

# Pronóstico de los pacientes con angina y con isquemia silente en la tomografía de esfuerzo con $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

César Santana-Boado, Jaume Figueras, Jaume Candell-Riera, Begoña Bernejo\*, Josefa Cortadellas, Joan Castell\*\*, Santiago Aguadé\*\* y Jordi Soler-Soler

Servicios de Cardiología, \*Medicina Preventiva y \*\*Medicina Nuclear. Hospital General Universitari Vall d'Hebron. Barcelona.

*angina de pecho/ cardiopatía isquémica/ factores pronósticos/ pruebas de esfuerzo/ tomografía computadorizada de emisión de fotón único*

**Introducción y objetivos.** Aunque en diferentes publicaciones se ha comparado la extensión de la isquemia entre los pacientes que presentan angina durante la prueba de esfuerzo y los que no la presentan, existen pocos estudios que hayan valorado la importancia pronóstica de este hecho. El motivo de este trabajo ha sido analizar el valor pronóstico de la presencia de angina durante la práctica de una tomografía de esfuerzo con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en pacientes con cardiopatía isquémica demostrada pero sin infarto previo.

**Pacientes y métodos.** Se ha realizado un estudio prospectivo en el que se han incluido de forma consecutiva 82 pacientes con al menos una estenosis coronaria superior al 70% en la coronariografía y con defectos reversibles de perfusión en la tomografía de esfuerzo con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI (protocolo largo). Veintidós enfermos (edad  $57 \pm 8$  años, 3 mujeres) presentaron angina y 60 (edad  $57 \pm 9$  años, 7 mujeres) no presentaron angina durante la práctica de la prueba de esfuerzo. Se cuantificó la extensión de la isquemia en la tomografía de perfusión y la severidad de la enfermedad coronaria en la coronariografía valorando las complicaciones aparecidas en ambos grupos durante un seguimiento medio de 3,2 años.

**Resultados.** En el examen inicial, los pacientes con angina presentaron una reserva coronaria significativamente menor (duración del ejercicio 6,3 frente a 8 min;  $p = 0,03$ ), un menor consumo de oxígeno (5,8 frente a 6,2 MET;  $p = 0,04$ ), una mayor frecuencia de descenso del segmento ST superior a 1 mm (64 frente a 19%;  $p = 0,006$ ) y una mayor depresión de éste (0,9 frente a 0,4 mm;  $p = 0,01$ ) que los pacientes sin angina. No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la extensión de la isquemia en la tomografía y en cuanto a la severidad de la enfermedad coronaria entre ambos grupos.

Durante el seguimiento, la presencia de complicaciones mayores (fallecimiento o infarto) tendió a ser superior en los pacientes con angina (27 frente a 17%; NS) y la necesidad de revascularización qui-

rúrgica fue significativamente superior (50 frente a 17%;  $p = 0,002$ ).

**Conclusiones.** La presencia de angina durante una gammagrafía de esfuerzo positiva implica un mayor riesgo de complicaciones a medio-largo plazo, principalmente debido a la necesidad de revascularización quirúrgica.

## PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ANGINA OR SILENT ISCHEMIA ON $^{99m}\text{Tc}$ MIBI SPECT

**Introduction and objectives.** Although different reports have compared the extent of the myocardial ischemia in patients with or without angina during exercise test, there have been few publications which have studied their prognosis. The aim of this study is to analyze the prognostic value of the presence of angina during  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT in patients with proven coronary artery disease without previous myocardial infarction.

**Patients and methods.** We studied 82 patients prospectively with at least one coronary stenosis > 70% and with reversible perfusion defects in  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT (long protocol). Twenty two of these patients had angina during exercise test. The extension of ischemia was quantified on SPECT and the severity of coronary stenoses on coronary angiography. The mean follow-up period was 3.2 years.

