

Valoración fisiológica de la circulación coronaria. Papel de las técnicas invasivas y no invasivas

Jaume Candell-Riera^a, Josep Martín-Comín^b, Javier Escaned^c y Jesús Peteiro^d

^aHospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. ^bHospital de Bellvitge. L'Hospitalet de Llobregat.

^cHospital Clínico San Carlos. Madrid. ^dHospital Juan Canalejo. Coruña.

Durante muchos años, la valoración de la extensión y severidad de la enfermedad coronaria ha sido fundamentalmente anatómica y se ha venido realizando mediante la coronariografía. Sin embargo, esta técnica está sujeta a limitaciones metodológicas y a una considerable variabilidad interobservador. La cuantificación de la reserva coronaria mediante guías de presión y Doppler intravascular permite, en la actualidad, una valoración funcional más precisa del estado de la circulación coronaria. El SPECT miocárdico de perfusión y el ecocardiograma junto a la práctica de pruebas de esfuerzo y/o de provocación farmacológica, aun con la limitación de ser técnicas semicuantitativas, también aportan un adecuado complemento a la coronariografía para la valoración funcional del paciente coronario. En este artículo se pretende realizar una valoración de estas exploraciones desde el punto de vista clínico.

Palabras clave: *Circulación coronaria. Cateterismo. Gammagrafía. Ecocardiografía.*

Physiologic Evaluation of Coronary Circulation. Role of Invasive and Non Invasive Techniques

For many years, the evaluation of the extent and severity of coronary artery disease has been mainly anatomical, carried out by coronary angiography. However, this technique has methodological limitations and interobserver variability is considerable. Quantification of coronary reserve with pressure guidewires and intracoronary Doppler now provides more precise physiologic evaluation of coronary circulation. Myocardial perfusion single proton emission computed tomography and echocardiography, combined with stress and/or pharmacological challenge testing, though they are only semiquantitative techniques, also offer appropriate complements to coronary angiography in the functional evaluation of coronary patients. The aim of this paper is to discuss the clinical value of these techniques.

Key words: *Coronary circulation. Catheterization. Scintigraphy. Echocardiography.*

INTRODUCCIÓN

La clasificación anatómica de la extensión de la enfermedad coronaria en uno, dos y tres vasos se ha utilizado de forma habitual en la valoración pronóstica del paciente con cardiopatía isquémica y en la selección de pacientes para revascularización¹⁻³. Sin embargo, este criterio es demasiado simple y no está exento de limitaciones. Ya en 1986, Plotnick⁴ advertía que los pacientes con enfermedad coronaria de tres vasos no constituían una población homogénea, y que las decisiones clínicas basadas únicamente en el número de vasos era una aproximación unidimensional a un problema multidimensional, y reclamaba «menos anato-

mía y más fisiología» en la valoración de la cardiopatía isquémica. Intentando superar estas limitaciones se han diseñado diferentes sistemas de puntuación de la coronariografía⁵⁻¹⁰, pero la valoración subjetiva de las estenosis coronarias sigue estando sujeta a una considerable variabilidad interobservador¹¹⁻¹³, variabilidad que puede ser considerable aunque se utilicen programas cuantitativos¹⁴. Topol y Nissen¹⁵ ya advirtieron en 1995 de la desmesurada preocupación de los cardiólogos por la «luminología coronaria», a pesar de la disociación existente, en muchos casos, entre la coronariografía y la clínica. La utilización de ultrasonidos intracoronarios no deja de ser también una aproximación sólo morfométrica al estudio de las arterias coronarias.

Actualmente cada vez se concede mayor relevancia al conocimiento de la repercusión funcional de una determinada estenosis coronaria que puede estudiarse en el curso del cateterismo valorando la reserva coronaria mediante guías de presión y Doppler intracoronario, con la práctica del SPECT miocárdico de perfusión, de

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

Recibido el
Aceptado para su publicación el

la ecocardiografía y de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica convencional. Ahora bien, la correlación anatómico-funcional de las lesiones coronarias no siempre es óptima, ya que diferentes factores, como la metodología, los criterios de interpretación, las maniobras de provocación empleadas y el tratamiento que sigue el paciente, pueden influir en los resultados de estas exploraciones. Todo ello ha motivado a Ellestad¹⁶ a afirmar recientemente que ya ha llegado el momento de buscar un nuevo patrón oro para reevaluar la eficacia de las pruebas no invasivas.

Curiosamente, las técnicas invasivas que se emplean para la valoración de la fisiología coronaria han utilizado como patrón oro exploraciones funcionales no invasivas como son la tomografía por emisión de positrones y el eco-estrés, que no se caracterizan precisamente por ser técnicas que permitan una cuantificación absoluta del flujo coronario. La única técnica no invasiva que permite realizar una valoración cuantitativa del mismo es la tomografía por emisión de positrones, aunque es de una gran complejidad y tiene un coste muy elevado, por lo que su utilización es escasísima incluso en los centros en los que se dispone ella. Podría afirmarse que, en la práctica, el cardiólogo dispone de más posibilidades de medir lo anatómico por medios invasivos (coronariografía cuantitativa, ultrasonidos intravasculares) que de cuantificar de forma absoluta lo funcional tanto por medios invasivos (guías de presión y Doppler intravascular) como no invasivos (tomografía por emisión de positrones, ecocardiografía de estrés, ecocardiografía de contraste). Como se verá más adelante, los valores que se obtienen de estas últimas exploraciones son únicamente semicuantitativos, resultado de comparar las regiones coronarias más afectadas con las menos afectadas o con las normales.

Ahora bien, en clínica muchas veces el cardiólogo se encuentra con el problema de valorar la auténtica trascendencia de una única estenosis considerada moderada en la coronariografía, o ante la decisión de plantearse una revascularización parcial o total del paciente coronario con enfermedad multivascular. La práctica de una intervención coronaria percutánea (angioplastia, *stent*) ha sufrido un enorme incremento durante la última década. Inicialmente las técnicas de revascularización percutánea no se realizaban durante el cateterismo diagnóstico, pero en la actualidad, y de cara a causar una menor agresión al paciente, evitar complicaciones vasculares y disminuir costes, cada vez se tiende más a practicar la revascularización durante el mismo procedimiento. No es infrecuente, por tanto, que el cardiólogo, al tiempo que solicita la práctica de una coronariografía diagnóstica, haga constar en su petición la posibilidad de que se proceda a la práctica revascularizadora según el resultado de aquella. La revascularización percutánea incompleta se ha reconocido como una estrategia razonable en muchos pacientes con enfermedad multivascular, y se sabe que tan

sólo en un 10% de estos enfermos se realiza una revascularización total mediante las técnicas de intervención coronaria percutánea (angioplastia, *stent*). En estos casos es donde tiene más trascendencia el conocimiento previo de la localización de la arteria coronaria más funcionalmente estenótica, la denominada lesión culpable, la responsable de la clínica del paciente o de la isquemia más severa.

En este artículo, y después de una breve descripción de la fisiología de la circulación coronaria, se expondrá el estado actual de las exploraciones invasivas y no invasivas que permiten ayudar al cardiólogo en su valoración funcional.

FISIOLOGÍA DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

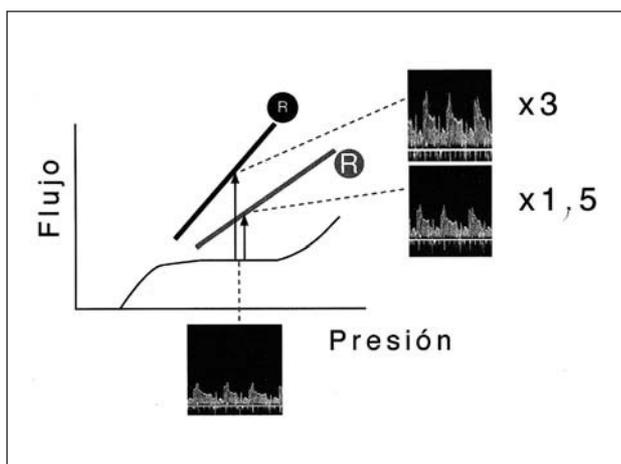
Antes de abordar de forma pormenorizada las distintas técnicas de valoración funcional de la circulación coronaria, es conveniente realizar una breve revisión de algunos aspectos fisiológicos que son fundamentales para una correcta interpretación de sus resultados. Para la descripción de la circulación coronaria es frecuente recurrir a analogías con circuitos eléctricos o hidráulicos sencillos. En realidad, estos modelos están muy lejos de poder integrar la complejidad de los fenómenos que se producen en la misma durante el ciclo cardíaco.

La función cardíaca es altamente dependiente del mantenimiento y modulación del flujo coronario. El miocardio, y de forma particular el subendocardio, es el tejido con requerimientos aeróbicos basales más altos del organismo (8-10 ml O₂/min/100 g, frente a 0,15 ml O₂/min/100 g en el músculo esquelético), siendo sus tres principales determinantes el estrés de pared, el estado inotrópico y la frecuencia cardíaca^{17,18}.

El flujo coronario está influido por la compresión extravascular. A lo largo del ciclo cardíaco las variaciones en presión intramiocárdica e intracavitaria modifican drásticamente la resistencia vascular coronaria¹⁹. El flujo coronario está modulado por las variaciones de la resistencia vascular de sus lechos; mientras que en la coronaria izquierda es predominantemente diastólico, en la derecha existe también flujo sistólico que resulta de la baja compresión extravascular ejercida por el ventrículo derecho y las aurículas^{19,20}.

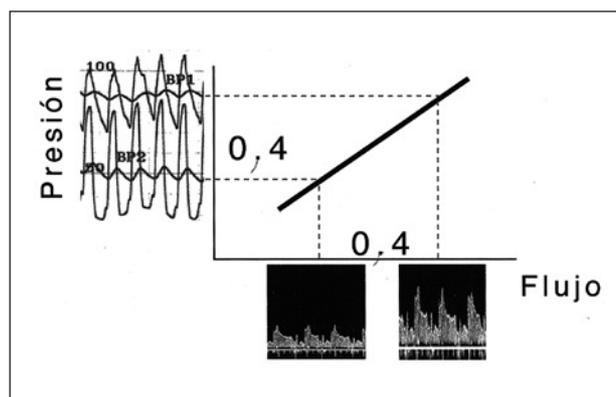
Durante la sístole cardíaca se produce flujo retrógrado en las arterias coronarias y flujo anterógrado en las venas coronarias. Como resultado de la compresión extravascular resultante de la sístole, el lecho microcirculatorio e intramural se vacía en dos sentidos, retrógradamente en el arterial y anterógradamente en el venoso, lo que causa un desfase de 180° entre el flujo en las arterias coronarias y el seno venoso^{17,21-23}.

Durante la diástole parte del flujo anterógrado se utiliza para rellenar el lecho microcirculatorio intra-



miocárdico. Aunque el flujo coronario es fundamentalmente diastólico, en la protodiástole el flujo epicárdico y la perfusión miocárdica están dissociados, ya que se disipa en un fenómeno de capacitancia al llenar las ramas intramurales y la microcirculación *ordenadas* durante la sístole^{21,24}.

En situación basal la relación entre presión y flujo en las arterias coronarias no es lineal. Si se considera a partir de ahora únicamente una situación análoga a la mesotelediástole, es decir, en la que la compresión extravascular sea mínima y constante y no existan variaciones en la conductancia coronaria, se observa que durante un amplio rango de presiones el flujo coronario se mantiene estable. Este fenómeno recibe el nombre de autorregulación coronaria, y es el resultado del tono miogénico intrínseco, una respuesta de las células musculares lisas de las arteriolas coronarias a las variaciones de la presión^{17,21,25-27}. La autorregulación coronaria sólo es efectiva dentro del rango de presiones señalado: cuando la presión de perfusión cae por debajo del mismo, se produce una disminución del flujo coronario.



Durante la hiperemia coronaria máxima la relación entre presión y flujo coronario es lineal. En contraste con la situación anterior, la vasodilatación completa de los vasos de resistencia inducida por un estímulo hiperémico máximo fisiológico (aumento del metabolismo miocárdico) o farmacológico establece una relación fija entre la presión de perfusión y el flujo coronario. La pendiente de dicha relación está influenciada por la resistencia del sistema: cuanto menor sea esta pendiente (conductancia), mayor será la resistencia del sistema^{21,28}. La relación presión-flujo durante la hiperemia máxima constituye el techo de valores de flujo coronario esperables para las distintas presiones de perfusión²⁹.

El aumento de flujo desde la situación de autorregulación a la situación de hiperemia máxima constituye un indicador del estado funcional del sistema coronario. Este concepto constituye la reserva de flujo coronario, un indicador funcional del estado de la circulación coronaria ampliamente utilizado en técnicas diagnósticas^{17,21,25-27,29}. En las figuras 1-3 se ilustra de forma esquemática este principio. Es importante recordar que en condiciones normales la reserva coronaria presenta una heterogeneidad transmural: en el subendocardio la reserva coronaria es menor debido a que existe un mayor grado basal de vasodilatación arteriolar, resultado de los mayores requerimientos metabólicos del mismo¹⁸.

La presencia de una estenosis epicárdica origina una pérdida de energía asociada al flujo que se expre-

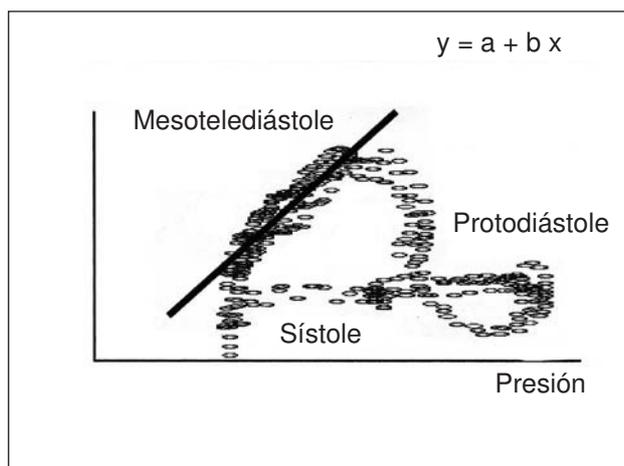


Fig. 3. Es posible estimar directamente la pendiente de la relación presión-flujo en hiperemia, un índice de la resistencia coronaria. Para ello es necesario disponer de información instantánea sobre la presión y flujo intracoronarios. Utilizando únicamente los datos obtenidos durante la mesotelediástole puede establecerse mediante análisis de regresión la pendiente (b) de dicha relación. Este índice recibe el nombre de pendiente de la relación instantánea presión-flujo diastólica en hiperemia (i-HDPFS en inglés).

sa como una caída de la presión de perfusión efectiva. Las estenosis causan dos tipos de resistencia, una relacionada con la fricción (f) y otra relacionada con la turbulencia y separación del flujo a la salida de la estenosis (s). El gradiente de presión traslesional ΔP guarda una relación no lineal con los componentes f y s y con el flujo Q, de acuerdo con la expresión $\Delta P = fQ + sQ^2$. Los componentes resistivos de fricción y turbulencia están influidos por las características sanguíneas (viscosidad y densidad) y geométricas de la estenosis (reducción del área luminal, longitud, ángulos de entrada y salida)^{26,29,30}. La compleja interrelación de estos factores contrasta con la simplicidad de los índices de severidad angiográfica utilizados habitualmente en la práctica clínica (p. ej., el porcentaje de diámetro luminal), e ilustra las limitaciones de la angiografía para aprehender la repercusión funcional de una estenosis³¹.

