

Artículo Original

Trascendencia de asociar semicuantificación de perfusión e indicadores de función ventricular en la interpretación del test de perfusión miocárdica

Relevance of associating semi-quantification of perfusion and ventricular function indicators in the interpretation of myocardial perfusion tests

Lucas Gutiérrez, Fernando A Peñafort, Carlos R Secotaro, Raúl E Ortega

Instituto de Diagnóstico y Resonancia de Mendoza. Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 24 de septiembre de 2014

Aceptado después de revisión el

29 de noviembre de 2014

Online el 31 de marzo de 2015

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Palabras clave:

Cardiología nuclear
Cardiopatía isquémica
Imágenes cardiovasculares

Keywords:

Nuclear cardiology
Coronary heart disease
Cardiovascular imaging

RESÚMEN

La perfusión miocárdica con SPECT-Gatillado (SG) constituye quizás el procedimiento diagnóstico con valor pronóstico más utilizado en la toma de decisiones ante sospecha o diagnóstico de enfermedad coronaria. Trabajos de divulgación científica y guías de actuación adoptan la semicuantificación en perfusión (SCP) y función ventricular izquierda (FVI) como estándares de calidad y precisión en comunicación de resultados, siendo más intuitivo el reporte.

Objetivos: Evaluar la evolución cardiovascular en pacientes sometida a GS e interpretada mediante SCP y FVI como herramienta diagnóstica.

Métodos: Analizamos los pacientes sometidos a SG y clasificados según scores de SCP y FVI, periodo de seguimiento de 2 años. Evolución y eventos clínicos fueron, muerte cardiaca (MC), internación por evento cardiovascular (IECV) o necesidad de revascularización (RV) y el punto final combinado (EPC=MC+IECV+RV). El análisis estadístico se realizó mediante chi cuadrado o Fisher y Kruskal-Wallis. Se crearon modelos de regresión de Cox y curvas Kaplan-Meier. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

Resultados: 411 pacientes, masculinos 223 pacientes (54,3%). Presentaron un EPC defecto moderado-severo en stress e Isquemia Moderada-Severa (SDS>4) (34,7% vs 8,4% y 39,1% vs 9,8% $p \leq 0,0001$) respectivamente; Variables independientes para EPC SDS>4, HR: 3,1 IC (1,6-5,9); deterioro de FVI Stress HR: 4,5 IC (2,5-8,3) $p < 0,019$ y caída de la FVI al stress HR: 2,4 IC (1,1-5) $p < 0,0001$.

Conclusiones: Tanto la SCP + FVI fueron prácticos y simples al identificar y categorizar grupos de riesgo. Potentes marcadores pronósticos independientes fueron un SDS>4, deterioro de FVI al stress y caída de la FVI en stress.

Relevance of associating semi-quantification of perfusion and ventricular function indicators in the interpretation of myocardial perfusion tests

ABSTRACT

Myocardial perfusion imaging with Gated-SPECT (GS) is perhaps the most widely procedure used for diagnostic and prognostic decision-making in suspected or known coronary heart disease (CHD). Semi-quantification for perfusion imaging (SQP) and left ventricular function (LVF) are adopted for scientific communication and action guidelines as a standard of quality and accuracy for reporting.

Objectives: To evaluate cardiovascular outcome in patients referred for GS and interpreted by SQP and LVF as diagnostic tool.

Methods: Prospectively followed patients undergoing GS during mid term period of 2 years. Stratification by SQP scores and LVF were performed. Development of clinical events was cardiac death (CD), hospitalization for cardiovascular event (HCVE), need for revascularization

(RV) and the combined endpoint (CEP=CD+HCVE+RV). Statistical analysis using chi square or Fisher's tests were applied for qualitative variables and Kruskal-Wallis test for non parametric variables. Cox regression models and Kaplan-Meier curves were created. p value <0.05 was considered statistically significant.

Results: 411 patients, 223 males (54.3%). Moderate-to-severe defect at stress 34.7% vs. 8.4% for CEP p \leq 0.0001; multivariable Cox regression analysis found independent components for CEP: Ischemia Moderate-Severe HR 3.1 CI (1.6 -5.9), Impaired LVF at stress HR: 4.5 CI (2.5 to 8.3) p < 0.019, and drop of LVF during Stress HR: 2.4 IC (1,1-5) p < 0,0001.

Conclusions: SQP and LVF together provide incremental prognostic information stratifying risk groups. The most potent independent component of GS was presenting moderate-to-severe ischemic defect, impaired LVF and drop of LVF at stress.

INTRODUCCIÓN

Las modalidades diagnósticas en imágenes cardiovasculares presentan un desarrollo continuo y vertiginoso. La cardiología nuclear está consolidada en el manejo de la patología coronaria, con probada utilidad para establecer diagnóstico, evaluar evolución y determinar pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

La semi-cuantificación de la perfusión (SCP) y la función ventricular izquierda (FVI) han demostrado ser variables críticas para precisión diagnóstica y pronóstica mediante SPECT-Gatillado (GS). Los indicadores que se cuantifican son muy variados y se destacan: el déficit de perfusión total, las proporciones del defecto en porcentajes, la función ventricular, los volúmenes ventriculares y los patrones de alteraciones en la sincronía contráctil (disincronía).

El diagnóstico de isquemia miocárdica bajo esta modalidad interpretativa contempla la determinación de severidad de la misma, donde es imperativo determinar la magnitud y localización (extensión). La severidad expresada como extensión ha demostrado tener una precisa relación con la tasa de eventos mayores coronarios¹.

La obtención de imágenes de perfusión miocárdica mediante GS con stress, constituyen el procedimiento diagnóstico con valor pronóstico más utilizado en la toma de decisiones para pacientes con enfermedad coronaria².

OBJETIVO

Evaluar la evolución cardiovascular de pacientes (Ptes) sometidos a Spect-Gatillado (GS) en centro de derivación ambulatoria, empleando como variables a datos de SCP y FVI como herramienta de interpretación.

MÉTODOS

Fueron evaluados los 411 Ptes derivados al Servicio de Medicina Nuclear del Instituto de Diagnostico y Resonancia de Mendoza a los que se le realizó un SPECT-Gatillado de reposo y esfuerzo, durante el periodo junio de 2011 a diciembre de 2013.

Todos los pacientes firmaron el consentimiento informado para participar del estudio.

Adquisición y Procesamiento

Se utilizó el radiotrazador Sestamibi - ^{99m}Tc aplicando una

dosis promedio de 25 mCi en protocolo de 2 días.

Las imágenes se adquirieron con una cámara gamma Picker Prism 2000 XP, en órbita elíptica de 180°; se adquirieron 60 proyecciones en matriz de 64 x 64, con un tiempo de proyección de 25 segundos. Se aplicó una ventana del 20% de energía simétrica sobre fotopico de 140 Kev. Ambos protocolos (reposo y stress) fueron adquiridos en sincronía gatillada con la onda R del ECG a intervalos de 16 cuadros.

Protocolos de esfuerzo

Se promovió prueba de esfuerzo ergométrico a todos los pacientes que pudieron desempeñar por lo menos un 70% de su RCP (Reserva Coronaria Porcentual) e inyectar radiotrazador en su máxima exigencia, quienes no lograban superar el 70% de la RCP se los convirtió en apremio farmacológico con DIPIRIDAMOL Mixto, con esfuerzo de baja carga.

Pacientes con artropatías, imposibilidad física para desempeño de esfuerzo, ECG con imagen de BCRI fueron sometidos al apremio farmacológico directo, con DIPIRIDAMOL; Quienes presentaban afecciones pulmonares crónicas, antecedentes de bronco-constricción o uso frecuente de broncodilatadores se utilizó apremio con ADENOSINA.

ANÁLISIS DE IMÁGENES

a. Cuantificación de la Perfusión

Los datos se procesaron con el software QPS y QGS (Cedar's Sinai-Suite2013).

Se realizó un análisis de interpretación semicuantitativa con segmentación ventricular izquierda de 17 segmentos y se aplicó una escala de 0 a 4 para el déficit de perfusión (0=Normal perfusión, 1=Leve defecto de perfusión, 2=Moderado defecto de perfusión, 3=Severo defecto de perfusión y 4=Ausencia de perfusión) de esta escala se determinaron scores **SSS** (Score de Suma de Stress), **SRS** (Score de Suma de Reposo) y **SDS** (Score de la Diferencia de las Sumas³).

Con los resultados de los scores se puede determinar el porcentaje Ventricular Izquierdo Afectado (%VI) que logra una aproximación más intuitiva del miocardio afectado.

Este porcentaje resulta de dividir el Score de sumatoria por el peor puntaje segmentario logrado en el modelo específico usado (68 para 17 segmentos) y este resultado multiplicarlo por 100³.

