

Valor clínico de los estudios de perfusión miocárdica en la enfermedad coronaria*

DR. GEORGE A. BELLER¹

INTRODUCCIÓN

En los últimos 25 años, el campo de la cardiología nuclear ha crecido sustancialmente tanto en sus aplicaciones como en su valor clínico para la toma de decisiones frente al paciente con enfermedad coronaria (EC) sospechada o conocida. La tabla 1 resume las áreas clínicas en las cuales los estudios de perfusión miocárdica (EPM) mediante tomografía computarizada de fotón único (SPECT, *Single Photon Emission Computed Tomography*), proporcionan información valiosa para el manejo de estos pacientes. Estas incluyen: detección de EC en individuos con dolor torácico no diagnosticado, valoración pronóstica y estratificación de riesgo, investigación del significado fisiológico de una estenosis coronaria moderada hallada en el cateterismo, evaluación de la perfusión miocárdica después de una angioplastia transluminal coronaria (ATC) o revascularización quirúrgica (*by-pass*), determinación de miocardio viable en pacientes con EC y disfunción ventricular izquierda severa, y monitorización del tratamiento y de la prevención secundaria en pacientes con EC con o sin infarto de miocardio (IM) previo⁽¹⁾.

La exactitud diagnóstica de los EPM se ha incrementado a lo largo de los años por el progreso tecnológico, el desarrollo de agentes marcados con Tecnecio-99 metaestable (^{99m}Tc), el

análisis cuantitativo del estudio, el SPECT gatillado (adquisición dinámica sincronizada con el electrocardiograma) que permite la valoración del engrosamiento y motilidad parietal, la medida de la función global y los volúmenes ventriculares, y los métodos para corregir la atenuación de las imágenes de perfusión. Estos avances no solamente han mejorado la sensibilidad y la especificidad de los estudios radioisotópicos para la detección de EC, sino que también han aportado variables funcionales para la estratificación de riesgo que previamente eran exclusivas de otros métodos no invasivos como la ecocardiografía, o de procedimientos invasivos como el cateterismo.

DIAGNÓSTICO DE ENFERMEDAD CORONARIA

La sensibilidad para el diagnóstico de enfermedad coronaria (estenosis 50%) promedia 87% en 33 estudios recolectados de la literatura⁽²⁾. La especificidad derivada de pacientes enviados a coronariografía con estudios que muestran coronarias normales es de 73% en promedio. La tasa de normalidad, una variable que reduce el sesgo inherente al cálculo de la especificidad basada en pacientes que han tenido angiografías normales, fue de 91% en este análisis. La tasa de normalidad es definida como el porcentaje de pacientes con EPM normales que tienen una probabilidad pretest menor a 5% de padecer EC. La sensibilidad y especificidad de los EPM bajo estímulo con pruebas farmacológicas son comparables a las realizadas con esfuerzo ergométrico⁽³⁾.

Siempre que sea posible realizarla, la ergometría constituye la prueba de estrés de elección ya que proporciona

TABLA 1
APLICACIONES CLÍNICAS DE LOS EPM

Detección de EC
Pronóstico y estratificación de riesgo
Significación hemodinámica de lesiones moderadas postcateterismo
Valoración postATC o <i>by-pass</i> o ambos
Investigación de viabilidad miocárdica
Monitorización del tratamiento médico

1. Cardiovascular Division, Department of Medicine, University of Virginia Health System, Charlottesville, VA.

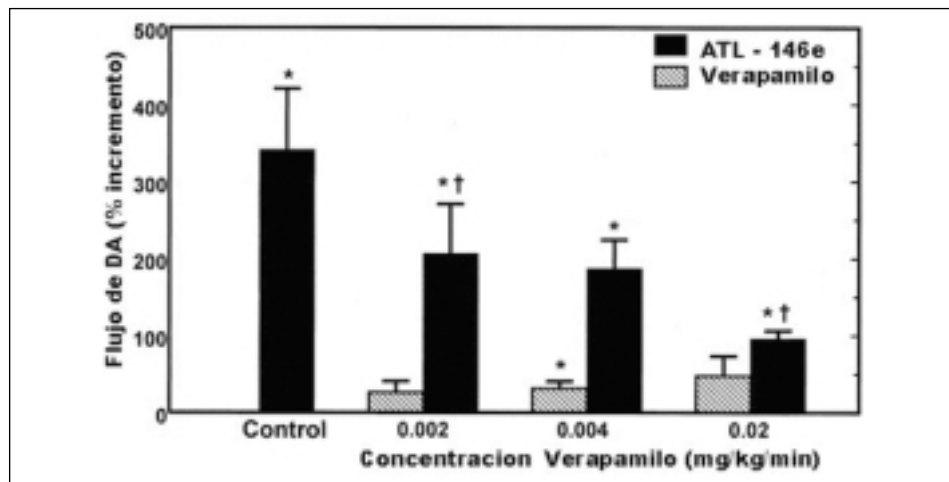
Traducción: Dres. Mario Beretta y Fernando Mut

* Se recomienda leer la carta del Dr. Fernando Mut en la sección Cartas al Editor.

FIGURA 1

Efecto del incremento en la concentración sérica de verapamilo sobre la vasodilatación inducida por ATL 146e en el territorio de la DA. Nótese que las dosis progresivas de verapamilo provocan atenuación del incremento de flujo. El verapamilo por sí mismo causa solamente un leve incremento de flujo en la DA. La misma inhibición del incremento de flujo se ha visto con la infusión de adenosina luego del pretratamiento con verapamilo.

* $p < 0,05$ versus basal. † $p < 0,05$ versus vasodilatación control. (Modificado de Rion LM et al. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1687-94).



información pronóstica adicional acerca de la tolerancia al ejercicio, la presencia de isquemia manifestada por descenso del segmento ST y la respuesta hemodinámica al esfuerzo físico progresivo. El dipiridamol y la adenosina son utilizados en pacientes incapaces de realizar ejercicio o en portadores de bloqueo de rama izquierda en reposo. Si no existe contraindicación, el estímulo farmacológico con vasodilatadores puede complementarse con bajos niveles de ejercicio, lo cual mejora la calidad de las imágenes de perfusión ya que incrementa la relación de captación entre el corazón y los órganos abdominales (hígado e intestino), además de minimizar la aparición de efectos colaterales (4). Una infusión corta de adenosina (3-4 minutos) puede disminuir la frecuencia y duración de las reacciones adversas y presentar mejor relación costo-efectividad comparada con la infusión clásica de seis minutos, con similares tasas de detección de EC (5,6). El descenso isquémico del segmento ST en las pruebas de estrés con vasodilatadores identifica a un grupo de pacientes de alto riesgo y peor pronóstico que aquellos que no presentan descenso del ST durante la infusión de dipiridamol o adenosina. El hallazgo de cambios isquémicos en el electrocardiograma (ECG) durante las pruebas farmacológicas con vasodilatadores e imágenes de SPECT normales es infrecuente, pero está asociado a un riesgo de muerte cardíaca o infarto no fatal algo mayor que en aquellos con

EPM normales sin alteraciones del segmento ST (7).

Los EPM sensibilizados con dobutamina constituyen una alternativa a la ergometría y al estímulo con vasodilatadores, estando indicados principalmente en pacientes con broncoespasmo (8). Si con la dobutamina no se alcanza el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) para la edad del paciente, puede administrarse atropina. La sensibilidad, especificidad y exactitud de los EPM sensibilizados con dobutamina para la identificación de EC en 1.028 pacientes de 13 estudios recolectados de la literatura fue de 85%, 72% y 83%, respectivamente (8). Como puede verse, la sensibilidad diagnóstica es casi tan alta como la observada con el esfuerzo ergométrico y con los fármacos vasodilatadores.

Se han desarrollado nuevos agonistas de los receptores A_{2A} de la adenosina que se encuentran en fase de investigación clínica. Estos compuestos inducen una vasodilatación coronaria mediada por los receptores A_{2A} sin estimular los receptores A₁, A_{2B} y A₃ de adenosina, con lo cual se evitarían varios de los efectos colaterales, entre ellos el dolor torácico inespecífico observado en muchos pacientes que reciben adenosina o dipiridamol y que presentan coronarias normales. Además, se ha comprobado que estos nuevos agentes producen una significativa vasodilatación coronaria a dosis pequeñas, con escaso o nulo efecto sobre la presión arterial.

Se debe tener precaución al interpretar las imágenes de perfusión si el paciente estudiado está recibiendo medicación cardiovascular. Desde hace años se sabe que los defectos de perfusión pueden ser menos evidentes cuando el paciente está bajo el efecto de nitratos u otra medicación antianginosa en el momento de realizar el estudio con ergometría. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que el verapamilo puede bloquear significativamente la respuesta vasodilatadora de la adenosina o de los agonistas de los receptores A_{2A} . En un estudio de Riou y colaboradores ⁽⁹⁾, el incremento de las concentraciones de verapamilo en animales de experimentación atenuó drásticamente la respuesta vasodilatadora al ATL-146e, un potente y selectivo agonista A_{2A} (figura 1). La misma inhibición de la vasodilatación en presencia de verapamilo fue observada con adenosina.

