

Aplicaciones Clínicas de los Estudios de Cardiología Nuclear en la Era de las Reformas de los Sistemas de Salud

Dres. Fernando Mut y Mario Beretta.

Servicio de Medicina Nuclear, Asociación Española
Montevideo, Uruguay

Abstracto

La apropiada valoración de la cardiopatía isquémica dada su gravedad y su alta prevalencia, limitada por los gastos que surgen de la enfermedad, constituye un desafío hoy en día para la práctica diaria. Hoy en día la cardiología nuclear compete con varias técnicas no invasivas para evaluar la perfusión y la viabilidad miocárdica, siendo ésta solicitada en función de la real necesidad de paciente.

Las aplicaciones que brinda la cardiología nuclear para el estudio de la perfusión miocárdica son múltiples. En este artículo se revisan situaciones clínicas como la enfermedad coronaria, estados previos a la cirugía no cardíaca, estados pos cateterismo, angioplastia coronaria, cirugía de revascularización, y valoración de pacientes en tratamiento médico prolongado. El estudio de la perfusión miocárdica permite que la enfermedad coronaria pueda ser catalogada de acuerdo a una baja, intermedia o alta probabilidad, proporcionando una amplia información pronóstica en relación a la extensión y severidad de la isquemia.

En este estudio se puntualizan además lineamientos prácticos en cuanto a la selección de pacientes para así lograr que los estudios de cardiología nuclear brinden una adecuada valoración de la enfermedad coronaria conocida o sospechada.

Palabras claves: Cardiología Nuclear, cardiopatía isquémica, probabilidad, pronóstico.

1.- INTRODUCCIÓN

En la época actual caracterizada por cambios profundos en los sistemas de salud, un análisis de costo / efectividad de los distintos procedimientos diagnósticos y terapéuticos constituye un paso esencial con el propósito de aumentar la eficiencia de los servicios. En tal sentido, la correcta aplicación de la tecnología disponible a través de la amplia difusión de sus indicaciones basada en evidencia científica sólida contribuye drásticamente a la eficacia de las prestaciones de los servicios de salud.

Desde el punto de vista de la cardiología clínica, la investigación de la perfusión y de la viabilidad miocárdica es de

Correspondencia y separatas:

Dr. Fernando Mut y Mario Beretta
Servicio de Medicina Nuclear, Asociación Española
Montevideo Uruguay

© Los derechos de autor de los artículos de la revista Oncología pertenecen a la Sociedad de Lucha contra el Cáncer SOLCA.
Sede Nacional, Guayaquil - Ecuador

Abstract

The appropriate evaluation of the ischemic heart disease due to its seriousness and high prevalence, limited by the expenses that arise from the illness, constitutes a challenge in our times for the daily practice. At the present time, nuclear cardiology competes with several non invasive techniques in the evaluation of the perfusion and the myocardial viability, being this requested in function of the real necessity of each patient.

The applications that nuclear cardiology offers for the study of the myocardial perfusion are multiple. Clinical situations are reviewed in this article, such as the coronary illness, states previous to the non cardiac surgery, states after cardiac catheterization, coronary angioplasty, revascularization surgery, and evaluation of patient under long term medical treatment. The study of the myocardial perfusion allows that the coronary illness can be classified according to a low, intermediate or high probability, providing a wide prognosis information in relation to the extension and severity of the ischemia.

In this study there are also remarked practical limits as for the selection of patients in order to achieve that the studies of nuclear cardiology offer an appropriate evaluation of the well-known or suspected coronary illness.

Key words: Nuclear cardiology, ischemic heart disease, probability, prognosis.

gran importancia para enfrentar a una enfermedad potencialmente grave y de alta prevalencia, aunque tratable, como la cardiopatía isquémica. Sin embargo, como intento de limitar los gastos totales, actualmente se comprueba una clara tendencia a disminuir el reembolso por los estudios cardiológicos no invasivos y favorecer la competencia por parte de las diferentes técnicas disponibles. El desafío para la cardiología nuclear consiste en determinar si sus procedimientos son capaces de proporcionar mayor información que las modalidades competitivas a un costo comparable o menor.

En este artículo, el espectro de pacientes sometidos a evaluación de enfermedad coronaria (EC) conocida o sospechada es analizado dentro de subgrupos específicos, en base a la siguiente hipótesis: en cada subgrupo, las pruebas de cardiología nuclear deben ser aplicadas en aquellos casos donde proporcionen claramente una información incremental o adicional a la que se obtendría sin la realización de estas pruebas, siempre y cuando dicha información sea al menos tan exacta y confiable como la aportada por otros procedimientos de igual o mayor costo.



El concepto que avala este enfoque ha sido bien desarrollado por varios investigadores, quienes han demostrado la necesidad de evaluar la información incremental proporcionada por el agregado de una prueba diagnóstica considerando, por otra parte, el costo de la misma. La metodología habitualmente empleada con este propósito investiga la denominada discriminación marginal de un test, midiendo el incremento en información que el test proporciona mediante las llamadas curvas ROC (Receiver-Operator Curve) o la técnica estadística del chi cuadrado. En cualquier caso, este enfoque debe contemplar la importancia clínica de la medida más que su significación estadística. Para los efectos de esta discusión asumiremos que previo a la realización de los estudios de cardiología nuclear, se dispone de la información proveniente de los datos clínicos, factores de riesgo, factores demográficos y el resultado del electrocardiograma de esfuerzo. Por lo tanto, en cada subgrupo, el potencial incremento de información que pueden suministrar las pruebas nucleares determinará la real utilidad de estas pruebas.

2.- APLICACIONES DE LOS ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN LA PRÁCTICA CLÍNICA.

Esta discusión considerará las siguientes situaciones clínicas: a) pacientes sin EC conocida (no documentada, pre-cateterismo), b) estado post infarto de miocardio, c) pacientes con cardiopatía isquémica y mala función ventricular, d) angina inestable, e) post cateterismo cardíaco, f) estado previo a cirugía no cardíaca, g) post angioplastia percutánea transluminal coronaria (APTC), h) post cirugía de revascularización, e i) pacientes en tratamiento médico prolongado.

2.1.- Enfermedad coronaria no conocida.

Con respecto a los pacientes con EC sospechada pero no conocida, se plantean habitualmente interrogantes diagnósticas y pronósticas. Esto es particularmente cierto en pacientes jóvenes, en los cuales se ha propuesto la coronariografía sólo para fines diagnósticos, reservando la terapia de revascularización para etapas posteriores siempre que sea posible a fin de preservar el capital coronario durante mayor tiempo y apelar en cambio a un tratamiento médico prolongado.

Las bases para el diagnóstico radican en un análisis bayesiano secuencial (aplicación sucesiva del teorema de Bayes), el cual requiere conocer la probabilidad pre-test de la enfermedad así como la sensibilidad y especificidad de la prueba a realizar. La sensibilidad y especificidad de los estudios de cardiología nuclear y del ECG de esfuerzo se muestran en la Tabla I.

