantificación del flujo sanguíneo miocárdico (FSM) y la reserva de flujo miocárdica (RFM). (6-10)

Las nuevas cámaras gamma con detectores CZT-SPECT, poseen mayor sensibilidad y resolución que las tradicionales cámaras con detectores de yoduro de sodio y cuentan con la capacidad de realizar una adquisición dinámica que permite la cuantificación del FSM y el cálculo de la RFM de manera análoga a la PET. (11-13)

Para cuantificar el FSM y la RFM, es necesario provocar una hiperemia máxima, que puede alcanzarse por diferentes estímulos, con la evaluación de diferentes mecanismos fisiológicos: la administración de dipiridamol actúa inhibiendo la recaptación de la adenosina endógena, y genera vasodilatación microvascular por inhibición del flujo de entrada de calcio en las células del músculo liso, mientras que la prueba de frío (PF), es un potente factor estresante del sistema simpático que conduce a la liberación de óxido nítrico (de manera similar a la acetilcolina) y factores hiperpolarizantes derivados del endotelio. (7,14-17)

La realización de pruebas no invasivas de medición del FSM y la RFM con el uso de ambos apremios, podría resultar útil para establecer el diagnóstico de DMV y diferenciar el o los mecanismos fisiopatológicos involucrados.

El objetivo de esta investigación fue determinar la prevalencia de DMV en pacientes con INOCA, a través de la medición de la RFM con dipiridamol y la variación del FSM ( $\Delta$ FSM) con PF, de manera no invasiva.

## MATERIAL Y MÉTODOS

**Diseño del estudio:** unicéntrico, cohorte única prospectiva.

**Población:** Se incluyeron en forma consecutiva 93 pacientes con INOCA, en quienes se había descartado la presencia de lesiones coronarias obstructivas (mayor o igual a 50%),

mediante angiografía coronaria electiva (n=83) o tomografía coronaria multicorte (n=10). Se excluyeron los pacientes con evidencia de infarto de miocardio, miocardiopatías, deterioro de la fracción de eyección y valvulopatías.

### Método para adquisición y procesamiento de imágenes

A todos los pacientes se les realizó un estudio de perfusión miocárdica con CZT-SPECT mediante protocolo de dos días, sin suspender la medicación habitual.

En el primer día, se obtuvieron los valores hemodinámicos basales tras lo cual se inyectaron 7mCi de  $Tc^{99m}$ -MIBI en reposo y se obtuvieron imágenes dinámicas para la determinación de FSM basal, seguidas de las imágenes de perfusión miocárdica (IPM) convencionales. A los 60 minutos, se les administró 0,56 mg/kg de dipiridamol endovenoso en 4 minutos, seguidos de 21mCi de  $Tc^{99m}$ -MIBI y se obtuvieron nuevamente los valores hemodinámicos e imágenes dinámicas para la determinación del FSM tras el apremio e IPM.

En el segundo día, se obtuvieron nuevamente los valores hemodinámicos basales y se los comparó con los obtenidos el día previo. Como no hubo variación significativa y por acuerdo con el comité de ética de la institución, siguiendo las normas regulatorias establecidas de administrar la menor dosis de material radiactivo que sea posible, no se volvió a inyectar  $Tc^{99m}$ -MIBI a los pacientes en reposo, sino que directamente se inició el protocolo con el segundo apremio.

La PF se realizó sumergiendo la mano a temperatura de 4 °C durante 2 minutos, tras lo cual se inyectaron 21mCi de  $Tc^{99m}$ -MIBI y se obtuvieron nuevamente valores hemodinámicos, imágenes dinámicas para la determinación del FSM, seguidas de las IPM convencionales.

Las imágenes y la cuantificación del FSM en reposo y tras ambos apremios fueron procesadas con el software 4DM<sup>®</sup>. El FSM se expresó en ml/min/gr. La RFM se expresa como la relación entre el FSM con dipiridamol/ FSM reposo, mientras que la  $\Delta$ FSM con PF se expresa como la relación FSM PF/FSM de reposo.

Se consideró anormal a una RFM con valor menor a 2, y a una  $\Delta$ FSM a la PF al valor menor a 1,5. (14-17) Se definió como DMV a la presencia de una o ambas respuestas anormales. Combinando estos resultados obtenidos en nuestra muestra de pacientes, se obtuvieron 4 grupos: 1) RFM normal y  $\Delta$ FSM anormal, 2) RFM anormal y  $\Delta$ FSM anormal, 3) RFM anormal y  $\Delta$ FSM normal, y 4) RFM y  $\Delta$ FSM normales.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se expresaron como mediana con su correspondiente rango intercuartilo (RIC), de acuerdo a su distribución y para la comparación entre grupos se utilizó el test de Kruskal-Wallis. Las variables cualitativas se expresaron en porcentajes y fueron comparadas mediante Chi-square test múltiple. Se utilizó el test de Bonferroni para la comparación inter grupos.