La autorregulación coronaria compensa la caída de presión resultado de la estenosis para mantener el flujo coronario constante. El mecanismo de la autorregulación, que en condiciones fisiológicas ajusta la resistencia microcirculatoria a los requerimientos energéticos del miocardio, pasa a desempeñar un papel compensador crónico frente a la caída de la presión intracoronaria secundaria a la estenosis. A medida que la estenosis aumenta su severidad, la vasodilatación arteriolar mantenida compromete más y más su capacidad autorreguladora en aras de mantener un flujo miocárdico adecuado. Dicho en otros términos, el papel compensador de la autorregulación coronaria en un vaso estenótico se realiza a expensas de disminuir su reserva coronaria. Este compromiso de la reserva coronaria se hace manifiesto primero en el subendocardio, don-

de, como se ha señalado más arriba, existe una mayor vasodilatación arteriolar basal para cubrir las demandas energéticas aumentadas.

El efecto hemodinámico de una estenosis se manifiesta como una menor pendiente de la relación presión-flujo. En este hecho es donde radica la utilidad diagnóstica del concepto de reserva coronaria. El aumento potencial del flujo coronario para una presión dada desde la situación basal a la situación de hiperemia máxima (es decir, la reserva coronaria) disminuye en presencia de una estenosis. Este efecto es cuantificable de forma absoluta si se dispone de mediciones obtenidas en situación basal e hiperémica. Además, debido a que los lechos vasculares adyacentes presentan una reserva coronaria conservada, la inducción de hiperemia máxima contribuye a aumentar la heterogeneidad de la perfusión miocárdica, un fenómeno que constituye la base de diferentes técnicas diagnósticas. En este sentido, los vasodilatadores arteriales puros (adenosina, papaverina, dipiridamol), administrados de forma sistémica, realzan la heterogeneidad en la perfusión miocárdica regional y transmural (inducen un fenómeno de robo al vasodilatar las capas epicárdicas). La dobutamina agota la reserva coronaria en el vaso estenotado mediante un aumento metabólico de la demanda miocárdica (incrementa más la contractilidad y el consumo de oxígeno miocárdico que el ejercicio físico) y un efecto vasodilatador específico sobre la microcirculación (dosis de 30-40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ producen una vasodilatación coronaria global similar a la de la adenosina administrada de forma sistémica)³². Por último, el ejercicio físico constituye el estímulo más fisiológico, ya que combina estímulos metabólicos con la modulación neural de la circulación coronaria.

La disfunción microcirculatoria también se manifiesta como una menor pendiente de la relación presión-flujo. Este hecho es importante para una correcta interpretación de las técnicas diagnósticas basadas en la reserva coronaria, y explica el desarrollo de técnicas para la valoración específica de la resistencia epicárdica y microcirculatoria³³⁻³⁶. Muchas de las entidades clínicas que causan remodelado de la microcirculación coronaria participan también en el desarrollo de estenosis epicárdicas: citaremos la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, el tabaquismo y la hipercolesterolemia, así como la vasculopatía del trasplante cardíaco^{26,36}. Asimismo puede producirse un aumento de la resistencia microcirculatoria en relación con la estimulación alfaadrenérgica (p. ej., en relación con el ejercicio físico o estrés mental)³⁷, durante la isquemia miocárdica aguda³⁸, o con relación a microembolización (agregados plaquetarios o trombóticos, partículas resultantes de la aterectomía rotacional)³⁹.

Otra observación importante a efectos de técnicas diagnósticas es que la disfunción microcirculatoria disminuye el gradiente de presión transestenótico en una estenosis epicárdica que, como hemos visto más arriba,

es función del flujo coronario. Este fenómeno puede llevar a una interpretación incorrecta de pruebas diagnósticas basadas en la fórmula de Bernoulli o en la medición del gradiente translesional^{35,40}, y justifica nuevamente la importancia de disponer de pruebas que permitan valorar de forma independiente la severidad de una estenosis epicárdica y el estado de la microcirculación.

MÉTODOS INVASIVOS PARA LA VALORACIÓN FISIOLÓGICA DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

Las técnicas de valoración fisiológica intracoronaria que se exponen a continuación surgen de las posibilidades, brindadas por el desarrollo tecnológico, de realizar hoy con finalidad clínica las mismas observaciones que permitieron en el campo experimental esclarecer la fisiopatología de la cardiopatía isquémica y desarrollar técnicas no invasivas de detección de isquemia. En virtud de su carácter invasivo, la valoración fisiológica intracoronaria siempre se realiza con conocimiento previo de la anatomía coronaria y de forma muy selectiva, efectuando estudios por vaso o incluso por estenosis, lo que permite la valoración de pacientes con afectación mono o multivaso. Al poder compatibilizarse con las intervenciones percutáneas, contribuyen a la toma de decisiones durante las mismas y permiten valorar su resultado final.

Aspectos generales de la valoración fisiológica en el laboratorio de hemodinámica

Aunque se han empleado múltiples técnicas invasivas para la valoración fisiológica de la circulación coronaria en el laboratorio de hemodinámica⁴¹, en la actualidad los instrumentos más utilizados son las guías sólidas de muy bajo calibre con sensores de velocidad o presión³⁵. Las primeras proporcionan una información fiable de la velocidad media del flujo coronario, y se basan en el análisis espectral de la señal de radiofrecuencia obtenida. Las segundas proporcionan mediciones de presión intracoronaria con alta respuesta de frecuencia. En ambos casos, y a diferencia de otras técnicas utilizadas con anterioridad, el bajo perfil de las guías (0,16 mm²) produce una interferencia negligible con las mediciones obtenidas. Las guías Doppler permiten obtener en la mayoría de los casos trazados de buena calidad tanto en situación basal como en hiperemia. Ocasionalmente el aumento del flujo tras la inducción de hiperemia puede modificar la orientación de la guía, causando la pérdida de la señal y haciendo necesaria la reorientación de la misma. Por el contrario, la guía de presión no precisa ser orientada y proporciona señales de presión estables que no se modifican durante la inducción de hiperemia. Las mediciones de presión intracoronaria se combinan con las de presión aórtica medida con el catéter guía.

En gran parte de las técnicas que describiremos es necesaria la inducción farmacológica de hiperemia coronaria máxima. Los agentes más utilizados son la adenosina (o el trifosfato de adenosina) y la papaverina. La adenosina se puede administrar vía intracoronaria (bolos de 20-40 µg) o intravenosa (140-160 µg/kg/min), si bien es preferible la segunda a efectos de garantizar una hiperemia completa y mantenida durante las mediciones. Debe utilizarse con precaución en pacientes con hiperreactividad bronquial, trastornos de la conducción cardíaca e insuficiencia renal severa; su efecto puede estar antagonizado en caso de existir tratamiento concomitante con xantinas. La papaverina administrada en bolo intracoronario (12 mg en la coronaria izquierda y 8 mg en la derecha) proporciona una hiperemia máxima estable durante aproximadamente 1 min. Por último, aunque no se utiliza habitualmente para el cálculo de la reserva coronaria, la administración de dosis máximas de dobutamina (30-40 µg/kg/min) se asocia también a hiperemia coronaria máxima³².

Índices de reserva coronaria

Reserva de velocidad de flujo coronario

Las guías Doppler permiten calcular un índice equivalente a la reserva coronaria clásica o volumétrica, la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC), que es el cociente entre la velocidad media intracoronaria en situación basal y tras la inducción farmacológica de hiperemia máxima. La RVFC no discrimina entre el efecto de estenosis epicárdicas o trastornos de la microcirculación sobre la reserva coronaria. Su utilidad en la valoración hemodinámica de estenosis epicárdicas ha sido ampliamente estudiada. En la tabla 1 se recogen los trabajos más relevantes en dicho campo, con el tipo de test de detección de isquemia utilizado como referencia⁴²⁻⁴⁹. Existe una variación en el punto de corte para la detección de relevancia hemodinámica identificado en estos estudios, aceptándose en general que una RVFC < 2 es indicativa de una reserva coronaria anormal. La limitación fundamental del concepto de RVFC es la dependencia de los valores obtenidos respecto a la velocidad de flujo basal, que puede estar modificada por numerosos factores^{34,35,50}, entre ellos el sexo, la presión arterial y la frecuencia cardíaca. Es por dicho motivo que se ha propuesto un modelo para ajustar las mediciones de RVFC a la velocidad basal y a la edad del paciente, un concepto denominado reserva coronaria de velocidad de flujo corregida⁵¹.

Reserva de velocidad de flujo coronario relativa

Hemos reseñado anteriormente que la reserva coronaria y, por ende, la RVFC proporcionan información conjunta sobre los componentes epicárdico (estenosis)

TABLA 1. Resultados de los estudios de validación intracoronaria respecto a los resultados de los estudios no invasivos

Autor	N	Técnica	PCO	Sensibilidad	Especificidad
RVFC					
Miller et al ⁴²	33	SPECT	2,0	82	100
Joye et al ⁴³	30	SPECT	2,0	94	95
Deychak et al ⁴⁴	17	SPECT	1,8	94	94
Heller et al ⁴⁵	55	SPECT	1,7	81	87
Danzi et al ⁴⁶	30	Eco estrés	2,0	91	84
Verbene et al ⁴⁷	37	SPECT	1,9	67	86
Abe et al ⁴⁸	46	SPECT	2,0	88	95
Chamuleau et al ⁴⁹	127	SPECT	1,7	50	90
RVFC relativa					
Verbene et al ⁴⁷	37	SPECT	0,65	78	89
Chamuleau et al ⁴⁹	127	SPECT	0,60	48	91
RFF					
Pijls et al ⁵⁴	45	Ergo + SPECT + eco estrés	0,75	88	100
Abe et al ⁴⁸	46	SPECT	0,75	83	100
Chamuleau et al ⁴⁹	127	SPECT	0,74	65	85
RFF diastólica					
Abe et al ⁴⁸	46	SPECT	0,76	96	100

N: tamaño de muestra; PCO: punto de corte óptimo. RVFC: reserva de velocidad de flujo coronario; RFF: reserva fraccional de flujo miocárdico.

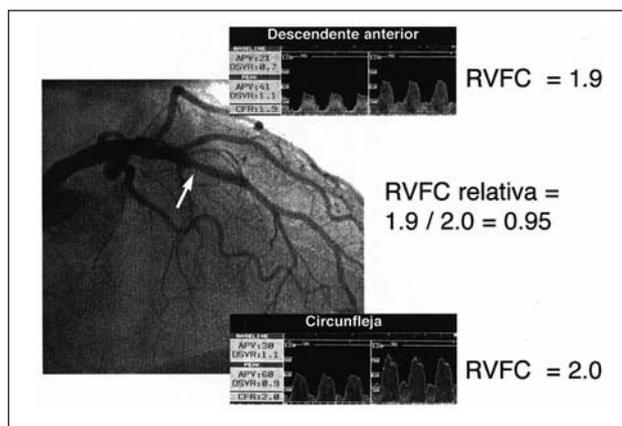


Fig. 4. Utilidad de la reserva fraccional de flujo en una paciente diabética con reestenosis angiográficamente ligera (flecha) de un *stent* previamente implantado en la rama descendente anterior y persistencia de angina. Los tests de detección de isquemia no invasivos no fueron concluyentes. La reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) en el vaso problema es anormal (1,9), lo que puede llevar a la conclusión de que la reestenosis es hemodinámicamente significativa. Sin embargo, la RVFC en la rama circunfleja, sin estenosis angiográficamente evidentes, demuestra un valor límite con la normalidad que apunta a la existencia de un sustrato de disfunción microvascular. El cociente entre ambas RVFC (la RVFC relativa) permite normalizar los resultados del vaso con estenosis al sustrato microcirculatorio documentado en el vaso de referencia, y demuestra un valor normal (> 0,65). En el contexto de afectación microvascular de la paciente la revascularización de la reestenosis señalada aportaría, en el mejor de los casos, sólo un 5% más de flujo en la rama descendente anterior y no debería, por tanto, efectuarse.

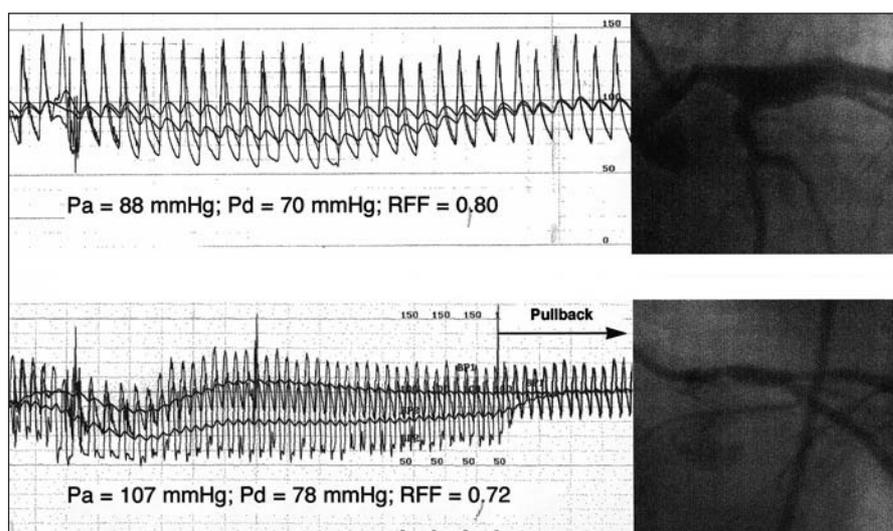
y microcirculatorio del vaso estudiado, y que la potencial coexistencia de ambas anomalías puede llevar a problemas en la toma de decisiones clínicas^{34,35}. El

concepto de reserva de velocidad de flujo coronario relativa (RVFC-r) proporciona una solución a este problema⁵². La RVFC-r es el cociente entre la RVFC obtenida en un vaso con una estenosis problema y la RVFC en un vaso de referencia que no presenta estenosis (fig. 4). La RVFC-r puede tomar un valor máximo de 1, que correspondería a la ausencia completa de relevancia hemodinámica en la estenosis problema; por debajo de 0,60-0,65 (tabla 1) se consideraría que la estenosis estudiada es hemodinámicamente significativa con independencia de la presencia de disfunción microvascular^{47,49}. Esta técnica ofrece la ventaja de proporcionar simultáneamente información sobre el estado de la microcirculación (una RVFC < 2 en el vaso de referencia indicaría que el sujeto presenta disfunción microcirculatoria). Las limitaciones del método se basan en la asunción de que la microcirculación presenta un grado de afectación similar en los dos territorios en los que se realizan las mediciones de RVFC, y en la necesidad de disponer un vaso de referencia sin estenosis, lo que impide su aplicación en pacientes con afectación multivaso.