$(SSS \div 68) \times 100 = \%VI$

Para la anomalía en perfusión, determinamos clasificar según la severidad del defecto de perfusión ante el stress, basándonos en los Scores del SSS y su %VI afectado. Así en el stress:

Grupo con normal perfusión

Un SSS <4 (<5% VI)

Grupo con anomalía de perfusión

Leve anomalía: SSS 4-8 (5 %VI- 9%VI)

Moderada anomalía: SSS 9-13 (10 %VI -14 %VI)

Severa anomalía: SSS≥13 (≥15%VI)^{3,4}

A los fines del estudio como veremos, serán utilizados estos scores para conformar diferentes clasificaciones de severidad o anomalías en perfusión, pudiendo evaluar a los pacientes en aquellos con perfusión normal (SSS <4) o anormal (SSS ≥4), aunque también conformando grupos dicotómicos de severidad, según sus Scores y %VI.

Normal y Leve anomalía SSS=<8; (<10 %VI)

Moderada a Severa anomalía (SSS=>8; >10 %VI)

La reversibilidad del defecto de perfusión del stress, determina la presencia de isquemia, por lo que se considero:

SSS – SRS = SDS (Grado de Isquemia)

Perfusión sin isquemia

SDS <1 (0 %VI)

Perfusión con isquemia

Isquemia leve un SDS 2-4 (1 %VI- 5 %VI),

Isquemia moderada SDS 5-8 (6 %VI- 9 %VI)

Isquemia severa un SDS≥8 (≥10 %VI)

De similar modalidad de clasificación, creamos grupos sin isquemia o leve (SDS=<4; <5% VI) en relación a la presencia de isquemia moderada a severa (SDS=>4; >5% VI).^{3,4,5}

Figura 1. Ejemplos A y B.

b. Cuantificación de la Función

La función sistólica y diastólica ventricular izquierda se evaluó con el programa QPS y QGS del (Cedar's Sinai-Suite2013) que calcula la Fracción de Eyección Ventricular Izquierda (FEVI), una vez determinado el Volumen de Fin de Diástole (VFD) y el Volumen de Fin de Sístole (VFS)⁶. La evaluación de función diastólica se realizó analizando TTPF (Time To Pick Filling Rate) y PFR (Pick Filling Rate)⁷. Se consideró en hombres valor normal una FEVI >42%, (VFD<150 ml y VFS>75 ml) y en mujeres una FEVI >50%, (VFD <103ml y VFS<45 ml)⁸ **Figura 1. Ejemplos C y D.**

Se agrupó y evaluó la evolución de los pacientes en cuatro grupos mediante un análisis conjunto de la perfusión y función del GS en el periodo de seguimiento, estos fueron conformados con registros de la adquisición del Stress.

Grupo 1

perfusión normal /FEVI normal (SSS<4/FE=>45%).

Grupo 2

perfusión normal/FEVI comprometida (SSS<4/FE=<45%).

Grupo 3

Perfusión anormal/FEVI conservada (SSS>4/FEVI>45%).

Grupo 4

Perfusión anormal/FEVI Deteriorada (SSS>4/FEVI<45%)^{4,8}.

Definición de un estudio SPECT-Gatillado Normal

El estudio "normal" no solo involucra parámetros de perfusión, se propone como estudio definitivo y normal a:

- Perfusión perfecta normal de reposo y esfuerzo.
- Función sistólica regional y global post esfuerzo (en reposo es opcional).
- Volúmenes ventriculares pequeños ó normales (cuantificados o visualizados) en reposo.
- Ausencia de marcadores de riesgo: dilatación *isquémica transitoria*, *captación pulmonar*.
- Geometría ventricular normal y sincronía normal de reposo y ante el esfuerzo.
- Respuesta clínica normal, hemodinámica, ECG al esfuerzo.
- Capacidad funcional mayor a ³4 METs.

Si un test de perfusión GS cumple estos criterios, puede ser considerado definitivamente normal, con una predicción excelente pronostica (<0,5% de tasa eventos duros: muerte cardiaca o infarto de miocardio).

Cuando uno ó mas parámetros clínicos y otros no estrictamente de perfusión/función son anormales, aún con una perfusión normal se asocia con un significativo peor pronostico de mediano y largo plazo⁹.

Seguimiento y Análisis Evolutivo

Fueron realizados mediante entrevista telefónica ó personal, se interrogo a los pacientes a través de una breve encuesta sobre cambios en condición clínica (Internación por síndrome coronario agudo con y sin elevación de ST-T, internación por insuficiencia cardiaca, síncope, muerte súbita, muerte de origen cardiovascular ó muerte de causas no cardiovasculares), y si hubo toma de decisión según resultados del GS (revascularización miocárdica con cirugía ó percutánea, Colocación de CDI, CDI + TRC, trasplante cardiaco) fecha de ocurrencia de evento y lugar de resolución o no del mismo.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS 20. Se aplico el test de Kolmogorov-Smirnov para verificar distribución paramétrica y no paramétrica. Variables cuantitativas con distribución paramétrica se expresaron como medias y desvíos estándar. En variables continuas con distribución no paramétrica, los datos fueron expresados en medias junto al percentil 25 y 75 (rango inter-cuartil). Datos categóricos fueron expresados como frecuencia y porcentaje. Para la comparación de variables continuas pareadas y no pareadas t-Student en distribución paramétrica y de Wilcoxon ó test de U Mann Whitney en variables no para-

TABLA 1.
factores de riesgo cardiovascular y características generales de la población en estudio

Resultados	Pacientes n=411	%
Edad Media (años)	64 ±10	
Masculinos	223	54.3%
Factores de Riesgo Cardiovascular		
HTA	294	71.5%
DBTS	73	17.8%
DLP	268	65.2%
TBQ	46	11.2%
Antecedentes Cardiovasculares		
Infarto Previo	32	7.8%
Mio Dil Isquemico - Necrótica	15	3.6%
Mio Dil Idiopática	15	3.6%
Cirugía de Revascularización Miocárdica	47	11.4%
Angioplastia Percutanea Coronaria	54	13.1%
Insuficiencia Cardíaca	32	7.8%
Características ECG		
ECG Normal	228	55.5%
Ritmo Sinusal	394	96.0%
BCRI	28	6.80%
BCRD	30	7.30%
Características de Apremio y su Rendimiento		
Ptes sometidos a Dipiridamol	102	24.80%
Ptes sometidos a Dipiridamol/Ejercicio (Mixto)	14	3.40%
Ptes sometidos a Adenosina	12	2.90%
Ptes sometidos a Ejercicio físico	283	68.00%
Lograron 85% RCP	221	77%
<i>Prueba Positiva (ECG infradesnivelado) y su Relacion con la perfusión</i>		
Prueba de apremio posiiva para isquemia (ECG infradesnivelado)	54	13.1%
perfusión normal	22**	8,5%**
Isquemia leve	19**	16%**
Isquemia moderada	6**	30%**
Isquemia Severa	7**	58%**
		p<0,0001
Apremio Fisico y Perfusión		
	Mediana	Percentilo (25-75)
METS logrados con perfusion normal	7.4	(5 - 9,1)
METS lograods en perfusion anormal	6.5	(4,5 - 8,3)
		p<0,0001
RCP alcanzada con perfusión normal	85%	(73%-90%)
RCP alcanzada con perfusión anormal	81%	(65%-88%)
		p<0,0001

Ptes: Pacientes. **RCP:** Reserva Coronaria Porcentual. ****** % correspondiente a la totalidad de las pruebas positivas para isquemia por ECG infradesnivelado. **HTA:** Hipertensos, **DBTS:** Diabeticos, **DLP:** Dislipemicos, **TBQ:** Tabaquistas. **AAA:** Aneurisma de Aorta Abdominal, **ACV:** Accidente Cerebro Vascular. **IP=** Infarto Previo, **MDIN:** Miocardiopatía Dilatada Isquemico Necrotica. **MDI:** Miocardiopatía Dilatada Idiopática, **CRM:** Cirugía de Revascularización. **ATC:** Angioplastia Coronaria, **BCRI:** Bloqueo Completo de Rama Izquierda. **IC:** Insuficiencia Cardíaca. **BCRD:** Bloqueo Completo de Rama Derecha