Se estableció el nivel de significancia estadística como  $p < 0.05$ . Para los análisis se utilizó StatsDirect version 3.3.5.

### Consideraciones Éticas:

El estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en investigación de la institución y todos los sujetos firmaron un formulario de consentimiento informado.

## RESULTADOS

Fueron analizados 93 pacientes. No se observaron diferencias significativas entre las características basales ni la medicación de los pacientes entre los diferentes grupos, a excepción del uso de estatinas (Tabla 1). Ningún paciente formó parte del grupo 3.

	Grupo 1 (n = 40)	Grupo 2 (n = 39)	Grupo 4 (n = 14)	p
Edad (a.) (media ± DE)	59 ± 11	58 ± 12	56 ± 10	ns
Sexo:				
Masculino	12 (30%)	16 (41%)	6 (43%)	ns
Femenino	28 (70%)	23 (59%)	8 (57%)	ns
Síntomas o cambios en ECG:				
Angina atípica	34 (74%)	28 (72%)	10 (71%)	ns
Angina típica	3 (8%)	9 (23%)	4 (29%)	ns
IST >3mm	3 (8%)	2 (5%)	0	ns
FRCV presentes:				
Diabetes	5 (12%)	5 (13%)	1 (7%)	ns
Hipertensión	19 (48%)	19 (48%)	6 (43%)	ns
Tabaquismo	14 (35%)	15 (38%)	5 (36%)	ns
Dislipemia	24 (60%)	24 (62%)	7 (50%)	ns
4 FRCV	1 (2%)	3 (8%)	0	ns
3 FRCV	5 (12%)	6 (16%)	3 (21%)	ns
2 FRCV	17 (43%)	10 (25%)	3 (21%)	ns
1 FRCV	9 (23%)	13 (33%)	4 (29%)	ns
Sin FRCV	8 (20%)	7 (18%)	4 (29%)	ns
Menopausia	25 (89%)	18 (78%)	8 (100%)	ns
Medicación habitual:				
Aspirina	16 (40%)	17 (44%)	7 (50%)	ns
Beta-bloqueantes	11(28%)	15 (38%)	9 (64%)	ns
IECA	11(28%)	9 (23%)	9 (64%)	ns
ARA II	6 (15%)	5 (13%)	0	ns
Clopidogrel	2 (5%)	2 (5%)	2 (5%)	ns
Bloqueantes cálcicos	6 (15%)	12 (31%)	2 (5%)	ns
Trimetazidina	4 (10%)	6 (15%)	2 (5%)	ns
Dinitrato de Isosorbide	2 (5%)	7 (18%)	0	ns
Estatinas	25 (63%)	20 (51%)	14 (100%)	0.005

DE: desviación estándar, ECG: Electrocardiograma, IST: Infradesnivel del segmento ST, FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, ARA II: Antagonistas de receptores de angiotensina II

**Tabla 1.** Características basales de los pacientes

Ochenta y ocho pacientes eran sintomáticos. La DMV fue evaluada luego de haber tenido el primer episodio de dolor precordial en 32, mientras que en los 56 restantes la evaluación se realizó luego de varios episodios sintomáticos. Incluso, a 18 de ellos, se les realizó angiografía diagnóstica en más de una oportunidad. Todos los casos tuvieron el último episodio de dolor precordial, al menos 30 días previos al estudio. Cinco pacientes fueron considerados INOCA por antecedentes de infradesnivel del segmento ST (IST) asintomático en pruebas de esfuerzo (3 pacientes del grupo 1 y 2 pacientes de grupo 2)

Las IPM fueron normales en reposo y con ambos apremios en todos los pacientes. Se consideró IPM normal a aquella que no mostraba defectos segmentarios

de la captación de Tc<sup>99m</sup>-MIBI, valorado en forma cuantitativa por una escala de suma tras cada apremio y en reposo igual a cero y en forma cualitativa, comparando los mapas polares de cada paciente con los de referencia del software. Tampoco debían presentar trastornos en la motilidad parietal regional o global ni fracción de eyección ventricular izquierda < 55%.

Cinco pacientes manifestaron molestia precordial durante el apremio con dipiridamol y ninguno presentó alteraciones en el electrocardiograma durante ambos apremios.

