

Colaboración especial

## Estratificación de riesgo de enfermedad coronaria con métodos isotópicos. Estado actual de la práctica clínica



T. Massardo\*, L. Alarcón y J. Spuler

Sección Medicina Nuclear, Departamento Medicina, Hospital Clínico Universidad de Chile, Santiago, Chile

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

## Historia del artículo:

Recibido el 12 de mayo de 2017

Aceptado el 14 de junio de 2017

On-line el 25 de julio de 2017

## Palabras clave:

Enfermedad coronaria

Estratificación de riesgo

SPECT cardíaco

PET cardíaco

Factor de riesgo cardiovascular

## RESUMEN

Se discute el uso actual de los radioisótopos para la evaluación de la enfermedad coronaria con relación a otras técnicas disponibles. La revisión se centra en la estratificación de riesgo de enfermedad coronaria mediante tomografía de fotón único y de doble fotón, y su la aplicación en viabilidad miocárdica y miocardiopatía isquémica.

Se presentan conceptos sobre flujo absoluto y reserva de flujo coronario, valor diagnóstico y pronóstico, así como criterios de uso apropiados de las pruebas y también los métodos actuales para disminuir la radiación innecesaria de los pacientes, optimizando la práctica de la cardiología nuclear.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. Todos los derechos reservados.

## Risk stratification of coronary artery disease using radionuclides. Current status of clinical practice

## ABSTRACT

A discussion is presented on the current use of radioisotopes for evaluation of coronary artery disease in relation to other available techniques. The review is focused on coronary artery disease risk stratification employing single photon emission computed tomography and positron emission tomography, as well as on ischaemic cardiomyopathy and myocardial viability applications.

Concepts are presented regarding coronary blood flow reserve, diagnostic and prognostic values, criteria for its appropriate use, as well as current methods to reduce unnecessary patient irradiation, in order to optimise nuclear cardiology practice.

© 2017 Elsevier España, S.L.U. y SEMNIM. All rights reserved.

## Keywords:

Coronary artery disease

Risk stratification

Cardiac SPECT

Cardiac PET

Cardiovascular risk factor

## Introducción

La incidencia de la aterosclerosis y de la enfermedad coronaria (EC) continúa aumentando en el mundo, a pesar del importante desarrollo de técnicas de diagnóstico precoz, múltiples campañas de prevención primaria y secundaria y el uso de hipolipemiantes. Su mortalidad ha disminuido, en líneas generales, debido también a un mejor manejo terapéutico, incluso en casos muy avanzados, que incluye el uso de dispositivos implantables y trasplante cardíaco. Sin embargo, el síndrome metabólico y la diabetes mellitus (DM) crecen en distintas regiones, debido a estilos de vida sedentaria y alimentación inadecuada. También, paralelamente, la insuficiencia cardíaca de causa isquémica continúa siendo infradiagnosticada, en muchas partes del mundo. Además de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) tradicionales como la edad, sexo, DM, hipertensión arterial, antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular, dislipidemia y tabaquismo, existen condiciones que se asocian a mayor riesgo de eventos cardíacos, entre los cuales

resaltan la DM durante más de 5 años o con glucemia mal controlada y las enfermedades cerebrovascular, arterial periférica y renal crónica. El sobrepeso, obesidad, sedentarismo, fibrilación auricular e hipertrofia ventricular izquierda, enfermedades autoinmunes, depresión mayor, consumo de cocaína y disfunción eréctil también se relacionan con EC y pudieran existir efectos sumatorios en sujetos con disfunción endotelial y enfermedad de la microvasculatura. La inflamación tiene relación reconocida con la EC<sup>1</sup>.

El patrón de oro anatómico tradicional para el diagnóstico de EC ha correspondido por décadas a la coronariografía, que utiliza niveles de corte entre el 50 y 75% de estenosis arterial; el método subestima, en muchos pacientes, la isquemia real tanto en casos con menores estenosis como en los que solo presentan enfermedad de microvaso y disfunción endotelial subyacente. La medición del score de calcio coronario permite reconocer la EC, pero no representa directamente la presencia de isquemia miocárdica; ayuda en forma importante a realizar prevención secundaria mediante manejo de los FRCV. Otras técnicas de imágenes anatómicas como la tomografía computarizada (TC) cardíaca, la angiografía TC y la resonancia magnética cardíaca (RMC) ofrecen información anatómica complementaria, especialmente en la evaluación de infarto de miocardio. La ecocardiografía es el método diagnóstico no invasivo de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [tmassardo@hcuch.cl](mailto:tmassardo@hcuch.cl) (T. Massardo).