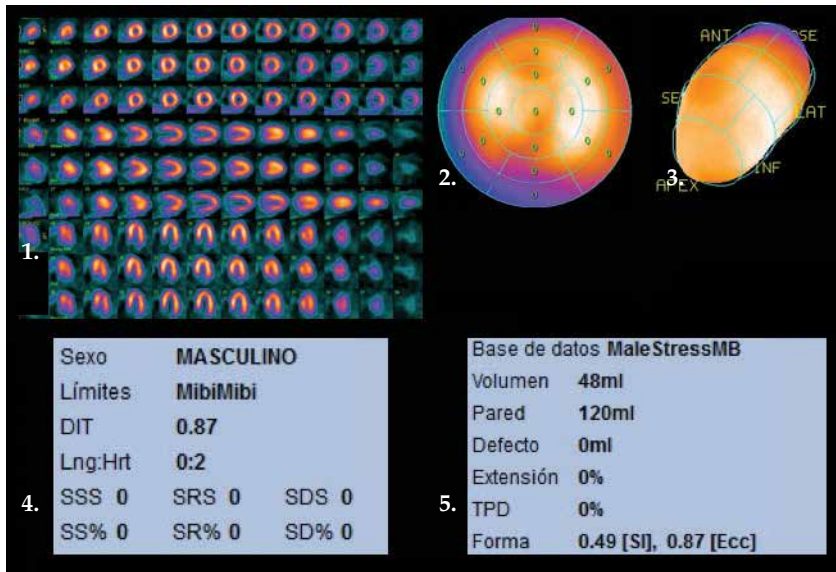


FIGURA 1A. Ejemplo Normal

1. Representación que habitualmente se utiliza en nuestro medio para evaluación visual. Cortes en 3 ejes// Eje corto (Apical, medio y basal), Eje largo vertical (Septal a lateral) y eje largo horizontal (Inferior hacia anterior). Adquisición decúbito Supino y Prono (Stress) + Decúbito Supino reposo.
2. Mapa Polar con homogéneo patrón de distribución. Segmentación ventricular por 17 segmentos³.
3. Imagen 3D ventricular, donde se aprecia normal distribución del radiotrazador.
4. Presentación de resultados del análisis semicuantificado computarizado. Scores SSS, SRS y SDS. Inmediatamente debajo, resultados del % de miocardio afectado si estuviera presente⁴.
5. Resto de datos de cuantificación, extensión, forma ventricular, déficit total de perfusión, etc.

FIGURA 1.

Cuantificación de la Perfusión Miocárdica SPECT. Representación de elementos analizados en la semicuantificación de perfusión y Función Ventricular izquierda del SPECT-Gatillado en paciente con test de perfusión normal y función ventricular conservada (A y C) y con patología isquémica necrótica y deterioro de función ventricular izquierda (B y D). **Perfusión ejemplo A y B.** SSS: Score de Sumatoria de Stress; SRS: Score de Sumatoria de Reposo; SDS: Score de Sumatoria de la Diferencia; TPD: Déficit Total de Perfusión. **Función ejemplo C y D.** FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda; V.F.D: Volumen Fin de Diástole; V.F.S: Volumen Fin de Sístole; SMS: Score de Motilidad Parietal; STS: Score de Engrosamiento Parietal.

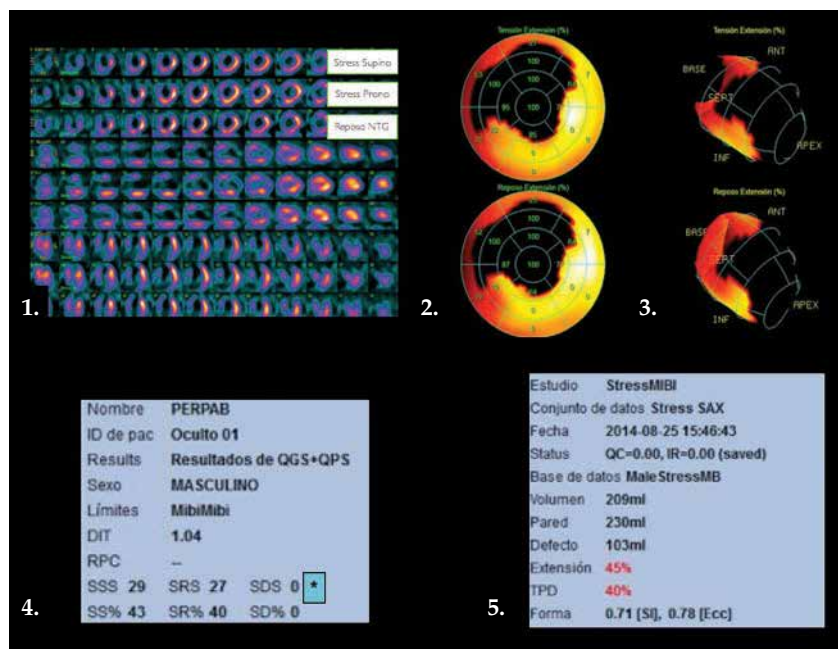


FIGURA 1B. Ejemplo Patológico

1. Cortes para evaluación visual. Cortes en 3 ejes / Eje corto (Apical, medio y basal), Eje largo vertical (Septal a lateral) y eje largo horizontal (Inferior hacia anterior). Adquisición decúbito Supino y Prono (Stress) + Decúbito Supino + Nitratos (Reposo). (Se aprecia atenuación inferior).
2. Mapa Polar con déficit (Ausencia) de captación del radiotrazador en segmento apical, anterior apical, anterior medio, antero septal medio, severo defecto anterior septal basal y moderado anterior basal, en segmentación ventricular con 17 segmentos³.
3. Imagen 3D ventricular, donde se aprecia la extensión y severidad de los déficit de perfusión.
4. Presentación de resultados del análisis semicuantificado computarizado. Scores SSS, SRS y SDS e Inmediatamente debajo, resultados del % de miocardio afectado. 4 Se aprecia Severo defecto en Stress (SSS=29) con un 43% miocardio afectado en stress, (SRS= 27) miocardio afectado al reposo 40% y sin reversibilidad (Isquemia) significativa que se expresa con un SDS=0*. Se aprecia Severo defecto en Stress (SSS=29) con un 43% miocardio afectado en stress, (SRS= 27) miocardio afectado al reposo 40% y sin reversibilidad (Isquemia) significativa que se expresa con un SDS=0*.Se aprecia en el Mapa polar la afectación de mas de un territorio vascular.
5. Resto de datos de cuantificación, extensión, forma ventricular, déficit total de perfusión, en stress.

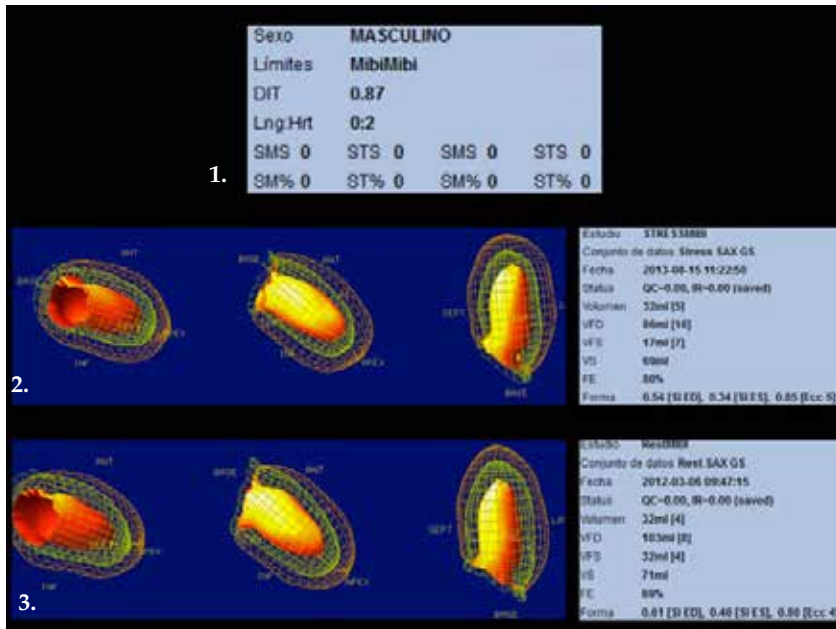


FIGURA 1C. Ejemplo Normal

1. Presentación de resultados del análisis semi-cuantificado computarizado de la Función Ventricular en Stress (Arriba) y Reposo (Debajo). Scores Motilidad = SMS. Scores de Engrosamiento = STS. Inmediatamente debajo, resultados del % de miocardio afectado⁴.
2. Vistas de adquisición de Stress del VI en 3 posiciones, junto a V.F.D, V.F.S, FEVI y Forma Ventricular.
3. Vistas de adquisición de Reposo del VI en 3 posiciones, junto a V.F.D, V.F.S, FE y Forma Ventricular. SMS= Score motilidad. STS= Score engrosamiento parietal. VFD= Vol Fin de Diástole

VFS: Vol Fin de Sístole. FEVI: Fracción de eyección Ventricular Izquierda.