VALORACIÓN PRONÓSTICA

El principal objetivo de la estratificación de riesgo por medios no invasivos en pacientes con dolor torácico o en portadores de EC conocida, es la identificación de subgrupos de alto riesgo de muerte o infarto de miocardio (IM), lo que permite una rápida derivación hacia el cateterismo cardíaco y la instalación de estrategias de revascularización. Por el contrario, pueden evitarse cateterismos innecesarios en los pacientes catalogados como de bajo riesgo para eventos cardíacos futuros.

Las variables centellográficas que indican EC funcionalmente importante y están asociadas a alto riesgo son: 1) varios defectos de perfusión en más de un territorio coronario reflejando enfermedad de múltiples vasos, 2) una extensa área de hipoperfusión en el estudio de estrés aunque esté confinada a un solo territorio vascular (por ejemplo un patrón que sugiera lesión proximal de la arteria descendente anterior), 3) extensos defectos reversibles que representen un gran componente isquémico, 4) dilatación transitoria del ventrículo izquierdo (VI) en el estudio de estrés, 5)

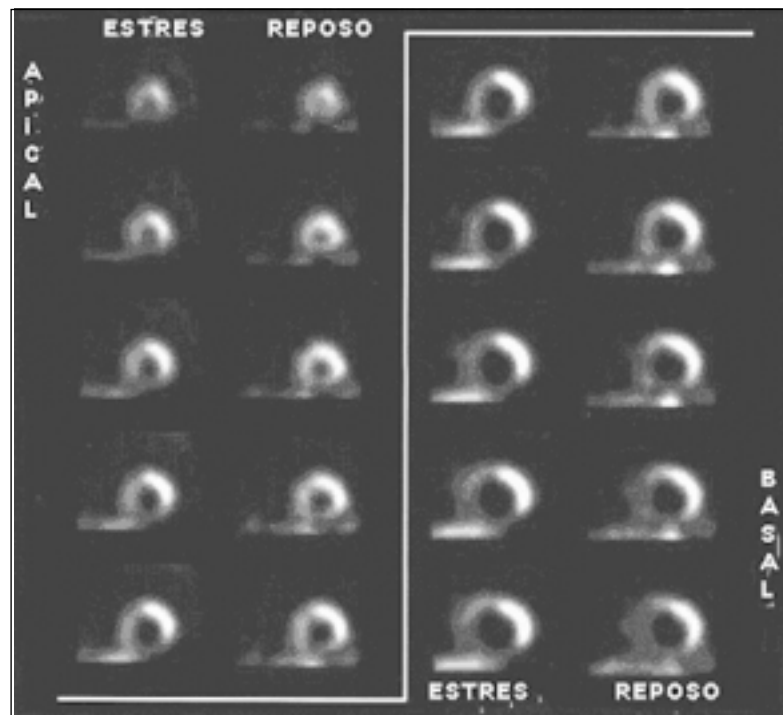


FIGURA 2

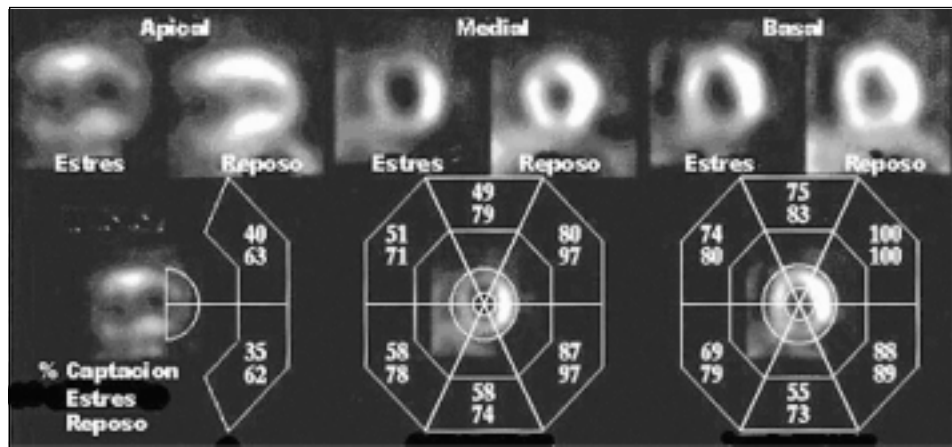
Imágenes de eje menor en estrés y reposo de un paciente con un extenso defecto anteroseptal e inferior. Se observa cierto grado de reversibilidad en reposo. El caso representa un ejemplo de un estudio de perfusión miocárdica de alto riesgo con ^{99m}Tc -MIBI.

una fracción de eyección del VI menor de 40% medida por SPECT gatillado, 6) aumento de los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole también en el SPECT gatillado y 7) aumento de la captación pulmonar de Talio-201, cuando es usado este agente en el estudio de estrés.

Quizás la característica más valiosa de los EPM sea su excelente valor predictivo negativo ya que los estudios normales se asocian a una muy baja tasa de eventos cardíacos mayores (muerte o IM no fatal). En un análisis de 20.963 pacientes recopilados de 16 estudios publicados en la literatura, con un seguimiento promedio de 28,3 meses, la tasa de muerte o IM no fatal en estos pacientes fue de 0,7% por año. El valor pronóstico de los EPM con ^{99m}Tc -MIBI SPECT es comparable a los reportados con Talio-201. Iskander e Iskandrian ⁽¹⁰⁾ analizaron 14 estudios de pronóstico que comprendían aproximadamente 12.000 pacientes, encontrando que la tasa anual combinada de muerte e IM no fatal fue de 0,6% en los sujetos con estudios normales, contra 7,4% en los pacientes con estudios positivos. Una separación similar entre pacientes de alto o bajo riesgo basada en la extensión de los defectos de perfu-

FIGURA 3

Imágenes de perfusión en estrés y reposo con análisis cuantitativo de la captación de ^{99m}Tc -MIBI en los diferentes segmentos del miocardio. Las imágenes de estrés muestran dilatación isquémica transitoria de la cavidad ventricular cuyo volumen es mayor que en las imágenes de reposo. Existe además un extenso defecto que involucra el ápex, la región anteroseptal y la pared inferior, con reversibilidad casi completa en el estudio de reposo. Los números en el diagrama representan el porcentaje de captación del radiotrazador en los estudios de estrés y reposo.



sión ha sido reportada con ^{99m}Tc -Tetrofosmina.^(11,12) La figura 2 muestra un estudio de estrés/reposo realizado con ^{99m}Tc -MIBI en un paciente con un extenso defecto de perfusión reversible.

Probablemente, uno de los más potentes predictores de alto riesgo de EC en los EPM sea la dilatación transitoria de la cavidad ventricular izquierda (DTVI)⁽¹³⁾. Se cree que esta dilatación reversible del VI es el resultado de una hipoperfusión subendocárdica difusa que provoca un aparente aumento del tamaño de la cavidad en las imágenes de estrés comparadas con las de reposo, en las cuales no está presente la isquemia. La DTVI puede verse en ambos tipos de estrés tanto físico como farmacológico y está asociada a una alta incidencia de enfermedad de múltiples vasos, así como a un peor pronóstico comparado con los pacientes en que este hallazgo no se verifica. La figura 3 muestra un buen ejemplo de un paciente con DTVI portador de EC multivaso severa.

Numerosos estudios han demostrado el valor pronóstico adicional de las variables aportadas por los EPM sobre la clínica y el ECG de esfuerzo^(10,11,14-25). En casi todos estos estudios, los pacientes con EPM normal presentan una baja tasa de eventos cardíacos (< 1% por año) y ésta se incrementa significativamente cuando se la relaciona con la extensión de los defectos reversibles, los puntajes de severidad y el número de segmentos anormales. La figura 4 muestra la tasa de muerte e IM en relación al resultado del EPM

⁽²¹⁾. En 2.946 pacientes con estudios normales se registró una tasa anual de muerte e IM de 0,3% y 0,5%, respectivamente. Un total de 884 pacientes con un estudio levemente anormal tuvo una tasa anual de muerte de 0,8% comparado con 2,9% en los 898 pacientes que presentaron un resultado severamente anormal.

El grupo del Hospital Cedars-Sinai correlacionó la tasa de eventos cardíacos con las anomalías en el EPM, clasificando los pacientes como de riesgo bajo, intermedio y alto, basados en el puntaje de Duke⁽¹⁸⁾. Independientemente de la clasificación de Duke, el EPM permitió una mejor estratificación de riesgo teniendo en cuenta la extensión de los segmentos hipoperfundidos mediante aplicación de puntajes de severidad. En esta población, el mayor beneficio aportado por el EPM fue en aquellos pacientes con puntaje de Duke intermedio, y particularmente en sujetos con ECG de reposo normal⁽²⁶⁾.