EC con mayor disponibilidad y bajo costo; requiere estrés para la evaluación de isquemia siendo el de tipo farmacológico más utilizado que el ejercicio por las facilidades técnicas, el cual presenta mayor especificidad pero menor sensibilidad que la tomografía de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica; posee la ventaja de no utilizar radiación ionizante y la desventaja de ser operador dependiente; su rendimiento depende en parte de la calidad de la ventana acústica del paciente. El análisis ecográfico con 3-D y *strain*, últimamente, han permitido mejorar la caracterización de la sincronía contráctil que puede estar alterada precozmente en EC. Por otra parte, la RMC requiere operadores entrenados, *softwares* relativamente complejos, existiendo ciertas dificultades en portadores de dispositivos electrónicos, pacientes que presenten taquicardia o función renal alterada.

La medición de la reserva de flujo fraccional (FFR) que se basa en la diferencia de presiones a través de la estenosis coronaria está siendo considerada como un estándar funcional más adecuado que la coronariografía pues permite detección precoz de déficits de flujo arterial; se considera anormal un valor  $< 0,8$  aunque existe una zona incierta entre 0,75 y 0,8. A esta última técnica se le ha reconocido valor pronóstico, especialmente en casos de revascularización con angioplastia<sup>2,3</sup>.

La cuantificación del flujo absoluto basal, medida con tomografía por emisión de positrones (PET) bajo estrés farmacológico, ha permitido identificar precozmente a pacientes con reserva de flujo coronario (RFC) disminuida, tanto en forma global como segmentaria. Esta metodología es de alto costo y requiere de una implementación compleja. Por otra parte, también es posible evaluar disfunción endotelial previo a manifestaciones isquémicas observadas como respuesta vasoactiva que corresponde a estrés simpático; los protocolos con este fin disparan la sintasa de óxido nítrico del endotelio. Las mediciones con distintos trazadores PET miden indirectamente el aumento del flujo sanguíneo miocárdico inducido por la liberación del óxido nítrico en estrés. Se han observado alteraciones en poblaciones de diabéticos, incluso recientemente diagnosticados, en obesos y fumadores<sup>4-6</sup>.

La cardiología nuclear desde la década de los 80, especialmente con el SPECT miocárdico con provocación de isquemia, ha contribuido significativamente a la detección y estratificación de riesgo no invasiva de la EC, al estudio de pacientes con riesgo cardiovascular intermedio, con dificultad de interpretación electrocardiográfica, así como también es reconocida su utilidad en casos con EC conocida y en evaluación de terapia. Los radiotrazadores más utilizados han sido el Talio-201 (<sup>201</sup>Tl) y los tecnecios. El primero es un catión similar al potasio que presenta redistribución y utiliza la bomba sodio-potasio para su ingreso al miocito; es dependiente de flujo con alta extracción miocárdica (vida media <sup>201</sup>Tl: 72 h). Estos radiofármacos son el <sup>99m</sup>Tc-sestamibi y la <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina, también catiónicos, e ingresan por procesos dependientes de potencial transmembrana; presentan menor eficiencia de extracción que el <sup>201</sup>Tl y de forma similar requieren indemnidad celular para penetrar al miocito; se acumulan en las mitocondrias citoplasmáticas con mínima redistribución (vida media <sup>99m</sup>Tc: 6 h), moléculas que al quedar relativamente fijas en los miocitos necesitan de inyecciones separadas para comparar la fase de estrés y de reposo. La técnica permite seleccionar a los pacientes con isquemia provocada para referirlos posteriormente a un procedimiento de diagnóstico anatómico (p. ej., coronariografía) y para indicación de eventual revascularización coronaria y, al mismo tiempo, optimizar su manejo médico incluyendo el de los FRCV.