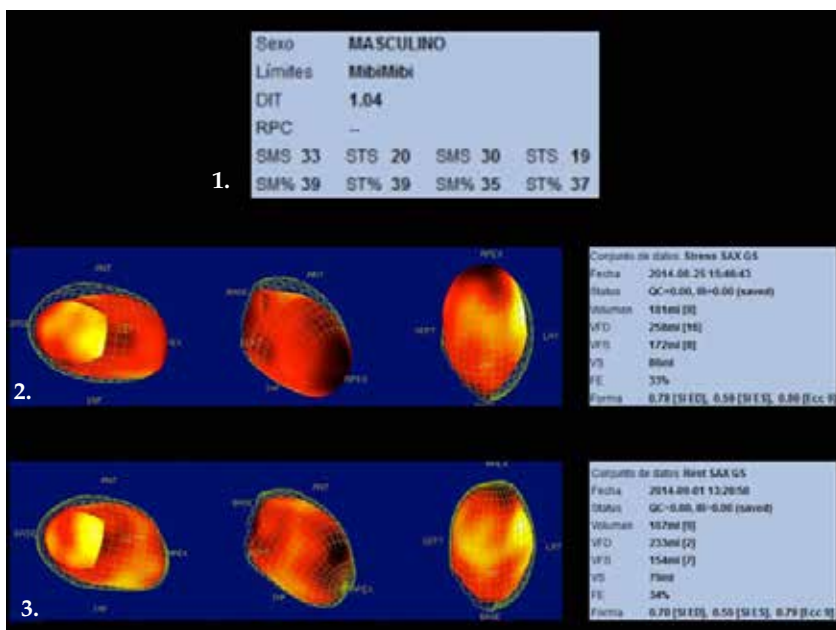


FIGURA 1D. Ejemplo Patológico

1. Presentación de resultados del análisis semi-cuantificado computarizado de la Función Ventricular en Stress (Arriba) y Reposo (Debajo). Scores Motilidad = SMS. Scores de Engrosamiento = STS. Inmediatamente debajo, resultados del % de miocardio afectado⁴.
2. Vistas de adquisición de Stress del VI en 3 posiciones, junto a V.F.D, V.F.S, FEVI y Forma Ventricular. Se aprecia zona defecto de captación en región apical, con motilidad afectada (Apex Diskinetico).
3. Vistas de adquisición de Reposo del VI en 3 posiciones, junto a V.F.D, V.F.S, FE y Forma Ventricular. Se aprecia parcial mejora en motilidad del apex.

* Caso correspondiente a paciente con Miocardiopatía isquemico / necrótica.

SMS: Score motilidad. STS: Score engrosamiento parietal VFD: Vol Fin de Diástole VFS: Vol Fin de Sístole. FEVI: Fracción de eyección Ventricular Izquierda.

métricas. Se utilizaron los métodos de chi cuadrado o de Fisher para analizar diferencias entre variables cualitativas. El seguimiento contempló la revascularización miocárdica (REV) sea con angioplastia coronaria (ATC) ó cirugía de revascularización miocárdica (CRM), Muerte de origen cardiovascular (MC) y la presentación de un punto final combinado que incluyó, muerte cardiaca, insuficiencia cardiaca descompensada, infarto agudo de miocardio y revascularización miocárdica, percutánea o quirúrgica (EPC).

Se analizó la participación de las variables referidas con modelos de regresión de Cox y curvas de Kaplan-Meier. Se considero estadísticamente significativa una $p < 0.05$.

RESULTADOS

Población

La población de estudio fue de 411 pacientes con una edad media de 64 años (± 10), masculinos 223 pacientes (54,3%). El sexo masculino presento peor evolución ante el EPC 16,9% vs 8,6% $p=0,014$.

Un resumen de factores de riesgo cardiovascular y características generales pueden observarse en la **Tabla 1**.

Apremio físico o farmacológico

De la población de estudio 283 pacientes (68%) realizaron esfuerzo físico y de estos lograron el 85% RCP 221 pacientes (77%). El apremio farmacológico con Dipiridamol lo reali-

zaron 102 pacientes (24,8%), Dipyridamol + Esfuerzo 14 pacientes (3,4%) y Adenosina 12 pacientes (2,9%).

La prueba de esfuerzo fue positiva para isquemia en 54 pacientes (13,1%).

De los 54 pacientes, los resultados de sus respectivas perfusiones fueron:

- perfusión normal 22 p (8,5%);
- perfusión con isquemia leve 19 pacientes (16%);
- isquemia moderada 6 pacientes (30%);
- isquemia severa 7 pacientes (58%)

Estos resultados observados, presentaron una $p \leq 0,0001$.

El desempeño del stress, categorizado según los METS logrados se correspondieron con una perfusión normal (en mediana y percentilo 25-75) = 7,4 (5-9,1) alcanzando una de RCP de 85% (73-90). Pacientes con perfusión anormal su desempeño categorizado según los METS logrados fue de 6,5 (4,5-8,3) alcanzando una RCP de 81% (65-88). **Tabla 1.**

Perfusión Miocárdica

La población de estudio presentó una perfusión normal de 183 pacientes (44,5%). Analizamos diferentes herramientas de semicuantificación de perfusión expresados en mediana, con sus rangos en percentiles (25-75), divididos para su análisis en perfusión normal y anormal. Perfusión anormal SSS=6 (4-11); Miocardio afectado stress= 9% (6-16); SRS= 4 (2-7); Miocardio afectado en reposo=4% (2-10); SDS= 2 (1-4); Miocardio afectado isquémico = 3% (1-4). **Tabla 2.**

Utilizando los valores de semicuantificación, categorizamos subgrupos de análisis observando la incidencia de eventos. Donde Ptes con defecto moderado a severo en el stress (SSS>8) presentaron una incidencia del 34,7% vs 8,4% para EPC y 25% vs 3,6% para REV con valor de $p \leq 0,0001$ respectivamente. **Figura 2.**

La presencia de isquemia moderada a severa (SDS>4) presentó una incidencia de 39,1 vs 9,8% para EPC y 32,6% vs 4,5% para REV con valor de $p \leq 0,0001$ respectivamente. **Figura 3.**

Función Miocárdica

De la población de estudio 379 pacientes (92,2%) presentaban un estudio gatillado esfuerzo-reposo, 17 pacientes (4,1%) reunían criterio para protocolo solo stress¹⁰, 15 pacientes (3,6%) no se les realizó estudio gatillado por cuestiones técnicas de la adquisición.

Se observó en reposo FEVI= 64% (56-64); VFS reposo= 32 ml (20-32); VFD reposo= 90 ml (70-90); FEVI esfuerzo 63% (55-63); VFS stress= 32 (21-32); VFD stress= 87 ml (68-87).

Pacientes con perfusión miocárdica normal presentaron al esfuerzo una FEVI $66\% \pm 9\%$; VFD= $85\text{ml} \pm 31\text{ml}$; VFS $31\text{ml} \pm 20\text{ml}$.

Pacientes con perfusión miocárdica anormal presentaron al esfuerzo una FEVI $54\% \pm 15\%$; VFD= $114\text{ml} \pm 57\text{ml}$; VFS= $60\text{ml} \pm 52\text{ml}$ estas diferencias fueron significativas con valor de $p \leq 0,0001$.

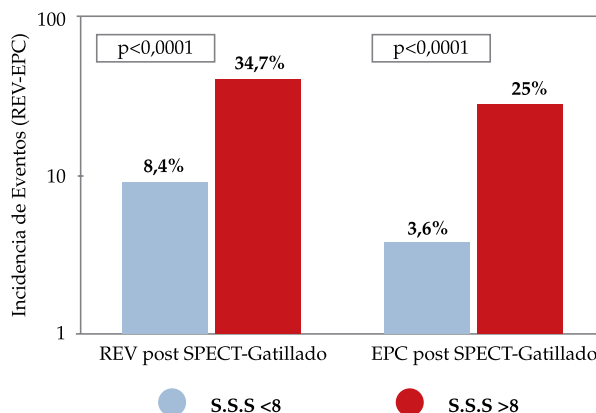


FIGURA 2.

Presencia de defecto moderado a severo, categorizado mediante semicuantificación y la incidencia de REV y EPC. SSS: Score de Suma Stress.

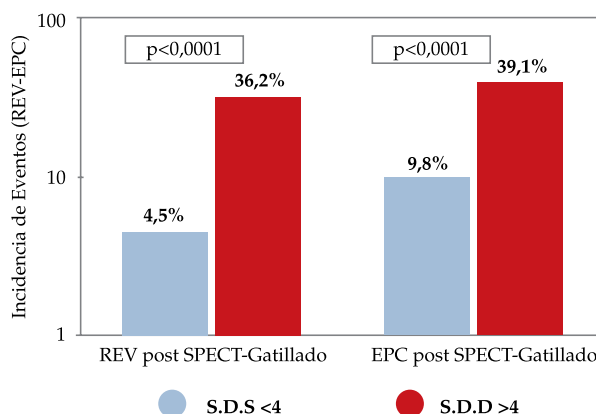


FIGURA 3.

Presencia de Isquemia moderada a severa, categorizada mediante semicuantificación y la incidencia de REV y EPC. SDS: Score de Suma Stress.