Las variables ergométricas proporcionan importante información pronóstica cuando se combinan con el EPM. Lauer y colaboradores⁽²⁷⁾ demostraron que la sobrevida libre de eventos cardíacos estaba relacionada tanto con la presencia de isquemia detectada en el EPM como con la capacidad de alcanzar al menos el 85% de la FCMT. La tasa de sobrevida libre de eventos fue significativamente menor en pacientes incapaces de alcanzar dicho nivel de frecuencia cardíaca, comparada con aquellos que tuvieron isquemia inducible pero con buena tole-

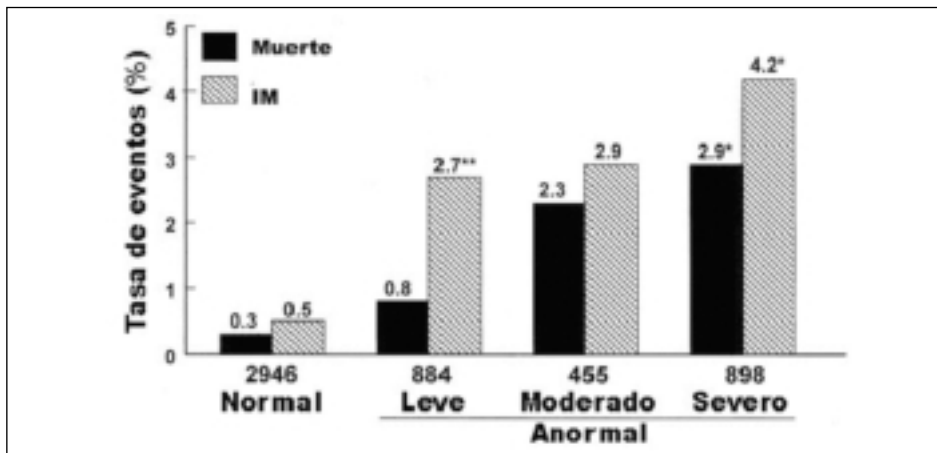


FIGURA 4

Tasa de eventos mayores en relación al resultado del estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI. Los pacientes con estudio normal presentan muy baja tasa anual de muerte o infarto de miocardio. La tasa de eventos aumenta con el grado de anormalidad del estudio.

* Estadísticamente significativo en función del resultado del estudio.

** Estadísticamente significativo entre muerte e infarto de miocardio dentro de la misma categoría de resultado del estudio. (Modificado de Hachamovitch R et al. *Circulation* 1998; 97: 535-43).

rancia al ejercicio. La mejor tasa de supervivencia en un período de cuatro años de seguimiento fue para el subgrupo de pacientes que logró alcanzar el 85% de la FCMT y no presentó isquemia.

Las imágenes de estrés farmacológico proporcionan información comparable a las del ejercicio, aunque la tasa de eventos cardíacos en pacientes con estudios normales es más alta que en aquellos que tienen un EPM normal sensibilizado con ergometría⁽²⁸⁾. Esto es debido a que esta población es de mayor riesgo, dado que la indicación de prueba farmacológica implica una intolerancia al esfuerzo físico o la presencia de enfermedad pulmonar obstructiva con broncoespasmo. Además, muchos pacientes incapaces de realizar ejercicio sufren de enfermedad vascular periférica, la cual es un marcador de alta probabilidad de EC. Por ejemplo, en un estudio que investigó el valor pronóstico de los EPM sensibilizados con adenosina en 1.159 individuos, la tasa de muerte o IM en pacientes con resultado normal fue de 1,6% por año (contra <1% en estudios con ergometría). Sin embargo, la tasa de eventos mayores en pacientes con estudios severamente anormales fue de 10,6% por año, la cual es tan alta como en los estudios anormales realizados con ergometría⁽²⁹⁾.

En pacientes con probabilidad pretest baja o intermedia de EC que tienen un centellograma sólo de estrés normal, procesado o no con algoritmos de corrección de atenuación, la tasa de eventos cardíacos es muy baja. Gibson

y colaboradores⁽²³⁾ reportaron una tasa de eventos cardíacos de 0,6% en 652 pacientes que tenían como único estudio el SPECT de perfusión miocárdica de estrés y una probabilidad pretest baja o intermedia de EC.

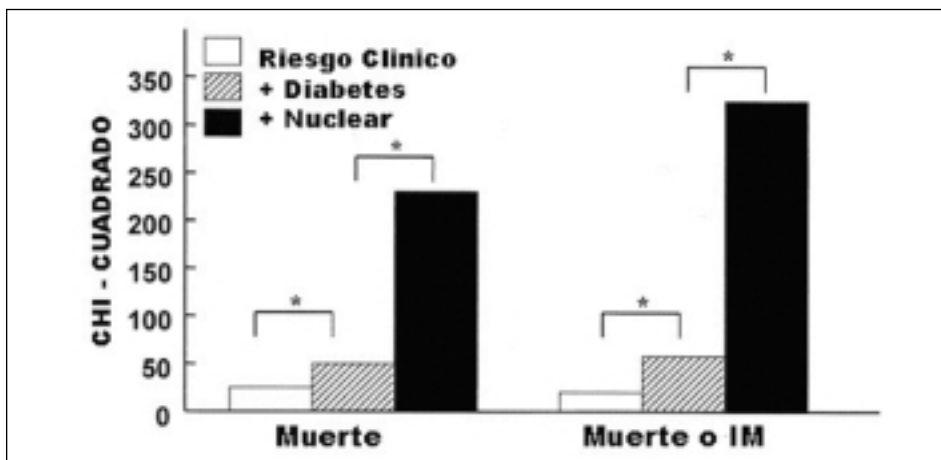
Se ha demostrado que la tasa de eventos cardíacos mayores (muerte/IM), es más alta en pacientes con EPM normales y EC previamente diagnosticada, comparada con pacientes con estudios normales sin diagnóstico de enfermedad coronaria⁽²⁴⁾. En este estudio, el modelo de riesgo proporcional de Cox identifica otras variables tales como el estrés farmacológico, la diabetes mellitus, el sexo masculino y la edad avanzada como asociadas a una alta tasa de eventos por año aun en presencia de estudios normales. Las mujeres con diabetes y EPM normal presentan una tasa de eventos mayores a 1,8% al año, comparada con 0,3% en hombres no diabéticos.

POBLACIONES ESPECIALES

Aproximadamente 16 millones de estadounidenses padecen diabetes, y en muchos de ellos no diagnosticada. Dos terceras partes de los diabéticos fallecen de enfermedad cardíaca o vascular, y los pacientes diabéticos con EC tienen peor pronóstico que sus pares no diabéticos. La diabetes se asocia con una alta tasa de morbi-mortalidad después de un infarto de miocardio, peor pronóstico en la angina inestable y escaso éxito en la angioplastia coronaria. El EPM presenta considerable

FIGURA 5

Valor pronóstico adicional del estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI. Nótese el marcado aumento de información pronóstica aportada por el estudio nuclear, en comparación a la presencia de diabetes mellitus y a otras variables de riesgo clínico. *p= 0.0001. (Modificado de Giri S et al. Circulation 2002; 105: 32-40).

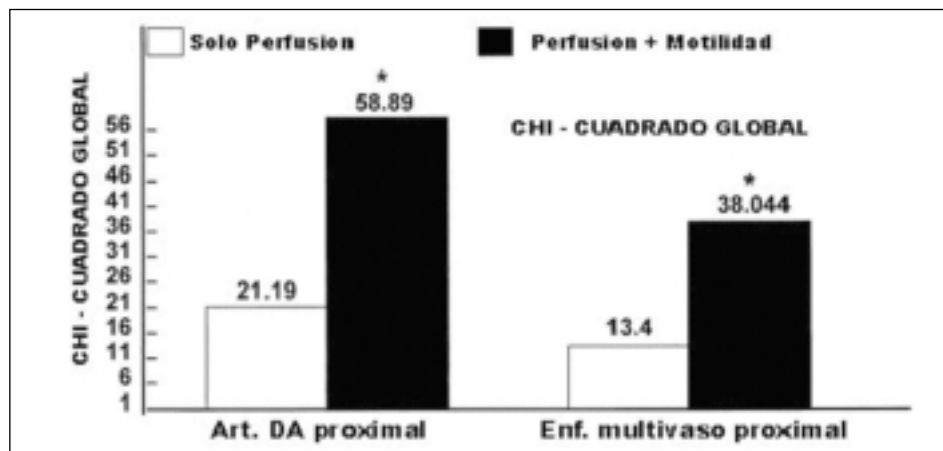


valor clínico en la evaluación del paciente diabético con EC sospechada o conocida. Kang y colaboradores ⁽³⁰⁾ compararon la tasa de eventos en pacientes diabéticos con no diabéticos en función del puntaje de severidad de la isquemia en los EPM con ^{99m}Tc-MIBI. Estos autores demostraron que los pacientes diabéticos tanto con EPM normales como anormales, ya sea en forma leve, moderada o severa, tuvieron una tasa de eventos más alta que los pacientes no diabéticos con similar resultado de perfusión. En un estudio multicéntrico posterior ⁽³¹⁾, los pacientes diabéticos con defectos isquémicos tuvieron mayor tasa de eventos cardíacos comparado con los no diabéticos, aunque un EPM anormal fue un predictor independiente de muerte o IM no fatal en ambas poblaciones. Un defecto fijo de múltiples territorios (múltiples vasos), estuvo asociado a una alta tasa de eventos (13,6%) en los pacientes diabéticos. La figura 5 muestra el valor adicional de las variables clínicas y nucleares para la predicción de muerte cardíaca o la combinación muerte/IM en pacientes diabéticos ⁽³¹⁾. El peor pronóstico fue encontrado en mujeres diabéticas con evidencia de isquemia en dos o más territorios coronarios. Este subgrupo tuvo una sobrevida libre de eventos de 60% a los tres años, comparada con el 79% de hombres diabéticos con el mismo grado de isquemia. En cambio, las mujeres diabéticas con isquemia confinada a un solo territorio tuvieron una tasa de sobrevida libre de eventos

de 72% a los tres años comparada con el 77% en los hombres.