**Results.** The angina patients showed a significantly lower coronary reserve (exercise duration: 6.3 min vs 8 min;  $p = 0.03$ ), a lower maximal  $\text{O}_2$  consumption (5.8 METs vs 6.2 METs;  $p = 0.04$ ), a higher rate of ST depression > 1 mm (64% vs 19%;  $p = 0.006$ ) and a higher degree of ST depression (0.9 mm vs 0.4 mm;  $p = 0.01$ ) than those patients without angina. There were no significant differences in the extent of ischemia in SPECT or in the angiographic severity of coronary disease between either groups.

During the follow-up period the presence of severe complications (myocardial infarction or death) tended to be higher (27% vs 17%; NS) in patients with angina and the indication of surgical revascularization was also significantly higher (50% vs 17%;  $p = 0.002$ ) in this group.

Correspondencia: Dr. J. Candell-Riera.  
Servicio de Cardiología.  
Hospital General Universitari Vall d'Hebron.  
P.º Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.  
Correo electrónico: jcandell@ar.vhebron.es

Recibido el 6 de agosto de 1997.

Aceptado para su publicación el 24 de noviembre de 1997.

**Conclusions. Presence of angina during  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT portents a higher risk of medium and long term complications, mainly due to surgical revascularization.**

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 297-301)

## INTRODUCCIÓN

Aunque diversas publicaciones<sup>1,2</sup> han estudiado las implicaciones pronósticas de la presencia de angina durante la prueba de esfuerzo convencional y otras<sup>3-10</sup> han comparado la extensión de los defectos de perfusión en las gammagrafías de perfusión de los pacientes con o sin angina durante el esfuerzo, son pocas las publicaciones en las que se describe su seguimiento clínico<sup>4-7,10</sup>.

Los trabajos iniciales describen una similar extensión de la enfermedad coronaria y del defecto gammagráfico entre ambos grupos<sup>4-7</sup>. No obstante, algunos autores<sup>9</sup> han sugerido que puede existir un sesgo de selección en estos resultados al incluirse en los análisis a individuos con coronarias sanas y pacientes con infarto de miocardio previo.

El presente estudio se ha diseñado con la finalidad de comparar la evolución de los pacientes con enfermedad coronaria demostrada angiográficamente pero sin infarto de miocardio, sintomático o silente, que presentan angina durante la tomogammagrafía de esfuerzo, con respecto a los pacientes con isquemia silente.

## PACIENTES Y MÉTODOS

### Pacientes

Se ha realizado un estudio prospectivo en el que se han incluido de forma consecutiva 82 pacientes con cardiopatía isquémica y sin infarto previo estudiados con tomogammagrafía miocárdica de esfuerzo con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en el gabinete de cardiología nuclear entre octubre de 1991 y diciembre de 1994 con los siguientes criterios de inclusión: al menos una estenosis coronaria superior al 70%, tomogammagrafía de perfusión de esfuerzo positiva y ausencia de bloqueo de rama izquierda o cualquier otra cardiopatía. La indicación de la tomogammagrafía fue diagnóstica en 9 pacientes y para valoración de la severidad de la cardiopatía isquémica en 73.

Estos pacientes procedían de una serie de 1.300 pacientes estudiados con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI SPECT de esfuerzo durante este mismo período de tiempo. Fueron excluidos 650 por no disponer de coronariografía, 209 por infarto previo, 119 por angioplastia o cirugía de revascularización previa, 48 por un intervalo superior a

**TABLA 1**  
Resultados de la prueba de esfuerzo inicial y tratamiento al comienzo del estudio

	Sin angina (n = 60)	Angina (n = 22)
Duración (min)	8,0 ± 3	6,3 ± 2 <sup>a</sup>
Vatios	92 ± 30	85 ± 21
MET	6,2 ± 1,3	5,8 ± 1 <sup>b</sup>
FC máx	115 ± 24	109 ± 16
FC (%)	70 ± 14	67 ± 11
PAS máx	177 ± 28	167 ± 25 <sup>b</sup>
FC × PAS	20.500 ± 6.400	18.400 ± 4.400 <sup>a</sup>
ST > 1 mm	18 (29%)	14 (64%) <sup>c</sup>
ST (mm)	0,4 ± 0,6	0,9 ± 0,8 <sup>d</sup>
Betabloqueantes	35 (58%)	17 (77%)
Nitratos	33 (55%)	16 (73%)
Antagonistas del calcio	34 (57%)	14 (64%)
Tratamiento simple	9 (15%)	5 (23%)
Tratamiento doble	24 (40%)	6 (27%)
Tratamiento triple	15 (25%)	10 (45%)
Sin tratamiento	10 (17%)	1 (5%)