Reserva fraccional de flujo miocárdico

Resulta posible obtener información relativa a la reserva coronaria de flujo de acuerdo con mediciones de presión intracoronarias. El principio del que se deriva esta técnica se basa nuevamente en la relación presión-flujo en el árbol coronario. Dado que durante la hipermemia dicha relación es lineal, resulta evidente que la proporción existente entre dos presiones intracoronarias es idéntica a la proporción entre los dos flujos co-

Fig. 5. Aplicación de la reserva fraccional de flujo (RFF) a la valoración de dos estenosis del tronco común izquierdo. Tras la administración de adenosina se produce un aumento evidente del gradiente de presión a través de la estenosis en el tronco común como consecuencia del aumento de flujo a través del mismo. Pese a presentar un grado de severidad angiográfica similar, la RFF resultó ser distinta en ambos casos, planteándose la necesidad de revascularización coronaria en el caso situado en el panel inferior, que presentó un valor $< 0,75$. Obsérvese la persistencia de un gradiente de presión residual en dicho caso, que desaparece al realizar una retirada (*pullback*) de la guía a través de la estenosis, lo que permite comprobar la persistencia de la calibración de la misma. Pa: presión aórtica; Pd: presión distal a la estenosis.



ronarios correspondientes a las mismas. Si aplicamos este concepto a las presiones proximal (Pa) y distal (Pd) a una estenosis, podremos calcular la caída porcentual de flujo coronario ocasionada por la estenosis: por ejemplo, un cociente $Pd/Pa = 0,5$ se interpretará como una reducción del flujo coronario del 50% causada por la estenosis en relación con una situación en la que dicha estenosis no estuviese presente (en cuyo caso no habría diferencia entre Pa y Pd, y por tanto $Pd/Pa = 1$). Este cociente Pd/Pa obtenido durante la hiperemia máxima constituye la reserva fraccional de flujo miocárdico (RFF) (fig. 5)⁵³⁻⁵⁸. Pijls et al⁵⁴ encontraron que un valor de RFF de 0,75 presenta una elevada sensibilidad y especificidad para la identificación de las estenosis coronarias asociadas a isquemia inducible. Este punto de corte está sustentado por otros estudios^{48,49} que se recogen en la tabla 1. Una modificación de la RFF es la RFF diastólica, que se caracteriza por utilizar el cociente de presiones obtenidas sólo durante la diástole⁴⁸. Esta técnica, además de haber demostrado la más alta sensibilidad para la detección de isquemia inducible, potencialmente puede evitar la interferencia de fenómenos sistólicos que afectan a los cálculos basados en presiones medias^{59,60}.

La RFF presenta unas características que merecen un análisis detallado. En primer lugar, se trata de una técnica específica para la valoración hemodinámica de una estenosis y no puede aplicarse, por tanto, a coronarias sin estenosis epicárdicas. La información que proporciona la RFF es relativa a una situación hemodinámica teórica en la que la estenosis a estudio no existiese, una característica que la hace especialmente útil a la hora de valorar la necesidad de revascularización percutánea. La valoración con RFF proporciona una información conjunta sobre el flujo anterógrado a través de la estenosis y sobre el soporte colateral que recibe el territorio miocárdico dependiente de la arteria a estudio: en vasos con soporte colateral importante, el

efecto relativo de la estenosis sobre la perfusión de dicho territorio es menor, y esto se traduce en valores más altos de RFF. A diferencia de la RVFC, la RFF proporciona valores muy similares en distintas condiciones hemodinámicas⁶¹. Por último, aunque no aporta información sobre el estado de la microcirculación coronaria, las mediciones realizadas con RFF son dependientes del estado de la microcirculación. Dado que el gradiente de presión transtenótico es función del flujo coronario, una atenuación de la respuesta hiperémica por afectación microcirculatoria se asociará con valores de RFF más altos que los que se obtendrían en caso de existir una microcirculación normal. Desde un punto de vista pragmático este hecho posiblemente no constituya una limitación de la técnica: un valor normal de RFF en una estenosis con importante afectación microcirculatoria subyacente permitiría anticipar un incremento porcentualmente pequeño del flujo miocárdico en caso de realizarse la revascularización de dicho vaso³⁵.

Métodos no basados en el concepto de reserva coronaria: pendiente de la relación presión-flujo diastólica en hiperemia (conductancia coronaria) y resistencia coronaria

En la introducción sobre los principios elementales de la fisiología coronaria se ha hecho hincapié en el uso de la relación entre presión y flujo coronarios como una de las mejores formas de abordar la función coronaria. Este principio fue desarrollado por Mancini et al²⁸ para su aplicación diagnóstica bajo la denominación de pendiente de la relación instantánea presión-flujo diastólica en hiperemia (*i-HDPFS* en inglés), utilizando únicamente mediciones obtenidas en mesotlediástole; tal y como se ha comentado más arriba (fig. 3), durante la protodiástole no existe relación en-

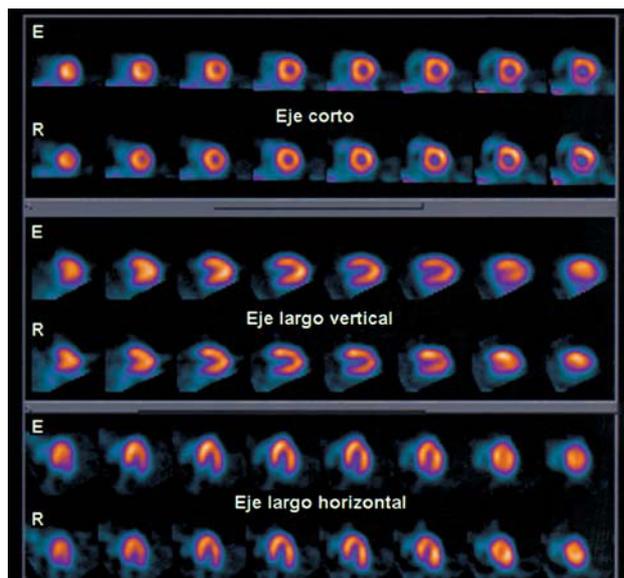


Fig. 6. Cortes tomográficos de eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal, de esfuerzo (E) y reposo (R) correspondientes a un SPECT miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -tetrofosmina de un individuo sano. Obsérvese la distribución homogénea del trazador en todos los segmentos del ventrículo izquierdo.

tre presión y flujo debido a la capacitancia de los vasos intramiocárdicos y la microcirculación. Los trabajos experimentales demostraron una buena correlación con la severidad de las estenosis epicárdicas y con el grado de conductancia subendocárdica medida con radioesferas. El método ha sido adaptado para su uso clínico utilizando guías con microsensores de presión y velocidad de flujo por Di Mario et al⁶². El principio de la i-HDPFS guarda similitud con el del tiempo de hemipresión utilizado para la valoración de la estenosis mitral con ecocardiografía Doppler, y presenta la ventaja de no precisar mediciones basales de referencia, limitándose la recogida de datos a la hiperemia máxima. La principal limitación de la i-HDPFS es la dificultad técnica para su obtención: por el momento no existen sistemas comercializados que permitan su medición, y en los estudios clínicos realizados la mala calidad de la señal Doppler imposibilitó su cálculo en aproximadamente el 20% de los casos. Existe controversia sobre su dependencia frente a cambios en la precarga, frecuencia y contractilidad cardíacas^{61,63}.

Una segunda aproximación es el cálculo de la resistencia coronaria a partir de los valores de presión y velocidad de flujo coronario medios, expresada de forma absoluta³⁸ o como el cociente entre resistencia basal y en hiperemia⁶⁴. Pese a su limitada difusión, estas técnicas han demostrado su potencial para identificar cambios histológicos de la microcirculación^{64,65} y para realizar observaciones sobre su papel en distintos síndromes coronarios^{38,66}.

Cada vez se dispone de más información sobre la seguridad no sólo de la manipulación intracoronaria

con guías de presión y flujo⁶⁷, sino también sobre la toma de decisiones revascularizadoras basadas en los datos de fisiología intracoronaria obtenidos con ellas⁶⁸⁻⁷⁹.

MÉTODOS NO INVASIVOS PARA LA VALORACIÓN FISIOLÓGICA DE LA CIRCULACIÓN CORONARIA

Como se ha expuesto en el apartado anterior, las técnicas de valoración fisiológica intracoronaria descritas han sido validadas mediante exploraciones funcionales no invasivas de la circulación coronaria: la tomografía miocárdica de perfusión (SPECT: *single photon emission computed tomography*) y la ecocardiografía. En el ámbito hospitalario, la mitad de las indicaciones de las exploraciones no invasivas se solicitan para la valoración funcional de una determinada estenosis coronaria o de cara a la detección de la lesión culpable, después de haber practicado una coronariografía diagnóstica, lo que indica que en muchos casos esta última exploración no es suficiente por sí misma para establecer una valoración integral del paciente coronario.

Estudio de la perfusión miocárdica con radionúclidos

La innovación más reciente en cardiología nuclear es la tomografía por emisión de positrones (PET: *positron emission tomography*). Se trata de una técnica que utiliza isótopos de vida media muy corta (min/s) y alta energía (511 KeV), por lo que la atenuación tisular es mínima. La PET permite la determinación cuantitativa y no invasiva del flujo coronario⁸⁰⁻⁸⁴ de forma precisa. Los isótopos más utilizados para la cuantificación absoluta del flujo coronario son el ^{13}N -amonio y el ^{82}Rb , habiéndose observado una buena correlación entre los valores de flujo coronario determinados por los mismos y los determinados con microesferas. Por otro lado, la PET permite, mediante el uso combinado de trazadores metabólicos como la ^{18}F -FDG, cuya captación depende de la integridad celular, y de trazadores perfusión como el ^{13}N -amonio o el ^{82}Rb , valorar de forma precisa la viabilidad del miocardio. La experiencia clínica de la PET en cardiología es limitada puesto que se trata de una técnica de elevado coste, de limitada disponibilidad y de la que resta por establecer su rentabilidad diagnóstica.

Por todo ello, en la práctica clínica la valoración de la perfusión miocárdica se realiza habitualmente mediante la tomografía de perfusión miocárdica por emisión de fotón único o SPECT, que es actualmente una técnica de la que se dispone de amplia experiencia (fig. 6). Los estudios de perfusión miocárdica fueron iniciados en los años 70 utilizando cloruro de talio ($^{201}\text{TlCl}$) como trazador. El ^{201}Tl es un catión monovalente de comportamiento similar al potasio que

penetra en la célula por captación activa (bomba de Na) y por difusión pasiva. La captación miocárdica es proporcional al flujo coronario y alcanza el máximo a los 20 min aproximadamente. Una vez alcanzado el máximo, se produce la llamada redistribución, proceso por el que intentan equilibrarse las concentraciones intra y extracelulares y el ^{201}Tl circula de las zonas con mayor captación a las zonas hipocaptantes. Esto hace que el estudio postestrés deba adquirirse rápidamente (en los 10 min que siguen a la administración del trazador) y antes de que se inicie la redistribución.

Actualmente existen, además del ^{201}Tl , otros dos trazadores de perfusión disponibles para su uso clínico: el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -sestamibi (MIBI: metoxi-isobutil-isonitrilo) y el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina. Estos agentes presentan diversas ventajas con respecto al ^{201}Tl . A diferencia de éste, penetran en la célula únicamente por difusión pasiva y no presentan redistribución apreciable. Esto hace que deban administrarse dos dosis: una para el estudio de estrés y otra para el de reposo. Si bien la eficiencia de extracción es mayor para el ^{201}Tl que para los trazadores tecnecios⁸⁵, se suele preferir el uso de éstos ya que permiten administrar dosis más elevadas y reducir el tiempo de exploración, a la vez que proporcionan imágenes con mayor densidad de cuentas y permiten la obtención de estudios sincronizados sin incrementar la irradiación del paciente. Tras su administración intravenosa se distribuyen por el organismo de forma proporcional al flujo sanguíneo regional y la actividad cardíaca es proporcional al flujo coronario y a la integridad del miocardiocito. Por ello también se han utilizado en el diagnóstico de la viabilidad miocárdica^{86,87}. La utilidad de estos radiotrazadores para evaluar la perfusión del miocardio ha sido ampliamente demostrada y puede afirmarse que existe una buena correlación entre la disminución del flujo coronario durante el estrés y la severidad de los defectos en la gammagrafía⁸⁸. Existen otros trazadores en estudio, pero no disponibles comercialmente, que presentan características similares a los aquí mencionados, como son la $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -teboroxima⁸⁹, el Q12⁹⁰ y, más recientemente, el $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -NOET⁹¹ y los agonistas de los receptores de la adenosina- $\text{A}_{2\text{A}}$ ⁹². Para la adquisición del SPECT existen diversos protocolos (estrés-reposo en un solo día, en dos días, etc.) y gammacámaras de detector único y multidetector (con dos o tres cabezas detectoras)^{93,94}. Para valorar la respuesta del corazón al estrés pueden utilizarse tanto la prueba de esfuerzo con tapiz rodante o bicicleta como el estrés farmacológico: dipiridamol, adenosina y dobutamina, básicamente. Se ha introducido recientemente la adquisición del SPECT sincronizada con el ECG (*gated*-SPECT), que consiste en sincronizar el inicio de la adquisición con la señal de la onda R del ECG y dividir el ciclo cardíaco en 8 o 16 segmentos. El *gated*-SPECT permite la valoración simultánea de la perfusión coronaria y de la función cardíaca (fig. 7), habiéndose demostrado una buena corre-

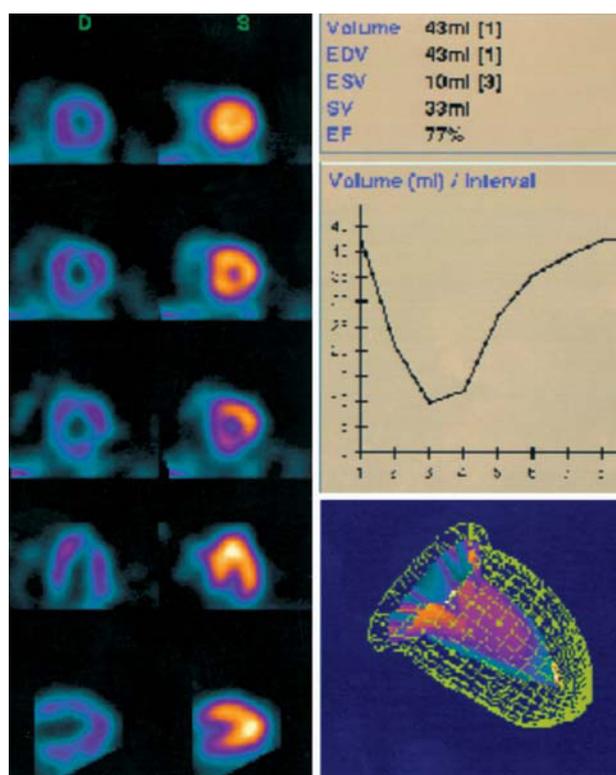


Fig. 7. Gated-SPECT normal correspondiente al estudio de la figura 4. A la izquierda, imágenes en diástole (D) y sístole (S) del eje corto, eje largo horizontal y eje largo vertical. A la derecha, curva de volumen-tiempo ventricular izquierda con el cálculo de la fracción de eyección e imagen tridimensional de los contornos ventriculares en telediástole y telesístole. EDV: volumen telediastólico; ESV: volumen telesistólico; SV: volumen latido; EF: fracción de eyección.

lación entre la fracción de eyección determinada por *gated*-SPECT y la determinada por ecocardiografía^{95,96} y por ventriculografía de contraste⁹⁷. La valoración conjunta del engrosamiento y contractilidad miocárdicos proporcionada por el *gated*-SPECT ayuda a diferenciar los defectos debidos a un artefacto de los debidos a isquemia, y también la reserva miocárdica contráctil mediante la estimulación de dobutamina a bajas dosis⁹⁸. La última novedad en este contexto ha sido la corrección de atenuación, un método que intenta corregir la atenuación de los tejidos que rodean al corazón de forma individualizada^{99,100}.