Se observaron 79 (85%) pacientes con DMV. Hubo 40 pacientes (43%) en el grupo 1, 39 pacientes (42%) en el grupo 2, ningún paciente en el grupo 3, y 14 pacientes (15%) en el grupo 4.

Los parámetros hemodinámicos basales y tras ambos apremios no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, a excepción del FSM en reposo entre los grupos 2 y 4 ( $p < 0,05$ ), tras el dipiridamol entre el grupo 1 vs el 2 ( $p < 0,0001$ ) y vs el 4 ( $p < 0,05$ ), como así también entre los grupo2 y 4 ( $p < 0,05$ ), y en la PF entre los grupos 1 y 2 vs el grupo 4 ( $p < 0,0001$ ).

Encontramos diferencia significativa en la RFM entre el grupo 1 y el 2 ( $p < 0,0001$ ) y entre el grupo 2 y el 4 ( $p < 0,0001$ ), así como en la  $\Delta$ FSM con PF entre

el grupo 1 vs. el grupo 2 ( $p = 0,0013$ ), el grupo1 vs. el grupo 4 ( $p < 0,0001$ ) y entre el grupo 2 vs. el grupo 4 ( $p < 0,0001$ ). Los valores de  $\Delta$ FSM menores a 1 también mostraron diferencia significativa entre los grupos 1 y 2 ( $p < 0,0001$ ) (Tabla 2).

## DISCUSIÓN

En nuestro trabajo, la mayoría ( $n=79$ ) de los pacientes con INOCA estudiados con CZT-SPECT, tuvieron respuesta vasodilatadora anormal con el PF, lo que

**Tabla 2.** Valores hemodinámicos y resultados obtenidos por grupos

	Grupo 1 (n = 40)	Grupo 2 (n = 39)	Grupo 4 (n = 14)
Reposo			
FC (lpm)	65 (58-75)	64 (59-70)	62 (59-71)
TAS (mmHg)	130 (120-135)	130 (120-130)	130 (120-140)
TAD (mmHg)	80 (80-80)	80 (80-80)	80 (70-90)
DP	7975 (7450-10010)	8160 (7200-9100)	8305 (7080-9230)
FEVI(%)	75 (68-83)	71 (66-71)	70 (67-77)
FSM (ml/min/gr)	1,05 (0,81-1,29)	1,18 (0,93-1,32) *vs G4	0,71 (0,66-1,15)
Dipiridamol:			
FC (lpm)	80 (68-93)	74 (68-80)	75 (64-86)
TAS (mmHg)	120 (117-130)	130 (120-140)	125 (110-140)
TAD (mmHg)	80 (75-80)	80 (80-80)	80 (70-80)
DP	9615 (8425-11850)	9000 (8360-10200)	9030 (7920-10360)
FEVI(%)	73 (70- 82)	74 (70-80)	75 (70-81)
FSM (ml/min/gr)	2,69 (2,15-3,32) †vs G2 *vs G4	1,84 (1,49-2,07) *vs G4	2,09 (1,72-2,84)
PF:			
FC (lpm)	70 (61-80)	72 (67-78)	70 (66-80)
TAS (mmHg)	120 (110-130)	120 (120-130)	125 (120-140)
TAD (mmHg)	80 (75-80)	80 (70-80)	80 (80-80)
DP	8400 (7250-9610)	8760 (8040-9620)	9045 (8260-9940)
FEVI(%)	74 (69-81)	72 (67-77)	73 (69-80)
FSM (ml/min/gr)	1,04 (0,83-1,59) †vs G4	0,99 (0,77-1,23) †vs G4	1,70 (1,19-1,96)
RFM	2,58 (2,13-3,26)	1,56 (1,41-1,69) †vs G1 y G4	2,53 (2,25-3,18)
$\Delta$ FSM	1,08 (0,95-1,26) *vs G2 †vs G4	0,87 (0,72-1,11) †vs G4	1,79 (1,54-2,02)
$\Delta$ FSM<1	0,87 (0,71-0,94)	0,79 (0,69-0,87) †vs.G1	–

\* $p < 0,05$  † $p < 0,0001$

Todos los valores se presentan como mediana y rango intercuartilo

FC: Frecuencia cardíaca TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, DP: doble producto (TASmáx x FCmáx), FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda, FSM: Flujo sanguíneo miocárdico, RFM: Reserva de flujo miocárdica,  $\Delta$ FSM: variación del flujo sanguíneo miocárdico, PF: prueba de frío

pone en evidencia, una DMV endotelio dependiente. Los pacientes del grupo 2 además, tuvieron RFM con dipiridamol disminuida, evidenciándose un doble componente fisiopatológico en este subgrupo (Figura 1).