<sup>a</sup>p = 0,03; <sup>b</sup>p = 0,04; <sup>c</sup>p = 0,005; <sup>d</sup>p = 0,01; FC máx: frecuencia cardíaca máxima; FC (%): porcentaje de la frecuencia cardíaca máxima respecto a la máxima teórica según la edad; PAS máx: presión arterial sistólica máxima.

3 meses entre el cateterismo y el SPECT, 43 por otras cardiopatías, 85 por tener coronarias angiográficamente normales, 44 por haberse administrado dipiridamol como maniobra de provocación y 20 por no presentar defectos reversibles de perfusión en la tomogammagrafía a pesar de tener estenosis coronarias.

Los 82 pacientes fueron divididos en 2 grupos según presentarán o no angina durante la prueba de esfuerzo: 22 (27%) con angina y 60 (73%) sin angina.

### Ergometría

A todos los enfermos se les practicó una prueba de esfuerzo máxima subjetiva mediante bicicleta ergométrica con una carga inicial de 50 vatios e incrementos sucesivos de 25 vatios cada 3 min, hasta el agotamiento o la aparición de síntomas o de descenso del segmento ST superior a 2 mm. En el momento de realizar la prueba, 52 pacientes recibían tratamiento con betabloqueadores (63%), 48 con antagonistas del calcio (59%) y 49 con nitratos (60%) (tabla 1).

### Tomogammagrafía con $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI

A todos los pacientes se les administró una dosis intravenosa de 15 mCi de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI entre 30 y 60 s antes de finalizar el esfuerzo. Para la exploración en reposo, que se realizó después de la de esfuerzo con un intervalo igual o superior a 24 h, se administró la misma dosis. En ambos estudios la adquisición de las imágenes tomográficas se realizó al cabo de una hora de la

administración del radiofármaco con una gammacámara Elscint SP4, dotada de un colimador de alta resolución, con órbita semicircular de 180°, iniciada en oblicua anterior derecha a 30° y con detecciones cada 3°. Se realizó una reconstrucción de imágenes (filtro Butterworth de orden 5, frecuencia de corte 0,4) y se obtuvieron cortes de eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical según las recomendaciones existentes<sup>11</sup>.

Para la cuantificación de la isquemia miocárdica en la tomogammagrafía se realizó una valoración semicuantitativa<sup>12</sup> de la captación miocárdica por consenso entre dos observadores expertos, sin conocimiento de los datos clínicos, ergométricos y coronariográficos.

El ventrículo izquierdo se dividió en trece segmentos: anterior-basal, anterior-medio, anterior-apical, septal-basal, septal-medio, septal-apical, inferior-basal, inferior-medio, inferior-apical, lateral-basal, lateral-medio, lateral-basal y apical. Cada uno de estos segmentos fue valorado en esfuerzo y reposo según la siguiente escala de captación: 1: normal, 2: defecto mínimo, 3: defecto ligero, 4: defecto moderado y 5: defecto severo (similar a la captación de fondo). Los valores asignados a cada segmento se sumaron para establecer la puntuación global de miocardio en riesgo (máxima = 65)<sup>12</sup>. Los pacientes sin defectos reversibles de perfusión fueron excluidos.