El SPECT permite el estudio de la perfusión miocárdica mediante la valoración de la homogeneidad/heterogeneidad de la distribución del trazador en el miocardio. En el sujeto sano tanto las imágenes postestrés como en reposo evidencian una actividad homogénea del miocardio ventricular izquierdo. Cualquier zona de hipoactividad debe considerarse patológica y deben valorarse especialmente los cambios observados entre la imagen obtenida en estrés con la obtenida en reposo (fig. 8). Al valorar la precisión del SPECT para el diagnóstico de enfermedad coronaria se ha observado que no existen diferencias significativas en los re-

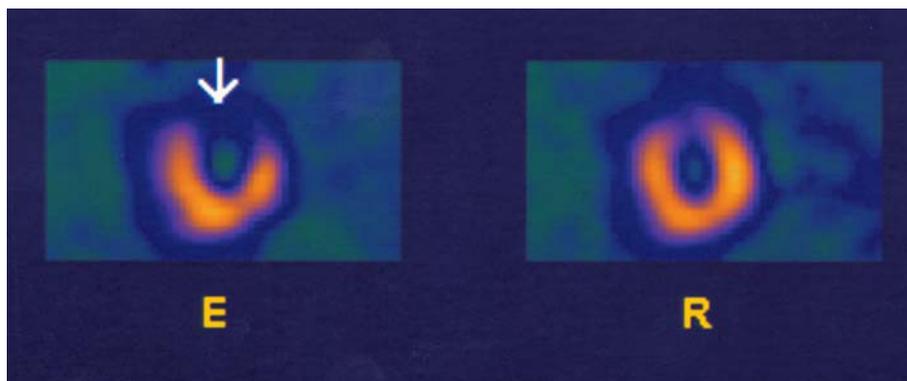


Fig. 8. Imágenes de un SPECT miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -tetrofosmina (eje corto) correspondientes a un paciente con enfermedad única de la descendente anterior. Puede observarse un severo defecto (flecha) en esfuerzo (E) con reversibilidad en reposo (R).

sultados según el sexo o la edad de los pacientes, y que los valores de sensibilidad y especificidad oscilan alrededor del 90-95%¹⁰¹⁻¹⁰³. Es necesario tener en cuenta que existen diversas causas no ateroscleróticas que pueden dar lugar a defectos de perfusión: el síndrome X, el espasmo coronario, la ectasia coronaria, la fístula coronaria y las miocardiopatías hipertróficas¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

Diagnóstico de la enfermedad multivaso

El diagnóstico de la enfermedad multivaso mediante gammagrafía de perfusión se basa principalmente en la detección de defectos reversibles de perfusión en más de una región coronaria (fig. 9) y en otros signos indirectos como pueden ser la dilatación ventricular izquierda isquémica transitoria y la captación pulmonar postesfuerzo del radionúclido. La asociación de estos indicadores suplementarios de isquemia severa en la gammagrafía de perfusión con los signos de severidad en el electrocardiograma mejora los resultados de ambas pruebas consideradas separadamente¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. De la revisión de miles de pacientes incluidos en estudios en los que se disponía de SPECT y eco de esfuerzo o farmacológico, se concluyó que el SPECT de esfuerzo era más sensible pero menos específico que el eco de estrés para el diagnóstico de enfermedad coronaria^{110,111}.

Valoración del miocardio en riesgo

El término «miocardio en riesgo» se utiliza habitualmente para definir la extensión del miocardio amenazado por todas las arterias coronarias enfermas, aunque en realidad debería referirse a la cantidad de miocardio que podría infartarse de ocluirse únicamente la arteria coronaria más estenótica¹¹². Las correlaciones entre diferentes métodos cuantitativos tomogammagráficos para la valoración de la extensión de los defectos de perfusión son muy aceptables, como demuestran los resultados de Ceriani et al¹¹³, quienes compararon tres métodos cuantitativos de valoración

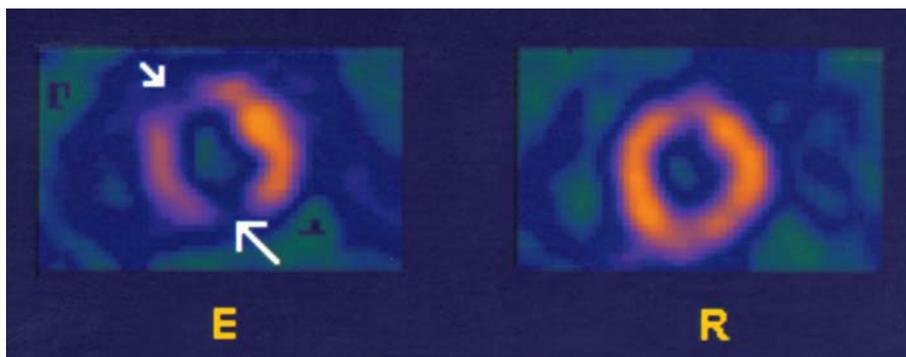
del miocardio en riesgo mediante SPECT¹¹⁴⁻¹¹⁶. Las correlaciones entre la cuantificación tomogammagráfica y las diferentes cuantificaciones coronariográficas de «todo» el miocardio en riesgo son significativas aunque no óptimas¹¹⁷⁻¹²⁰, mejorando progresivamente a medida que la puntuación coronariográfica es más compleja ($r = 0,48$ para el método de Califf, $r = 0,59$ para el método de Gensini modificado y $r = 0,65$ para una puntuación coronariográfica en la que se valora también la presencia de la circulación colateral)¹¹⁷.

En la coronariografía puede infravalorarse el papel de la circulación colateral¹²⁰⁻¹²². De hecho, las mejores correlaciones se obtienen con la puntuación coronariográfica en la que se tiene en cuenta la existencia de circulación colateral en los casos en que existía alguna arteria coronaria ocluida. Aunque se sabe que no es la arteria más estenótica la que con mayor frecuencia va a ser la responsable de un futuro infarto, sería más lógico utilizar el término miocardio en riesgo para definir la extensión del miocardio que podría infartarse de ocluirse únicamente la arteria coronaria con lesión más severa¹²¹⁻¹²⁴. La mejor correlación ($r = 0,85$) entre el miocardio en riesgo obtenido con el SPECT y el determinado mediante la coronariografía (considerando la circulación colateral) se obtiene al valorar únicamente la lesión culpable¹¹⁷. Resulta lógico que sea así, si se tiene en cuenta que la tomogammagrafía de perfusión no permite una cuantificación absoluta del flujo coronario, y que informa únicamente sobre la región más hipoperfundida con respecto a la menos hipoperfundida.

Detección de la lesión culpable

La gammagrafía de perfusión miocárdica es de gran utilidad en la indicación de procedimientos de revascularización parcial en los pacientes con enfermedad arterial coronaria crónica¹²⁵⁻¹²⁷, puesto que en estos casos lo que se pretende es detectar la estenosis coronaria que provoca la isquemia, la denominada «lesión culpable». Este término se utiliza como sinónimo de lesión coronaria causante de la sintomatología del pa-

Fig. 9. Imágenes de un SPECT miocárdico de perfusión con ^{99m}Tc -tetrofosmina (eje corto) de un paciente con enfermedad de la descendente anterior (DA) y de la coronaria derecha (CD). La mayor severidad del defecto (flecha grande) corresponde a la región inferior. En la región anterior (flecha pequeña) también puede observarse un defecto reversible de perfusión menos severo. E: esfuerzo; R: reposo.



ciente con cardiopatía isquémica^{128,129}. Algunos autores se han basado en la coronariografía¹²⁹ y otros en la gammagrafía de perfusión¹²⁸ para detectar la lesión culpable antes de proceder a una revascularización parcial. La primera posibilidad ocurre generalmente en pacientes con angina inestable, y la segunda, en pacientes estabilizados.

La valoración de la región miocárdica con mayor hipoperfusión en estrés es mejor realizarla en los cortes de eje corto, pues es en estas imágenes donde se visualizan de una forma conjunta las cuatro regiones básicas del miocardio ventricular izquierdo (anterior, septal, inferior y lateral). Es aquí donde se puede comparar la perfusión relativa de las mismas y determinar la región más severamente afectada desde el punto de vista gammagráfico (fig. 9). Ya se ha documentado que la valoración de la isquemia miocárdica mediante gammagrafía de perfusión guarda una buena correlación con la RVFC, la RVFC relativa, la RFF y la RFF diastólica (tabla 1), por lo que en aquellos casos en los que la significación de una determinada estenosis coronaria sea dudosa^{130,131} la tomogammagrafía de perfusión puede ser de gran utilidad para la valoración de la severidad de la isquemia.

La concordancia entre la coronariografía y la tomogammagrafía para el diagnóstico de la lesión culpable se sitúa aproximadamente en un 84%, siendo más elevada para la coronaria derecha (91%) y la descendente anterior (79%) que para la circunfleja (62%). Los casos discordantes suelen corresponder a problemas de la tomogammagrafía en la asignación de la isquemia al territorio de la coronaria derecha o al de la circunfleja y a enfermedad de tres vasos con estenosis de similar severidad de, al menos, dos de las tres arterias afectadas¹¹⁷. Entre otros factores que pueden ayudar a explicar estas discrepancias también se encuentra el método empleado para la cuantificación de la gammagrafía¹³²⁻¹³⁵ y de la coronariografía¹³⁶⁻¹³⁹, la presencia de circulación colateral¹⁴⁰⁻¹⁴², el tipo de estrés utilizado para la provocación de isquemia^{143,144}, los valores de consumo máximo y de consumo miocárdico de oxígeno alcanzados durante la prueba¹⁴⁵ y el tratamiento que realiza el paciente^{146,147}.

El caso extremo de lesión culpable, desde el punto de vista coronariográfico, es la arteria ocluida. El hecho de que no sea infrecuente observar arterias ocluidas en estudios coronariográficos de pacientes sin antecedentes de infarto de miocardio y diferentes grados de severidad de los defectos de captación en territorios correspondientes a arterias ocluidas, pone de manifiesto la disparidad que puede existir entre una prueba básicamente anatómica, la coronariografía, y otra funcional, la tomogammagrafía de perfusión miocárdica¹⁴⁸. Desde el punto de vista clínico-asistencial se ha observado que la aportación del SPECT y de la coronariografía en la decisión terapéutica adoptada por el cardiólogo clínico es concordante en un 85% de casos con la severidad de la enfermedad y, en consecuencia, respecto a la actitud (conservadora o revascularizadora) a adoptar¹⁴⁹.

Ecocardiografía para el diagnóstico de la isquemia miocárdica

La ecocardiografía es muy sensible para el diagnóstico de isquemia aguda, a lo que ha contribuido la mejora de la imagen en los equipos de última generación y, en particular, el desarrollo de la imagen de segundo armónico¹⁵⁰, que permite una mejor definición del borde endocárdico. Las principales ventajas de la ecocardiografía sobre otras técnicas de investigación de la isquemia son su bajo coste, su amplia disponibilidad y la ausencia de radiación y la posibilidad de evaluar disfunción valvular asociada^{151,152}. La principal limitación deriva de la dificultad de realizar un análisis cuantitativo, aunque actualmente esto puede paliarse, en parte, con nuevas técnicas como el Doppler de tejidos¹⁵³⁻¹⁵⁵, la medición de la deformación tisular (*strain*)¹⁵⁶ y el modo M-omnidireccional¹⁵⁷. Otra limitación es su amplia variabilidad interobservador, que se ha visto reflejada en algunos estudios en los que todavía no era utilizado el segundo armónico¹⁵⁸.

Ecocardiografía de estrés

El desarrollo de la ecocardiografía de estrés también se ha visto facilitado por la imagen de segundo

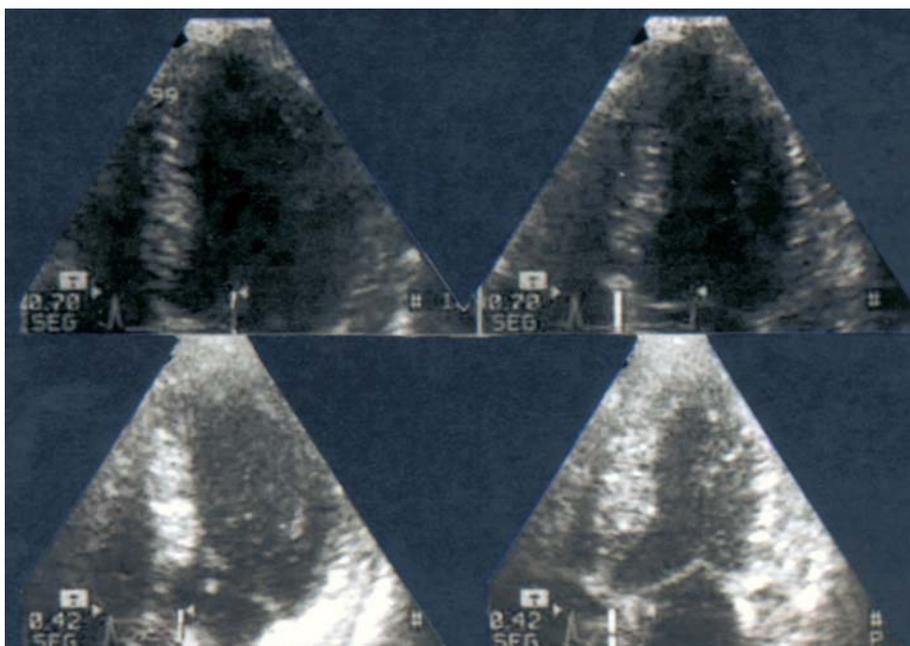


Fig. 10. Respuesta normal en la ecocardiografía de ejercicio. En el plano apical de 4 cámaras puede observarse una mejoría global de la fracción de eyección que del 64% pasa al 74% con normal engrosamiento y desplazamiento de todos los segmentos. Arriba: eco basal; abajo: pico de ejercicio (150 lat/min). Izquierda: imágenes telediastólicas; derecha: imágenes telesistólicas.