Los EPM sensibilizados con adenosina también tienen valor pronóstico agregado sobre los datos pretest para la predicción de eventos cardíacos en diabéticos. Confirmando las observaciones de Giri y colaboradores ⁽³¹⁾, usando adenosina como agente de estrés en el EPM, Berman y colaboradores ⁽³²⁾ demostraron que las mujeres diabéticas tienen un riesgo mayor de muerte cardíaca comparado con los pacientes no diabéticos. Además, las mujeres diabéticas duplican la tasa de mortalidad (3,3%) de los hombres diabéticos (1,6%) en estudios catalogados como discretamente anormales.

Existe gran interés en determinar si los diabéticos tipo II asintomáticos podrían beneficiarse de los EPM, ya que estos pacientes tienen un alto riesgo de desarrollar EC y presentan además riesgo aumentado de sufrir un IM o angina inestable. Por lo tanto, se ha propuesto que el tamizaje en los pacientes diabéticos de alto riesgo podría identificar a un subgrupo de isquemia silente que podría beneficiarse de una terapia médica más agresiva o de un procedimiento de revascularización. De Lorenzo y colaboradores ⁽³³⁾ mostraron que los pacientes diabéticos asintomáticos presentaban un incremento significativo en la tasa de eventos cuando tenían defectos de perfusión en uno o más territorios coronarios, en comparación con pacientes diabéticos asintomáticos con EPM normal. Un estudio multi-

**FIGURA 6**

Existe mayor capacidad para detectar enfermedad coronaria proximal de la DA o multivaso cuando a las variables de perfusión se agrega la evaluación de la motilidad parietal mediante SPECT gatillado con ^{99m}Tc -MIBI. * $p < 0.0001$. (Modificado de Sharir T et al. Am J Cardiol 2000; 86: 1171-5).

céntrico (DIAD Trial, Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics) fue diseñado para determinar la prevalencia de EPM anormal en pacientes asintomáticos con diabetes tipo II. Un análisis preliminar de los primeros 357 pacientes enrolados indica que 22% tuvieron un estudio anormal, 19% con demostración de isquemia inducible⁽³⁴⁾.

EVALUACIÓN DE LA FUNCIÓN VENTRICULAR GLOBAL Y REGIONAL CON SPECT GATILLADO (GSPECT)

El GSPECT adiciona valor pronóstico y diagnóstico significativo a la evaluación aislada de la perfusión miocárdica. Esta técnica aumenta la capacidad de detección de enfermedad multivaso y puede identificar atontamiento postisquémico en las imágenes tomadas luego de la prueba de estrés, lo cual es predictivo de un mayor riesgo en la evolución. La medida de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) mediante GSPECT aporta poderosa información pronóstica^(35,36). Sharir y colaboradores⁽³⁵⁾ reportan que la detección de anomalías en la motilidad parietal en el estudio postestrés incrementó la identificación de estenosis proximal de la arteria descendente anterior y de enfermedad multivaso comparado con la evaluación aislada de las variables de perfusión (figura 6). Estas observaciones fueron confirmadas por Lima y colaboradores⁽³⁷⁾, quienes demostraron que la evaluación funcional por GSPECT mejoró la identificación de enfermedad de tres vasos

comparada con la evaluación aislada de la extensión de los defectos de perfusión. En dicho estudio, 25% de los pacientes con enfermedad de tres vasos tuvieron anomalías en la perfusión o en la función ventricular, o ambas, en tres territorios vasculares coronarios comparado con 9,8% que presentaron solamente defectos de perfusión en tres territorios. La figura 7A muestra imágenes de SPECT de estrés y reposo correspondientes a un paciente de este estudio. No existe evidencia de isquemia inducible ni dilatación ventricular transitoria, aunque pueden observarse algunos defectos no reversibles en las regiones apical, anterior y septal. Las imágenes gatilladas que aparecen en la figura 7B presentan marcadas anomalías del engrosamiento regional prácticamente en todos los segmentos con una FEVI de 22%. Luego de la cirugía de revascularización coronaria mejora significativamente la perfusión en las regiones que presentaban defectos (figura 7C comparada con 7A) y el valor de la FEVI se duplica a 45% con significativa mejoría del engrosamiento sistólico regional (figura 7D). Este ejemplo clínico ilustra el valor del GSPECT para aumentar la detectabilidad de EC de alto riesgo comparado con la evaluación de la perfusión miocárdica aislada.

La evaluación de la FEVI en conjunto con la presencia de isquemia inducible aumenta el potencial de la estratificación de riesgo. Sharir y colaboradores⁽³⁸⁾ compararon la tasa de muerte cardíaca en grupos de pacientes con FEVI >50% y FEVI entre 30% y 50%. Los pa-

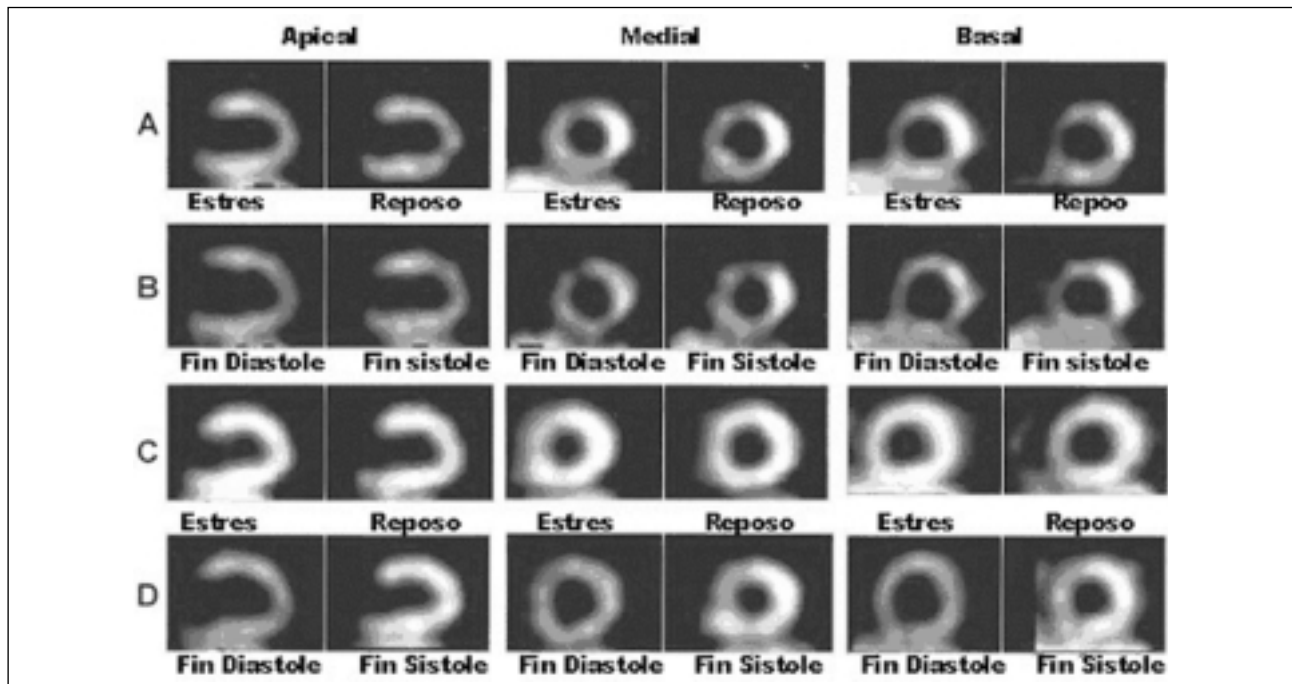


FIGURA 7
 Cortes tomográficos de eje mayor vertical y de eje menor medial y basal en un estudio de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-MIBI y dipiridamol correspondiente a un paciente con enfermedad multivaso. **A)** Imágenes de estrés y reposo que muestran leve hipoperfusión en regiones anterior, anteroseptal y apical sin reversibilidad significativa. **B)** Imágenes de fin de diástole y fin de sístole del mismo paciente mostrando marcada reducción del engrosamiento parietal y de la función ventricular global. La FEVI calculada fue de 22%. **C)** Estudio posvascularización mostrando mejoría significativa de la perfusión miocárdica comparada con las imágenes basales. **D)** El SPECT gatillado posoperatorio demuestra incremento en la función sistólica regional y global comparado con **B**. La fracción de eyección aumenta a 45% y existe reducción del volumen de fin de sístole en relación al estudio prevascularización.

cientes con FEVI normal e isquemia inducible de grado leve a moderado presentaron una tasa anual de muerte cardíaca de 0,7%. Aquellos con isquemia leve o moderada y una FEVI de 30% a 50% tuvieron una tasa de muerte cardíaca de 2,2%³⁸. En pacientes con isquemia extensa, la tasa fue de 1,3% y 2,5% respectivamente.