Comparados con el ECG de esfuerzo, los estudios de perfusión miocárdica presentan una especificidad similar y una sensibilidad considerablemente mayor para detectar EC angiográficamente significativa. Con respecto a la prevalencia, las curvas en la Figura 1 ilustran la amplia variación de las probabilidades pre-test de enfermedad basadas en la edad, sexo y clasificación sintomática ¹. Los factores de riesgo juegan un papel importante para determinar la probabilidad pre-test de EC. Así, la probabilidad en un hombre asintomático de 50 años sin factores de riesgo es del 1% pero se incrementa a 65% si es portador de todos los factores de riesgo coronario conocidos ².

Tabla 1

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD PARA LA DETECCIÓN DE ENF. CORONARIA*

PROCEDIMIENTO DE ESFUERZO	SENS. %	ESP. %
ECG.	60	85
TALIO 201 PLANAR	80	90
TALIO 201 SPECT	90	80
99mTc MIBI SPECT	90	90
VENTRIC. RADIOISOT.	90	80

Estenosis > 50 %

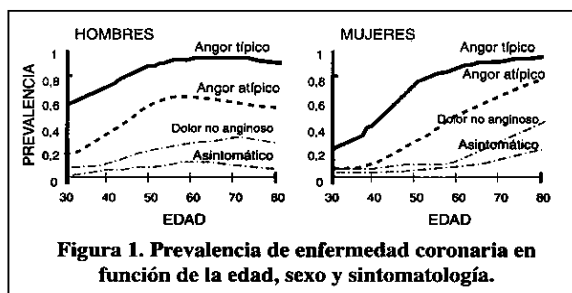


Figura 1. Prevalencia de enfermedad coronaria en función de la edad, sexo y sintomatología.

Conociendo la probabilidad pre-test de la enfermedad, la sensibilidad y la especificidad de las pruebas, es posible determinar la probabilidad de enfermedad antes de realizar el ECG de esfuerzo. Entonces, para un determinado resultado de la ergometría, se puede establecer la probabilidad post-ergometría antes de realizar los estudios de cardiología nuclear, así como la probabilidad después de los mismos ^{2,3}. Utilizando este procedimiento, varios investigadores han demostrado que los estudios de cardiología nuclear presentan su máximo potencial diagnóstico en pacientes con una probabilidad intermedia de padecer EC 4-6; algunas de las condiciones asociadas a dicha probabilidad intermedia se listan en la Tabla II.

Tabla 2

CONDICIONES FRECUENTES ASOCIADAS A PROBABILIDAD INTERMEDIA * DE ENFERMEDAD CORONARIA

- Pacientes asintomáticos con ergometría positiva.
- Dolor torácico no anginoso con ergometría positiva o no diagnosticada.
- Dolor torácico atípico (sin importar resultado de la ergometría).
- Pacientes con angor típico y ergometría negativa.

El procedimiento sugerido por Berman y col. para la detección de EC está ilustrado en la Figura 2. Se comienza por reconocer la probabilidad pre-test de EC. Los pacientes con baja probabilidad pueden, o bien no continuar estudiándose, o bien someterse a una ergometría convencional. Si ésta es negativa, el

paciente debe ser seguido clínicamente; en cambio si la prueba de esfuerzo es positiva, debería realizarse un estudio de perfusión miocárdica. Los pacientes con probabilidad intermedia de EC tales como pacientes con angina atípica, podrían someterse directamente a una prueba de cardiología nuclear. Por otra parte, pacientes con alta probabilidad de EC pueden referirse directamente al cateterismo como procedimiento de elección. Sin embargo, aún entre aquellos casos indicados para técnicas invasivas, hay pacientes ancianos o portadores de enfermedades concomitantes o limitantes en los que deberían realizarse previamente estudios funcionales no invasivos. Si se detecta una isquemia de grado leve, estos pacientes podrían beneficiarse con una terapia medicamentosa y un seguimiento adecuado; por el contrario, si el paciente es portador de un alto riesgo isquémico, debería indicarse el cateterismo.

Más allá del simple diagnóstico de EC, los estudios de cardiología nuclear proporcionan una amplia información pronóstica aún en aquellos pacientes en quienes la enfermedad no esté documentada.

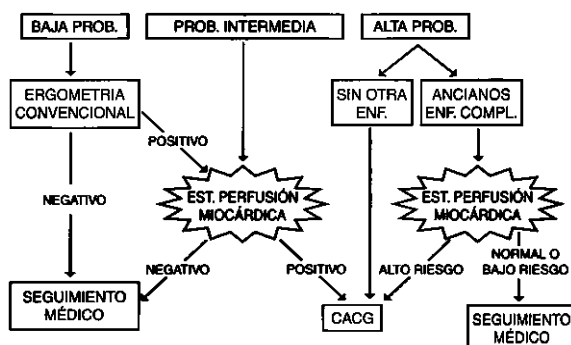


Figura 2. Estrategia para detección de enfermedad coronaria

La evaluación pronóstica ayuda a guiar las decisiones terapéuticas, tales como determinar la indicación de una angioplastia o una cirugía de revascularización. El pronóstico depende fundamentalmente de la extensión y la severidad de la isquemia, ambos parámetros habitualmente muy bien demostrados por los estudios de perfusión miocárdica. La extensión de la isquemia está dada por la proporción de miocardio con defectos reversibles, mientras que la severidad está determinada por el grado de déficit perfusional en la zona isquémica. Ladenheim y col.⁷ han documentado que la extensión y severidad de la isquemia en estudios nucleares son indicadores pronósticos independientes. Datos publicados por Staniloff y col.⁸ demostraron que el contenido pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica está presente aún en subgrupos de pacientes que no fueron sometidos a cateterismo, o sea poblaciones sin EC confirmada. Como se ilustra en la Figura 3, los pacientes con defectos leves o sin defectos de perfusión tuvieron un excelente pronóstico al año de seguimiento, ya que menos del 1% de ellos presentaron eventos "mayores" (IM o muerte de origen cardíaco) o eventos "menores" (definidos en el estudio como procedimientos de revascularización miocárdica después de 60 días de realizada la prueba). Nótese que la Figura

3 también indica que los pacientes con defectos severos sufrieron casi el doble de eventos que aquellos con defectos moderados.

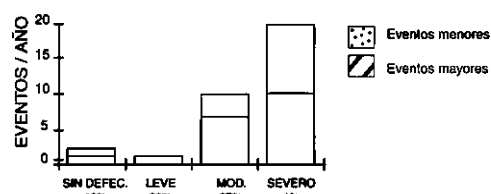


Figura 3. Tasa anual de eventos en 100 pacientes en función de la severidad de los efectos de perfusión.

La información incremental proporcionada por los estudios de cardiología nuclear con fines pronósticos ha sido claramente demostrada por Ladenheim y col.⁹ Como se observa en la figura 5, estos autores separaron los pacientes con sospecha de EC en 9 grupos basados en la combinación de probabilidad pre-test de EC (alta, intermedia o baja) y el resultado de la ergometría (negativa, dudosa o positiva). En los 9 grupos un estudio de perfusión anormal se asoció con un peor pronóstico que un estudio normal. Sin embargo, el aspecto más destacado del estudio de Ladenheim fue que el mayor incremento de carácter pronóstico de los estudios de cardiología nuclear fue dado no en el grupo con probabilidad intermedia, sino en los pacientes con alta probabilidad de EC. Puede observarse en la Figura 4 que la mayor separación en la frecuencia de eventos ocurrió entre los pacientes con alta probabilidad pre-test y ECG de esfuerzo dudoso o positivo, y en pacientes con una probabilidad intermedia y una ergometría positiva. En todas estas circunstancias, la probabilidad post-ergometría fue elevada. Por lo tanto, aunque los estudios de perfusión miocárdica con fines diagnósticos son mejor aplicados en el grupo de probabilidad intermedia, para fines pronósticos estos estudios son más útiles en los pacientes con alta probabilidad de EC. Datos publicados por Berman y col.¹⁰ han confirmado estos hallazgos usando SPECT (tomografía por emisión monofotónica) con ^{99m}Tc-Sestamibi (isonitrilo) en pacientes con baja, intermedia y alta probabilidad pre-test de EC. Estos autores también concluyeron que la mayor información incremental de los estudios de perfusión miocárdica fue lograda en pacientes con alta probabilidad de EC.