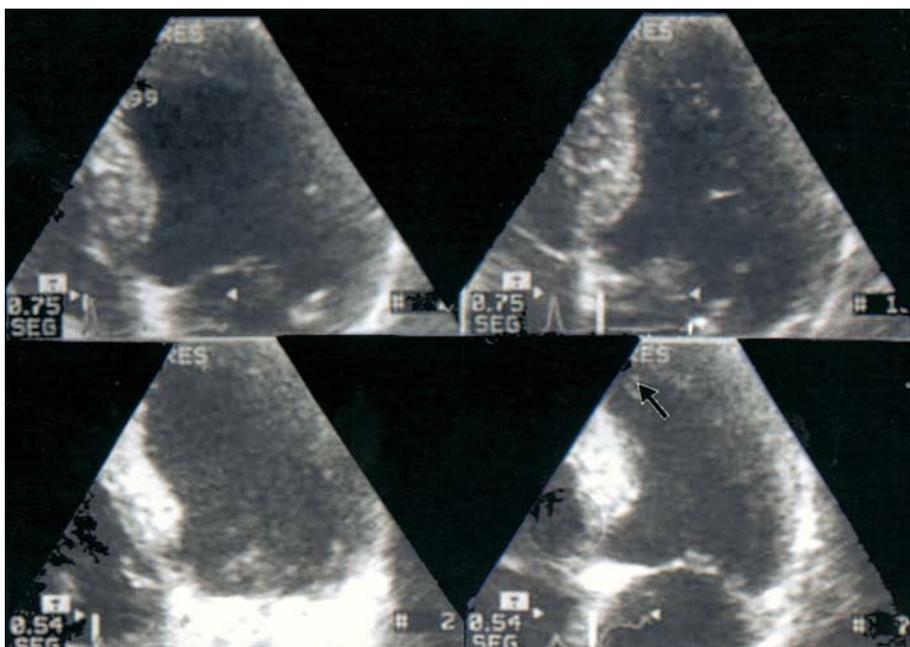


Fig. 11. Respuesta isquémica en la región de la descendente anterior. En el plano apical de 4 cámaras puede observarse una acinesia apical con el ejercicio (flecha). Arriba: eco basal; abajo: pico de ejercicio (131 lat/min). Izquierda: imágenes telediastólicas; derecha: imágenes telesistólicas.

armónico, además de por la disponibilidad de *software* que permite la comparación *a posteriori* de las imágenes digitalizadas basales y de estrés. La ecocardiografía de estrés tiene dos grandes aplicaciones clínicas: el diagnóstico de isquemia miocárdica y el de viabilidad miocárdica. Las maniobras de provocación se han dividido según el modo de desencadenamiento de la isquemia. Así, aumentan la demanda miocárdica de oxígeno el ejercicio, la dobutamina y la estimulación eléctrica, y disminuye su aporte la ergonovina. Fármacos vasodilatadores como el dipiridamol y la

adenosina producen isquemia por mecanismos de «robo coronario»¹⁵⁹.

La realización de la ecocardiografía de estrés para el diagnóstico de isquemia se basa en el concepto de la «cascada isquémica»¹⁶⁰: en presencia de isquemia lo primero que ocurre son alteraciones de la perfusión miocárdica, que pueden ser detectadas por la gammagrafía isotópica y por la ecocardiografía de perfusión, seguidas de alteraciones de la función diastólica, que pueden captarse detectadas por Doppler pulsado transmitral o por Doppler modo M-color y, regionalmente,

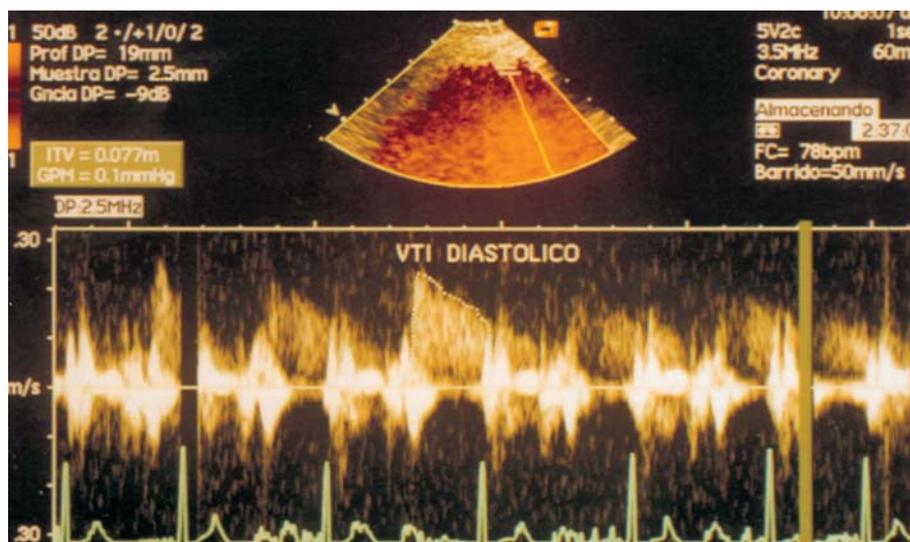


Fig. 12. Flujo diastólico de la arteria coronaria descendente anterior a nivel distal obtenido mediante Doppler pulsado transtorácico en situación basal.

por el Doppler de tejidos y por el estudio del *strain* (deformación del tejido); y después alteraciones de la función sistólica, que serían detectadas con ecocardiografía de estrés (figs. 10 y 11). A continuación vendrían las alteraciones del ECG y después la angina.

Se han publicado numerosos estudios sobre ecocardiografía de ejercicio en tapiz rodante y en bicicleta ergométrica, comunicándose una sensibilidad del 80% y una especificidad del 85-90%. La precisión diagnóstica fue siempre superior a la de la prueba de esfuerzo convencional¹⁶¹⁻¹⁶⁵ y próxima, en general, a la de los estudios radioisotópicos^{161,166}. En la ecocardiografía de ejercicio se analiza la función contráctil regional y global basal y en pico de esfuerzo^{167,168} o en postejercicio inmediato. Comúnmente se obtienen imágenes interpretables en más del 85% de los pacientes. Las limitaciones de esta técnica en cuanto a la sensibilidad son la necesidad de entrenamiento especial, sobre todo cuando se adquieren imágenes postejercicio, en cuyo caso existe una «ventana de tiempo» limitada para adquirirlas, idealmente < 1,5 min, así como algunas de las que existen en la ergometría convencional: imposibilidad para caminar y fallo en alcanzar una adecuada taquicardización. Estudios comparativos entre ejercicio, dobutamina y dipiridamol han demostrado mayor sensibilidad (y similar especificidad) con ejercicio y dobutamina que con dipiridamol^{169,170} y con escasos efectos indeseables graves¹⁷¹. La adición de atropina a la dobutamina aumenta la precisión del test y es especialmente útil en presencia de tratamiento bloqueador beta¹⁷². También se ha realizado ecocardiografía de estrés transesofágica con dobutamina con considerable seguridad y precisión diagnóstica¹⁷³. La ecocardiografía con ergonovina puede tener un papel en pacientes con sospecha de angina de Prinzmetal y resultado negativo con otros tests¹⁷⁴. Recientemente se han comunicado excelentes resultados con ecocardiografía

transtorácica insertando por vía oral una sonda de estimulación eléctrica transesofágica^{175,176}.

Valoración de la reserva coronaria

La reserva coronaria representa la capacidad del lecho arteriolar coronario de dilatarse como respuesta al incremento de las necesidades metabólicas cardíacas¹⁷⁷. Se calcula como el cociente entre la velocidad del flujo coronario después de la administración de vasodilatadores (habitualmente adenosina o dipiridamol) y la velocidad en situación basal. Las ventajas de la adenosina son su rapidez de acción y de terminación de su efecto y una capacidad vasodilatadora cercana a la máxima, y su inconveniente estriba en la mayor frecuencia de efectos secundarios¹⁷⁸. La reserva coronaria se reduce progresivamente cuando una lesión fija alcanza una estenosis del 50%, de tal modo que puede estar completamente suprimida con lesiones superiores al 90%. Su utilidad para estudiar funcionalmente lesiones coronarias entre el 30 y el 70% es incuestionable porque es en este espectro de severidad angiográfica donde surgen las dudas clínicas.

Aunque el eco transesofágico permite la visualización de los trayectos proximales de las arterias coronarias (habitualmente el tronco principal izquierdo y los primeros centímetros de la arteria circunfleja y de la descendente anterior), los equipos de última generación permiten la visualización transtorácica del flujo a través de la porción distal de la arteria descendente anterior (fig. 12), lo que ofrece la ventaja de que permite calcular la reserva coronaria a ese nivel. Visualizar el flujo de la arteria descendente anterior exige cierta experiencia, así como el uso de planos modificados. La posibilidad de medir la reserva coronaria distal es excelente porque la reserva aquí calculada refleja la capacidad vasodilatadora residual del lecho vascular que

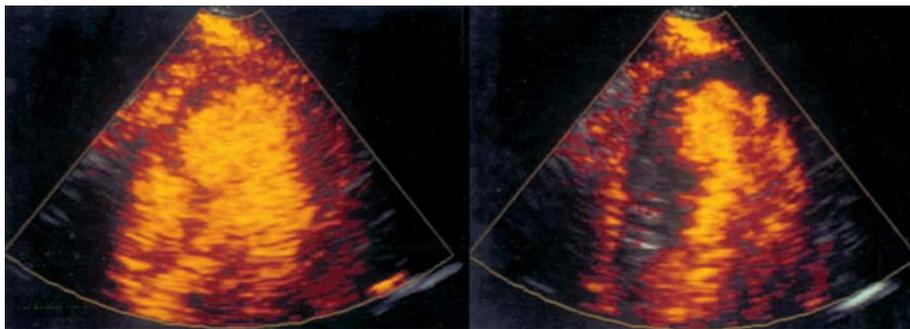


Fig. 13. Imagen de 4 cámaras de un estudio de perfusión con ecocontraste en tiempo real (índice mecánico de 0,1) en un paciente con una acinesia anterior extensa después de un infarto anterior. A la izquierda pueden observarse señales debidas al ecocontraste en todo el miocardio. A la derecha se aprecia la destrucción de las burbujas intramiocárdicas al aumentar súbitamente el índice mecánico a 1,4.

está específicamente afectado por lesiones proximales de la descendente anterior proximal y media¹⁷⁹⁻¹⁸¹. Caiati et al¹⁸², que estudiaron la reserva coronaria con la infusión de adenosina utilizando el Doppler pulsado en el trayecto distal de la arteria descendente anterior, comunicaron una sensibilidad del 91% y una especificidad del 76% para detectar estenosis > 75%. La señal de flujo era óptima sin contraste en la mitad de los pacientes (55%) y en todos después de administrarlo. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la reserva coronaria también se encuentra reducida en la hipertrofia ventricular izquierda¹⁸³, en la enfermedad de pequeños vasos, en la pericarditis constrictiva¹⁸⁴, en las miocardiopatías¹⁸⁵, en los corazones trasplantados cardíacos¹⁸⁶ y en el bloqueo de rama izquierda¹⁸⁷.

Ecocardiografía de perfusión miocárdica

La ecocardiografía de perfusión miocárdica sería la técnica que, en combinación con vasodilatadores, detectaría más tempranamente la isquemia al poner de manifiesto la heterogeneidad del flujo, tal como hacen las técnicas isotópicas. La principal diferencia con la gammagrafía miocárdica de perfusión es que el talio o los compuestos tecnecios se depositan en la célula cardíaca, indicando integridad o viabilidad celular, mientras que la ecocardiografía de perfusión señala exclusivamente integridad de la microcirculación.

Actualmente se dispone de agentes de contraste que pueden utilizarse intravenosamente gracias a características especiales que permiten su paso por la barrera pulmonar sin ser destruidos. Sin embargo, hoy día todavía no está bien establecido cuál es el mejor método de detección del ecocontraste en el miocardio. Los agentes de contraste producen una cantidad significativa de burbujas que entran en la circulación coronaria y que, al ser sometidas al ultrasonido, se expanden y se comprimen alternativamente. La capacidad de detectar estas burbujas depende de su capacidad de generar dos ondas de resonancia de distinta frecuencia, en contraste con el tejido miocárdico. Así, si se emiten ultrasonidos al miocardio con una frecuencia de 1,8 MHz, el propio miocardio no transmitirá ninguna frecuencia a 3,6 MHz, pero las burbujas sí. Por tanto, cambiando la

frecuencia de recepción del sistema a 3,6 MHz, podrán verse los ecos que vienen de las burbujas prácticamente sin ecos procedentes del miocardio. El segundo aspecto a tener en cuenta es que el ultrasonido destruye rápidamente las burbujas, especialmente si el denominado «índice mecánico» es alto. El sistema de imagen intermitente consiste en que el sistema transmite y recibe ultrasonidos sólo una vez cada x ciclos. Las burbujas pueden ser destruidas por esa emisión pasajera de ultrasonidos, pero en el ínterin entrarán nuevas burbujas que pueden ser detectadas.

En el momento actual todavía existen numerosos problemas debidos, sobre todo, a artefactos. Para conocer si los ecos provenientes del miocardio representan verdadera perfusión o bien artefactos, la imagen puede hacerse, además de intermitente, múltiple. Esto consiste en que el sistema emite y recibe ultrasonido en un momento del ciclo cardíaco (imagen 1), e inmediatamente después, a los 30-50 ms (imagen 2). Si en la imagen 1 se ve «perfusión» y en la imagen 2 no, probablemente se trata de verdadera perfusión, pues se habrán destruido las burbujas con la imagen 1 y no habrá dado tiempo a que el miocardio se rellenara de nuevo. Si se aprecia perfusión en las dos imágenes en principio debería pensarse que se trata de un artefacto. Otro sistema para diferenciar verdadera perfusión de artefacto consiste en cambiar la frecuencia de la imagen múltiple pasando de emitir y recibir a, por ejemplo, cada 4-5 latidos en que puede verse perfusión, a emitir/recibir cada latido en que no debería verse por la destrucción de las burbujas.

Los estudios que se han realizado con imagen intermitente y múltiple utilizando bien dipiridamol¹⁸⁸ o adenosina¹⁸⁹, y comparando esta técnica con SPECT y compuestos tecnecios, han obtenido resultados similares. La concordancia entre ambos métodos para la presencia/ausencia de enfermedad coronaria en cada paciente fue del 81-86%. Sin embargo, el acuerdo intertécnica era mayor en el territorio de la arteria descendente anterior (81%; $k = 0,81$) y de la coronaria derecha (76%; $k = 0,52$) y significativamente menor en el territorio de la arteria circunfleja (72%; $k = 0,40$), lo que se debía al alto número de falsos defectos obtenidos con ecocontraste en la cara lateral. En efecto,

debido al ángulo de incidencia del ultrasonido en la pared lateral, los falsos defectos pueden ser más frecuentes en este territorio. Spencer et al¹⁹⁰ también demostraron mayor frecuencia de defectos de perfusión con ecocontraste en la pared lateral, en ausencia de defecto en la gammagrafía con talio, con ambas técnicas realizadas en reposo.

Además del sistema de detección de la perfusión mediante imagen intermitente y múltiple, actualmente pueden visualizarse las burbujas mediante imagen en tiempo real. Se trata de trabajar con un índice mecánico muy bajo que no destruye las burbujas. Para estar seguros de que se trata de verdadera perfusión, se emitirá en un momento dado con un índice mecánico alto (flash) que hará que se destruyan las burbujas si se trata de verdadera perfusión (fig. 13). Los resultados iniciales con estas técnicas parecen prometedores, pues obvian muchas de las limitaciones iniciales de la ecocardiografía de perfusión^{191,192}, por lo que pueden ser utilizadas, por ejemplo, durante pruebas de estrés^{193,194}.

La posible o futura aplicación clínica de la ecocardiografía de perfusión miocárdica tiene que ver no sólo con la detección de isquemia, sino también con la detección de viabilidad. Los estudios que han comparado la integridad vascular mediante ecocontraste con la reserva inotrópica mediante ecodobutamina para predecir recuperación en pacientes coronarios con disfunción ventricular han documentado una buena sensibilidad del ecocontraste (80-95%), pero con una especificidad notablemente más baja que con la ecocardiografía con dobutamina (50-75 frente a 85%)¹⁹⁵⁻¹⁹⁹. La ecocardiografía de perfusión miocárdica también puede evaluar el fenómeno de *no-reflow*. Se sabe que aproximadamente un 18-25% de los pacientes tienen la microcirculación dañada después de una angioplastia primaria o de una fibrinólisis efectivas (TIMI-3) y que estos pacientes no recuperan la función en el seguimiento^{200,201}.