Ha habido controversias por el sobreuso de radiación ionizante, en algunos lugares, especialmente en el seguimiento de pacientes en los primeros años posrevascularización, que pudieran recibir exposición innecesaria. Existe consenso en que la utilización de los isótopos puede ser mejorada, sobre todo focalizándose en las

indicaciones adecuadas y en la selección de protocolos capaces de responder a la solicitud del clínico peticionario, considerando las múltiples variables que pudieran disminuir la seguridad diagnóstica y minimizando las dosis de radiación recibida en la práctica habitual.

Debe tenerse en cuenta que al haber encontrado baja especificidad en estudios de perfusión con SPECT se requirió manejar, hace algunas décadas, el concepto de *normalcy rate* para eliminar el sesgo de referencia y calcular la especificidad en pacientes con baja probabilidad *pretest* de EC<sup>7-9</sup>.

### Comparación de técnicas invasivas y no invasivas en diagnóstico de enfermedad coronaria

En aquellos casos con algún síntoma de EC o disfunción ventricular se debiera plantear el uso de técnicas diagnósticas no invasivas dependiendo de la probabilidad *pretest* de la enfermedad. Respecto a la evaluación anatómica no invasiva en EC, en el estudio multicéntrico europeo *Evaluation of Integrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischemic Heart Disease* EVINCI<sup>10</sup> de 475 pacientes con dolor precordial estable y probabilidad intermedia de EC sometidos a angio-TC y pruebas funcionales no invasivas (SPECT, PET, ecocardiografía de estrés o RMC) la precisión diagnóstica de la angio-TC fue significativamente mayor que con las pruebas funcionales. La definición de EC significativa en ese trabajo fue de  $> 50\%$  de estenosis de tronco coronario izquierdo,  $> 70\%$  estenosis de arteria coronaria mayor y entre 30-70% con  $FFR \leq 0,8$ . Por otro lado, en el *Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain* PROMISE<sup>11</sup> en el que se aleatorizaron sobre 10.000 pacientes sintomáticos para EC, la mayoría con dolor precordial o disnea de ejercicio, para estrategia de prueba anatómica inicial con angio-TC o prueba funcional (electrocardiografía de ejercicio, prueba nuclear de estrés o ecocardiografía de estrés) considerando muerte, infarto de miocardio, hospitalización por angina inestable o una complicación mayor del procedimiento como eventos mayores, la probabilidad *pretest* promedio fue del 53% aproximadamente. En ese estudio, el uso de la estrategia anatómica no invasiva comparada con las pruebas funcionales no mejoró el pronóstico clínico con una mediana de seguimiento de 2 años.

En un metaanálisis reciente de diversas técnicas invasivas y no invasivas en EC<sup>12</sup>, la RMC ha demostrado tener alta eficiencia para diagnosticar isquemia cuando se utiliza la FFR como patrón de oro; los métodos anatómicos como la angio-TC y la coronariografía tienen menor especificidad, mientras que la evaluación funcional de la aterosclerosis coronaria mediante ecocardiografía de estrés, SPECT y FFR-TC mejoran la seguridad de detección de la EC significativa. Esta última herramienta no invasiva se basa en la aplicación de dinámica computacional de fluidos en la angio-TC convencional. En ese trabajo el SPECT presenta mejor rendimiento cuando se evalúa la técnica por paciente respecto a por vaso; también llama la atención que la especificidad del SPECT es superior a la coronariografía convencional, la cual no considera variables funcionales.

### Estratificación de riesgo en enfermedad coronaria mediante tomografía de emisión de fotón único

El valor pronóstico, y especialmente el valor predictivo negativo, de una prueba de isquemia isotópica negativa está bien reconocido; el riesgo de eventos cardíacos mayores (muerte de origen cardíaco o infarto de miocardio) es bajo, menor al 1% en un período de 2-3 años, incluso en pacientes con EC conocida. Sin embargo, esto no se cumple estrictamente en sujetos diabéticos que tienen mayor riesgo de eventos –hasta el 2-3%– quienes pueden presentar eventos cardiovasculares en plazos más cortos como un año.