### Coronariografía

A todos los pacientes se les practicó un cateterismo cardíaco, que incluía ventriculografía y coronariografía, mediante técnica estándar de Seldinger, con un intervalo no superior a los 3 meses con respecto a la tomogammagrafía. Se realizaron al menos 4 proyecciones (ortogonales  $2 \pm 2$ ) para la arteria coronaria izquierda y 2 proyecciones (ortogonales) para la arteria coronaria derecha. Dos observadores expertos, sin conocimiento de los resultados gammagráficos, valoraron visualmente la severidad de las estenosis coronaria. Se consideraron como lesiones significativas las estenosis iguales o superiores al 70% y se excluyeron los pacientes que no presentaran al menos una arteria coronaria afectada.

### Seguimiento de los pacientes

La mediana de seguimiento clínico de los pacientes ha sido de 3,2 años (mínimo 0,03 y máximo 5,11), reconociéndose la incidencia de complicaciones importantes: angina (grado III-IV), angioplastia, revascularización quirúrgica, infarto de miocardio y fallecimiento en todos los enfermos.

### Análisis estadístico

Los datos han sido analizados mediante el paquete de programas estadísticos BMDP. Las variables cuan-

**TABLA 2**  
**Resultados de la tomogammagrafía y el cateterismo**

	Sin angina (n = 60)	Angina (n = 22)
Defectos ligeros	23 (38%)	7 (32%)
Defectos moderados	25 (42%)	9 (41%)
Defectos severos	12 (20%)	6 (27%)
Puntuación tomográfica	$28 \pm 8$	$29 \pm 8$
FEVI	$63 \pm 9\%$	$64 \pm 8\%$
1 vaso	16 (27%)	9 (41%)
2 vasos	27 (45%)	5 (23%)
3 vasos	15 (25%)	8 (36%)

Defectos: defectos en la tomogammagrafía; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

tativas se describen mediante la media y la desviación estándar si siguen una distribución normal y mediante la mediana, valor mínimo y máximo en caso contrario; las cualitativas mediante la distribución de frecuencias de cada una de las categorías.

La comparación de medias de muestras independientes se ha realizado mediante la prueba de la t de Student o la prueba de la U de Mann-Whitney según las variables sigan o no una distribución normal.

El estudio de la asociación entre variables cualitativas se ha realizado mediante la prueba de la  $\chi^2$ .

Se ha realizado un análisis de supervivencia mediante el método de Kaplan-Meier y se han comparado los grupos según los estadísticos de Breslow y Mantel-Cox. Los resultados se presentan mediante el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95%.

El nivel de significación estadística aceptado ha sido del 5% ( $p < 0,05$ ).

## RESULTADOS

Durante la prueba inicial los pacientes con angina recibían más tratamiento que los pacientes sin ella, aunque las diferencias no fueron estadísticamente significativas, y presentaron mayor incidencia de descenso del segmento ST (64 frente a 29%;  $p = 0,005$ ) y una mayor severidad del mismo ( $0,9 \pm 0,8$  frente a  $0,4 \pm 0,6$  mm;  $p = 0,01$ ), con un menor consumo de oxígeno ( $5,8 \pm 1$  frente a  $6,2 \pm 1,3$  MET;  $p = 0,04$ ), un menor producto frecuencia cardíaca por presión arterial sistólica (18.402 frente a 20.500;  $p = 0,03$ ) y una menor duración del ejercicio ( $6,3 \pm 2$  frente a  $8 \pm 3$  min;  $p = 0,03$ ) (tabla 1).

La severidad de los defectos de perfusión y la puntuación de la tomogammagrafía también fueron similares entre los dos grupos. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la severidad de las lesiones coronarias fueron comparables entre ambos grupos (tabla 2).