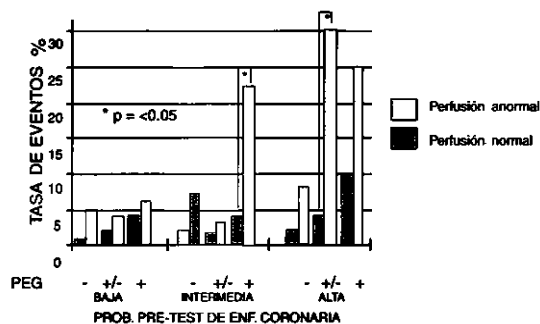


Figura 4. Tasa de eventos cardíacos por año en función de la probabilidad pretest de enfermedad coronaria.



En una comunicación posterior ¹¹, los mismos autores demostraron en una gran población con estudios de perfusión miocárdica normales que, aún en pacientes con una elevada probabilidad pre-test de EC, un estudio normal implica una probabilidad <1% de eventos cardíacos posteriores en un seguimiento de 20 meses.

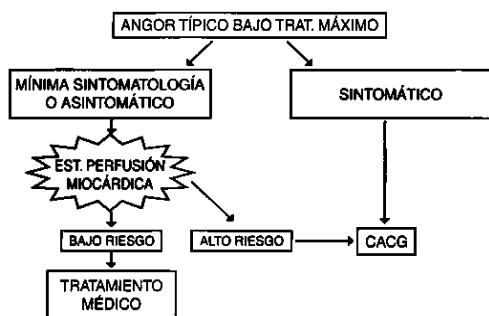


Figura 5. Estrategia en pacientes con angor típico

Estos hallazgos pronósticos de las pruebas nucleares sugieren que los pacientes con angina típica pueden también ser evaluados usando procedimientos no invasivos, como se ilustra en la Figura 5. En estos pacientes, la primera etapa puede ser la instauración de una terapia medicamentosa máxima. Si a pesar de ello persisten los síntomas, se debe realizar una coronariografía ya que puede estar indicada la revascularización no tanto para modificar el pronóstico sino para eliminar la sintomatología. Sin embargo, si con tratamiento médico el enfermo mejora significativamente, podría realizarse un estudio de perfusión miocárdica. Si esta prueba funcional indica un bajo riesgo (isquemia leve y poco extensa), el cateterismo puede ser evitado y los pacientes manejados clínicamente. Si los estudios de perfusión muestran un alto riesgo, los pacientes deben ser cateterizados. Para esta evaluación pronóstica Berman y col. recomiendan que los pacientes sean estudiados sin medicación a fin de conseguir niveles adecuados de ejercicio ^{12,13}. Si no es posible suspender la medicación, aconsejan realizar pruebas de estímulo farmacológico preferentemente con dipiridamol ^{15,16} o adenosina ^{14,15}.

2.2.- Post-infarto de miocardio.

Los pacientes con un infarto de miocardio documentado, agudo o antiguo, se asume son portadores de EC. En estos pacientes el uso de pruebas de stress físico o farmacológico responden a interrogantes pronósticos respecto al riesgo de padecer un nuevo evento cardíaco. Hace casi dos décadas, Gibson y col.¹⁷ (Figura 6) demostraron que el centellograma de perfusión miocárdica con Tl201 (talio) sensibilizado con bajo nivel de ejercicio realizado previo al alta hospitalaria fue más efectivo en separar pacientes de alto y bajo riesgo que el ECG de esfuerzo convencional y aún que la coronariografía. Los pacientes sin enfermedad coronaria o con lesión angiográfica de un solo vaso (categoría de bajo riesgo del punto de vista angiográfico) pero con estudio de perfusión positivo mostraron un riesgo moderado para desarrollar un nuevo IM. Igualmente, los pacientes que no tuvieron dolor torácico ni desnivel del ST durante la ergometría a bajos niveles de carga pero demostraron isquemia en el estudio

de perfusión presentaron también un riesgo moderado para subsiguientes eventos. En contraste, los pacientes con patrón no isquémico en los estudios de perfusión miocárdica presentaron muy bajo riesgo para nuevos eventos cardíacos. Al año siguiente,

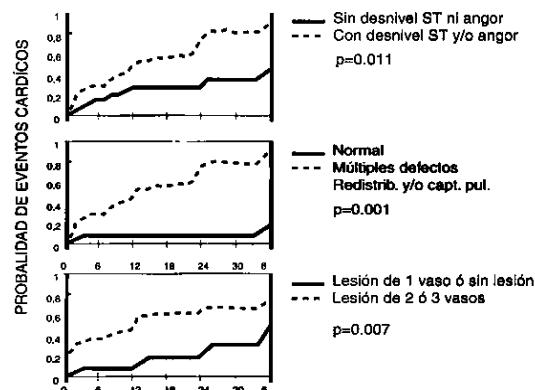


Figura 6.

Leppo y col.¹⁸ (Figura 7) demostraron que los estudios de perfusión miocárdica sensibilizados con dipiridamol fueron igualmente efectivos para separar poblaciones de alto y bajo riesgo en el seguimiento de pacientes post-IM. Los pacientes con evidencia de isquemia (patrón de infarto más isquemia) tuvieron 5 veces más probabilidad de un nuevo IM o de fallecer durante el período de seguimiento, que aquellos que no presentaron evidencia de isquemia. Mahmarian y col.¹⁹ recientemente han sugerido que aún en la era post-trombolisis, las pruebas de estímulo farmacológico usando adenosina como sensibilizador de los estudios de perfusión fueron efectivas para distinguir grupos de bajo y alto riesgo en el seguimiento de pacientes post-IM.

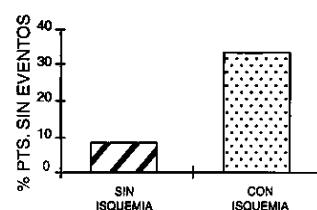


Figura 7. Tasa de eventos cardíacos en pacientes Post-infarto estudiados con talio-dipiridamol

La Figura 8 muestra el algoritmo usado por Berman y col. en pacientes con historia de IM, reciente o antiguo. Si estos pacientes presentan angina, insuficiencia cardíaca o arritmia severa, son definidos clínicamente como de alto riesgo y enviados a coronariografía. Sin embargo, si son asintomáticos, o presentan molestias precordiales atípicas o catalogadas como no anginosas, son sometidos a pruebas de cardiología nuclear. Según el resultado de estas pruebas, los pacientes de alto riesgo son cateterizados y los de bajo riesgo seguidos clínicamente.