La realización de ambos apremios en nuestros pacientes, nos permitió evaluar diferentes mecanismos fisiopatológicos posibles de la DMV: dependiente del endotelio o dependiente del músculo liso. Con el agregado de la PF, pudimos detectar una DMV en la mayoría de los casos, aún en aquellos pacientes con respuesta vasodilatadora normal al dipiridamol, como fueron los pacientes del grupo 1.

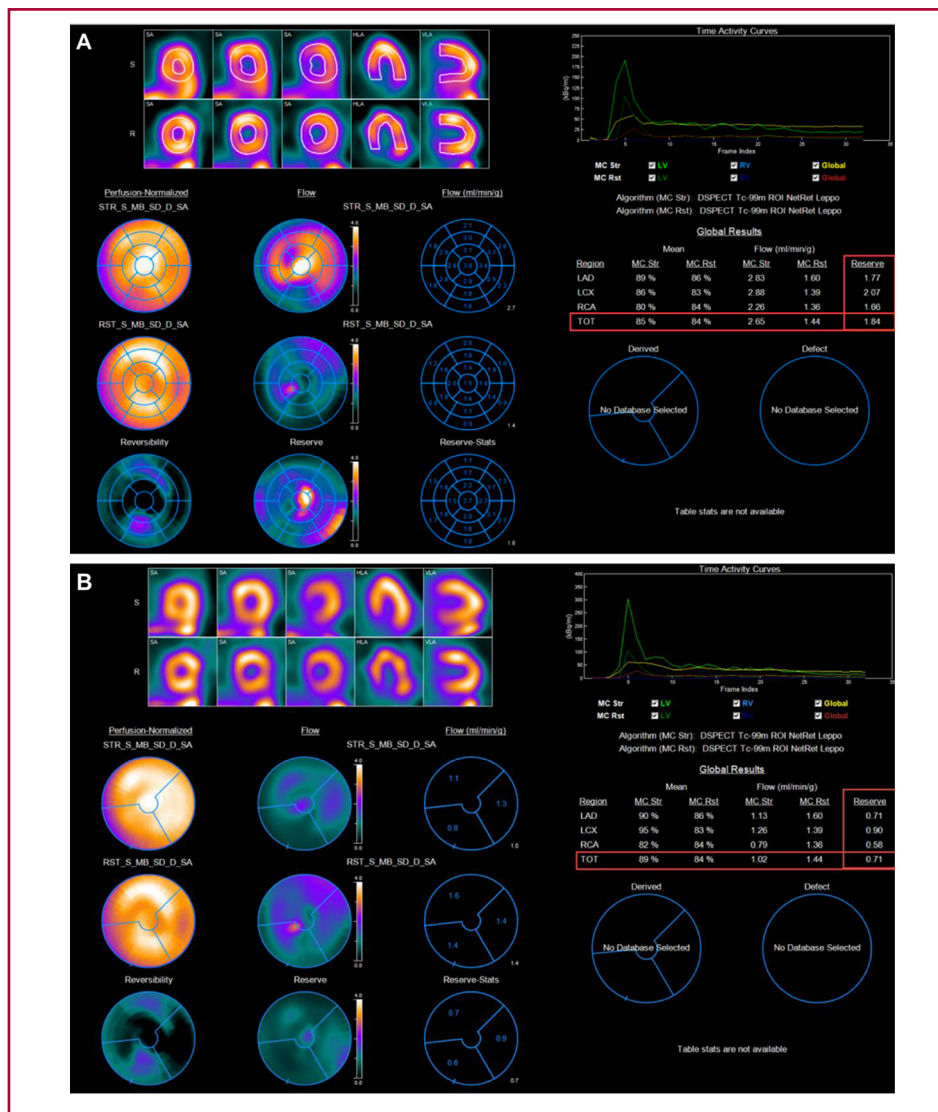
La respuesta del FSM con PF fue anormal no solo porque no aumentó el 50% esperado, sino que además en 38 pacientes, el FSM disminuyó con respecto del valor basal, lo que podría interpretarse como un vasoespasma microvascular endotelio dependiente (Figura 2). De estos 38 pacientes, 12 (32%) pertenecían al grupo 1 y 26 pacientes (68%), al grupo 2 ( $p < 0,001$ ), lo que podría reflejar una mayor afectación microvascular

en este último grupo de pacientes, con un compromiso tanto funcional como estructural.(18)

En los pacientes (n=14) que tuvieron  $\Delta$ FSM con PF y RFM con dipiridamol normales, no pudimos establecer características clínicas ni metodológicas que justifiquen una diferencia con el resto de los pacientes. Sin embargo, ello podría estar relacionado a la existencia de una angina de origen vasoespástico, no detectable por este método, o bien podría deberse a la existencia de otras causas de dolor precordial, como el de origen neuropático. Sólo podemos mencionar como dato distintivo, que este grupo de pacientes en su totalidad estaban medicados con estatinas.