Durante el seguimiento (tabla 3), la incidencia de cirugía coronaria, infarto de miocardio y fallecimiento

**TABLA 3**  
**Presencia de complicaciones durante el seguimiento**

	Sin angina (n = 60)	Angina (n = 22)	RR (IC del 95%) <sup>c</sup>
Angina III-IV	21 (35%)	7 (32%)	0,85 (0,36-2,01)
Angioplastia	16 (27%)	7 (32%)	1,21 (0,50-2,93)
Cirugía	10 (17%)	11 (50%) <sup>a</sup>	3,62 (1,53-8,53)
Infarto	10 (16%)	5 (23%)	1,35 (0,46-3,93)
Fallecimiento	5 (8%)	3 (14%)	1,52 (0,39-6,35)
Infarto + fallecimiento	10 (17%)	6 (27%)	1,61 (0,59-4,44)
Infarto + cirugía + fallecimiento	29 (48%)	18 (82%) <sup>b</sup>	2,16 (1,20-3,90)

<sup>a</sup>p = 0,002; <sup>b</sup>p = 0,006; <sup>c</sup>el riesgo relativo (RR) y su intervalo de confianza del 95% han sido calculados mediante la regresión de Cox.

fue más elevada en los pacientes con angina (86 frente a 58%; p = 0,01). Cuando se consideraron aisladamente estas complicaciones, la incidencia de infarto (23 frente a 16%) y de fallecimiento (14 frente a 8%) fueron superiores en el grupo de pacientes con angina, pero únicamente en la cirugía de revascularización se observaron diferencias estadísticamente significativas (50 frente a 17%; p = 0,002).

Ni la incidencia de angina III-IV ni la práctica de angioplastia aisladamente fueron significativamente superiores en el grupo de enfermos con angina. Las curvas de supervivencia (fig. 1) corroboraron que no existían diferencias significativas en la incidencia de infarto de miocardio ni del fallecimiento de origen cardíaco y sí en la de cirugía y en la incidencia de cirugía, infarto y fallecimiento consideradas conjuntamente.

## DISCUSIÓN

### Angina y extensión de la isquemia miocárdica

De acuerdo con estudios previos<sup>5,6,9,10</sup>, los pacientes con angina presentaron una menor duración de la prueba de esfuerzo y un menor consumo máximo de oxígeno. Asimismo, estos pacientes presentaron una menor reserva coronaria expresada por una mayor incidencia de depresión del segmento ST y un mayor descenso de dicho segmento durante la prueba que los pacientes sin angina. A diferencia de trabajos precedentes, sin embargo, en nuestro estudio sólo se incluyeron pacientes sin infarto previo. Su enfermedad coronaria fue confirmada mediante coronariografía y la presencia de defectos de perfusión en el estudio tomogammagráfico. Ello permitió analizar una población con características más homogéneas que las estudiadas en publicaciones previas<sup>4-9</sup>.

A pesar de ello, la tomogammagrafía de esfuerzo no demostró diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a severidad de los defectos de per-

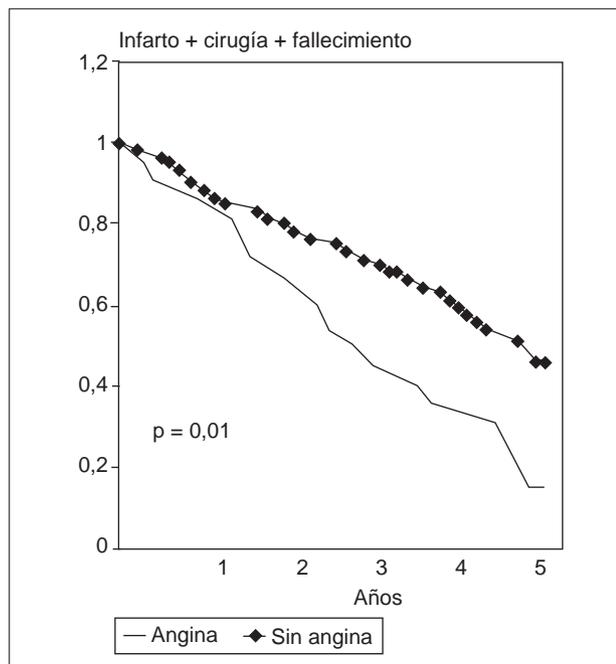


Fig. 1. Curvas de supervivencia libre de infarto, de cirugía de revascularización, de fallecimientos y de la asociación de estas tres complicaciones.