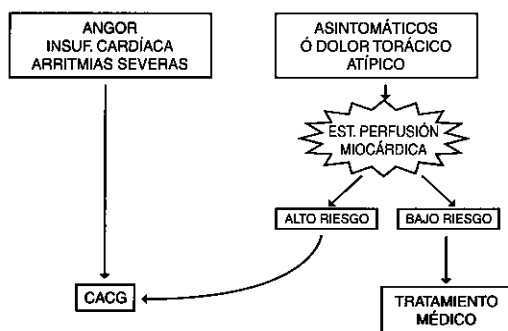


Figura 8. Estrategia en pacientes con angor típico

Medicina nuclear vs. Ecocardiografía.

En este punto, cabe preguntarse cómo se comparan los estudios de perfusión miocárdica con el ecocardiograma de stress para las aplicaciones diagnósticas y pronósticas mencionadas. Se debe reconocer que existen diferencias intrínsecas entre ambos métodos. Por ejemplo, los estudios nucleares son fácilmente interpretables desde el punto de vista objetivo ²⁰⁻²³, y la tasa de estudios técnicamente exitosos es casi del 100 %. Además, son mínimamente afectados por el estado emocional del paciente. La ecocardiografía es más subjetiva en su interpretación y está asociada a una tasa de éxito técnico menor, con mayor dificultad para evaluar ciertos segmentos como el apex y la pared inferior. Sin embargo, este procedimiento suele estar más fácilmente disponible y ser de menor costo, y el rendimiento diagnóstico en manos de un operador experimentado es muy valioso.

Además, los estudios de medicina nuclear pueden ser sensibilizados con esfuerzo ergométrico, dobutamina, dipiridamol o adenosina, lo cual abarca un amplio espectro que incluye la casi totalidad de los pacientes considerando sus potenciales contraindicaciones. El eco-stress en cambio se limita casi exclusivamente al estímulo con dobutamina, que presenta ciertas contraindicaciones específicas. El eco de esfuerzo, por el momento, no ha gozado de gran popularidad en nuestro medio a pesar de la existencia de estudios que avalan su aplicación.

Para propósitos diagnósticos en la EC, la mayoría de las publicaciones sugieren que la ecocardiografía y la cardiología nuclear presentan similar sensibilidad y especificidad ²⁴⁻²⁶ aunque existe cierta tendencia de mayor sensibilidad para las pruebas nucleares y mayor especificidad para la ecocardiografía.

En cuanto a las aplicaciones pronósticas, sin embargo, la literatura especializada en cardiología nuclear ^{7-11, 17-19, 27} es más completa que la literatura ecocardiográfica ²⁸⁻³⁰, lo cual en parte es debido a la experiencia más limitada con el método ecocardiográfico. Una interesante comunicación a este respecto de Bateman y col.³⁰ ha comparado el centellograma de perfusión y el ecocardiograma de esfuerzo para la predicción de eventos cardíacos en pacientes con prueba ergométrica negativa.

En los pacientes sin enfermedad coronaria ambos métodos confirieron un excelente pronóstico, menor al 1 % para muerte, infarto de miocardio, revascularización o desarrollo de angina inestable. Sin embargo, en pacientes con EC definida por coronariografía o post-IM, un estudio de perfusión miocárdica

normal se asoció con sólo un 2.2 % de eventos cardíacos comparado con un 14.1 % de eventos en los pacientes con ecocardiograma normal. Estas diferencias en el valor predictivo negativo pueden estar relacionados a la dificultad de la ecocardiografía para separar las zonas isquémicas de las áreas infartadas, las cuales son usualmente mejor distinguidas por el centellograma de perfusión ³¹.

2.3.- Cardiopatía isquémica y mala función ventricular.

En pacientes portadores de EC con mala función ventricular demostrada por cualquier técnica tal como ecocardiografía, ventriculografía radioisotópica o cateterismo, la pregunta clínica que frecuentemente se plantea es si la anomalía puede ser o no reversible mediante un procedimiento de revascularización.

Las circunstancias en las cuales el miocardio puede no contraerse pero estar aún viable pueden clasificarse en aquellas asociadas a miocardio "atontado", habiendo sufrido recientemente una isquemia severa con restauración del flujo y gradual recuperación funcional, o "hibernado", debido a una reducción crónica del flujo sanguíneo que provoca una "regulación hacia abajo" de la función cardíaca adaptándose al escaso aporte de nutrientes. Existen varios protocolos de perfusión utilizando Talio-201: redistribución tardía, stress / redistribución / reinyección y reposo / redistribución, todos ellos propuestos para investigar la presencia de miocardio viable.

Estos procedimientos tienen su fundamento en el hecho que la distribución inicial del Talio inyectado, ya sea en el máximo esfuerzo o en reposo, es proporcional al flujo sanguíneo del miocardio en el momento de la inyección, mientras que la redistribución del Talio en el momento del equilibrio del trazador varias horas después es dependiente del "pool" de potasio regional, el cual refleja la cantidad de miocardio viable en la zona. Por lo tanto, el centellograma con Talio puede ser efectivamente utilizado para distinguir pacientes con miocardio hibernado (que se manifiesta como un defecto reversible), pacientes con miocardio atontado (donde podría no haber defectos) y pacientes con infarto de miocardio, sin tejido viable (donde existen defectos persistentes o fijos). Recientes estudios han sugerido que los protocolos de redistribución de reposo o stress / redistribución / reinyección, son tan precisos como la tomografía de emisión de positrones (PET) con glucosa marcada para investigar la viabilidad miocárdica ^{43,44}. También se ha experimentado con resultados promisorios la utilización de ^{99m}Tc MIBI (isonitrilo) en condiciones de reposo y sensibilizado con nitratos, lo que aumentaría la capacidad para detectar miocardio viable.

2.4.- Angina inestable.

Lineamientos hechos públicos en 1994 por el Colegio Americano de Cardiología, han indicado un claro papel de los estudios de cardiología nuclear en la angina inestable ⁴⁵. En el curso inicial de la angina inestable los estudios de perfusión miocárdica pueden ser efectivos en identificar a los pacientes de alto riesgo. Por ejemplo, si un centellograma de perfusión demuestra una extensa área de isquemia miocárdica, esto implica la existencia de una masa significativa de miocardio en



riesgo de necrosis. Tales pacientes pueden ser correctamente seleccionados para cateterismo a pesar de que presenten sintomatología mínima. Aunque por el momento la mayoría de los pacientes con angina inestable son cateterizados, los nuevos lineamientos sugieren que en el futuro, una sustancial proporción de casos serán manejados médicamente sin necesidad de angiografía. Esto es particularmente cierto cuando los pacientes con sospecha de angina inestable tienen, por otra parte, una baja probabilidad de EC o en aquellos en que se logra una rápida estabilización de los síntomas después de la terapia antianginosa 46-48.