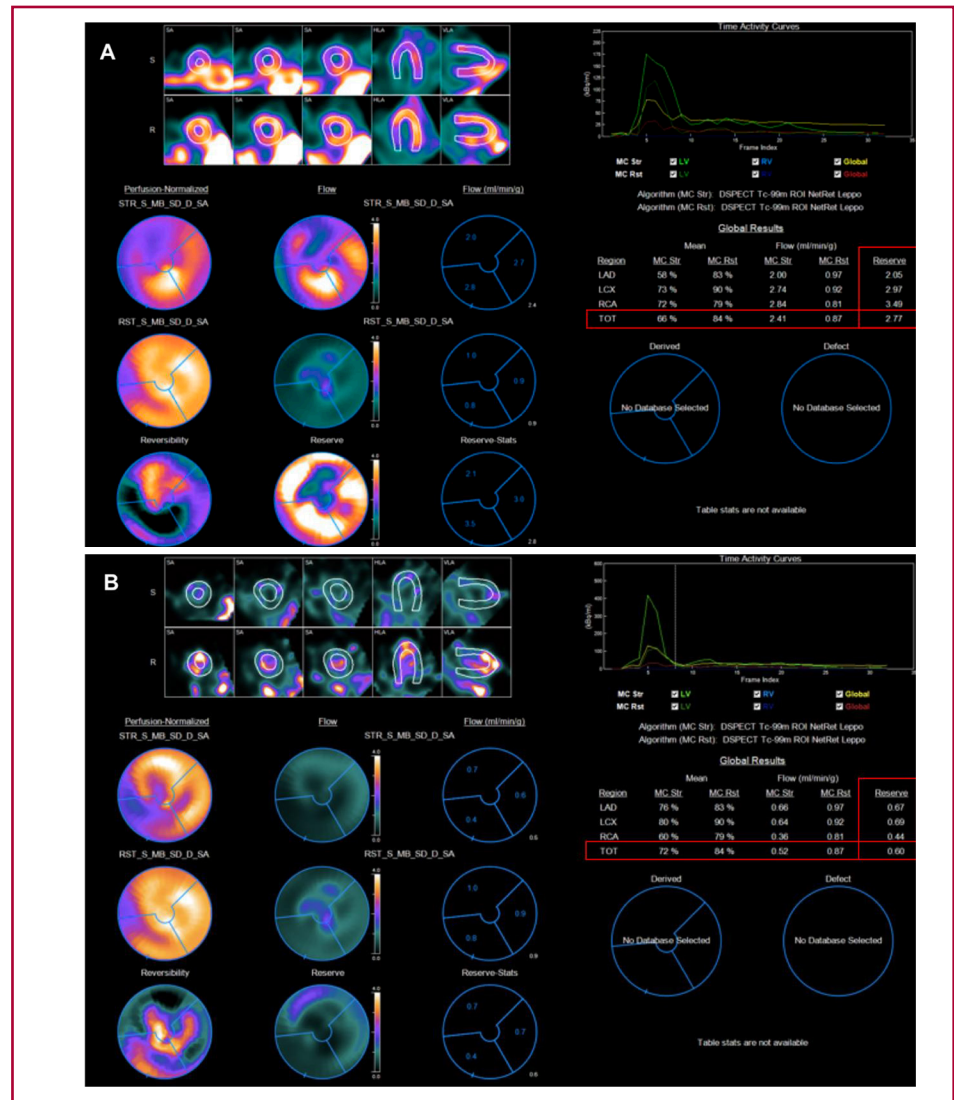
En ninguno de nuestros pacientes se realizó prueba de acetilcolina ni ergonovina intracoronaria durante el estudio angiográfico invasivo inicial, por lo que no podemos afirmar que la DMV sea el único mecanismo fisiopatológico involucrado, ya que un pequeño porcentaje de los pacientes que padecen este síndrome, pueden presentar angina vasoespástica asociada a la angina microvascular. (8,9)

**Fig. 1.** Paciente con DMV músculo liso y endotelio dependiente. **A.** Dipiridamol (RFM: 1,84) **B.** Prueba de frío ( $\Delta$ FSM: 0,71)