La presencia de EPC prevaleció en FEVI deteriorada en reposo 40% vs 8,7%, la FEVI deteriorada al esfuerzo 41% vs 8,2% y con caída de la FEVI ante el esfuerzo 40% vs 10% con valor de $p \leq 0,0001$ respectivamente. **Tabla 2.**

SPECT-Gatillado y la ocurrencia de eventos

Un análisis multivariado con regresión de Cox evaluó el riesgo con eventos clínicos.

Para REV la prueba de esfuerzo (+) HR: 3,04 95% IC (1,3-7,1) $p \leq 0,01$; isquemia moderada-severa HR: 5,33 95% IC (2,3-12,3) $p \leq 0,0001$, Deterioro de la FEVI en esfuerzo HR: 6,26 95% IC (2,7-14,4) $p \leq 0,0001$. **Figura 4.**

Para internación por IC la presencia de deterioro de la FEVI al esfuerzo HR: 7,6 95% IC (2,5-23) $p \leq 0,0001$ y ATC previa HR: 3,7 95% IC (1,3-10) $p \leq 0,012$. **Figura 5.**

Para la presencia de MC fue relevante el deterioro de la

TABLA 2.

Resultados de los estudios de perfusión en la población en estudio

Resultados		Pacientes n=411	(%)
Ptes con Test de perfusión normal		183	44.5%
Características de perfusión			
Cuantificación de la perfusión		Mediana	Percentilo (25-75)
Perfusión normal			
SSS		0	(0-2)
%VI Stress		0%	(0%-1%)
SRS		0	(0-0)
%VI Reposo		0%	(0%-1%)
SDS		0	(0-0)
%VI Isquemico		0%	(0%-0%)
Perfusión Anormal			
SSS		6	(4-11)
%VI Stress		9%	(9%-16%)
SRS		4	(2-10)
%VI Reposo		4%	(2%-10%)
SDS		2	(1-4)
%VI Isquémico		3%	(1%-4%)
Incidencia de eventos clínicos según categorías semicuantificadas			
Patrón de perfusión en Stress	SSS<8	SSS>8	Valor p
	EPC	8.4%	34.7%
	REV	3.6%	25%
			p<0,0001
			p<0,0001
Patrón de perfusión en presencia de Isquemia	SDS<4	SDS>4	Valor P
	EPC	9.8%	39.1%
	REV	4.5%	32.6%
			p<0,0001
			p<0,0001
Características de la función			
Estudios gatillados esfuerzo-reposo		N=379	92.20%
		Mediana	Percentilo (25-75)
FEVI Reposo		64%	(56%-64%)
V.F.D Reposo		90 ml	(70ml-90ml)
V.F.S. Reposo		32 ml	(20ml-32ml)
FEVI Esfuerzo		63%	(55%-63%)
V.F.D Esfuerzo		87ml	(68ml-87ml)
V.F.S. Esfuerzo		32ml	(21ml-32ml)
Relación con la perfusión ante el stress	Perfusión Normal	Perfusión Anormal	Valor P
	FEVI Stress	66%±9%	54%±15%
	V.F.D Stress	85ml ±31ml	114ml ±57ml
	V.F.S Stress	31ml ±20ml	60ml ±52ml
			p<0,0001
			p<0,0001
			p<0,0001

Ptes: Pacientes. **SSS<8:** Perfusión normal + leve defecto al Stress. **SSS>8:** Perfusión moderado a severo defecto al Stress. **SDS<4:** Perfusión normal + leve Isquemia. **SDS>4:** Isquemia Moderada a Severa. **REV:** Revascularización miocárdica mediante CRM ó ATC. **End Point Combinado (EPC):** Muerte Cardiovascular MC+ Infarto Miocardiom IM + Internación por Insuficiencia Cardíaca ICC. Revascularización Miocárdica mediante ATC ó CRM. **FEVI:** Fracción de Eyección Ventricular Izquierda. **VFD:** Volumen Final de Diástole. **VFS:** Volumen Final de Sístole.

FEVI en reposo HR: 10,1 95% IC (2,7-37) $p \leq 0,001$. **Figura 6.** Para el EPC la isquemia Moderada-Severa HR: 3,1 95% IC (1,6-5,9) $p \leq 0,0001$, deterioro de la FEVI al esfuerzo HR: 4,5 95% IC (2,5-8,3) $p \leq 0,019$ y la caída de la FEVI ante el esfuerzo HR: 2,4 95% IC (1,1-5) $p \leq 0,0001$. **Figura 7.**

Al agrupar los pacientes en cuatro categorías según los datos de la función y perfusión ventricular, mediante el Spect-Gatillado 1) Perfusión y FEVI normales; 2) Perfusión normal con FEVI deteriorada; 3) Perfusión anormal con FEVI normal y 4) Perfusión anormal con FEVI deteriorada.

Se observó que el grupo 4 había presentado al año del seguimiento la incidencia de un 40% del EPC vs un 20% del grupo 3 vs un 2,5% del grupo 1 y 0% del grupo 2, a los 2 años de seguimiento la población más comprometida presentaba más del 50% de eventos. $p \leq 0,0001$. **Figura 8.**

DISCUSIÓN

La interpretación visual por parte de un operador humano, es probablemente la práctica más difundida en nuestro medio local. La aplicación de esta modalidad, sumada a la interpretación de la semicuantificación ha sido desarrollada en el presente trabajo. Actualmente existen 5 grupos que desarrollan y promueven esta modalidad en la cardiología nuclear, el método del Cedar's Sinai de los Ángeles, Emory de Atlanta, Universidad de Michigan, Universidad de Yale y la Universidad de Virginia^{4,11-14}. Todas establecen a la cuantificación como una modalidad, aplicable, reproducible y confiable. Ficaro et al, obtienen en el trabajo de evaluación y avances de la técnica de semicuantificación comparada con análisis visual de expertos, una sobresaliente sensibilidad y especificidad junto a datos congruentes con el análisis visual, pero con una significativa menor variabilidad inter-observador¹⁵, Softwares de procesamiento e interpretación específicos de imágenes miocárdicas permiten realizar comparaciones cuantitativas de importantes variables de perfusión y función ventricular¹⁶. La utilidad clínica de los datos aportados por tales programas ha sido validada por los resultados de destacados trabajos científicos como el **COURAGE**¹⁷ **INSPIRE**¹⁸ y el **BARI 2D**¹⁹. El presente trabajo pudo caracterizar diferentes grupos de riesgo en relación a variables de la semicuantificación, sea por medio de scores ó porcentaje (%) de miocardio ó diferentes grados de severidad de la isquemia.

La perfusión cuantificada

Este trabajo pudo discriminar en forma práctica grupos de riesgo según sus datos de semicuantificación en la perfusión, ante el stress ó en isquemia manifiesta y de esta manera lograr evidenciar diferencias en la tasa de aparición de eventos clínicos, predominando en los grupos de mayor compromiso. Al defecto en el stress lo delimitados por un **SSS** >8 como lo demostrara Piccini JP y col al establecer claramente el poder predictivo y de categorización de riesgo, frente a la aparición muerte súbita en pacientes coronarios con FEVI >35% utilizando el Score de Semicuantificación como un modelo discriminatorio²⁰.

Al cuantificar la isquemia en moderada a severa por me-

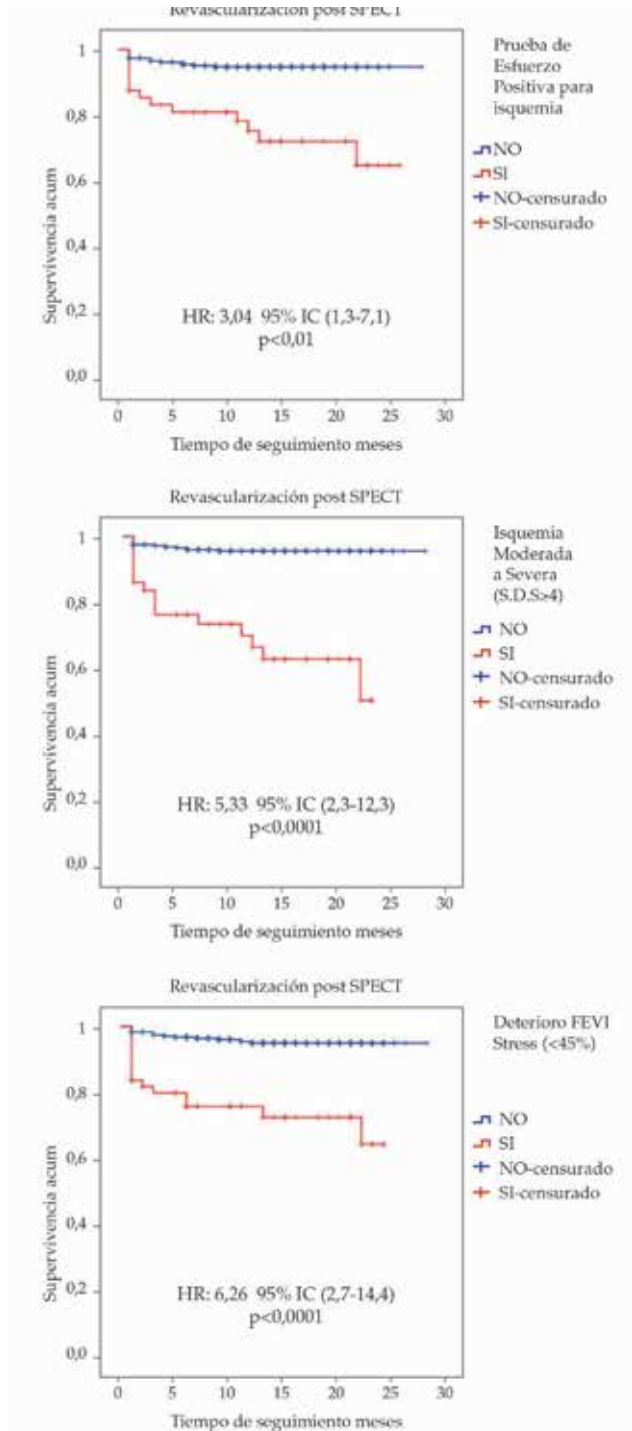


FIGURA 4.