En estos pacientes clínicamente estables, las pruebas de stress físico o farmacológico pueden con certeza separar grupos de alto y bajo riesgo. Existen datos abundantes sobre la utilidad de los estudios de perfusión miocárdica en tales casos. Por ejemplo, Marsden y col.⁴⁷ demostraron que un estudio de perfusión sin evidencia de isquemia predice un muy bajo riesgo de muerte por causa cardíaca o de IM en un período de 15 meses de seguimiento, mientras que la presencia de un defecto reversible (área de isquemia) está asociado con una tasa de eventos de 20 % (Figura 9). De igual forma, Brown ⁴⁸ halló que los pacientes con estudios de perfusión normales tuvieron una tasa de sólo 3% de eventos mayores (nuevo IM o muerte de causa cardíaca) en un período de 39 meses de seguimiento, comparado con una tasa de 26% en pacientes con angina inestable que respondieron a la terapia médica pero presentaron estudios con patrón isquémico.

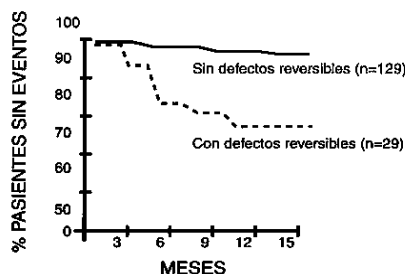


Figura 9. Supervivencia libre de eventos en pacientes con angina inestable, estabilizados con tratamientos médicos según los resultados del estudio de perfusión.

El protocolo desarrollado para pacientes con angina inestable es presentado en la Figura 10. Los pacientes con isquemia refractaria al tratamiento médico o con hemodinamia inestable deben ser cateterizados. Los pacientes que no responden a la terapia médica pero que no presentan inestabilidad hemodinámica pueden ser candidatos para evaluación no invasiva. Los lineamientos sugieren que las pruebas funcionales no invasivas son apropiadas en los pacientes de bajo riesgo (aquellos que probablemente no tengan una verdadera angina inestable), los cuales pueden ser tratados ambulatoriamente y someterse al estudio dentro de la primeras 72 horas de sospechado el diagnóstico, y en los pacientes hospitalizados con riesgo intermedio y bajo que estén estabilizados, sin dolor, sin insuficiencia cardíaca y sin arritmias por más de 48 horas. Respecto al test de elección, los protocolos recomiendan que si el paciente tiene un ECG de reposo normal y no está digitalizado, se debería someter a una ergometría convencional como único procedimiento. Aquellos con un ECG basal anormal

o bajo efecto digitalítico o con imposibilidad de ejercitar deben ser sometidos a estudios imagenológicos sensibilizados con stress físico o farmacológico, dependiendo de su capacidad de ejercicio. Los estudios imagenológicos (ecocardiografía o medicina nuclear) deben ser escogidos según la disponibilidad y la experiencia del personal técnico. Es muy probable que la aplicación de métodos imagenológicos funcionales no invasivos en la angina inestable se incremente significativamente en el futuro próximo luego de la difusión masiva de los lineamientos mencionados.

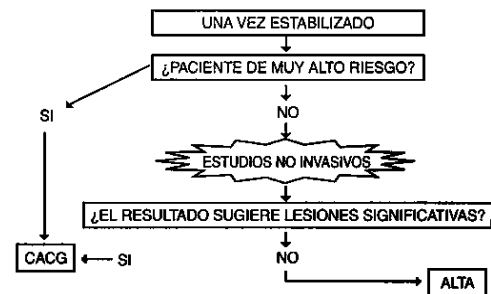


Figura 10. Estrategia en pacientes con angor inestable

2.5.- Post-cateterismo cardíaco.

La literatura cardíaca abunda en evidencias de que la interpretación visual de la cineangiografía es una inadecuada "regla de oro" para determinar la significación hemodinámica de la estenosis coronaria límite ("borderline") 49-51. LeGrand y col.⁵¹ evaluaron la reserva de flujo coronario en pacientes sin lesiones coronarias y en pacientes con un variado grado de estenosis. Se realizaron además estudios de perfusión miocárdica en los mismos pacientes. Los estudios de perfusión miocárdica se correlacionaron muy bien con la reserva coronaria. En los extremos del espectro de estenosis expresada como porcentaje del diámetro de la luz vascular, los datos del cateterismo se correlacionaron fuertemente con la reserva de flujo coronario y con los resultados de los estudios nucleares. En efecto, pacientes con menos del 25% de estenosis tuvieron estudios de perfusión normales y reserva coronaria normal, mientras que estenosis >75% se correspondieron con una reserva coronaria alterada y estudios nucleares también anormales. En pacientes con estenosis entre 25-75%, sin embargo, la arteriografía coronaria no fue efectiva para caracterizar la significación funcional de la lesión. En este subgrupo de estenosis de grado intermedio, los estudios nucleares de perfusión y las medidas de la reserva coronaria fueron paralelas.

Por tanto, este trabajo proporciona evidencia de que, cuando la arteriografía es dudosa con respecto a la significación hemodinámica de una lesión, los estudios de perfusión miocárdica con radioisótopos y/o las medidas de la reserva coronaria en el momento del cateterismo pueden ser efectivas para realizar la distinción.

El protocolo de Berman y cols. para la indicación de los estudios nucleares luego del cateterismo se muestra en la Figura 11. Si no existe certeza acerca de la terapia más adecuada a seguir después de conocido el resultado del estudio angiográfico, se debe realizar una prueba de perfusión miocárdica sensibilizada con

stress físico o farmacológico, a fin de separar los pacientes de bajo riesgo en los cuales un tratamiento médico puede ser de elección, de aquellos de alto riesgo que deban ser sometidos a un procedimiento de revascularización. En pacientes con enfermedad de múltiples vasos, además, el estudio proporciona información sobre el "vaso culpable", que permitiría dirigir con precisión un procedimiento de angioplastia. Sin embargo, existe evidencia de que esta práctica no es común. Topol y col.⁵² han reportado recientemente que en los Estados Unidos se realizaron ergometrías previas a la angioplastia en tan sólo el 29% de 2,000 pacientes con seguro médico privado portadores de EC de un solo vaso. Se desconoce, por tanto, cuántos de estos pacientes presentaban una isquemia miocárdica real. Las implicancias económicas, sanitarias y sociales de estos temas en el diseño y ejecución de las políticas de salud son evidentes.

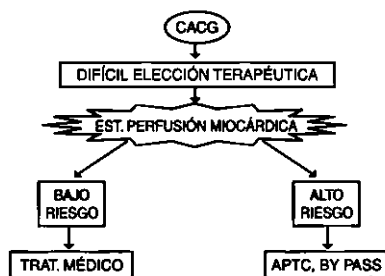


Figura 10. Estrategia Post-cateterismo

2.6.- Previo a cirugía no cardíaca.

Los pacientes que serán sometidos a cirugía de alto riesgo no cardíaca constituyen otro importante grupo a ser considerado para estudios de perfusión miocárdica. Esta aplicación ha sido muy bien estudiada particularmente en pacientes que van a ser sometidos a cirugía vascular periférica. Es ampliamente conocido que la enfermedad vascular periférica es un potente factor de riesgo de EC, y que cerca del 50 % de pacientes asintomáticos que van a ser operados de patología vascular periférica muestran en cateterismos previos a la cirugía una prevalencia de 50 % de EC⁵³. Leppo y col.⁵⁴ resumieron los resultados de 10 estudios publicados entre 1987 y 1991 investigando el riesgo de eventos cardíacos perioperatorios definidos como IM, angina inestable o muerte. En este metanálisis, de 550 pacientes sin evidencia de isquemia en un estudio de perfusión con dipiridamol, sólo en el 1% existió algún evento perioperatorio, mientras que de 387 pacientes con estudios de perfusión con signos de isquemia, 19 % tuvo eventos cardíacos perioperatorios o en el postoperatorio temprano.