La adición de parámetros funcionales isotópicos mejora el valor diagnóstico de enfermedad multivaso; la dilatación transitoria en estrés respecto a reposo es un signo simple de observar, considerándose anormal  $> 1,2$ , dependiendo de si se utiliza la imagen sumada o la de volumen de fin de diástole, el tipo de estrés, el radiofármaco y la técnica empleada para el cálculo. La caída de la fracción de eyección de ventrículo izquierdo (FEVI) postestrés o alteraciones de motilidad transitorias, visualización del ventrículo derecho postestrés y aumento del índice de actividad pulmonar/miocardio en las imágenes de estrés o postestrés son otros hallazgos independientes capaces de detectar isquemia de más de un territorio, de forma indirecta o en casos de enfermedad balanceada, sin alteraciones de perfusión regionales. Estos hallazgos son especialmente importantes en poblaciones de alto riesgo como los diabéticos o pacientes con insuficiencia renal crónica<sup>13</sup>. Asimismo, la detección de aturdimiento postestrés puede aportar información adicional de isquemia, si se obtiene precozmente postejercicio<sup>14</sup>, aunque, en nuestra experiencia, la adquisición del <sup>99m</sup>Tc-SPECT entre 15 y 30 min después del estrés farmacológico disminuye significativamente la calidad de algunas imágenes que presentan demasiada actividad hepática que interfiere con delimitación parietal, cuantificación e interpretación<sup>15</sup>.

Los pacientes con perfusión miocárdica anormal pueden tener riesgo de eventos de hasta 12 veces más que con un estudio normal (un 7,4% anual), datos demostrados en una revisión de alrededor de 12.000 casos; pacientes con síndrome de dolor precordial estable y SPECT de perfusión miocárdica normal tenían muy bajo riesgo de eventos cardíacos mayores<sup>16</sup>. En el mismo trabajo, aquellos con riesgo intermedio de Duke fueron los más beneficiados con la prueba isotópica al poder discriminar mejor su riesgo real de eventos; asimismo, en un grupo grande de pacientes, aquellos con riesgo intermedio y alto tenían mayor tasa de SPECT anormal y de eventos cardíacos mayores y revascularizaciones precoces y tardías.

De un total de 2.100 pacientes, sin evidencia de EC con bajo riesgo global, el SPECT añadió información pronóstica incremental y fue capaz de estratificar riesgo, incluso después de conocer la información clínica y del ejercicio; las tasas de eventos mayores para un SPECT normal, leve o severamente anormal fueron 0,3; 4,7 y 10% respectivamente<sup>17</sup>. Además, el estudio de perfusión SPECT aporta valor incremental a los síntomas y FCRV previo a realizar angiografía de contraste invasiva en todos los niveles de riesgo según Framingham, ayudando en la toma de decisiones clínicas habituales<sup>18</sup>.

El uso del ejercicio debe preferirse a los vasodilatadores o inótropos, pues la prueba de esfuerzo en sí misma es predictora importante independiente de la imagen de perfusión miocárdica. Los pacientes capaces de alcanzar más de 10 equivalentes metabólicos (MET) tienen mejor pronóstico que aquellos que no lo logran, independientemente incluso de las alteraciones de perfusión encontradas. En un estudio realizado en un gran grupo de pacientes sin EC conocida con ecocardiografía de ejercicio y buena capacidad metabólica (definida como  $\geq 85\%$  de la frecuencia cardíaca máxima teórica (FCMT) y  $\geq 10$  MET) se demostró isquemia extensa en el 9,3% de los casos y el 6% de enfermedad multivaso, con tasa de mortalidad anual del 1% y eventos cardíacos mayores del 0,4%; esos valores fueron menores que los observados en pacientes que no alcanzaron esa carga<sup>19</sup>. En otro estudio con seguimiento de 463 pacientes con riesgo intermedio de EC que alcanzaron  $\geq 10$  MET, independiente de la frecuencia cardíaca lograda, se observó baja prevalencia de isquemia  $\geq 10\%$  del ventrículo izquierdo y bajas tasas de eventos de origen cardiovascular, no relacionados con índices de isquemia, lo cual implica que esos pacientes con buena capacidad de ejercicio tienen buen pronóstico<sup>13,20</sup>. En una menor experiencia nuestra, también en

casos con buena capacidad de ejercicio (definida como  $> 10$  MET,  $\geq 85\%$  de la FCMT efectuado en al menos 8 min en 121 pacientes) encontramos casi un cuarto de ellos con defectos de perfusión reversibles al SPECT; en el seguimiento a mediano plazo, se observó baja tasa de eventos cardíacos, siendo la isquemia isotópica su único parámetro predictivo significativo<sup>21</sup>.