CONCLUSIONES

Los parámetros hemodinámicos intracoronarios que reflejan la fisiología de la circulación coronaria ofrecen una aceptable correlación con la valoración funcional de la isquemia miocárdica valorada mediante el SPECT miocárdico de perfusión y la ecocardiografía de estrés, aunque ninguna de estas técnicas permite una cuantificación absoluta del flujo coronario, y pueden observarse discordancias entre ellas hasta en un 15% de los pacientes.

De la revisión de más de 7.000 pacientes incluidos en 75 estudios en los que se disponía de SPECT y eco de esfuerzo o farmacológico¹¹⁰ se concluyó que el SPECT de esfuerzo era más sensible que el eco de esfuerzo para el diagnóstico de enfermedad coronaria, para la identificación de las arterias estenóticas y para el diagnóstico de enfermedad multivazo, y mediante

una revisión de 1.380 pacientes correspondientes a 22 estudios en los que se disponía de una comparación directa entre SPECT y eco de estrés (esfuerzo, dobutamina, adenosina o dipiridamol)¹¹¹, se observó que el SPECT era más sensible pero menos específico que el eco, sobre todo en la identificación y localización de enfermedad coronaria no severa y, en particular, si se utilizaban los vasodilatadores como maniobra de provocación. La mayor tradición de los estudios gammagráficos probablemente ha contribuido a que se los haya escogido de forma preferente como patrón comparativo con los estudios funcionales invasivos^{42-45,47-49,202}, pero en la práctica lo cierto es que la indicación de cada exploración depende sobre todo de la disponibilidad y de la experiencia que se tenga de la misma en cada hospital. Lo deseable es que cada centro controle sus propios resultados en cuanto a la eficacia diagnóstica y pronóstica del método que utilice. En este sentido, diferentes estudios han puesto de manifiesto que las complicaciones del paciente con cardiopatía isquémica se correlacionan más con la cantidad de miocardio isquémico durante el esfuerzo o el estrés farmacológico que con el número de arterias angiográficamente estenóticas²⁰³⁻²⁰⁸. Así pues, en el futuro las decisiones relativas a la revascularización coronaria deberían basarse también en la evidencia de que una determinada estenosis coronaria tiene una objetiva significación funcional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bruschke AVG, Proudfit WL, Sones FM. Progress study of 590 consecutive nonsurgical cases of coronary disease followed 5-9 years. I. Arteriographic correlations. *Circulation* 1973;47:1147-53.
2. Humphries JO, Kuller L, Ross RS, Friesinger GC, Page EE. Natural history of ischemic heart disease in relation to arteriographic findings. A twelve year study of 224 patients. *Circulation* 1974;49:489-97.
3. Burggraf GW, Parker JO. Prognosis in coronary artery disease. Angiographic, hemodynamic, and clinical factors. *Circulation* 1975;51:146-56.
4. Plotnick GD. Coronary artery bypass surgery to prolong life?: Less anatomy/more physiology. *Am J Cardiol* 1986;8:749-51.
5. Folland ED, Vogel RA, Hartigan P, Bates ER, Beauman GJ, Fortin T, et al. Relation between coronary artery stenosis assessed by visual, caliper, and computer methods and exercise capacity in patients with single-vessel coronary artery disease. *Circulation* 1994;89:2005-14.
6. Califf RM, Phillips HR, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:1055-63.
7. Marwick T, D'Hondt AM, Baudhuin T, Willemart B, Wijns W, Detry JM, et al. Optimal use of dobutamine stress for the detection and evaluation of coronary artery disease: Combination with echocardiography or scintigraphy, or both? *J Am Coll Cardiol* 1993;22:159-67.
8. Leaman DM, Brower RW, Meester GT, Serruys P, van den Brand M. Coronary artery atherosclerosis: severity of the disease, severity of angina pectoris and compromised left ventricular function. *Circulation* 1981;63:285-92.

9. Favaloro RG. Computerized tabulation of cine coronary angiograms. *Circulation* 1990;81:1992-2003.
10. Ellis SG, Cowley MJ, Disciascio G, Deligonul U, Topol EJ, Bulle TM, et al. Determinants of 2-year outcome after coronary angioplasty in patients with multivessel disease on the basis of comprehensive preprocedural evaluation. Implications for patient selection. *Circulation* 1991;83:1905-14.
11. Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53:627-32.
12. DeRouen TA, Murray JA, Owen W. Variability in the analysis of coronary arteriograms. *Circulation* 1977;55:324-28.
13. Kleiman NS, Rodríguez AR, Raizner AE. Interobserver variability in grading of coronary arterial narrowings using the American College of Cardiology/American Heart Association grading criteria. *Am J Cardiol* 1992;69:413-15.
14. Keane D, Haase J, Slager CJ, van Swijndregt EM, Lehmann KG, Ozaki Y, et al. Comparative validation of quantitative coronary angiography systems. Results and implications from a multicenter study using a standardized approach. *Circulation* 1995;91:2174-83.
15. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary lumino-logy. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. *Circulation* 1995;92:2333-42.
16. Ellestad MH. The time has come to reexamine the gold standard when evaluating noninvasive testing. *Am J Cardiol* 2001;87:100-1.
17. Opie LH. *The Heart: physiology, from cell to circulation*. Philadelphia: Lippincot-Raven, 1998; p. 267-94.
18. Marcus ML. Metabolic regulation of coronary blood flow. En: Marcus ML, editor. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGraw-Hill, 1983; p. 65-92.
19. Marcus ML. Differences in the regulation of coronary perfusion to the right and left ventricles. En: Marcus ML, editor. *The coronary circulation in health and disease*. New York: McGraw-Hill, 1983; p. 337-47.
20. Akasaka T, Yoshikawa J, Yoshida K, Hozumi T, Takagi T, Okura H. Comparison of relation of systolic flow of the right coronary artery to pulmonary artery pressure in patients with and without pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1996;76:240-4.
21. Hoffman J, Spaan JAE. Pressure-flow relations in coronary circulation. *Physiol Rev* 1990;70:331-90.
22. Klues HG, Schwartz ER, von Dahl J, Reffelmann T, Reul H, Potthast K, et al. Disturbed intracoronary hemodynamics in myocardial bridging. Early normalization by intracoronary stent placement. *Circulation* 1997;96:2905-13.
23. Iwakura K, Ito H, Takiuchi S, Taniyama Y, Nakatsuchi Y, Negoro S, et al. Alteration in the coronary blood flow velocity pattern in patients with no reflow and reperfused acute myocardial infarction. *Circulation* 1996;94:1269-75.
24. Kajiya F, Tomonaga G, Tsujioka K, Ogasawara Y, Nishihara H. Evaluation of local flow velocity in proximal and distal coronary arteries by laser Doppler method. *J Biomech Eng* 1985;107:10-5.
25. Gould KL. Pressure-flow characteristics of coronary stenoses in unsedated dogs at rest and during coronary vasodilation. *Circ Res* 1978;43:242-3.
26. Gould K. *Coronary artery stenosis and reversing atherosclerosis*. Londres: Arnold Publishers, 1999; p. 3-29.
27. Klocke FJ. Measurements of coronary blood flow and degree of stenosis; current clinical implications and continuing uncertainties. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:131-41.
28. Mancini GBJ, McGillem MJ, DeBoe SF, Gallagher KP. The diastolic hyperemic flow vs pressure relation: a new index of coronary stenosis severity and flow reserve. *Circulation* 1989;80:941-50.
29. Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiological basis for assessing critical coronary stenosis: instantaneous flow response and regional redistribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.
30. Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:103-13.
31. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
32. Bartunek J, Wijns W, Heyndrickx GR, de Bruyne B. Effects of dobutamine on coronary stenosis physiology and morphology. Comparison with intracoronary adenosine. *Circulation* 1999;100:243-49.
33. Serruys PW, Di Mario C, Meneveau N, de Jaegere P, Strikwerda S, de Feyter PM, et al. Intracoronary pressure and flow velocity with sensor-tipped guidewires: a new methodologic approach for assessment of coronary hemodynamics before and after coronary interventions. *Am J Cardiol* 1993;71:41D-53D.
34. Serruys PW, Murphy ES, Pijls NHJ. Application of coronary flow measurements to decision making in angioplasty. En: Serruys PW, Foley DP, de Feyter PJ, editors. *Quantitative coronary angiography in clinical practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; p. 181-230.
35. Kern MJ. Coronary physiology revisited. Practical insights from the cardiac catheterization laboratory. *Circulation* 2000;101:1344-51.
36. L'Abatte A, Sambuceti G, Haunsø S, Schneider-Eicke. Methods for evaluating coronary microvasculature in humans. *Eur Heart J* 1999;20:1300-13.
37. Baumgart D, Haude M, Gørgø G, Liu F, Ge J, Brobe-Eggebrecht C, et al. Augmented alpha-adrenergic constriction of atherosclerotic human coronary arteries. *Circulation* 1999;99:2090-97.
38. Marzilli M, Sambuceti G, Fedele S, L'Abbate A. Coronary microcirculatory vasoconstriction during ischemia in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:327-34.
39. Eeckhout E, Kern MJ. The coronary non-reflow phenomenon: a review of mechanisms and therapies. *Eur Heart J* 2001;22:729-39.
40. Meuwissen M, Chamuleau SAJ, Siebes M, Schotborgh CE, Koch KT, de Winter RJ, et al. Role of variability in microvascular resistance on fractional flow reserve and coronary blood flow velocity reserve in intermediate coronary lesions. *Circulation* 2001;103:184-7.
41. Nitenberg A, Anyony I. Coronary vascular reserve in humans: a critical review of methods of evaluation and of interpretation of the results. *Eur Heart J* 1995;16(Suppl I):7-21.
42. Miller DD, Donouhue TJ, Younis LT, Bach RG, Aguirre FV, Wittry MD, et al. Correlation of pharmacological 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging with poststenotic coronary flow reserve in patients with angiographically intermediate artery stenoses. *Circulation* 1994;89:2150-60.
43. Joye ID, Schulman DS, Lasorda D, Farah T, Donohue BC, Reichel N. Intracoronary Doppler guide wire versus stress single photon emission computed tomographic thallium-201 imaging in assessment of intermediate coronary stenoses. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:940-7.
44. Deychak YA, Segal J, Reiner JS, Rohrbeck SC, Thompson MA, Lundergan CF, et al. Doppler guide wire flow-velocity indexes measured distal coronary stenoses associated with reversible thallium perfusion defects. *Am Heart J* 1995;129:219-27.
45. Heller LI, Cates C, Popma J, Deckelbaum LI, Joye JD, Dahlberg ST, et al. Intracoronary Doppler assessment of moderate coronary artery disease: comparison with 201Tl imaging and coronary angiography. FACTS Study Group. *Circulation* 1997;96:484-90.
46. Danzi GB, Pirelli S, Mauri L, Testa R, Ciliberto GR, Massa D, et al. Which variable of stenosis severity best describes the significance of an isolated left anterior descending coronary artery lesion? Correlation between quantitative angiography, intracoro-

- nary Doppler measurements and high dose dipyridamole echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:526-33.
47. Verberne HJ, Piek JJ, van Liebergen RAM, Koch KT, Schorroeder-Tanka JM, van Royen EA. Functional assessment of coronary artery stenosis by Doppler derived absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in comparison with ^{99m}Tc MIBI SPECT. *Heart* 1999;82:509-14.
 48. Abe M, Tomiyama H, Yoshida H, Doba N. Diastolic fractional flow reserve to assess the functional severity of moderate coronary stenoses. Comparison with fractional flow reserve and coronary flow velocity reserve. *Circulation* 2000;102:2365-70.
 49. Chamuleau SAJ, Meuwissen M, van Eck-Smit BLF, Koch KT, de Jong A, de Winter RJ, et al. Fractional flow reserve, absolute and relative coronary blood flow velocity reserve in relation to the results of technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography in patients with two-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1316-22.
 50. Anderson HV, Stokes MJ, Leon M, Abu-Halawa SA, Syuart Y, Kirkeeide RL. Coronary artery flow velocity is related to lumen area and regional left ventricular mass. *Circulation* 2000;102:48-54.
 51. Wieneke H, Haude M, Ge J, Altmann C, Kaiser S, Baumgart D, et al. Corrected coronary flow velocity reserve: a new concept for assessing coronary perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1713-20.
 52. Baumgart D, Haude M, Gorge G, Ge J, Vetter S, Dagres N, et al. Improved assessment of coronary stenosis severity using the relative coronary flow reserve. *Circulation* 1998;98:40-6.
 53. Pijls NHJ, van Gelder B, van der Voort P, Peels K, Bracke FALE, Bonnier HJRM, et al. Fractional flow reserve. A useful index to evaluate the influence of the epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow. *Circulation* 1995;92:3183-93.
 54. Pijls NHJ, de Bruyne B, Peels K, van der Voort P, Bonnier HJRM, Bartunek J, et al. Measurement of myocardial fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334:1703-08.
 55. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin J, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013-22.
 56. Bartunek J, van Schuerberbeek E, De Bruyne B. Comparison of exercise electrocardiography and dobutamine echocardiography with invasively assessed myocardial fractional flow reserve in evaluation of severity of coronary arterial narrowing. *Am J Cardiol* 1997;79:478-81.
 57. De Bruyne B, Baudhuin T, Melin J, Pijls NHJ, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89:1013-22.
 58. Bech JW, Droste H, Pijls NHJ, Bruyne B, Bonnier H. Fractional flow reserve for decision making in equivocal left main coronary artery disease. *Circulation* 2000;102(Suppl II):645.
 59. Escaned J, Cortés J, Goicolea J, Alfonso F, Hernández R, Fernández-Ortiz A, et al. Angiographic and intracoronary physiological assessment of myocardial bridging during dobutamine challenge. *Circulation* 1999;100(Suppl I):731.
 60. Escaned J, Flores A, Cortés J, Alfonso F, Fernández R, Fernández-Ortiz A, et al. Influence of flow characteristics of the right and left coronary arteries on fractional flow reserve measurements. *Circulation* 2000;102(Suppl II):639.
 61. De Bruyne B, Bartunek J, Sys SU, Pijls NH, Heyndrinckx GR, Wijns W. Simultaneous coronary pressure and flow velocity measurements in humans: feasibility, reproducibility and hemodynamic dependence of coronary flow velocity reserve, hyperemic flow versus pressure slope index, and fractional flow reserve. *Circulation* 1996;94:1842-49.
 62. Di Mario C, Krams R, Gil R, Serruys PW. Slope of the hyperemic diastolic coronary flow velocity-pressure relation. A new index for assessment of the physiological significance of coronary stenosis in humans. *Circulation* 1994;90:1215-24.
 63. Cleary RM, Ayon D, Moore NB, DeBoe SF, Mancini GB. Tachycardia, contractility and volume loading alter conventional indexes of coronary flow reserve, but not the instantaneous hyperemic flow versus pressure slope index. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:1261-9.
 64. Krams R, Kofflard MJM, Duncker DJ, Von Birgelen C, Carlier S, Kliffen M, et al. Decreased coronary flow reserve in hypertrophic cardiomyopathy is related to remodeling of the coronary microcirculation. *Circulation* 1998;97:230-3.
 65. Escaned J, Flores A, Segovia J, Aragoncillo P, Salas C, Alfonso F, et al. Assessment of coronary microcirculation in cardiac allografts. A comparison of intracoronary physiology, intravascular ultrasound and histological morphometry [abstract]. *J Heart Lung Transplant* 2001;20(Suppl.):204-5.
 66. Sambuceti G, Marzilli M, Marraccini P, Schneider-Eicke J, Gliozheni E, Parodi O, et al. Coronary vasoconstriction during myocardial ischemia induced by rises in metabolic demand in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1997;95:2652-9.
 67. Quian J, Ge J, Baumgart D, Oldenburg O, Aude M, Sack S, et al. Safety of intracoronary Doppler flow measurement. *Am Heart J* 2000;140:502-10.
 68. Kern MJ, Donohue TJ, Aguirre FV, Bach RG, Caracciolo EA, Wolford T, et al. Clinical outcome of deferring angioplasty in patients with normal translational pressure-flow velocity measurements. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:178-87.
 69. Ferrari M, Schnell B, Werner GS, Figulla HR. Safety of deferring angioplasty in patients with normal coronary flow velocity reserve. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:82-7.
 70. Bech GJW, de Bruyne B, Bonnier HJRM, Bartunek J, Wijns W, Peels K, et al. Long-term follow-up after deferral of percutaneous transluminal coronary angioplasty of intermediate stenosis on the basis of coronary pressure measurement. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:841-7.
 71. Bech JW, De Bruyne B, Pijls NHJ. Comparison of deferral versus performance of PTCA based upon fractional flow reserve: The DEFER Study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(Suppl A):89.
 72. Chamuleau SAJ, Tio RA, Cock CC, Muinck ED, Pijls NHJ, Larman GJ, et al. Intermediate Lesions: Intracoronary flow Assessment versus ^{99m}Tc-MIBI SPECT (ILIAS Study); a Dutch multicenter study. *Circulation* 2000;102:II-477.
 73. Rieber J, Stemplfle HU, Jung P, Leibig M, Erhard I, Segmiller T, et al. Safety of deferring patients with coronary multivessel disease and normal fractional flow reserve. *Circulation* 2000;102:II-478.
 74. Serruys PW, Di Mario C, Piek J, Schroeder E, Vrints C, Probst P, et al. Prognostic value of intracoronary flow velocity and diameter stenosis in assessing the short- and long-term outcomes of coronary balloon angioplasty: the DEBATE study (Doppler Endpoints Balloon Angioplasty Trial Europe). *Circulation* 1997;96:3369-77.
 75. Serruys PW, de Bruyne B, Carlier S, Sousa JE, Piek J, Muramatsu T, et al. Randomized comparison of primary stenting and provisional balloon angioplasty guided by flow velocity measurement. *Circulation* 2000;102:2930-7.
 76. Di Mario C, Moses JW, Anderson TJ, Bonan R, Muramatsu T, Jain AC, et al. Randomized comparison of elective stent implantation and coronary balloon angioplasty guided by online quantitative angiography and intracoronary Doppler. *Circulation* 2000;102:2938-44.
 77. Lafont A, Dubuis-Randé JL, Steg PG, Dupouy P, Carrié D, Coste P, et al. The French Randomized Optimal Stenting Trial: a prospective evaluation of provisional stenting guided by coronary velocity reserve and quantitative angiography. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:404-9.
 78. Bech GJW, Pijls NHJ, De Bruyne B, Peels KH, Michels HR, Bonnier HJRM, et al. Usefulness of fractional flow reserve to predict clinical outcome after balloon angioplasty. *Circulation* 1999;99:883-8.