Sin embargo, debe analizarse cuidadosamente si estas pruebas funcionales proporcionan realmente información incremental o si sólo predicen eventos posteriores. El análisis efectuado por Eagle y col.⁵⁵ con respecto al riesgo cardíaco previo a cirugía vascular menciona este punto (Figura 12). Estos autores definieron como variables clínicas de riesgo las siguientes: ondas Q en el ECG, edad mayor de 70 años, angor, extrasístola ventricular y diabetes. Cuando ninguna de estas variables estuvo presente, los eventos perioperatorios (definidos como angor inestable, edema pulmonar, IM o muerte) ocurrieron sólo en el 3% de los pacientes. Cuando 3 ó más variables estuvieron

presentes, 50% de los pacientes sufrieron algún evento posterior. Estos datos sugieren que los pacientes situados entre estas 2 categorías (portadores de 1 ó 2 variables de riesgo), serían los potencialmente más beneficiados de los estudios de perfusión miocárdica. Los pacientes sin variables de riesgo podrían ir a la cirugía directamente, y aquellos con 3 ó más variables deberían ser sometidos a un cateterismo previo.

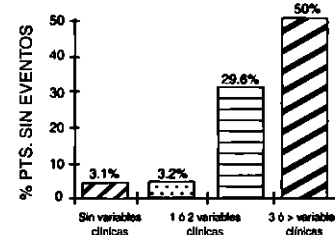


Figura 12. Tasa de eventos perioperatorios en pacientes de cirugía vascular en función variable clínica de riesgo y estudios de perfusión miocárdica.

En el trabajo de Eagle y col., los pacientes con 1 - 2 variables clínicas de riesgo fueron sometidos a estudios de cardiología nuclear. En este grupo, el 50% de los pacientes fue clasificado como de bajo riesgo (no mostraron isquemia) y presentaron una tasa de eventos del 3%; mientras que el otro 50% presentó un patrón isquémico que se relacionó con una tasa de eventos de 30%. Por tanto, Eagle sugiere que los pacientes con estudios de perfusión miocárdica de bajo riesgo podrían ser enviados directamente a cirugía vascular, mientras que los de alto riesgo deberían ser sometidos a un cateterismo previo a la cirugía. Debe notarse que en este estudio, el 53% de los 30 eventos reportados ocurrieron en pacientes previamente asintomáticos, destacándose la importancia y prevalencia de la isquemia silente en este grupo. En conclusión, los estudios de cardiología nuclear tendrían la indicación más precisa en el grupo de riesgo clínico intermedio en la etapa previa a la cirugía mayor no cardíaca y en especial a la cirugía vascular.

2.7.- Post-angioplastia transluminal coronaria.

El principal problema con la APTC (angioplastia percutánea transluminal coronaria) es la alta tasa de reestenosis estimada en el orden del 30 - 50 %^{56,57}. La reestenosis ocurre con mayor frecuencia durante los primeros 6 meses⁵⁶, y el tratamiento más común consiste en la reiteración del procedimiento. Asumiendo que la APTC no se realiza a menos que la lesión sea considerada hemodinámicamente significativa, esta tasa de reestenosis implica que existe una probabilidad intermedia de que los pacientes puedan sufrir en los próximos meses una isquemia inducida por el ejercicio. Esta situación de probabilidad intermedia puede ser muy bien evaluada por los estudios de cardiología nuclear. Hecht y col.^{58,59} han mostrado evidencias que avalan el uso de los estudios de perfusión miocárdica para detectar la reestenosis. Fue encontrada una sensibilidad y especificidad de 90% y 80% respectivamente para la detección de reestenosis tanto en pacientes que habían recibido una APTC exitosa y completa como en aquellos en los que la revascularización fue incompleta⁵⁸. Hecht y col.⁶⁰ también sugirieron que el ecocardiograma realizado durante el ejercicio máximo es igualmente efectivo para el diagnóstico de



reestenosis. Con respecto a la ecocardiografía sensibilizada con dobutamina, los datos son menos promisorios. Heinle y col.⁶¹ reportan una sensibilidad y una especificidad de 38% y 70% respectivamente, para la detección de reestenosis por esta metodología. Sin embargo, aún se requieren más datos para analizar comparativamente la eficacia de los estudios nucleares vs. las pruebas ecocardiográficas y su respectivo posicionamiento clínico.

Nuevamente, en el contexto de los costos, se debe reconocer que no todos los pacientes necesitan estudios funcionales después de la APTC. Por ejemplo, si el paciente desarrolla un angor típico, es adecuado proceder directamente a realizarse un cateterismo, ya que la probabilidad de reestenosis es muy alta. Sin embargo, si existe la sospecha de que los síntomas presentados son inespecíficos, el estudio de perfusión miocárdica es de elección. Se debe mencionar que la técnica de SPECT es en estos casos claramente superior a las imágenes planares ya que presenta una mejor capacidad para identificar el territorio correspondiente al "vaso culpable" y determinar si coincide con el dilatado o se trata de otro territorio.

En los pacientes que no presentan síntomas luego de la APTC, la aplicación de los estudios nucleares es más controversial. En general, se estima que los estudios de perfusión miocárdica no serían necesarios en pacientes portadores de enfermedad de un solo vaso y angor típico que desapareció luego de la APTC. En estos pacientes, el seguimiento clínico es lo apropiado. De igual forma, si el paciente presenta lesión de un solo vaso y ergometría positiva previos a la APTC, la ergometría podría ser el único método de vigilancia para detectar reestenosis, ya que fue la variable positiva para isquemia previo al procedimiento de revascularización. Sin embargo, los pacientes asintomáticos previos a la revascularización, pacientes con enfermedad de múltiples vasos o con ergometrías negativas antes de la APTC pero con estudios nucleares de perfusión miocárdica positivos, deben ser sometidos a un nuevo estudio funcional 2 a 6 meses después de la revascularización. Debe notarse que los pacientes con anatomía de alto riesgo, tales como lesiones proximales severas de la arteria descendente anterior, pueden ser candidatos para estudios de perfusión miocárdica post-angioplastia en el período temprano a fin de detectar precozmente una eventual reestenosis.

2.8.- Post-cirugía de revascularización.

En pacientes que han sido sometidos a cirugía de revascularización, no se recomiendan los estudios de cardiología nuclear en el postoperatorio inmediato en ausencia de síntomas, ya que los hallazgos no modificarían significativamente la conducta terapéutica. Sin embargo, en pacientes con más de 5 años de cirugía de revascularización, los estudios no invasivos son sensibles para detectar nueva isquemia y evaluar su extensión. La literatura refiere que al cabo de dicho tiempo más del 50% de los puentes venosos estarán total o parcialmente obstruidos⁶². Dado que la mayoría de estos pacientes poseen múltiples puentes a diferentes vasos, esto implica una probabilidad intermedia de que sean portadores de isquemia severa o extensa. En este contexto, Berman y col. evaluaron la eficacia de los estudios de perfusión miocárdica como elemento

predictor de eventos con 1 año de seguimiento en pacientes con cirugía de revascularización de más de 5 años de antigüedad⁶³. Sus resultados indicaron que la predicción de eventos cardíacos mayores o menores usando esta técnica fue similar a la observada en pacientes en los que no se conocía si eran portadores de EC⁷⁻⁹. Los pacientes con mínimas anomalías en el estudio nuclear tuvieron un excelente pronóstico, mientras que los pacientes con mayores defectos de perfusión presentaron una alta frecuencia de eventos cardíacos.