Es conocido que sujetos sometidos a prueba de estrés con vasodilatadores tienen peor pronóstico, debido a que presentan condiciones basales deletéreas que impiden la realización de una prueba de esfuerzo adecuada. Este tipo de estrés se asocia a menor supervivencia, en todos los subgrupos de edad, incluso sin considerar sus FRCV; sin embargo, los pacientes que realizan ejercicio y presentan  $\geq 2$  FRCV equiparan su riesgo de eventos cardíacos con los que realizan estrés farmacológico sin FRCV<sup>22,23</sup>.

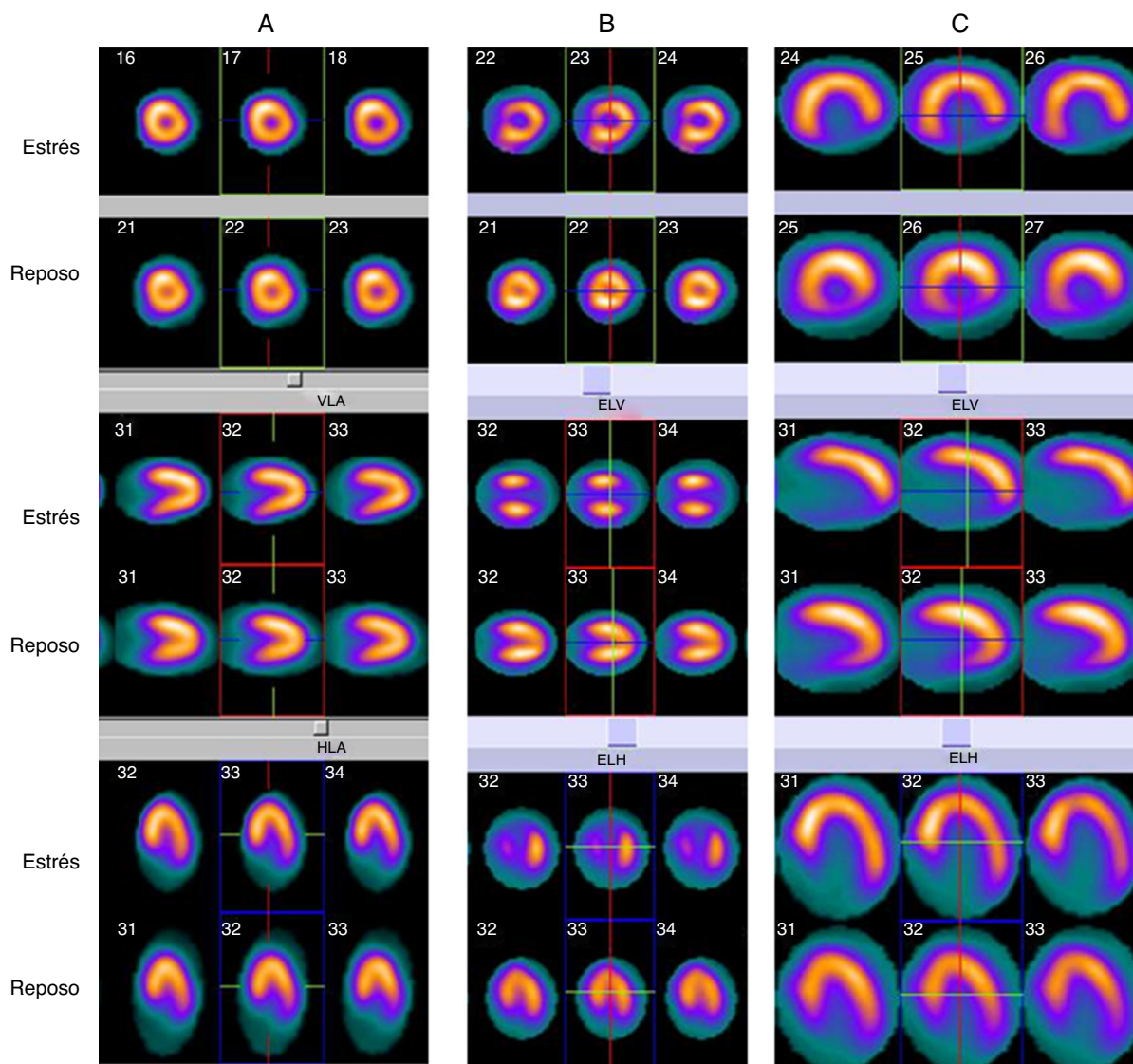
En los estudios con vasodilatadores, además del valor pronóstico relacionado con la perfusión miocárdica, las otras variables que tienen importancia son: FEVI, puntaje de motilidad, razón de captación pulmón/corazón, respuesta de frecuencia cardíaca, RFC, disincronía ventricular izquierda, recuperación de frecuencia cardíaca, dilatación isquémica transitoria y cambios en el segmento ST, debiendo estar estos 2 últimos asociados a perfusión miocárdica anormal<sup>24</sup>. En un estudio de 5 centros con una gran cohorte (4.755 pacientes y seguimiento promedio de 2,5 años) se observó que en los diabéticos sometidos a prueba de estrés con SPECT, la presencia y extensión de la isquemia predecía en forma independiente los eventos cardíacos subsecuentes<sup>25</sup>. Además, usando análisis de Cox, se ha descrito que los diabéticos con un SPECT en estrés normal presentan mayor riesgo de eventos cardíacos que los no diabéticos y que el período de seguridad posterior varía según el estatus de diabético y la FEVI postestrés (peor en aquellos con valores  $\leq 45\%$ )<sup>26</sup>.