fusión o a la puntuación gammagráfica. La sensibilidad de la tomogammagrafía está en función de los parámetros ergométricos alcanzados (consumo máximo de oxígeno y consumo miocárdico de oxígeno)<sup>13</sup> por lo que cabe pensar que los pacientes con angina tienden a detener la prueba más precozmente, con la posible disminución de los criterios de severidad en la tomogammagrafía. Estos resultados gammagráficos son similares a los de Gasperetti et al<sup>4</sup> y a los de Mahmarian et al<sup>14</sup>, en los que se comparó la extensión de los defectos de perfusión mediante <sup>201</sup>Tl SPECT.

Sin embargo, algunos autores<sup>9,10,15</sup> han encontrado mayores defectos de perfusión en los pacientes con angina. De hecho, nuestros pacientes con angina presentaron una mayor severidad en los cambios electrocardiográficos a un menor consumo de oxígeno que los pacientes sin angina, a pesar de que una mayor proporción de aquéllos recibía tratamiento antianginoso triple. Por consiguiente, estos hallazgos podrían sugerir que en pacientes con enfermedad coronaria bien documentada y prueba de esfuerzo positiva, la presencia de angina se asocia a una mayor severidad de isquemia miocárdica que resulta difícilmente identificable por la cuantificación del defecto gammagráfico. Ello concordaría con la constatación de que, en general, la isquemia miocárdica sintomática es más severa que la isquemia silente a juzgar por la mayor severidad de las alteraciones electrocardiográficas y hemodinámicas inducidas por la misma<sup>16,17</sup>.

## Estudio pronóstico

En el seguimiento de los pacientes se ha observado una mayor incidencia de fallecimientos (14 frente a 8%) y de infarto de miocardio (23 frente a 16%) en los pacientes con angina con respecto a los enfermos con isquemia silente, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas. Es posible que si el tamaño de la muestra hubiera sido mayor las diferencias hubieran alcanzado significación estadística pero para recoger un mayor número de pacientes habría que haber sido menos rigurosos en la selección de los pacientes. Los estudios multicéntricos con mayor número de enfermos incluyen, por ejemplo, pacientes con infarto previo<sup>10</sup>.

Sin embargo, sí fue significativo el mayor número de revascularizaciones quirúrgicas realizadas en estos pacientes durante el seguimiento. Resultados similares han sido referidos por Heller et al<sup>5</sup> quienes, con un seguimiento medio de 5,2 años de 234 pacientes, 129 con angina y 156 con isquemia silente en una gammagrafía de esfuerzo planar con <sup>201</sup>Tl, tampoco hallaron diferencias significativas en cuanto a mortalidad e infarto pero sí en la necesidad de revascularización quirúrgica de los pacientes con angina. Asimismo, Travin et al<sup>7</sup>, estudiando a 134 pacientes con <sup>201</sup>Tl de esfuerzo encontraron una incidencia similar de complicaciones en los dos grupos (21 frente a 29%) pero una mayor incidencia de revascularización en los pacientes con angina (29 frente a 12%;  $p = 0,005$ ). Narins et al<sup>10</sup> también encontraron una menor proporción de complicaciones en los pacientes con isquemia silente (18 frente a 28,8%;  $p = 0,004$ ) con un seguimiento medio de 23 meses.

Si se tiene en cuenta que la persistencia de angina rebelde al tratamiento médico es una de las principales indicaciones de la cirugía de revascularización, estos resultados no deben causar extrañeza. Es lógico, pues, que independientemente de la severidad de los defectos de perfusión y de las estenosis coronarias, los pacientes más sintomáticos sean los que con mayor frecuencia son revascularizados. La tendencia a presentar una mayor mortalidad e incidencia de infarto en el seguimiento observada en nuestro estudio refuerza, adicionalmente, la indicación de revascularización en estos pacientes.