Los volúmenes de fin de diástole y fin de sístole medidos por GSPECT se correlacionan bien con los volúmenes calculados mediante resonancia magnética cardíaca⁽³⁹⁾. Los pacientes con un volumen de fin de sístole mayor a 70 mL presentan una tasa de muerte cardíaca anual marcadamente superior a aquellos con volumen menor de 70 mL, ya sea que las anomalías de perfusión sean leves o severas⁽⁴⁰⁾.

ALGORITMO DE TOMA DE DECISIONES EN PACIENTES ESTABLES, EN PACIENTES CON ENFERMEDAD CORONARIA SOSPECHADA O CONOCIDA

Claramente, los estudios de perfusión miocárdica proporcionan valor diagnóstico y pronóstico adicional en pacientes con probabilidad pretest intermedia o alta de EC o en pacientes con EC conocida y sintomatología leve. Los pacientes que exhiben perfusión mio-

cárdica y función ventricular normales o presentan un pequeño defecto no reversible como probable artefacto de atenuación tienen excelente pronóstico y requieren una evaluación no cardiológica para determinar la etiología de sus síntomas. Si se identifican factores de riesgo, deben ser aconsejados en cuanto a medidas preventivas de EC. En el otro extremo del espectro se encuentran los pacientes con estudio de perfusión de alto riesgo que aparentemente se beneficiarían de una estrategia invasiva, considerándose una revascularización según los hallazgos anatómicos. Un número significativo de pacientes sometidos a EPM mostrarán un resultado levemente anormal que no corresponde a un patrón de enfermedad multivaso ni a un defecto extenso en el territorio de la descendente anterior (DA). Como se muestra en la figura 8, los pacientes con un leve defecto isquémico observado a una frecuencia cardíaca elevada o alta carga ergométrica, pueden ser candidatos a tratamiento médico intenso en vez de una estrategia invasiva. Dichos pacientes pueden beneficiarse de un EPM como control evolutivo en un plazo de un año. En cambio, los pacientes con leve isquemia en el estudio de perfusión pero con baja tolerancia al ejercicio o que padecen diabetes pueden ser referi-

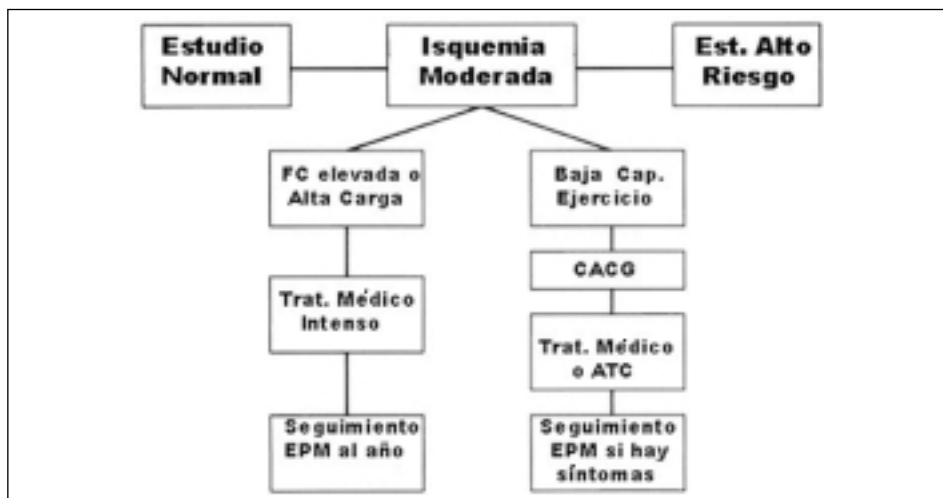


FIGURA 8

Algoritmo de toma de decisiones en pacientes con defectos isquémicos leves en el estudio de perfusión con ^{99m}Tc-MIBI. FC = frecuencia cardíaca; CACG = cineangiocoronariografía; ATC = angioplastia transluminal coronaria; EPM = estudio de perfusión miocárdica (ver texto para más detalles sobre el algoritmo).

dos a cateterismo diagnóstico, luego del cual se recomendará tratamiento médico o ATC. En el período pos ATC, el control evolutivo con EPM se limitará a aquellos pacientes que presenten síntomas recurrentes.

En estudios de perfusión miocárdica con SPECT o PET se ha observado marcada disminución de la isquemia inducida luego del tratamiento médico agresivo destinado a mejorar la función endotelial, como el descenso de los niveles lipídicos mediante estatinas. Datos experimentales en cerdos hipercolesterolémicos ⁽⁴¹⁾ muestran que la hiperemia inducida por la adenosina está significativamente atenuada en comparación con animales normocolesterolémicos. Luego del tratamiento con simvastatina, la respuesta hiperémica a la adenosina retornó a valores normales ⁽⁴¹⁾. Baller y colaboradores ⁽⁴²⁾ reportaron que la terapia con simvastatina mejora globalmente la capacidad de vasodilatación coronaria evaluada en forma no invasiva con PET en pacientes con hipercolesterolemia leve a moderada. La terapia para disminuir el colesterol incrementó significativamente la reserva de flujo coronario y redujo la resistencia coronaria mínima luego del estrés farmacológico con dipiridamol. La figura 9 muestra un estudio de doble isótopo con ^{99m}Tc-MIBI y Talio-201 en reposo en la etapa basal y al año de evolución en un hombre de 50 años con estenosis de 80% en el sector medio de la DA ⁽⁴³⁾. Luego de un año de tratamiento médi-

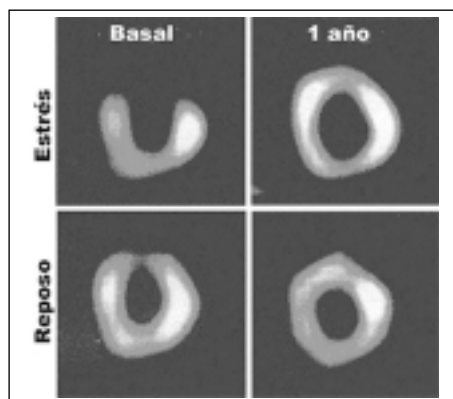


FIGURA 9

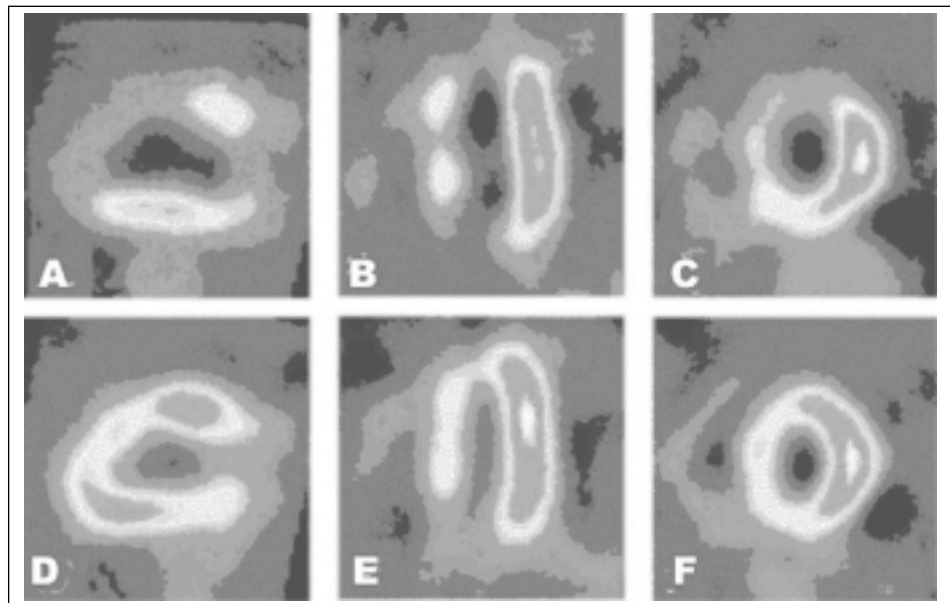
Disminución del grado de isquemia inducida por el ejercicio luego de tratamiento médico agresivo. Imágenes de perfusión basales y un año después del tratamiento médico sin revascularización en un hombre de 50 años con estenosis de 80% en el sector medio de la DA. (Modificado de O'Rourke RA et al, Circulation 2001; 103: 2315).

co agresivo (figura 9), el defecto de perfusión ha casi desaparecido. Sin embargo, aún se desconoce si estos pacientes que muestran mejoría de los defectos de perfusión poseen un buen pronóstico a largo plazo similar a los pacientes sometidos a ATC. El estudio COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive drug Evaluations), actualmente en curso enfocará este problema. Los pacientes están siendo sometidos en forma randomizada a tratamiento médico máximo exclusivamente o a revascularización con terapia medicamentosa, y evaluados con EPM inicial y al año del tratamiento.