Variables independiente para Revascularización

Evaluación con Kaplan-Meier para variables independientes: prueba de esfuerzo positiva para isquemia, presencia de isquemia moderada-severa y deterioro de la FEVI <45% en stress para Revascularización post SPECT-Gatillado.

dio del Score **SDS** >4 o monto porcentual (>5%VI), se pudo identificar un poderoso marcador independiente para la revascularización, así como la incidencia del **EPC** siendo

estos datos exclusivos de la modalidad interpretativa por semicuantificación. Esta aproximación en la interpretación del test de perfusión la encontramos en el trabajo sub-nuclear del **COURAGE** de Shaw LJ y col, en donde pacientes randomizados a revascularización percutánea y terapia medica optima (REV+TMO) presentan una reducción superior al 5% del monto isquémico, al ser comparados por test

tos para determinar la magnitud de las anomalías en la perfusión y sus cambios evolutivos. Esta mejora en la reproducibilidad promueve las técnicas de cuantificación en estudios clínicos randomizados y monitoreo de los efectos de diferentes terapias en un paciente individual²². **Figura 9**. En una reciente revisión sobre imágenes de perfusión seriadas, Iskandrian A y col, en semi-cuantificación destacan la comparación de reposo y stress ó solo protocolo de stress¹⁰ proveyendo valiosas mediciones para guiar el manejo del tratamiento y como evaluar el impacto de la terapéutica de varias intervenciones, sean estas farmacológicas o intervencionistas, aunque sugiere hacer hincapié en los aspectos técnicos de control de calidad y protocolo para la aplicación metodológica²³.

La evaluación cuantitativa o semi-cuantitativa de la perfusión miocárdica regional y la posibilidad de que esta sea operador independiente es la principal ventaja competitiva por sobre otras modalidades de evaluación de la cardiopatía isquémica²⁴.

La función ventricular cuantificada

El impacto pronóstico de la FEVI ha sido mundialmente confirmado de forma rotunda, este ha sido analizado en diferentes escenarios y características de pacientes. La FEVI se ha convertido en uno de los principales determinantes de la decisión terapéutica en la cardiología clínica²⁵.

En el presente trabajo la FEVI deteriorada al esfuerzo ó la caída de la misma fueron elementos independientes de predicción para la revascularización miocárdica, datos logrados con el gatillado en esfuerzo, pero también absolutamente relevante el aporte que indico el análisis de la FEVI en el reposo, siendo esta un predictor independiente de muerte cardiovascular a lo que promovemos su uso sistemático en la práctica.

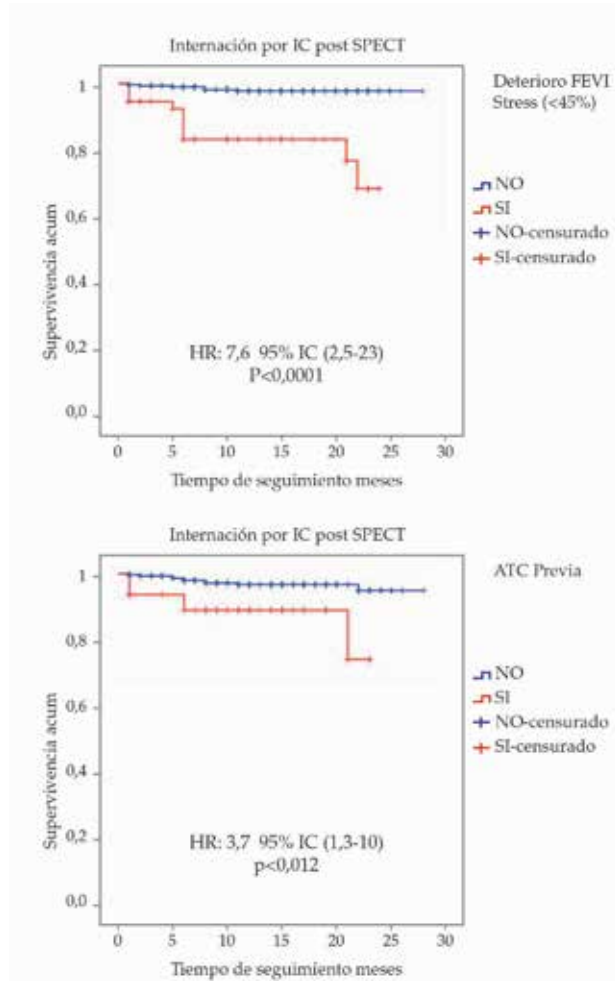


FIGURA 5.

Variables independiente para Internación por IC

Evaluación con Kaplan-Meier para variables independientes: *deterioro de la FEVI <45% en stress* y *A.T.C previa*, para Internación por Insuficiencia Cardíaca post SPECT-Gatillado.

pareados de perfusión a terapia medica sola (TMO). En este estudio se validó el % de miocardio afectado por medio de score de semicuantificación²¹ y el déficit de perfusión total⁴. El análisis seriado ó controles de estudios de seguimiento terapéutico en la enfermedad coronaria, es una aplicación más reciente de la técnica de semicuantificación y ha demostrado en pacientes con cardiopatía isquémica estable, ser más reproducible que la interpretación visual de exper-

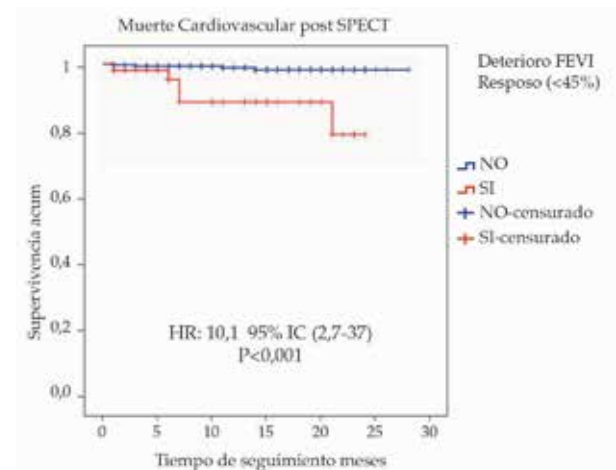


FIGURA 6.

Variables independiente para Muerte Cardiovascular

Evaluación con Kaplan-Meier para variables independientes: *deterioro de la FEVI <45% en reposo*, para Muerte Cardíaca post SPECT-Gatillado.