## CONCLUSIONES

La presencia de angina durante la práctica de una gammagrafía de esfuerzo implica un mayor riesgo de complicaciones a medio-largo plazo, principalmente debido a la necesidad de revascularización quirúrgica. Esta relación puede atribuirse, probablemente, a la menor reserva coronaria de estos pacientes en comparación a la de aquellos que, a igual severidad gammagráfica de isquemia, no presentan angina durante la prueba.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise: correlation with coronary events. *Am J Cardiol* 1978; 41: 227-232.
2. Bonow RO, Bacharach SL, Green MW, LaFreniere RL, Epstein SE. Prognostic implications of symptomatic versus asymptomatic (silent) myocardial ischemia induced by exercise in mildly symptomatic and asymptomatic patients with angiographically documented coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987; 60: 778-783.
3. Marwick TH. Is silent ischemia painless because it is mild? *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.513-1.515.
4. Gasperetti CM, Burwell LR, Beller GA. Prevalence of variables associated with silent myocardial ischemia on exercise thallium-201 stress testing. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 115-123.
5. Heller LI, Tresgallo M, Sciacca RR, Blood DK, Seldin DW, Johnson LL. Prognostic significance of silent myocardial ischemia on a thallium stress test. *Am J Cardiol* 1990; 65: 718-721.
6. Nihoyannopoulos P, Marsonis A, Joshi J, Athanassopoulos G, Oakley CM. Magnitude of myocardial dysfunction is greater in painful than in painless myocardial ischemia: an exercise echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1.507-1.512.
7. Travin MI, Flores AR, Boucher CA, Newell JB, LaRaia PJ. Silent versus symptomatic ischemia during a thallium-201 exercise test. *Am J Cardiol* 1991; 68: 1.600-1.608.
8. Falcone C, Servi S, Poma E, Campana C, Scire A, Montemartini C et al. Clinical significance of exercise induced silent myocardial ischemia in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 295-299.
9. Klein J, Chao SY, Berman DS, Rozanski A. Is silent myocardial ischemia really as severe as symptomatic ischemia? The analytical effect of patient selection biases. *Circulation* 1994; 89: 1.958-1.966.
10. Narins CR, Zareba W, Moss AJ, Goldstein RE, Hall WJ. Clinical implications of silent versus symptomatic exercise-induced myocardial ischemia in patients with stable coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 756-763.
11. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Han RJ et al. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. A report of the American Heart Association/American College of Cardiology Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures, Committee on Radionuclide imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology. *Circulation* 1995; 91: 1.278-1.303.
12. Candell J, Santana C, Castell J, Aguadé S, Olona M, Domingo E et al. Culprit lesion and jeopardized myocardium: correlation between coronary angiography and single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1997; 20: 345-350.
13. Santana Boado C, Candell Riera J, Castell Conesa J, Olona M, Palet Balart J, Aguadé Bruix S et al. Importancia de los parámetros ergométricos en los resultados de la tomogammagrafía de perfusión miocárdica. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 406-409.
14. Mahmarian JJ, Pratt CM, Cocanougher MK, Verani MS. Altered myocardial perfusion in patients with angina pectoris or silent ischemia during exercise as assessed by quantitative thallium-201 single-photon emission tomography. *Circulation* 1990; 82: 1.305-1.315.
15. Marcassa C, Galli M, Baroffio C, Campini R, Giannuzzi P. Ischemic burden in silent and painful myocardial ischemia: a quantitative exercise sestamibi tomographic study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 948-954.
16. Figueras J, Singh BN, Ganz W, Charuzi Y, Swan HJC. Mechanisms of rest and nocturnal angina: observations during continuous hemodynamic and electrocardiographic monitoring. *Circulation* 1979; 59: 955-968.
17. Chierchia S, Brunelli C, Simmonetti I, Lazzari M, Maseri D. Sequence of events in angina at rest: primary reduction in coronary flow. *Circulation* 1980; 61: 759-768.