**Fig. 2.** Paciente con vasoespasmismo microvascular endotelio dependiente. **A.** Dipiridamol (RFM: 2,77) **B.** Prueba de frío ( $\Delta$ FSM: 0,60)



Existe evidencia actual de que la DMV está presente en las primeras etapas de la aterogénesis como consecuencia de cambios estructurales y funcionales que se producen en las paredes de las arteriolas y capilares intramurales, con frecuencia relacionada a la presencia de factores de riesgo cardiovascular (FRCV). (7)

Los FRCV aumentan las especies reactivas de oxígeno con lo que el endotelio vascular se vuelve disfuncional. Como consecuencia de esta disfunción endotelial, se libera menor cantidad de sustancias vasodilatadoras como el óxido nítrico, por lo que disminuye la relajación de las células musculares lisas. De manera tal que la estimulación con PF al evaluar la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio, podría detectar estadios más precoces de la DMV aún en presencia de una respuesta vasodilatadora músculo liso dependiente normal. Además, cuanto mayor es el tiempo de exposición a estos FRCV, mayor será el deterioro vascular. (7)

La población estudiada en nuestro trabajo presentaba en su mayoría uno o más FRCV. De los 19 pacientes que no tenían ninguno de los FRCV clásicos, 9 eran mujeres en período de menopausia. Numerosos estudios con PET demostraron que la disminución de estrógenos en mujeres post-menopáusicas es de por sí, un factor que predispone a una menor vasodilatación coronaria similar a la observada en pacientes diabéticas premenopáusicas. (19-21)

En cuanto a las manifestaciones clínicas de la DMV, los pacientes pueden presentar angina típica inducida por esfuerzo, en la recuperación inmediata post-ejercicio o incluso durante el reposo, pero también pueden referir dolor atípico o síntomas equivalentes de angina, tales como disnea al esfuerzo. Ante esta gran variedad de síntomas, fue que se establecieron diferentes criterios para del diagnóstico de angina microvascular, donde no solo se tienen en cuenta aspectos clínicos, sino que también se incorporaron valores anormales

de vasorreactividad coronaria según los diferentes métodos, dentro de los cuales encontramos el FSM y RFM. (9, 21,22)

Si bien es sabido que la presencia de DMV empeora el pronóstico, tanto en pacientes con o sin enfermedad coronaria obstructiva y más aún cuando producen síntomas, actualmente no contamos con un tratamiento específico. Esto trae aparejado, la existencia de múltiples combinaciones de diferentes fármacos, tal como mostraban nuestros pacientes, incluso algunos sin una evidencia certera de su beneficio. (23,24)

La importancia de conocer los mecanismos fisiopatológicos involucrados en los síndromes INOCA, radica en la posibilidad de poder ajustar el tratamiento en cada caso en particular. Existen estudios que demostraron mejoría en la calidad de vida de estos pacientes, cuando se evalúan los diferentes mecanismos y se medica según la causa fisiopatológica involucrada. El *CormicA trial* evaluó la función coronaria de 151 pacientes con INOCA durante la angiografía diagnóstica invasiva inicial, y los asignó aleatoriamente a dos grupos: 1) manejo terapéutico orientado por los resultados fisiopatológicos invasivos y 2) grupo control. Se compararon los efectos sobre la calidad de vida y los eventos clínicos a largo plazo entre ambos grupos, y se demostró en el seguimiento que el grupo 1 presentó una mejoría clínica marcada y sostenida y una mejor calidad de vida frente al grupo control. (2,25)

Presentamos un algoritmo diagnóstico sencillo y no invasivo, que incluye la realización de ambos apremios para poder estudiar los dos mecanismos posibles

de vasorreactividad coronaria que producen DMV en pacientes con INOCA (Figura 3).

### Limitaciones

La población estudiada fue pequeña y la metodología utilizada es relativamente reciente, aunque con validación y reproducibilidad actualmente aceptadas. Serán necesarios estudios en poblaciones más numerosas para evaluar la utilidad de esta metodología de estudio en pacientes con INOCA.

Si bien en nuestro país no se realiza de forma rutinaria la evaluación funcional coronaria invasiva en los pacientes con INOCA, consideramos que sería conveniente realizarla durante la angiografía coronaria diagnóstica, para descartar el vasoespasma epicárdico como causa probable o concomitante.

### CONCLUSIONES

En nuestra experiencia, el uso de CZT-SPECT detectó DMV en el 85% de los pacientes estudiados con INOCA.