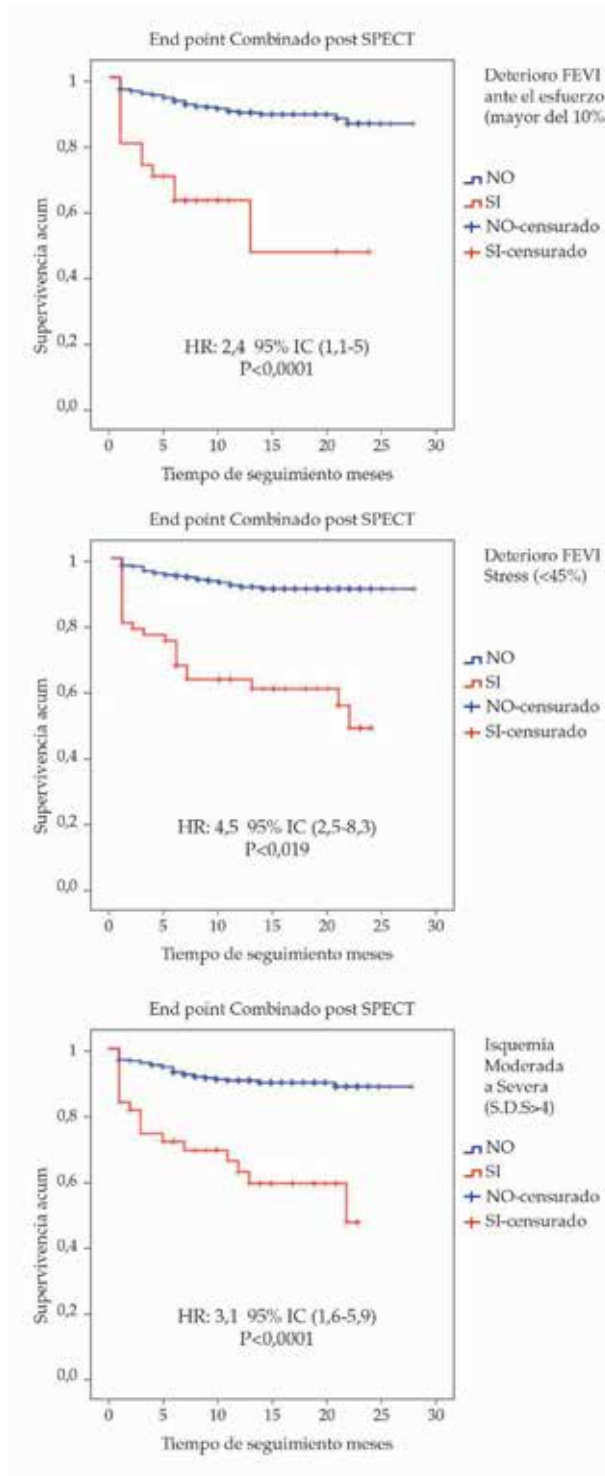


FIGURA 7.

Variables independiente para End Point Combinado

Evaluación con Kaplan-Meier para variables independientes: *Caída de la FEVI mas de 10% al esfuerzo, deterioro de la FEVI <45% en stress y presencia de isquemia moderada-severa* para End Point Combinado (Muerte Cardíaca + Internación por Insuficiencia Cardíaca + Infarto de miocardio + Revascularización Miocárdica) post SPECT-Gatillado.

Encotramos evidencia de otros grupos de trabajo con similares resultados a nuestro reporte, destacamos los trabajos de Sharir et al que observaron el valor incremental pronóstico que ofrecía la FEVI post Stress junto al V.F.S post stress (>70 ml) sobre la información pretest del SPECT y los resultados de la perfusión junto a otra serie publicada del mismo autor donde la semicuantificación de la isquemia (SDS) fue un fuerte predictor de infarto de miocardio^{8,26,27}.

Validación de su uso habitual en la Cardiología clínica

Un clásico trabajo de Hachamovitch y col, estableció que la extensión y severidad de la isquemia miocárdica está directamente co-relacionada con una mayor incidencia de muerte cardíaca e Infarto de miocardio²⁸.

La isquemia es el conductor para la revascularización coronaria posterior y el rol de la isquemia en la predicción de eventos es determinante²⁹.

La evidencia de recientes trials clínicos randomizados como el COURAGE¹⁷, BARI 2D¹⁹, FAME³⁰ y el actualmente en curso ISCHEMIA³¹ postulan que ante un síndrome coronario agudo (SCA) una estrategia invasiva mediante la revascularización coronaria, presenta un beneficio en relación a morbi-mortalidad, sin embargo en la Cardiopatía Isquémica Estable (CIE) la situación cambia, dado que los estudios clínicos randomizados que testearon la sumatoria de revascularización vs terapia medica optima (TMO) dirigida, no fue demostrado un beneficio positivo y significativo en reducción de eventos cardiovasculares o muerte. Las recientes guías de uso apropiado para revascularización³² y

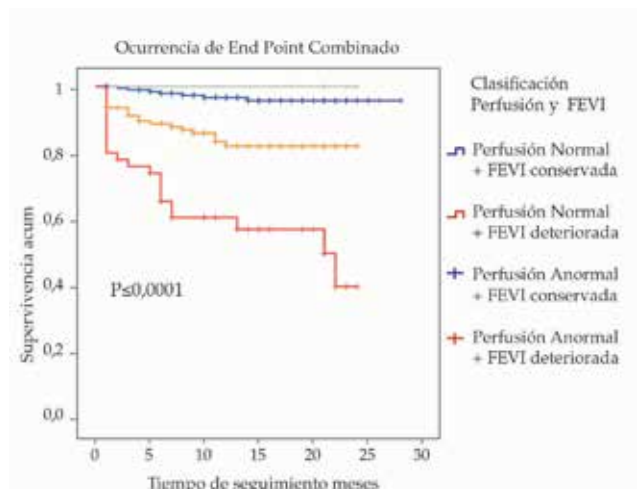


FIGURA 8.

Resultados de perfusión y función ventricular en SPECT-Gatillado

Evaluación con Kaplan-Meier para valoración de incidencia del End Point Combinado (Muerte Cardíaca + Internación por Insuficiencia Cardíaca + Infarto de miocardio + Revascularización Miocárdica) clasificados en 4 grupos según parámetros de perfusión y función ventricular post SPECT-Gatillado.

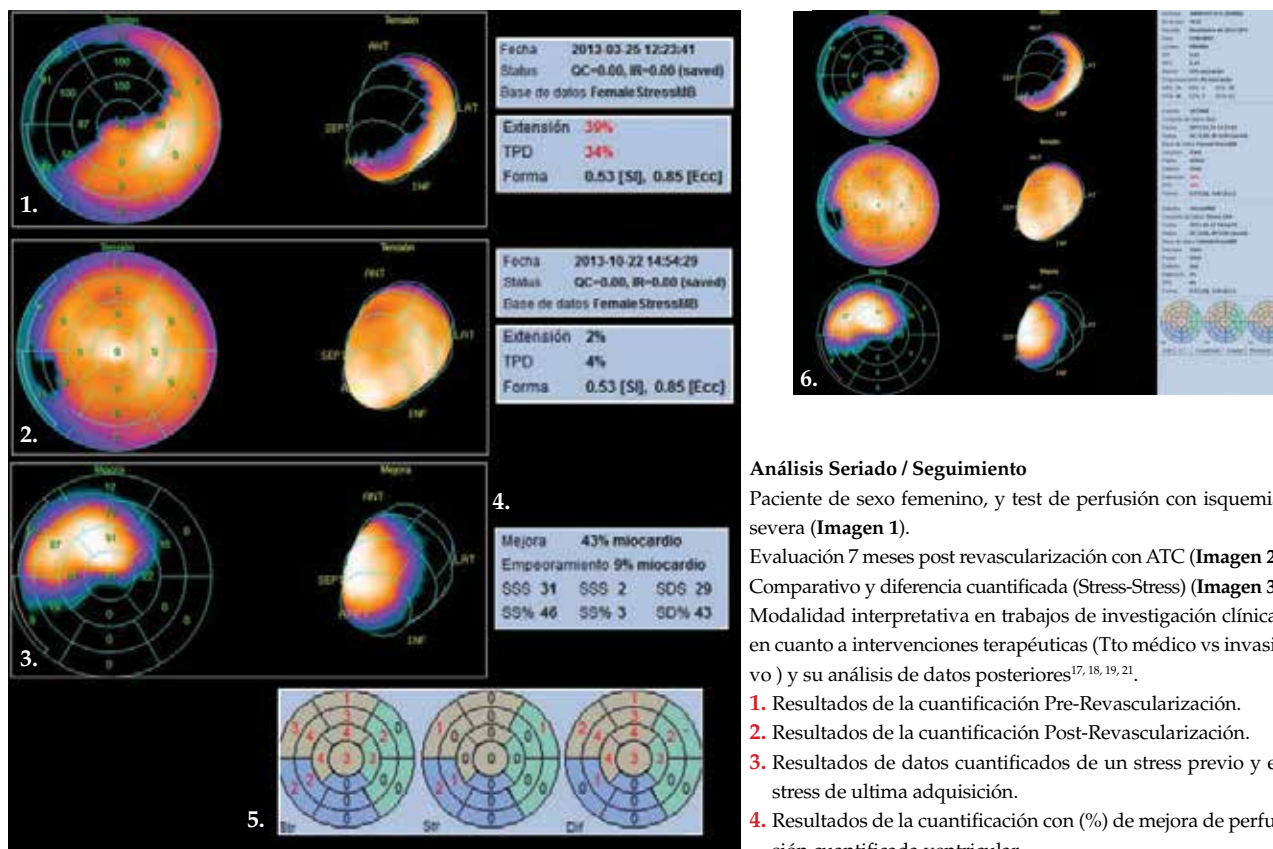


FIGURA 9.

Representación de análisis seriado para control en la evolución de la cardiopatía isquémica mediante semicuantificación de perfusión.

Análisis Seriado / Seguimiento

Paciente de sexo femenino, y test de perfusión con isquemia severa (**Imagen 1**).