79. Hanekamp CEE, Koolen JJ, Pijls NHJ, Michels HR, Bonnier HJRM. Comparison of quantitative coronary angiography, intravascular ultrasound and coronary pressure measurement to assess optimal stent deployment. *Circulation* 1999;99:1015-21.
80. Choi Y, Huang SC, Hawkins RA, Kim JY, Kim BT, Hoh CK, et al. Quantification of myocardial blood flow using ¹³N-ammonia and PET. Comparison of tracer models. *J Nucl Med* 1999;40:1045-55.
81. Camici PG. Positron emission tomography to assess the hemodynamics of the coronary circulation. *Sem Interv Cardiol* 1998;3:31-8.
82. Schelbert HR, Phelps ME, Huang SC, MacDonald NS, Hansen H, Selin C, et al. Nitrogen-13-ammonia as an indicator of myocardial blood flow. *Circulation* 1981;63:1259-72.
83. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenpire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE, et al. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using ¹³N-ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1032-42.
84. Herrero P, Markham J, Shelton ME, Weinheimer CJ, Bergmann SR. Noninvasive quantitation of regional myocardial blood flow with ⁸²Rb and positron emission tomography: exploration of a mathematical model. *Circulation* 1990;82:1377-86.
85. Glover DK, Ruiz M, Yang JY. Myocardial ^{99m}Tc-tetrofosmin uptake during induced vasodilatation with either a critical or mild stenosis: comparison with ²⁰¹Tl and regional myocardial blood flow. *Circulation* 1997;96:2332-8.
86. Castell-Conesa J, González-González JM. Isotopic diagnosis of viable myocardium. En: Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, editors. *Myocardium at risk and viable myocardium*. Evaluation by SPET. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 183-212.
87. Candell-Riera J, Castell-Conesa J, González JM, Rossello-Urgell J. Eficacia del SPET miocárdico esfuerzo-reposo con ^{99m}Tc-MIBI en la predicción de la recuperabilidad de la función contráctil posrevascularización. Resultados del protocolo multicéntrico español. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:903-10.
88. Glover DK, Ruiz M, Koplán BA, Watson DD, Beller GA. ^{99m}Tc-tetrofosmin assessment of myocardial perfusion and viability in canine models of coronary occlusion and reperfusion. *J Nucl Med* 1999;40:142-9.
89. Johnson LL. Myocardial perfusion imaging with technetium-^{99m}-teboroxime. *J Nucl Med* 1994;35:689-92.
90. Takahashi N, Reinhardt CP, Marcel R, Leppo JA. Correlations between uptake of ^{99m}Tc-Q12 and ²⁰¹Tl: myocardial perfusion and viability in a model of acute coronary reperfusion. *J Nucl Med* 1998;39:159-65.
91. Vanzetto G, Calnon DA, Ruiz M, Watson DD, Pasqualini R, Beller GA, et al. Myocardial uptake and redistribution of ^{99m}Tc-NOET in dogs with either sustained coronary blood flow or transient coronary occlusion comparison with ²⁰¹Tl and myocardial blood flow. *Circulation* 1997;96:2325-31.
92. Glover DK, Ruiz M, Yang JY, Koplán BA, Allen TR, Smith WH, et al. Pharmacological stress thallium scintigraphy with ^{99m}Tc-cyclohexylmethylidenehydrazineadenosine (WRC-0470): a novel, short acting A2A receptor agonist. *Circulation* 1996;94:1726-32.
93. Ortega D, Aguadé S. Radionúclidos, instrumentación y procedimientos. En: Candell J, Castell J, Aguadé S, editores. *Miocardio en riesgo y miocardio viable*. Barcelona: Ediciones Doyma S.A., 1998; p. 3-28.
94. Muxí A, Pavía J, Aguadé S, Ricart Y, Nuño JA, Martínez-Sampere JJ, et al. Estudios tomográficos de normalidad de perfusión miocárdica con ^{99m}Tc-tetrofosmina. Estudio multicéntrico español (II). Aspectos clínicos. *Rev Esp Med Nuclear* 2001;20:102-12.
95. Chua T, Kiat H, Germano G, Maurer G, van Train K, Friedman J, et al. Gated ^{99m}Tc-sestamibi for simultaneous assessment of stress myocardial perfusion, postexercise regional ventricular function and myocardial viability. Correlation with echocardiography and ²⁰¹Tl scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:1107-14.
96. Nichols K, Lefkowitz D, Faber T, Folks R, Cooke D, Garcia EV, et al. Echocardiographic validation of gated-SPECT ventricular function measurements. *J Nucl Med* 2000;41:1308-14.
97. Ruiz-Salmerón RJ, Ponce De León E, López A, Romeo D, del Campo V, Nandayapa R, et al. Capacidad del protocolo del gated-SPECT reposo/dobutamina para predecir la recuperación contráctil posrevascularización de áreas miocárdicas disenergias. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1052-62.
98. Nichols K, Tamis J, DePuey EG, Mieres J, Malhotra S, Rozanski A. Relationship of Gated-Spect ventricular function parameters to angiographic measurements. *J Nucl Cardiol* 1998;5:295-303.
99. Hendel RC, Berman DS, Cullom SJ, Follansbee W, Heller GV, Kiat H, et al. Multicenter clinical trial to evaluate the efficacy of correction for photon attenuation and scatter in SPECT myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1999;99:2742-9.
100. Lee DS, So Y, Cheon GJ, Kim KM, Lee MM, Chung JK, et al. Limited incremental diagnostic values of attenuation non-corrected gating and ungated attenuation correction to rest/stress myocardial perfusion SPECT in patients with an intermediate likelihood of coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000;41:860-2.
101. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Olona M, Palet J, et al. Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with ^{99m}Tc-MIBI SPECT: Improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:531-6.
102. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, García-Burillo A, Canela T, et al. Diagnostic accuracy of technetium-^{99m}-MIBI myocardial SPECT in women and men. *J Nucl Med* 1998;39:751-5.
103. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Bermejo B, Armadans L, Castell J, Casans I, et al. Interhospital observer agreement in interpretation of ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial exercise SPECT studies. *J Nucl Cardiol* 2001;8:49-57.
104. Santana-Boado C, Candell-Riera J. Diagnostic accuracy of SPET. En: Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, editors. *Myocardium at risk and viable myocardium*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 69-94.
105. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pereztol-Valdes O, Galve-Basilio E, Palet-Balart J, García del Castillo H, et al. Clasificación morfológica de la miocardiopatía hipertrófica mediante tomografía miocárdica. Comparación con la clasificación ecocardiográfica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:511-6.
106. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Pereztol-Valdés O, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, Armadans L, et al. Tomografía miocárdica de esfuerzo en los pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol* 2000;53:1589-95.
107. Canhasi B, Dae M, Botvinick E, Lanzer P, Schechtman N, Faulkner D, et al. Interaction of "supplementary" scintigraphic indicators of ischemia and stress electrocardiography in the diagnosis of multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 1985;6:581-8.
108. Castell Conesa J, Santana Boado C, Candell Riera J, Aguadé Bruix S, Olona M, Canela T, et al. La tomografía miocárdica de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria multivasa. *Rev Esp Cardiol* 1997;50:635-42.
109. Morise AP. An incremental evaluation of the diagnostic value of thallium single-photon emission computed tomographic imaging and lung/heart ratio concerning both the presence and extent of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1995;2:238-45.
110. O'Keefe JH, Barnhart CS, Bateman TM. Comparison of stress echocardiography and stress myocardial perfusion scintigraphy for diagnosing coronary artery disease and assessing its severity. *Am J Cardiol* 1995;75:25D-34D.
111. Geleijnse ML, Elhendy A. Can stress echocardiography compete with perfusion scintigraphy in the detection of coronary artery disease and cardiac risk assessment?. *Eur J Echocardiography* 2000;1:12-21.
112. Hutter AM. Is there a left main equivalent? *Circulation* 1980;62:207-11.

113. Ceriani L, Verna E, Giovannella L, Bianchi L, Roncari G, Tarolo GL. Assessment of myocardial area at risk by technetium-99m sestamibi during coronary artery occlusion: comparison between three tomographic methods of quantification. *Eur J Nucl Med* 1996;23:31-9.
114. Verani MS, Jeroudi MO, Mahmarian JJ, Boyce TM, Borges-Neto S, Patel B, et al. Quantification of myocardial infarction during coronary occlusion and myocardial salvage after reperfusion using cardiac imaging with technetium-99m hexakis-2-methoxyisobutyl isonitrile. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:1573-81.
115. Tamaki S, Nakajima H, Murakami T, Yui Y, Kambara H, Kadota K, et al. Estimation of infarct size by myocardial emission computed tomography with thallium-201 and its relation to creatine kinase-MB release after myocardial infarction in man. *Circulation* 1982;66:994-1001.
116. O'Connor MK, Hammel T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990;16:69-76.
117. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, Olona-Cabases M, Domingo E, et al. Culprit lesion and jeopardized myocardium: Correlation between coronary angiography and single photon emission computed tomography. *Clin Cardiol* 1997;20:345-50.
118. Herrington DM, Siebes M, Sokol DK, Ciu CO, Waldorf GD. Variability in measures of coronary lumen dimensions using quantitative coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1068-74.
119. Hendel RC. Assessment of revascularization. En: Zaret BL, Beller GA, editors. *Nuclear cardiology. State of the art and future directions*. St. Louis: Mosby, 1999; p. 398-426.
120. Haronian HL, Remetz MS, Sinusas AJ, Baron JM, Miller HI, Cleman MW, et al. Myocardial risk area defined by technetium-99m sestamibi imaging during percutaneous transluminal coronary angioplasty: comparison with coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1033-43.
121. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, et al. Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild-to moderate coronary artery disease?. *Circulation* 1988;78:1157-66.
122. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjemdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M, et al. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988;12:56-62.
123. Giroud D, Li JM, Urban P, Meier B, Rutishauer W. Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. *Am J Cardiol* 1992;69:729-32.
124. Candell-Riera J, Pereztol-Valdes O, Santana-Boado C, Missorici M, Oller-Martinez G, Aguade-Bruix S, et al. Relationship between the location of the most severe myocardial perfusion defects, the most severe coronary artery stenosis, and the site of subsequent myocardial infarction. *J Nucl Med* 2001;42:558-63.
125. Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ, Crosby IK, Wellons HL, Holt ND, et al. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative thallium-201 scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:804-15.
126. Lim YL, Okada RD, Chesler DA, Block PC, Boucher CA, Pohost GM. A new approach to quantitation of exercise thallium-201 scintigraphy before and after an intervention: Application to define the impact of coronary angioplasty on regional myocardial perfusion. *Am Heart J* 1984;108:917-25.
127. Ritchie JL, Narahara KA, Trobaugh GB, Williams DL, Hamilton GW. Thallium-201 myocardial imaging before and after coronary revascularization. Assessment of regional myocardial blood flow and graft patency. *Circulation* 1977;56:830-6.
128. Breisblatt WM, Barnes JV, Weiland F, Spaccavento LJ. Incomplete revascularization in multivessel percutaneous transluminal coronary angioplasty: The role for stress thallium-201 imaging. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:1183-90.
129. Wohlgeleit D, Cleman M, Highman HA, Zaret BL. Percutaneous transluminal coronary angioplasty of the "culprit lesion" for management of unstable angina pectoris in patients with multivessel coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986;58:460-4.
130. White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratzka LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis?. *N Engl J Med* 1984;310:819-24.
131. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1944-51.
132. Castell-Conesa J. Methods for quantifying myocardial perfusion. En: Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D, editors. *Nuclear Cardiology in everyday practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; p. 88-108.
133. Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J. Methods of quantification. En: Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Aguadé-Bruix S, editors. *Myocardium at risk and viable myocardium. Evaluation by SPET*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 2001; p. 45-67.
134. Maddahi J, Van Train K, Prigent F, Garcia EV, Friedman J, Ostrzega E, et al. 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;14:1689-99.
135. Van Train KF, Garcia EV, Cooked AJ. Quantitative analysis of SPECT myocardial perfusion. En: De Puey EG, Berman DS, Garcia EV, editors. *Cardiac SPECT Imaging* 1995;3: p. 49-74.
136. Gibson CM, Cannon CP, Daley WL, Dodge JT Jr, Alexander B Jr, Marble SJ, et al. TIMI frame count. A quantitative method of assessing coronary artery flow. *Circulation* 1996;93:879-88.
137. Bartunek J, Sys SU, Heyndrickx GR, Pijls NH, De Bruyne B. Quantitative coronary angiography in predicting functional significance of stenoses in an unselected patient cohort. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:328-34.
138. Arnese M, Salustri A, Fioretti PM, Cornel JH, Boersma E, Reijts AE, et al. Quantitative angiographic measurements of isolated left anterior descending coronary artery stenosis. Correlation with exercise echocardiography and technetium-99m 2-methoxy isobutyl isonitrile single-photon emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1486-91.
139. Mancini GB, Simon SB, McGillem MJ, LeFree MT, Friedman HZ, Vogel RA. Automated quantitative coronary arteriography: Morphologic and physiologic validation in vivo of rapid digital angiographic method. *Circulation* 1987;75:452-60.
140. Rentrop KP, Cohen M, Blanke H, Phillips RA. Changes in collateral channel filling immediately after controlled coronary artery occlusion by an angioplasty balloon in human subjects. *J Am Coll Cardiol* 1985;5:587-92.
141. Rentrop KP, Feit F, Sherman W, Thornton JC. Serial angiographic assessment of coronary artery obstruction and collateral flow in acute myocardial infarction. Report from the Second Mount Sinai-New York University Reperfusion Trial. *Circulation* 1989;80:1166-75.
142. Pijls NH, Bech GJ, el Gamal MI, Bonnier HJ, De Bruyne B, Van Gelder B, et al. Quantification of recruitable coronary collateral blood flow in conscious humans and its potential to predict future ischemic events. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1522-28.
143. Candell-Riera J. Stress testing. En: Candell-Riera J, Ortega-Alcalde D, editors. *Nuclear Cardiology in everyday practice*. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers, 1994; p. 43-66.
144. Candell-Riera J, Santana-Boado C, Castell-Conesa J, Aguade-Bruix S, Olona M, Palet J, et al. Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with 99mTc-MIBI SPECT: Improved diagnostic yield in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:531-6.