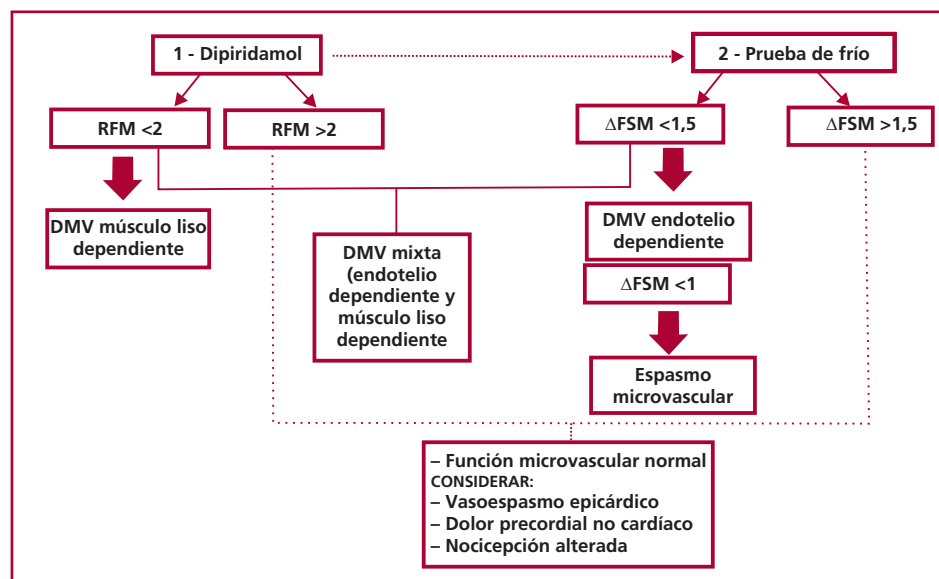
El uso de ambos apremios permitió evaluar dos mecanismos fisiopatológicos diferentes de DMV, dependiente del músculo liso y dependiente del endotelio.

La evaluación con PF debería incluirse en el estudio no invasivo de pacientes con INOCA, ya que la DMV puede estar presente aún con RFM conservada con dipiridamol.

### Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no presentan conflicto de intereses.

(Véase formulario de conflicto de intereses de los autores en la web / Material suplementario).



**Fig. 3.** Algoritmo diagnóstico propuesto para la evaluación no invasiva de la función microvascular en pacientes con INOCA