Evaluación 7 meses post revascularización con ATC (**Imagen 2**)

Comparativo y diferencia cuantificada (Stress-Stress) (**Imagen 3**) Modalidad interpretativa en trabajos de investigación clínica, en cuanto a intervenciones terapéuticas (Tto médico vs invasivo) y su análisis de datos posteriores^{17, 18, 19, 21}.

1. Resultados de la cuantificación Pre-Revascularización.
2. Resultados de la cuantificación Post-Revascularización.
3. Resultados de datos cuantificados de un stress previo y el stress de última adquisición.
4. Resultados de la cuantificación con (%) de mejora de perfusión cuantificada ventricular.
5. Asignación de puntaje de perfusión por Scores en Mapa Polar.
6. Presentación de resultados en el programa de Software.

guías de manejo de enfermedad coronaria estable³³, ambos documentos, enfatizan y postulan la objetivación de isquemia suficiente, previa a la decisión de una intervención percutánea electiva con una carga considerable de isquemia³⁴, siendo la TMO el frente primario de ataque en el manejo inicial. Datos de test observacionales, establecen hipótesis de que montos de isquemia de ³10% del miocardio³, la terapia de revascularización como estrategia y conducta, resulta beneficiosa en relación a la tasa de eventos cardiovasculares.

El estudio **ISCHEMIA**³¹ de curso actual que se espera finalice en 2019 investiga la efectividad de la randomización de pacientes a CCG y revascularización comparada con TMO y sin CCG en pacientes con moderada a severa isquemia testeando esta hipótesis.

Véase el editorial publicado en páginas 4-6

La isquemia puede identificar el riesgo que potencialmente logramos revertir con la terapia adecuada, mientras que la necrosis ó escara puede estar relacionada al riesgo que quizás no cambie con terapéutica. Los méritos relativos de un parámetro u otro y su valor incremental pronostico, va a depender de la selección de los pacientes, del período de seguimiento y de los eventos.

LIMITACIONES

Un centro de derivación ambulatoria, no presenta las ventajas de una institución con internación, su población presenta características particulares incurriendo en un potencial sesgo en la preselección de la misma.

CONCLUSIONES

Los resultados del presente estudio objetivaron que es posible aplicar esta modalidad interpretativa, estratificar no solo con la perfusión, sino integrando todos los elementos de juicio del test.

Se comprobó la peor evolución que presentan los pacientes de riesgo intermedio y elevado monto isquémico como así el valor que adquiere la evaluación conjunta de la función ventricular, siendo este un elemento mandatorio en la cardiología nuclear actual, ya que su contemplación conjuntamente con la perfusión establece pronostico en forma independiente, pudiendo facilitar la toma de conductas.

La utilidad de herramientas con análisis de semi-cuantificación y su aplicación en la interpretación, mejora la calidad y cantidad de información que recibe el profesional referente del paciente, pudiendo optimizar su práctica y toma de decisiones.

BIBLIOGRAFÍA

- Phillips LM, Hachamovitch R, Berman DS, et al. Lessons learned from MPI and physiologic testing in randomized trials of stable ischemic heart disease: Courage, BARI2D, FAME and ISCHEMIA. *J Nucl Cardiol* **2013**; 20 (6): 969-75.
- Shaw LJ, Hage FG, et al. Prognosis in the era comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol* **2012**; 19: 1026-43.
- Hachamovitch R, Hayes S, Friedman J, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* **2003**; 107: 2900-6.
- Germano G, Kavanagh P, Slomka PJ, et al. Quantification in gated perfusion SPECT imaging: The Cedar's Sinai approach. *J Nucl Cardiol* **2007**; 14 (4): 433-5.
- Piccini JP, Starr AZ, Horton JR, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging and the risk of sudden cardiac death in patients with coronary disease and left ventricular ejection fraction >35%. *J Am Coll Cardiol* **2010**; 56 (3): 206-14.
- Germano G, Kiat H, Kavanagh P, et al. Automatic quantification of ejection fraction from gated perfusion SPECT. *J Nucl Med* **1995**; 36 (11): 2138-47.
- Akincioglu C, Berman D, Nishina H, et al. Assessment of diastolic function using 16-frame Tc-99m sestamibi gated myocardial perfusion SPECT: Normal Values. *J Nucl Med* **2005**; 46 (7): 1102-8.
- Sharir T, Kang X, Germano G, et al. Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: Gender-related differences in normal limits and outcomes. *J Nucl Cardiol* **2006**; 13 (4): 495-506.
- Abidov A, Germano G, Hachamovitch R, et al. Gated SPECT in assessment of regional and global left ventricular function: An update. *J Nucl Cardiol* **2013**; 20: 1118-43.
- Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP, et al. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* **2010**; 17: 709-18.
- García E, Faber TL, Cooke CD, et al. The increasing role of quantification in clinical nuclear cardiology: The Emory approach. *J Nucl Cardiol* **2007**; 14 (4): 420-32.
- Ficaro E, Lee B, Kritzman JN, et al. Corridor 4DM: The Michigan method for quantitative nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* **2007**; 14 (4): 455-65.
- Liu YH. Quantification of nuclear cardiac images: the Yale approach. *J Nucl Cardiol* **2007**; 14 (4): 483-91.
- Watson DD, Smith WH. The role of quantification in clinical nuclear cardiology: The University of Virginia approach. *J Nucl Cardiol* **2007**; 14 (4): 466-82.
- Ficaro PE, Cobertt JR. Mayor Achievements in Nuclear Cardiology: Advances in quantitative perfusion SPECT imaging. *J Nucl Cardiol* **2004**; 11 (1): 62-70.
- Slomka P, Xu Y, Berman D, et al. Quantitative analysis of perfusion studies: Strengths and pitfalls. *J Nucl Cardiol* **2012**; 19 (2): 338-46.
- Boden W, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* **2007**; 356 (15): 1503-16.
- Mahmarián JJ, Shaw LJ, Olszewski GH, et al. Adenosine sestamibi SPECT post-infarction evaluation (INSPIRE) trial: A randomized, prospective multicenter trial evaluating the role of adenosine Tc-99m sestamibi SPECT for assessing risk and therapeutic outcomes in survivors of acute myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* **2004**; 11 (4): 458-69.
- Shaw LJ, Cerqueira MD, Brooks MM, et al. Impact of left ventricular function and the extent of ischemia and scar by stress myocardial perfusion imaging on prognosis and therapeutic artery disease: Results from the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes (BARI 2D) trial. *J Nucl Cardiol* **2012**; 19 (4): 658-69.
- Piccini JP, Horton JR, Shaw LK, et al. Single-photon emission computed tomography myocardial perfusion defects are associated with an increased risk of all-cause death, cardiovascular death, and sudden cardiac death. *Circ Cardiovasc Imaging* **2008**; 1 (3): 180-8.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* **2008**; 117 (10): 1283-91.
- Faber T, Chen J, Garcia E. SPECT Processing, quantification and display. Zaret BL, Beller GA, Clinical Nuclear Cardiology State of the art and future directions. Fourth Edition. Philadelphia. Elsevier **2010** pp 53-71.
- Iskandrian AE, Hage FG, Shaw LJ, et al. Serial myocardial perfusion imaging. Defining a significant change and target management decisions. *J Am Coll Cardiol Img* **2014**; 7 (1): 79-96.
- Slomka PJ, Berman DS, Germano G. Quantification of myocardial perfusion. Clinical Gated SPECT. Second Edition. Editorial Blackwell Futura. **2006**. pp 69-91.
- Gimelli A, Rossi G, Landi P, et al. Stress / Rest myocardial perfusion abnormalities by gated spect: still the best predictor of cardiac events in stable ischemic heart disease. *J Nucl Med* **2009**; 50: 546-53.
- Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic value of post stress left ventricular ejection fraction and volumen by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* **1999**; 100 (10): 1035-42.
- Sharir T, Germano G, Kang X, 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 post-stress ejection fraction. *J Nucl Med* **2001**; 42 (6): 831-7.
- Hachamovitch R, Berman DS, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation* **1998**; 97: 535-43.
- Iskandrian AE. Myocardial perfusion imaging: Lessons learned and work to be done. *J Nucl Cardiol* **2014**; 21 (1): 4-16.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* **2009**; 360 (3): 213-24.
- www.ischemiatrinal.org. The ISCHEMIA study.
- Patel MR, Dehmer GJ, Hirshfeld JW, et al. ACCF / SCAI / STS / AATS / AHA / ASNC / HFSA / SCCT 2012 Appropriate Use Criteria for Coronary Revascularization Focused Update. *J Am Coll Cardio* **2012**; 59 (9): 857-81.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. ACCF / AHA / ACP / AATS / PCNA / SCAI / STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable Ischemic Heart Disease: Executive Summary. *J Am Coll Cardio* **2012**; 60 (24): e44-e164.
- Shaw L. Novel approaches to risk stratification with semi-quantitative scoring systems in nuclear cardiology. *J Nucl Cardiol* **2014**; 21 (4): 819-20.