Además, se demostró que los estudios de perfusión sensibilizados con ejercicio proporcionan información incremental sobre el riesgo⁶⁴, adicional a la aportada por la clínica y la ergometría. Bateman y col.⁶⁴ han publicado reportes preliminares con similares hallazgos. Estos resultados han conducido a la siguiente estrategia, referida a pacientes con revascularización quirúrgica en los que la interrogante consiste en la existencia o no de isquemia significativa: si el paciente comienza con angor después de la cirugía, debe ser sometido a un estudio de perfusión miocárdica a menos que los síntomas sean refractarios al tratamiento médico. Los pacientes asintomáticos deben ser enviados para estudios nucleares 5 a 7 años después de la cirugía. En cualquier caso, la evidencia de isquemia moderada a severa debe conducir al cateterismo.

2.9.- Tratamiento médico prolongado.

La aplicación de los estudios de cardiología nuclear en el seguimiento de los pacientes con EC sometidos a tratamiento médico ha sido menos estudiada, pero a pesar de ello parece ser de utilidad clínica. A este respecto, el análisis cuantitativo del SPECT de perfusión miocárdica²⁰⁻²³ proporciona una forma objetiva y racional de analizar la progresión, estabilidad o regresión de la enfermedad. Ha sido demostrada una excelente reproducibilidad, condición necesaria para cualquier prueba diagnóstica que se utilice con estos fines^{65,66}, aunque el intervalo apropiado entre los estudios nucleares no ha sido bien establecido. En ausencia de datos objetivos que guíen este procedimiento, en principio parece recomendable que en los pacientes con EC conocida y bajo tratamiento médico los estudios de perfusión sean realizados cada 2 años como método de estratificación de riesgo, siempre y cuando no acontezcan eventos intercurrentes que justifiquen otra estrategia.

3.- CONCLUSIONES.

Esta revisión ha intentado proporcionar un lineamiento práctico para racionalizar la selección de pacientes que deban ser sometidos a estudios de perfusión miocárdica. Creemos que si los estudios nucleares son aplicados en los grupos apropiados de pacientes, proporcionarán una franca utilidad cubriendo un amplio espectro de enfermos con patología coronaria conocida o sospechada. Si estas estrategias basadas en la evidencia son seguidas adecuadamente, la cardiología nuclear continuará prosperando como herramienta no invasiva eficaz en la evaluación de la cardiopatía isquémica.

Bibliografía.

1. Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 1979;300:1350.

2. Diamond GA, Staniloff H, Forrester JS, Pollock B, Swan HJC. Computer assisted diagnosis in the noninvasive evaluation of patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:444-455.
3. Staniloff HM, Diamond GA, Freeman MR, Berman DS, Forrester JS. Simplified application of Bayesian analysis to multiple cardiologic tests. *Clin Cardiol* 1982;5:630-636.
4. Berman DS, Mason DT, eds. *Clinical Nuclear Cardiology*. New York: Grune & Stratton, 1981.
5. Melin JA, Wijns W, Vanbutsele RJ, Robert A, DeCoster P, Brasseur LA, Beckers C, Detry JMR. Alternative diagnostic strategies for coronary artery disease in women: demonstration of the usefulness and efficiency of probability analysis. *Circulation* 1985;71:535-542.
6. Hlatky M, Botvinick E, Brundage B. Diagnostic accuracy of cardiologists compared with probability using Bayes' rule. *Am J Cardiol* 1982;49:1927-1931.
7. Ladenheim M, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HS, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:464-471.
8. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS, Swan HJC. Prediction of death, myocardial infarction, and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise electrocardiography. *J Nucl Med* 1986;27:1842-1848.
9. Ladenheim MI, Kotler TS, Pollock BH, Berman DS, Diamond GA. Incremental prognostic power of clinical history, exercise electrocardiography and myocardial perfusion scintigraphy in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:270-277.
10. Berman DS, Palmas W, Kiat H, Cabico JA, Cohen I, Friedman JD. Incremental prognostic value of exercise dual isotope (rest Tl-201/stress Tc-99m sestamibi) myocardial perfusion SPECT. (Abstr.) *Circulation* 1993;88:1-486.
11. Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang FP, Friedman JD, Diamond GA. Prognosis of 1044 patients with normal exercise Tc-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1A-484A.
12. Berman DS, Kiat H, Van Train K, Garcia E, Friedman J, Maddahi J. Technetium 99-m sestamibi in the assessment of chronic coronary artery disease. *Semin Nucl Med* 1991;21:190-212.
13. Berman DS, Kiat H, Friedman J, Wang FP, Van Train K, Matzer L, Maddahi J, Germano G. Separate acquisition rest thallium-201/stress Tc-99m sestamibi dual isotope myocardial perfusion SPECT: a clinical validation study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1455-1464.
14. Verani MS, Mahmarian JJ, Hixson JB. Diagnosis of coronary artery disease by controlled vasodilation with adenosine and thallium-201 scintigraphy in patients unable to exercise. *Circulation* 1990;82:80-87.
15. Matzer L, Kiat H, Wang FP, Van Train K, Germano G, Friedman JD, Berman DS. Pharmacologic stress dual isotope myocardial perfusion SPECT using separate acquisition rest thallium-201 stress technetium-99m sestamibi: a validation study. *Am Heart J* 1994; 128:1067-1076.
16. Leppo J, Boucher CA, Okada RD. Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion: diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. *Circulation* 1982;66:649-657.
17. Gibson RS, Watson DD, Craddock GB. Prediction of cardiac events after uncomplicated myocardial infarction: a prospective study comparing predischARGE exercise thallium-201 scintigraphy and coronary angiography. *Circulation* 1983;68:321-336.
18. Leppo JA, O'Brien J, Rothendler JA. Dipyridamole thallium-201 scintigraphy in the prediction of future cardiac events after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1984;310:1014-1018.
19. Mahmarian JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu AN, Verani MS. Quantitative adenosine Tl-201 single-photon emission computed tomography for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;87:1197-1210.
20. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, Garcia E, Friedman J, Ostrzega E, Berman D. Quantitative single photon emission computed thallium-201 tomography for detection and localization of coronary artery disease: optimization and prospective validation of a new technique. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:1689-1699.
21. Van Train K, Maddahi J, Berman D, Kiat H, Areeda J, Prigent F, Friedman J. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: a multicenter trial. *J Nucl Med* 1990;31:1168-1179.
22. Garcia EV, Cooke D, Van Train KF, Folks R, Peifer J, DePuey G, Maddahi J, Alazraki N, Galt J, Ezquerro N, Ziffer J, Areeda J, Berman DS. Technical aspects of myocardial SPECT imaging with technetium-99m sestamibi. *Am J Cardiol* 1990;66(suppl):23E-31E.
23. Van Train K, Garcia EV, Maddahi J, Areeda J, Cooke CD, Kiat H, Silagan G, Folks R, Friedman JD, Matzer I, Germano G, Bateman T, Ziffer J, DePuey EG, Fink-Bennett D, Cloninger K, Berman DS. Multi-center trial validation for quantitative analysis of same-day rest/stress Tc-99m sestamibi myocardial tomograms. *J Nucl Med* 1994;35:609-18.