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Jespersen L, Abildstrom SZ, Hvelplund A, Madsen JK, Galatius S, Pedersen F, et al. Burden of hospital admission and repeat angiography in angina pectoris patients with and without coronary artery disease: a registry-based cohort study. *PLoS One*. 2014;9:e93170. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093170>
2. Ford TJ, Standley B, Good R, Rocchiccioli P, McEntegart M, Watkin S, et al. Stratified Medical Therapy Using Invasive Coronary Function Testing in Angina: The CorMicA Trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72(23 Pt A):2841-55. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.006>
3. Pasupathy S, Air T, Dreyer RP, Tavella R, Beltrame JF. Systematic review of patients presenting with suspected myocardial infarction and nonobstructive coronary arteries. *Circulation*. 2015; 131:861-70. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.114.011201>
4. Arrebola-Moreno A, Laclaustra M, Kaski JC. Noninvasive assessment of endothelial function in clinical practice. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:80-90. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2011.10.004>
5. Pepine CJ, Anderson RD, Sharaf BL, Reis SE, Smith KM, Handberg EM, et al. Coronary microvascular reactivity to adenosine predicts adverse outcome in women evaluated for suspected ischemia results from the National Heart, Lung and Blood Institute WISE (Women's Ischemia Syndrome Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2825-32. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.01.054>
6. Schelbert H. Anatomy and physiology of coronary blood flow. *J Nucl Cardiol* 2010;17: 545-54. <https://doi.org/10.1007/s12350-010-9255-x>
7. Taqueti V, Di Carli M. Coronary microvascular disease pathogenic mechanism and therapeutic options: JACC state-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2625-41. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2018.09.042>
8. Ford T, Ong P, Sechem U, Beltrame J, Camici P, Crea F, et al. 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>
9. Kunadian V, Chieffo A, Camici P, Berry C, Escaned J, Maas A, 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 and Microcirculation Endorsed by Coronary Vasomotor Disorders International Study Group. *Eur Heart J* 2020;41:3504-3520. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa503>
10. Camici P, Mamati G, Rimoldi O. Coronary microvascular dysfunction: mechanisms and assessment. *Nat Rev Cardiol* 2015;12:48-62. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2014.160>
11. Agostini D, Roule V, Nganoa C, Roth N, Baavour R, Parienti J, et al. First validation of myocardial flow reserve assessed by dynamic 99mTc- sestamibi CZT-SPECT camera: head to head comparison with 15O-water PET and fractional flow reserve in patients with suspected coronary artery disease. The WATERDAY study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2018;45:1079-90. <https://doi.org/10.1007/s00259-018-3958-7>
12. Acampa W, Zampella E, Assante R, Genova A, De Simini G, Mannarino T, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve by CZT-SPECT: A head to head comparison with 82Rubidium PET imaging. *J Nucl Cardiol* 2021;28:2827-39. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02129-w>
13. Wells G, Marvin B. Measuring SPECT myocardial blood flow at the University of Ottawa Heart Institute. *J Nucl Cardiol*. 2021;28:1298-303. <https://doi.org/10.1007/s12350-020-02102-7>
14. Mathew R, Bourque J, Salerno M, Kramer C. Cardiovascular Imaging Techniques to Assess Microvascular dysfunction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;7:1577-90. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.09.006>
15. Camici PG, Crea F. Coronary microvascular dysfunction. *N Engl J Med* 2007;356: 830-40. <https://doi.org/10.1056/NEJMra061889>
16. Prior JO, Schindler TH, Facta AD, Hernandez-Pampaloni M, Campisi R, Dahlbom M, et al. Determinants of myocardial blood flow response to cold pressor testing and pharmacologic vasodilation in healthy humans. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007;4:20-7. <https://doi.org/10.1007/s00259-006-0193-4>
17. Schindler TH, Nitzsche EU, Olschewski M, Brink I, Mix M, Prior J. PET-measured responses of MBF to cold pressor testing correlate with indices of coronary vasomotion on quantitative coronary angiography. *J Nucl Med* 2004;45:419-28.
18. 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>
19. Rahman H, Demir O, Khan F, Ryan M, Ellis H, Mills M, et al. Physiological Stratification of Patients with Angina due to Coronary Microvascular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:2538-49. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.051>
20. Murthy VI, Naya M, Taqueti VR, Foster CR, Gaber M, Hainer J, et al. Effects of sex on coronary microvascular dysfunction and cardiac outcomes. *Circulation* 2014;129:2518-27. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.113.008507>
21. Campisi R, Marengo F. Coronary microvascular dysfunction in women with nonobstructive ischemic heart disease as assessed by positron emission tomography. *Cardiovasc Diagn Ther*. 2017;7:196-205. <https://doi.org/10.21037/cdt.2017.04.08>
22. Schindler T, Dilsizian V. Coronary microvascular Dysfunction. Clinical considerations and noninvasive diagnosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2020;13(1Pt1):140-55. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.11.036>
23. Ong P, Camici P, Beltrame J, Crea F, Shimokawa H, Sechem U, Kaski J, Merz C, 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>
24. Kenkre TS, Malhotra P, Johnson BD, Handberg EM, Thompson DV, Marroquin OC. Ten-Year Mortality in the WISE Study (Women's Ischemia Syndrome Evaluation). *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2017;10:e003863. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.116.003863>
25. Ford T, Stanley B, Sidik N, Good R, Rocchiccioli P, McEngart M, et al. 1-Year Outcomes of Angina Management Guided by Invasive Coronary Function Testing (CorMicA). *JACC Cardiovasc Interv* 2020;13:33-45. <https://doi.org/10.1016/j.jcin.2019.11.001>



**APÉNDICE:**

Comparación entre los valores hemodinámicos en reposo (Día 1 vs Día 2) entre los diferentes grupos:

	Reposo Día 1	Reposo Día 2	p
Grupo 1			
FC (lpm)	65 (58,5-75,5)	67 (58,5-76)	ns
TAS (mmHg)	130 (120-135)	130 (120-130)	ns
TAD (mmHg)	80 (80-80)	80 (75-80)	ns
DP	7975 (7450-10010)	8140 (7285-9755)	ns
Grupo 2			
FC (lpm)	64 (59-70)	64 (59-68)	ns
TAS (mmHg)	130 (120-130)	130 (120-140)	ns
TAD (mmHg)	80 (80-80)	80 (80-80)	ns
DP	8160 (7200-9100)	8260 (7370-9100)	ns
Grupo 4			
FC (lpm)	62 (59-71)	68 (62-77)	ns
TAS (mmHg)	130 (120-140)	125 (120-140)	ns
TAD (mmHg)	80 (70-90)	80 (80-80)	ns
DP	8305 (7080-9230)	8400 (7680-10140)	ns

FC: Frecuencia cardíaca, TAS: Tensión arterial sistólica, TAD: Tensión arterial diastólica, DP: Doble producto