Los EPM con SPECT o PET están siendo usados en ensayos clínicos de terapia con células madre o factor de crecimiento endotelial destinados a mejorar la función y perfusión miocárdica ^(44,46). Las variables de perfusión miocárdica están siendo utilizadas como objetivo final en los ensayos clíni-

FIGURA 10

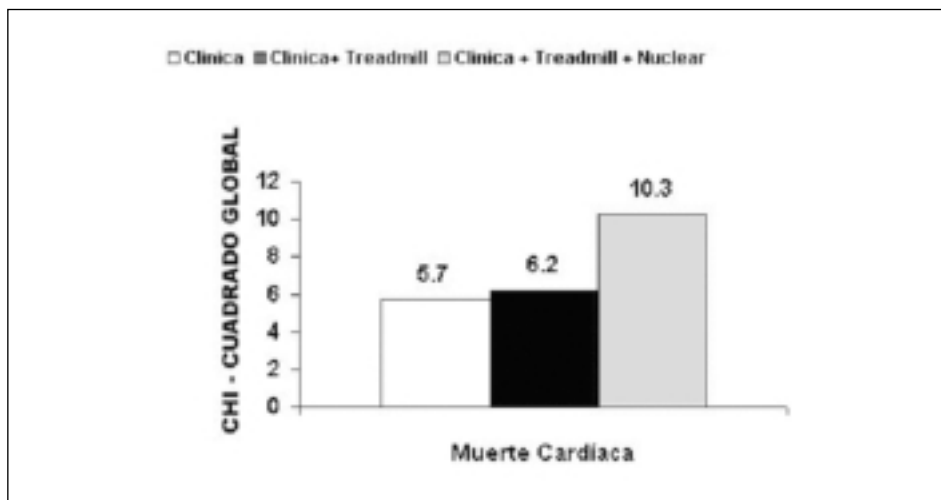
Imágenes de perfusión miocárdica en un paciente con infarto anteroseptal. En la fila superior, cortes de eje mayor vertical, horizontal y de eje menor. En la fila inferior, cortes en las mismas proyecciones luego del trasplante autólogo de células mononucleares de médula ósea por inyección intracoronaria. (Modificado de Strauer BE. *Circulation* 2002; 106: 1913-8).



cos para estas terapias experimentales. Los EPM en la figura 10 ilustran la mejoría en los segmentos correspondientes a la pared anterior luego del trasplante intracoronario de células de la médula ósea en el marco de uno de estos ensayos⁽⁴⁵⁾.

Existe controversia en cuanto a si es o no apropiado realizar EPM en pacientes asintomáticos luego de la ATC y de la cirugía de revascularización coronaria. Los lineamientos prácticos recomiendan que los pacientes asintomáticos con buena evolución luego de la ATC y colocación de stent no se benefician de los EPM realizados de rutina luego del procedimiento. Sin embargo, si aparecen síntomas, en particular dolor torácico atípico, está indicado un estudio de perfusión a fin de excluir la reestenosis o la progresión de la EC preexistente. Lauer y colaboradores⁽⁴⁷⁾ examinaron la utilidad clínica del SPECT de perfusión con talio-201 para predecir la muerte o IM no fatal en pacientes asintomáticos sometidos a cirugía de revascularización coronaria. Estos autores reportan que los defectos de perfusión y la disminución de la capacidad de ejercicio fueron predictores potentes e independientes de eventos mayores. Luego del ajuste considerando las variables clínicas basales, las variables quirúrgicas, el tiempo transcurrido desde la revascularización y los factores de riesgo cardiovascular, la perfusión miocárdica

anormal permaneció como predictor de muerte (riesgo relativo 2,78) y eventos cardíacos mayores (riesgo relativo 2,63). Los autores sugieren que, en este contexto, las recomendaciones contra la realización de un estudio rutinario de perfusión deberían ser reconsideradas. Zellweeger y colaboradores⁽⁴⁸⁾ encontraron un significativo aumento en la tasa anual de mortalidad cardíaca en pacientes con un EPM anormal de grado moderado o severo realizado cinco años después de la revascularización, comparado con pacientes con un estudio normal (3,1% versus 0,7% por año). La figura 11 muestra el valor adicional de las variables ergométricas y de la perfusión miocárdica para la predicción de muerte cardíaca luego de la revascularización en este estudio⁽⁴⁸⁾. El agregado de variables de perfusión proporcionó valor pronóstico adicional significativo comparado con la combinación de variables clínicas y ergométricas solamente. Los pacientes que reciben más beneficio de los EPM realizados tres a cinco años después de la revascularización son aquellos con síntomas recurrentes, con factores de riesgo descontrolados y los que han desarrollado disnea o disminución de la capacidad funcional. Los pacientes añosos pueden no presentar dolor torácico como manifestación de isquemia luego de la revascularización, y en cambio, desarrollar

**FIGURA 11**

Valor pronóstico adicional para muerte cardíaca de las variables ergométricas y de perfusión miocárdica en pacientes con cirugía de revascularización previa, asintomáticos en el momento de la evaluación. (Modificado de Zellweger MJ, et al. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:144-52).

equivalentes anginosos tales como disnea o fatiga.

Se ha demostrado que los pacientes con un IM previo pueden beneficiarse de un EPM para predecir eventos cardíacos futuros (49). En este estudio, los pacientes con perfusión anormal de grado leve, moderado o severo, presentaron una tasa anual de eventos mayores de 2,4%, 3,7% y 5,9%, respectivamente. Al igual que los enfermos sometidos a revascularización, el subgrupo de pacientes asintomáticos con IM previo puede beneficiarse con un EPM varios años después del evento agudo. Aunque no se han realizado estudios randomizados en este grupo de enfermos, algunos datos empíricos sugieren que cierto porcentaje de ellos mostrará extensa isquemia en el EPM, lo cual es predictivo de futuros eventos cardíacos. Los pacientes diabéticos con antecedente de revascularización miocárdica son proclives a integrar esta categoría. Los diabéticos con un primer infarto presentan 45% de probabilidad de sufrir un segundo episodio durante la evolución (50).

COSTO-EFECTIVIDAD DE LOS ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Según un estudio de Shaw y colaboradores (51), cuando los EPM son usados como estrategia inicial en pacientes con angina estable, la tasa de muerte cardíaca e IM no fatal es comparable a la de aquellos pacientes referidos directamente a cateterismo para eva-

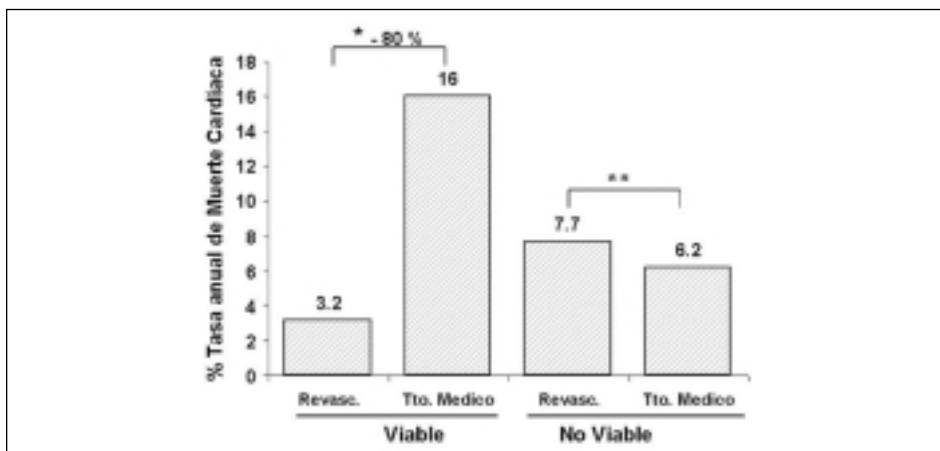
luación de su dolor torácico. Sin embargo, el costo de la estrategia invasiva con cateterismo directo es significativamente mayor que la estrategia de cateterismo selectivo guiado por el resultado del EPM. Por ejemplo, en el mencionado estudio los pacientes con riesgo clínico intermedio de EC pretest presentaron un costo de diagnóstico y seguimiento de 4.200 dólares, comparado con 2.400 dólares en los sometidos inicialmente a un EPM con cateterismo reservado a aquellos con resultado anormal. Similares diferencias de costo fueron observadas en el estudio EMPIRE realizado en Europa (52). En estudios previos se había demostrado también un rango considerable de ahorro económico usando la perfusión miocárdica como el primer test para el diagnóstico de EC.