24. Armstrong WF, O'Donnell J, Dillon JC, McHenry PL, Morris SN, Feigenbaum H. Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Ann Intern Med* 1986; 105:829-835.
25. Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:74-81.
26. Quiñones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus TI-201 single photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1026-1031.
27. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging. A diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;83:363-381.
28. Krivokapich J, Child JS, Gerber RS, Lem V, Moser D. Prognostic usefulness of positive or negative exercise stress echocardiography for predicting coronary events in ensuing twelve months. *Am J Cardiol* 1993;71:646-651.
29. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120:49-55.
30. Bateman TM, O'Keefe J, Bambart C, Handlin LR, Ligon RW. Clinical comparison of cardiac events during follow-up after a non-ischemic exercise test suggests superiority of SPECT TI-201 over echocardiography. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1993;21:67A.
31. Simek CI, Watson DD, Smith WH, Vinson E, Kaul S. Dipyridamole thallium-201 imaging versus dobutamine echocardiography for the evaluation of coronary artery disease in patients unable to exercise. *Am J Cardiol* 1993;72:1257-1262.
32. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982;66:1146-1149.
33. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic angina. *Circulation* 1985; 72(suppl V):123-144.
34. Braunwald E, Rutherford JD. Reversible left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium." *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1467-1470.
35. Rozanski A, Berman DS, Gray R, Levy R, Raymond M, Maddahi J, Pantaleo N, Waxman A, Swan HJC, Matloff J. Use of thallium-201 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy. *Circulation* 1981;64:936-944.
36. Gutman J, Brachman M, Rozanski A, Maddahi J, Waxman A, Berman D. Enhanced detection of proximal right coronary stenoses with the additional analysis of right ventricular thallium-201 uptake in stress scintigrams. *Am J Cardiol* 1983;51:1256-1260.
37. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, Yang LD, Van Train K, Rozanski A, Friedman JD. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: an accurate marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1456-1463.
38. Yang Ling D, Berman DS, Kiat H, Resser K, Friedman JD, Rozanski A, Maddahi J. The frequency of late reversibility in SPECT thallium-201 stress-redistribution studies. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:334-340.
39. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990;323:141-146.
40. Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977;55:294-302.
41. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution TI-201 imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993;87:1630-1641.
42. Bateman TM, Gray RJ, Czer LSC. Severely depressed left ventricular function: role of rest-redistribution thallium-201 imaging to predict improvement after coronary bypass. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:23A.
43. Bonow BO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991;83:26-37.
44. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG. Myocardial viability in patients with chronic ischemic left ventricular dysfunction: comparison of Tc-99m sestamibi, TI-201, and 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994;89:578-587.
45. Unstable angina: diagnosis and management. Clinical Practice Guideline No. 10. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Healthcare Policy and Research, National Heart, Lung, and Blood Institute, AHCPR publication no. 94-0602, March, 1994.
46. Nyman I, Larsson H, Areskog M. The predictive value of



- silent ischemia at an exercise test before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC study group. *Am Heart J* 1992;123:324-331.
47. Madsen JK, Thomsen BI, Mellemgaard K. Independent prognostic risk factors for patients referred because of suspected acute myocardial infarction without confirmed diagnosis. Prognosis after discharge in relation to medical history and non-invasive investigations. *Br Heart J* 1988;9:611-618.
 48. Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1053-1057.
 49. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratz LF, Eastham CL, Harrison DG, Marcus ML. Does visual interpretation of coronary arteriograms predict the physiologic importance of coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-824.
 50. Zir LM, Müller SW, Dinsmore RE, Gdbert JP, Harthome JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53:627.
 51. Legrand V, Mancini GB, Bates ER, Hodgson JM, Gross MD, Vogel RA. Comparative study of coronary flow reserve, coronary anatomy and results of radionuclide exercise tests in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986;8:1022-1032.
 52. Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, Bates ER, Muller DW, Schork NJ, Schork MA, Loop FD. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation* 1993;87:1489-1497.
 53. Hertzner NR, Beven EG, Young JR. Coronary artery disease in peripheral vascular patients: a classification of 1,000 coronary angiograms and results of surgical management. *Am Surg* 1984;199:223-233.
 54. Leppo JA. Dipyridamole myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 1994;35: 730-733.
 55. Eagle KA, Coley CM, Newell JB, Brewster DC, Darling RC, Strauss HW, Guiney TE, Boucher CA. Combining clinical and thallium data optimizes preoperative assessment of cardiac risk before major vascular surgery. *Ann Intern Med* 1989;110:859-866.
 56. Holmes DR Jr, Vlietstra RE, Smith HC. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a report from the PTCA registry of the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Am J Cardiol* 1984;53(suppl):77C-81C.
 57. Roubin GS, King SP, Douglas JS Jr. Restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: the Emory University Hospital experience. *Am J Cardiol* 1987;60(suppl):39B-43B.
 58. Hecht HS, Shaw RE, Bruce RT, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Usefulness of tomographic thallium-201 imaging for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1990;66:1314-1318.
 59. Hecht HS, Shaw RE, Chin HL, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Silent ischemia after coronary angioplasty; evaluation of restenosis and extent of ischemia in asymptomatic patients by tomographic thallium-201 exercise imaging and comparison with symptomatic patients. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:670-677.
 60. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertzer SH, Myler RK. Usefulness of supine bicycle stress echocardiography for detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;71:293-296.
 61. Heinle SK, Lieberman EB, Ancukiewicz M, Waugh RA, Bashore TM, Kisslo J. Usefulness of dobutamine echocardiography for detecting restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1993;72:1220-1225.
 62. Grondin CM, Campeau L, Thornton JC, Engle JC, Cross FS, Schreiber H. Coronary artery bypass grafting with saphenous vein. *Circulation* 1989;79(suppl I):124-129.
 63. Palmas W, Bingham S, Diamond GA, Denton TA, Kiat H, Friedman JD, Scarlata D, Maddahi J, Cohen I, Berman DS. Incremental prognostic value of exercise thallium-201 myocardial single photon emission computed tomography late after coronary artery bypass. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:403-409.
 64. Bateman TM, O'Keefe JH, Barnhart C. Prognostic value of exercise SPECT thallium-201 scintigraphy late after coronary artery bypass. (Abstr.) *J Am Coll Cardiol* 1992;19:703-705.
 65. Prigent F, Berman DS, Elashoff J, Rozanski A, Maddahi J, Friedman J, Dwyer J. Reproducibility of stress redistribution thallium-201 SPECT quantitative indices of hypoperfused myocardium secondary to coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992;70:1255-1263.
 66. Kiat H, Benari B, Williams C, Wang FP, Van Train K, Areeda J, Germano G, Friedman JD, Berman DS. Reproducibility of quantitative rest thallium-201/stress Tc-99m sestamibi dual isotope SPECT for assessment of perfusion defect extent and reversibility. (Abstr.) *J Nucl Med* 1994;5:103.