145. Santana-Boado C, Candell-Riera J, Castell-Conesa J, Olona M, Palet-Balart J, Aguadé-Bruix S, et al. Importancia de los parámetros ergométricos en los resultados de la tomografía de perfusión miocárdica. *Med Clin (Barc)* 1997;109:406-9.
146. Hockings B, Saltissi S, Croft DN, Webb-Peplow MM. Effect of beta adrenergic blockade on thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Br Heart J* 1983;49:83-9.
147. Martin GJ, Henkin RE, Scanlon PJ. Beta blockers and the sensitivity of the thallium treadmill test. *Chest* 1987;92:486-7.
148. Santana Boado C, Candell Riera J, Aguade Bruix S, Castell Conesa J, Bermejo Fraile B, Canela Coll T, et al. Cuantificación de la isquemia miocárdica en regiones dependientes de arterias coronarias ocluidas de pacientes sin infarto previo. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:388-95.
149. Palet Balart J, Candell Riera J, Castell Conesa J, Aguade Bruix S, Cortadellas Angel J, Salas Lobato A, et al. La tomografía de perfusión y la coronariografía como exploraciones complementarias en la decisión terapéutica de pacientes con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 1994;47:796-802.
150. Finkelhor RS, Pajouh M, Kett A, Stefanski R, Bosich G, Youssefi ME, et al. Clinical impact of second harmonic imaging and left heart contrast in echocardiographic stress testing. *Am J Cardiol* 2000;85:740-3.
151. Peteiro J, Freire E, Montserrat L, Castro A. The effect of exercise on ischemic mitral regurgitation. *Chest* 1998;114:1075-82.
152. Peteiro J, Montserrat L, Castro A. Subaortic obstruction during exercise stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1999;84:1119-23.
153. Von Bibra H, Tchnitz A, Klein A, Schneider-Eicke J, Schomig A, Schwaiger M. Regional diastolic function by pulsed Doppler myocardial mapping for the detection of left ventricular ischemia during pharmacological stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:444-52.
154. Pasquet A, Armstrong G, Beachler L, Lauer MS, Marwick TH. Use of segmental tissue Doppler velocity to quantitate exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiography* 1999;12:901-12.
155. Peteiro J, Montserrat L, Fabregas R, Vazquez JM, Calviño R, Castro Beiras. Comparison of two-dimensional echocardiography and pulsed Doppler tissue imaging during dobutamine-atropine stress testing to detect coronary artery disease. *Echocardiography* 2001;18:1-10.
156. Armstrong G, Pasquet A, Fukamachi K, Cardon L, Olstad B, Marwick T. Use of peak systolic strain as an index of regional left ventricular function: comparison with tissue Doppler velocity during dobutamine stress and myocardial ischemia. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:731-7.
157. Gibson D. M-mode echocardiography-an obsolete technique?. En: Chambers J, Monaghan MJ, editors. *Echocardiography: an international review*. Oxford: Oxford University Press, 1993; p. 1-9.
158. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnesen M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:330-6.
159. Heindrickx CR, Baic H, Nelkins P, Leulsen K, Fishbein MC, Vatner SF. Depression of regional blood flow and wall thickening after brief coronary occlusion. *Am J Physiol* 1978;234:H653-660.
160. Picano E. Mecanismos de isquemia debidos a enfermedad coronaria orgánica. En: Picano E, editor. *Ecocardiografía de esfuerzo*. Barcelona: Springer-Verlag Heildelberg, 1994; p. 52-8.
161. Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Chin H, Dunlap R, Ryan C, et al. Supine bicycle stress echocardiography versus tomographic thallium-201 exercise imaging for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6:177-85.
162. Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:335-41.
163. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Tajik AJ. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:109-14.
164. Peteiro J, Monserrat L, Martínez D, Castro-Beiras A. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85:890-3.
165. Montserrat L, Peteiro J, Vázquez JM, Vázquez N, Castro-Beiras A. Valor de la ecocardiografía de ejercicio en el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con bloqueo de rama izquierda del haz de His. *Rev Esp Cardiol* 1998;51:211-7.
166. Quiñones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease: Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85:1026-31.
167. Badruddin SM, Ahmad A, Mickelson J, Abukhalil J, Winters WL, Nagueh SF, et al. Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1485-90.
168. Peteiro J, Fabregas R, Montserrat L, Álvarez N, Castro-Beiras A. Comparison of treadmill exercise echocardiography before and after exercise in the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12:1073-9.
169. Sun KT, Czernin J, Krivokapich J, Lau YK, Bottcher M, Maurer G, et al. Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996;94:3146-54.
170. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine and dipyridamole test. *Circulation* 1994;90:1168-76.
171. Rodríguez García MA, Iglesias-Garriz I, Corral Fernández F, Garrote Coloma C, Alonso-Orcayo N, Branco L, et al. Evaluación de la seguridad de la ecocardiografía de estrés en España y Portugal. *Rev Esp Cardiol* 2001;54:941-8.
172. McNeill AJ, Fioretti PM, el-Said SM, Salustri A, Forster T, Roelandt JR. Enhanced sensitivity for the detection of coronary artery disease by addition of atropine to dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:41-6.
173. Frohwein S, Klein L, Lane A, Taylor WR. Transesophageal dobutamine stress echocardiography in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:823-9.
174. Song JK, Park SW, Kang DH, Hong MK, Kim JJ, Lee CW, et al. Safety and clinical impact of ergonovine stress echocardiography for diagnosis of coronary vasospasm. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1850-6.
175. Atar S, Cercek B, Nagai T, Luo H, Lewin HC, Naqvi TZ, et al. Transthoracic stress echocardiography with transesophageal atrial pacing for bedside evaluation of inducible myocardial ischemia in patients with new-onset chest pain. *Am J Cardiol* 2000;86:12-6.
176. Atar S, Nagai T, Cercek B, Naqvi TZ, Luo H, Siegel RJ. Pacing stress echocardiography: an alternative to pharmacologic stress testing. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1935-41.
177. Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. *Am J Cardiol* 1974;9:249-62.
178. Rossen JD, Quillen JE, Lopez AG, Stenberg RG, Talman CL, Winniford MD. Comparison of coronary vasodilatation with intravenous dipyridamole and adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:485-91.
179. Donohue TJ, Kern MJ, Aguirre FV, Bach RG, Wolford T, Bell CA, et al. Assessing the hemodynamic significance of coronary artery stenoses: analysis of translational pressure-flow velocity relations in patients. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:449-58.
180. Takeuchi M, Miyazaki C, Yoshitani H, Otani S, Sakamoto K, Yoshikawa J. Assessment of coronary flow velocity with transt-

- horacic Doppler echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:117-23.
181. Pizzuto F, Voci P, Mariano E, Puddu PE, Sardella G, Nigri A. Assessment of flow velocity reserve by transthoracic Doppler echocardiography and venous adenosine infusion before and after left anterior descending coronary artery stenting. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:155-62.
 182. Caiati C, Zedda N, Montaldo C, Montisci R, Iliceto S. Contrast-enhanced transthoracic second harmonic echo Doppler with adenosine. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:122-30.
 183. Isaaz K, Bruntz JF, Paris D, Ethevenot G, Aliot E. Abnormal coronary flow velocity pattern in patients with left ventricular hypertrophy, angina pectoris, and normal coronary arteries: A transesophageal Doppler echocardiographic study. *Am Heart J* 1994;128:500-10.
 184. Akasaka T, Yoshida K, Yamamuro A, Hozumi T, Takagi T, Morioka S, et al. Phasic coronary flow characteristics in patients with constrictive pericarditis: comparison with restrictive cardiomyopathy. *Circulation* 1997;96:1874-81.
 185. Inoue T, Sakai Y, Morooka S, Hayashi T, Takayanagi K, Yamanaoka T, et al. Coronary flow reserve in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1993;125:93-8.
 186. Mazur W, Bitar JN, Young JB, Khalil AA, Vardan S, Short BC, et al. Progressive deterioration of coronary flow reserve after cardiac transplantation. *Am Heart J* 1998;136:504-9.
 187. Skalidis EI, Kochiadakis GE, Koukouraki SI, Parthenakis FI, Karkavitsas NS, Vardas PE. Phasic coronary flow pattern and flow reserve in patients with left bundle branch block and normal coronary arteries. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:1338-46.
 188. Kaul S, Senior R, Dittrich H, Raval U, Khattar R, Lahiri A. Detection of coronary artery disease with myocardial contrast echocardiography. Comparison with 99mTc-sestamibi single-photon emission computed tomography. *Circulation* 1997;96:785-92.
 189. Heinle SK, Noblin J, Goree-Best P, Mello A, Ravad G, Mull S, et al. Assessment of myocardial perfusion by harmonic power Doppler imaging at rest and during adenosine stress. Comparison with 99mTc-sestamibi SPECT imaging. *Circulation* 2000;102:55-60.
 190. Spencer KT, Grayburn PA, Mor-Avi V, Bednarz J, Grimm RA, Furlong K, et al. Myocardial contrast echocardiography with power Doppler imaging. *Am J Cardiol* 2000;86:479-81.
 191. Masugata H, Peters B, Lafitte S, Strachan GM, Ohmori K, DeMaria AN. Quantitative assessment of myocardial perfusion during graded coronary stenosis by real-time myocardial contrast echo refilling curves. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:262-9.
 192. Porter TR, Xie F, Silver M, Kricsfeld D, O'Leary E. Real-time perfusion imaging with low mechanical index pulse inversion Doppler imaging. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:748-53.
 193. Shimoni S, Zoghbi WA, Xie F, Kricsfeld D, Iskander S, Gobar L, et al. Real-time assessment of myocardial perfusion and wall motion during bicycle and treadmill exercise echocardiography: comparison with single photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:741-7.
 194. Wei K, Ragosta M, Thorpe J, Coggins M, Moos S, Kaul S. Noninvasive quantification of coronary blood flow reserve in humans using myocardial contrast echocardiography. *Circulation* 2001;103:2560-5.
 195. Nagy A, Dini LI, Rovai D. Added value of contrast echocardiography in assessing viability. *Heart* 1999;82(Suppl III):22-6.
 196. Ragosta M, Camarano G, Kaul S, Powers ER, Sarembock IJ, Gimple LW. Microvascular integrity indicates myocellular viability in patients with recent myocardial infarction. *Circulation* 1994;89:2562-9.
 197. Camarano G, Ragosta M, Gimple LW, Powers ER, Kaul S. Identification of viable myocardium with contrast echocardiography in patients with poor left ventricular systolic function caused by recent or remote myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:215-9.
 198. DeFilippi CR, Willett DL, Irani WN, Eichhorn EJ, Velasco CE, Grayburn PA. Comparison of myocardial contrast echocardiography and low-dose dobutamine stress echocardiography in predicting recovery of left ventricular function after coronary revascularization in chronic heart disease. *Circulation* 1995;92:2863-8.
 199. Ito H, Iwakura K, Oh H, Masuyama T, Hori M, Higashino Y, et al. Temporal changes in myocardial perfusion patterns in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: their relation to myocardial viability. *Circulation* 1995;91:656-62.
 200. Ito H, Tomooka T, Sakai N, Yu H, Higashino Y, Fujii K, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992;85:1699-705.
 201. Lepper W, Hoffmann R, Kamp O, Franke A, de Cock CC, Kuhl HP, et al. Assessment of myocardial reperfusion by intravenous myocardial contrast echocardiography and coronary flow reserve after primary percutaneous transluminal coronary angiography in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2368-74.
 202. El-Shafei A, Chiravuri R, Stikovac MM, El-Badry MA, Donohue TJ, Bach RG, et al. Comparison of relative coronary Doppler flow velocity reserve to stress myocardial perfusion imaging in patients with coronary artery disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;53:193-201.
 203. Gohlke H, Samek L, Betz P, Roskamm H. Exercise testing provides additional prognostic information in angiographically defined subgroups of patients with coronary artery disease. *Circulation* 1983;68:979-85.
 204. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, Lan KK, Lakatos E, Borer JS, et al. Exercise-induced ischemia in mildly symptomatic patients with coronary artery disease and preserved left ventricular function: identification of subgroups at risk of death during medical therapy. *N Engl J Med* 1984;311:1339-45.
 205. Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J, Rius-Davi A, Domingo E, Alvarez-Aunon E, et al. Uncomplicated first myocardial infarction: Strategy for comprehensive prognostic studies. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:1207-19.
 206. Iskandrian AS, Chae SC, Heo J, Stanberry CD, Wasserleben V, Cave V. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed tomography (SPECT) thallium imaging in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:665-70.
 207. Olona M, Candell-Riera J, Permanyer-Miralda G, Castell J, Barabes JA, Domingo E, et al. Strategies for prognostic assessment of uncomplicated first myocardial infarction: A 5-years follow up study. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:815-22.
 208. Marie PY, Danchin N, Durand JF, Feldmann L, Grentzinger A, Olivier P, et al. Long-term prediction of major ischemic events by exercise thallium-201 single-photon emission computed tomography. Incremental prognostic value compared with clinical, exercise testing, catheterization and radionuclide angiographic data. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:879-86.