EVALUACIÓN DE VIABILIDAD MIOCÁRDICA

Un número importante de pacientes con EC y disfunción ventricular izquierda severa tienen miocardio hibernado o episodios repetidos de atontamiento que pueden beneficiarse de la revascularización, mejorando la función sistólica. Los procedimientos no invasivos para evaluar la viabilidad miocárdica son capaces de identificar pacientes con una proporción significativa de miocardio hibernado, sugiriendo una disfunción ventricular reversible con mejoría posoperatoria no solamente en la función ventricular, sino en la tolerancia al ejercicio y la so-

FIGURA 12

Metaanálisis de los estudios no invasivos para viabilidad, incluyendo perfusión miocárdica con SPECT, PET y ECO-dobutamina a baja dosis y su relación con la tasa anual de muerte cardíaca en pacientes con miocardio predominantemente viable o no viable agrupados según la estrategia terapéutica. En este análisis retrospectivo de la literatura, la tasa anual de muerte cardíaca fue significativamente mayor en pacientes con miocardio viable y tratamiento médico comparado con los revascularizados. En cambio, no existió diferencia entre revascularización y tratamiento médico en pacientes con miocardio no viable. * $p = 0.0001$. ** $p = 0.23$. (Modificado de Allman KC, et al. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8).



brevida. Se han producido avances significativos en el uso de los EPM cuantitativos en reposo para la evaluación no invasiva de la viabilidad miocárdica (54). Un metaanálisis reciente encontró que aquellos pacientes con predominio de miocardio viable sometidos a tratamiento médico tuvieron una tasa de muerte cardíaca de 16% por año (55) contra 3,2% de los enviados a revascularización, lo cual es 80% menor respecto a los anteriores (figura 12). En cambio, no se detectó diferencia significativa en la tasa de muerte cardíaca de pacientes con predominio de miocardio no viable sometidos a revascularización versus tratamiento médico (7,7% versus 6,2%). Un seguimiento de cinco años usando centellografía planar de reposo cuantitativa con talio-201 reveló que los pacientes con mayor proporción de miocardio viable presentaron menor tasa de mortalidad o trasplante cardíaco en comparación con aquellos pacientes que presentan viabilidad menos extensa (56). Debe destacarse, sin embargo, que el análisis incluyó estudios observacionales y norrandomizados.

La exactitud clínica de los estudios de SPECT en reposo cuantitativos es comparable a la del PET con fluorodeoxiglucosa, en cuanto al manejo de los pacientes con miocardiopatía isquémica sometidos ya sea a revascularización o tratamiento médico (57). La sobrevida libre de eventos cardíacos es comparable tanto utilizando PET como SPECT para diagnóstico de viabilidad. De modo similar, la sobrevida libre de eventos en pacientes con

viabilidad miocárdica demostrada por ^{99m}Tc -MIBI o talio-201 fue comparable (58). En la figura 13 se presenta un algoritmo de toma de decisiones a fin de identificar aquellos pacientes portadores de miocardiopatía isquémica que deberían referirse a revascularización (59). El aspecto principal de este algoritmo es que los pacientes con miocardiopatía isquémica y anatomía coronaria adecuada para revascularización deberían primero someterse a un estudio de viabilidad. Aquellos con extensas áreas de viabilidad demostrable en segmentos disfuncionantes, reflejando la existencia de miocardio hibernado, se beneficiarían en forma óptima de un procedimiento de revascularización. Supuestamente, un algoritmo más detallado estará disponible al completarse el ensayo STICH (Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure), en el cual pacientes con miocardiopatía isquémica están siendo randomizados para tratamiento médico o revascularización quirúrgica, y todos se someten a estudios no invasivos de viabilidad miocárdica.

EN SUMA

La información aportada por los EPM posee valor diagnóstico y pronóstico suplementario en pacientes con probabilidad pretest intermedia o alta de EC o en pacientes con infarto de miocardio previo. Cierta subgrupo de pacientes que han sido sometidos a procedimientos de revascularización pueden beneficiarse de EPM de con-

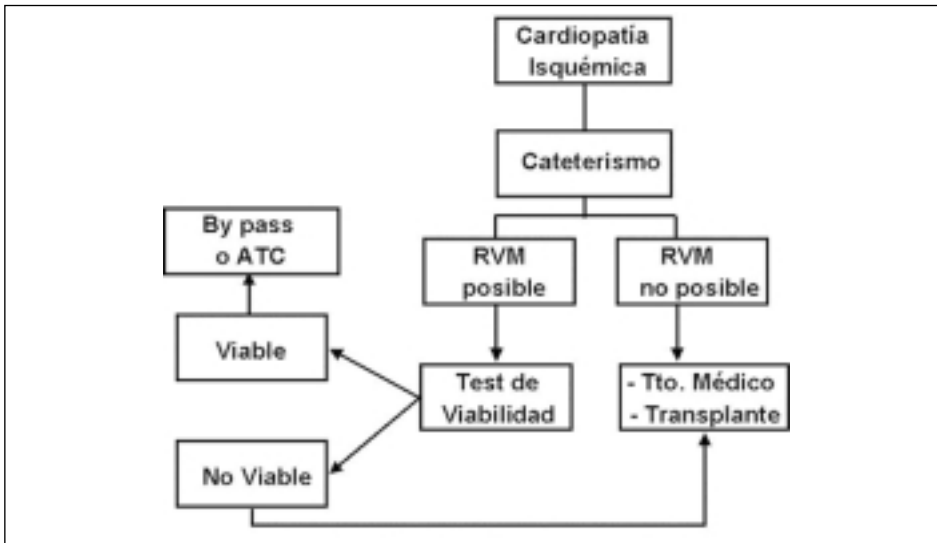


FIGURA 13

Algoritmo de toma de decisiones para indicación de revascularización en pacientes con miocardiopatía isquémica. RVM = revascularización miocárdica; ATC = angioplastia transluminal coronaria. (Modificado de Beller GA ACC Curr J Rev 2001;10:45-8).

trol evolutivo aun en ausencia de angor.

La extensión de la isquemia inducida por la prueba de estrés, el número de defectos reversibles y la dilatación isquémica transitoria constituyen variables pronósticas superiores a las del ECG de esfuerzo (score de Duke) para la estratificación en grupos de bajo y alto riesgo. El SPECT gatillado con MIBI o tetrofosmina mejora la especificidad para el diagnóstico de EC, incrementa la identificación de EC de alto riesgo y proporciona importante información diagnóstica (FEVI) en pacientes con EC sospechada o conocida. Las pruebas farmacológicas proveen información diagnóstica y pronóstica comparable al ejercicio, a pesar de que los pacientes con estudios de perfusión normales, luego de un test farmacológico, poseen mayores tasas de eventos cardíacos que aquellos con estudios normales, luego de un ejercicio ergométrico. Los resultados del EPM pueden ser utilizados para la toma de decisiones clínicas respecto a estrategia de revascularización o tratamiento médico en pacientes con EC sospechada o conocida. Los pacientes con hallazgos correspondientes a alto riesgo parecen beneficiarse de estrategias invasivas, mientras que los pacientes con estudios de bajo riesgo mostrando isquemia leve y buena tolerancia al ejercicio presentan excelente pronóstico con tratamiento médico agresivo. La terapia

para disminuir los lípidos parece particularmente efectiva para reducir la extensión del defecto isquémico, probablemente debido a una mejoría de la función endotelial y de la reserva de flujo coronario. Los pacientes con disfunción ventricular izquierda severa y extensas áreas de miocardio hibernado también se beneficiarían de la estrategia de revascularización comparado con el tratamiento médico.

Las limitaciones de los EPM están constituidas por aquellos estudios de baja calidad técnica que dificultan la interpretación y la confusión de los artefactos de atenuación con verdaderos defectos de perfusión atribuibles a EC. Nuevos desarrollos de software para compensar la atenuación y la radiación dispersa pueden mejorar la calidad de las imágenes e incrementar la especificidad sin afectar la sensibilidad. Otro problema es la falla para detectar enfermedad de tres vasos cuando existe "isquemia balanceada".

Deberán desarrollarse nuevos trazadores de flujo sanguíneo que presenten una relación más directa con los aumentos de flujo producidos durante las pruebas de ejercicio o estímulo farmacológico. Nuevos agonistas A_{2A} de adenosina se encuentran en el horizonte, lo cual permitirá pruebas farmacológicas vasodilatadoras con menores efectos colaterales que los actualmente observados con dipiridamol o adenosina. Posiblemente se logre, además, una cuantificación abso-

luta del flujo sanguíneo usando tecnología de SPECT, tal como es posible mediante PET.

El futuro de la cardiología nuclear es brillante. Actualmente se encuentran en desarrollo nuevos trazadores para imagenología molecular, incluyendo apoptosis, angiogénesis y otros productos de ingeniería genética, con buenos resultados en modelos experimentales que probablemente demuestren su utilidad en la práctica clínica. La comunidad de la cardiología nuclear está agradecida por las importantes contribuciones del profesor Mario S. Verani, cuyo trabajo de investigación y de docencia permitió un significativo avance del área durante más de 20 años. Me siento orgulloso y honrado por haber pronunciado la primera conferencia en su memoria.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Beller GA, Zaret BL.** Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation* 2000; 101: 1465-78.
2. ACC/AHA/ASNC Guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging (artículo en línea). *JACC* 2003; 42(7): [16 páginas] Disponible en http://www.acc.org/clinical/guidelines/radio/rni_fulltext.pdf
3. **Samady H, Wackers FJT, Joska TM, Zaret BL, Jain D.** Pharmacologic stress perfusion imaging with adenosine: role of simultaneous low-level treadmill exercise. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 188-96.
4. **Thomas GS, Prill NV, Majmundar H, Fabrizi RR, Thomas JJ, Hayashida C, et al.** Treadmill exercise during adenosine infusion is safe, results in fewer adverse reactions, and improves myocardial perfusion imaging quality. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 439-46.
5. **Elliott MD, Holly TA, Leonard SM, Hendel RC.** Impact of abbreviated adenosine protocol incorporating adjunctive treadmill exercise on adverse effects and image quality in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 584-9.
6. **Treuth MG, Reyes GA, He Z-X, Cwajg E, Mahmarian JJ, Verani MS.** Tolerance and diagnostic accuracy of an abbreviated adenosine infusion for myocardial scintigraphy: a randomized, prospective study. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 548-54.
7. **Klodos E, Miller TD, Christian TF, Hodges DO, Gibbons RJ.** Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during vasodilator stress testing in patients with normal SPECT images. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 4-8.
8. **Elhendy A, Bax JJ, Poldermans D.** Dobutamine stress myocardial perfusion imaging in coronary artery disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 1634-46.
9. **Riou LM, Ruiz M, Rieger JM, Macdonald TL, Watson DD, Linden J, et al.** Influence of propranolol, enalaprilat, verapamil, and caffeine on adenosine A_{2A}-receptor-mediated coronary vasodilation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1687-1694.
10. **Iskander S, Iskandrian AE.** Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57-62.
11. **Galassi AR, Azzarelli S, Tomaselli A, Giosofatto R, Ragusa A, Musumeci S, et al.** Incremental prognostic value of technetium-99m-tetrofosmin exercise myocardial perfusion imaging for predicting outcomes in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2001; 88: 101-6.
12. **Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Laner MS, Alzrakin N, Burnette J, et al.** Prognostic value of normal exercise and adenosine ^{99m}Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003; 44: 134-9.
13. **McLaughlin MG, Danias PG.** Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 663-7.
14. **Pollock SG, Abbott RD, Boucher CA, Beller GA, Kaul S.** Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease: validation of models based on these tests. *Circulation* 1992; 85: 237-48.
15. **Machecourt J, Longère P, Fagret D, Vanzetto G, Wolf JE, Polidori C, et al.** Prognostic value of thallium-201 single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging according to extent of myocardial defect: study in 1,926 patients with follow-up at 33 months. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1096-106.
16. **Marie P-Y, Danchin N, Durand JF, Feldman L, Grentzinger A, Oliver P, et al.** Long-term prediction of major ischemic events by exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography: incremental prognostic value compared with clinical, exercise testing, catheterization and radionuclide angio-

- graphic data. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 879-86.
17. **Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, et al.** Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 639-47.
 18. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al.** Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-14.
 19. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A, et al.** Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 34-44.
 20. **Boyne TS, Koplán BA, Parsons WJ, Smith WH, Watson DD, Beller GA.** Predicting adverse outcome with exercise SPECT technetium-99m sestamibi imaging in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 79: 270-4.
 21. **Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, et al.** Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. [published erratum appears in *Circulation* 1998; 98: 190-1]. *Circulation* 1998; 97: 535-43.
 22. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Lewin H, Amanullah A, et al.** Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 426-33.
 23. **Gibson PB, Demus D, Noto R, Hudson W, Johnson LL.** Low event rate for stress-only perfusion imaging in patients evaluated for chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 999-1004.
 24. **Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al.** Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans. What is the warranty period of a normal scan?. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1329-40.
 25. **Vanzetto G, Ormezzano O, Fagret D, et al.** Long-term additive prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging over clinical and exercise stress test in low to intermediate risk patients. Study in 1137 patients with 6-year follow-up. *Circulation* 1999; 100: 1521-7.
 26. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ.** Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: an evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation* 2002; 105: 823-9.
 27. **Lauer MS, Mehta R, Pashkow FJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH.** Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1280-6.
 28. **Hendel RC.** Diagnostic and prognostic applications for vasodilator stress myocardial perfusion imaging and the importance of radiopharmaceutical selection. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 523-7.
 29. **Calnon DA, McGrath PD, Doss AL, Harrrell FE, Watson DD, Beller GA.** Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1511-7.
 30. **Kang X, Berman DS, Lewin HC, Cohen I, Friedman JA, Germano G, et al.** Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999; 138: 1025-32.
 31. **Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al.** Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation* 2002; 105: 32-40.
 32. **Berman DS, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Abidov A, et al.** Adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women compared with men. Impact of diabetes mellitus on incremental prognostic value and effect on patient management. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 1125-33.
 33. **De Lorenzo A, Lima RS, Siqueira-Filho AG, Pantoja MR.** Prevalence and prognostic value of perfusion defects detected by stress technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in asymptomatic patients with diabetes mellitus and no known coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2002; 90: 827-32.

34. **Wackers F, Young L, Inzucchi S, Chyun D, Davey J, DIAD Investigators.** The prevalence of silent myocardial ischemia in asymptomatic patients with type 2 diabetes mellitus: results of the DIAD study. Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics. [abstract]. *Diabetes* 2003; 52: A56.
35. **Sharir T, Bacher-Stier C, Dhar S, Lewin HC, Miranda R, Friedman JD, et al.** Identification of severe and extensive coronary artery disease by postexercise regional wall motion abnormalities in Tc-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography. *Am J Cardiol* 2000; 86: 1171-5.
36. **Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Barolet A, Lee DS, Hussain M.** Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 991-8.
37. **Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadat MS, Ragosta M, Beller GA, et al.** Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 64-70.
38. **Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Gohen I, et al.** Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med* 2001; 42: 831-7.
39. **Faber TL, Cooke CD, Folks RD, Vansant JP, Nichols LJ, De Pouey EG, et al.** Left ventricular function and perfusion from gated SPECT perfusion images: an integrated method. *J Nucl Med* 1999; 40: 650-9.
40. **Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Pohen I, Lewin HC, et al.** Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035-42.
41. **Bonetti PO, Wilson SH, Rodriguez-Porcel M, Holmes DR, Lerman LO, Lerman A.** Simvastatin preserves myocardial perfusion and coronary microvascular permeability in experimental hypercholesterolemia independent of lipid lowering. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 546-54.
42. **Baller D, Notohamiprodjo G, Gleichmann U, Holzinger J, Weise R, Lehmann J.** Improvement in coronary flow reserve determined by positron emission tomography after 6 months of cholesterol-lowering therapy in patients with early stages of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1999; 99: 2871-5.
43. **O'Rourke RA, Chaudhuri T, Shaw L, Berman DS.** Resolution of stress-induced myocardial ischemia during aggressive medical therapy as demonstrated by single photon emission computed tomography imaging. *Circulation* 2001; 103: 2315.
44. **Assmus B, Schächinger V, Teupe C, Britten M, Lehmann R, Dobert N, et al.** Transplantation of progenitor cells and regeneration enhancement in acute myocardial infarction (TOPCARE-AMI). *Circulation* 2002; 106: 3009-17.
45. **Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Kostering M, Hernández A, Sorg RV, et al.** Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation* 2002; 106: 1913-8.
46. **Hendel RC, Henry TD, Rocha-Singh K, Isner JM, Kereiakes DJ, Giordano FJ, et al.** Effect of intracoronary recombinant human vascular endothelial growth factor on myocardial perfusion. Evidence for a dose-dependent effect. *Circulation* 2000; 101: 118-21.
47. **Lauer MS, Lytle B, Pashkow F, Snader CE, Marwick TH.** Prediction of death and myocardial infarction by screening with exercise-thallium testing after coronary-artery-bypass grafting. *Lancet* 1998; 351: 615-22.
48. **Zellweger MJ, Lewin HC, Lai S, Dubois EA, Friedman JD, Germano G, et al.** When to stress patients after coronary artery bypass surgery? Risk stratification in patients early and late post-CABG using stress myocardial perfusion SPECT: implications of appropriate clinical strategies. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 144-52.
49. **Zellweger MJ, Dubois EA, Lai S, Shaw LJ, Amanullah AM, Lewin HC, et al.** Risk stratification in patients with remote prior myocardial infarction using rest-stress myocardial perfusion SPECT: prognostic value and impact on referral to early catheterization. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 23-32.
50. **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339: 229-34.
51. **Shaw LJ, Hachamovitch R, Berman DS, et al.** The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. *Eco-*

- nomics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 661-9.
52. **Underwood SR, Godman B, Salyani S, Ogle JR, Ell PJ.** Economics of myocardial perfusion imaging in Europe—the EMPIRE Study. *Eur Heart J* 1999; 20: 157-66.
53. **Shaw LJ, Berman DS, Miller DD.** Cost-effectiveness of myocardial perfusion imaging in the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Heart J Suppl* 2001; 3: F15-18.
54. **Hendel RC, Chaudhry FA, Bonow RO.** Myocardial viability. *Curr Probl Cardiol* 1996; 21: 145-224.
55. **Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE.** Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1151-8.
56. **Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M.** Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800.
57. **Siebelink HM, Blanksma PK, Crijns HJ, Bax JJ, Van Boven AJ, Kingma T, et al.** No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management: a prospective, randomized comparison of patients with suspicion of jeopardized myocardium. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 81-8.
58. **Senior R, Kaul S, Raval U, Lahiri A.** Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and Tl-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 454-62.
59. **Beller GA.** Ischemic cardiomyopathy: how to identify appropriate candidates for revascularization?. *ACC Curr J Rev* 2001; 10: 45-8.