Un metaanálisis de casi 15.000 pacientes mostró que el estudio isotópico de perfusión con ejercicio y estrés farmacológico son comparables, aunque estos últimos tienen mayor riesgo de eventos cardíacos *a posteriori*, incluso para aquellos sin alteraciones en el SPECT; además, la capacidad de ejercicio fue el valor predictor más importante. Los pacientes sometidos a estrés farmacológico tenían significativa mayor prevalencia de factores de mal pronóstico<sup>27</sup>. En una experiencia de 985 de nuestros pacientes adultos referidos a SPECT-dipiridamol (no publicada) para evaluación de EC, el estudio de perfusión anormal, la isquemia y la dilatación ventricular izquierda, así como los valores de FEVI postestrés fueron predictores independientes de mortalidad cardíaca en seguimiento promedio de 65 meses.

Específicamente en la población diabética asintomática coronaria, se ha observado presencia de isquemia en aproximadamente uno de cada 5 pacientes, según el estudio *Detection of Ischemia in Asymptomatic Diabetics* (DIAD) efectuado con SPECT-adenosina<sup>28</sup>; resultados similares se obtuvieron en un trabajo multicéntrico del Organismo Internacional de Energía Atómica efectuados con prueba de esfuerzo en aproximadamente un cuarto de ellos que correspondería a isquemia silente<sup>29</sup>. Sin embargo, existe cierta controversia en efectuar SPECT de perfusión miocárdica a diabéticos asintomáticos coronarios, ya que no tiene un rendimiento suficiente con relación al costo inherente; se ha planteado que de ser posible, se debe realizar evaluación de EC mediante una prueba de esfuerzo. Debiéramos tener en cuenta que la enfermedad de microvaso, frecuente en este tipo de pacientes, conlleva disminución de RFC, la cual no se logra objetivar con SPECT de perfusión miocárdica, sin embargo el método es de alto costo y debiera reservarse para casos complejos.

Por otra parte debe considerarse que la dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo en imágenes de SPECT postestrés, como parámetro aislado, tiene valor en diabéticos, no así en sujetos sin esta condición<sup>30</sup>.





**Figura 1.** Se muestran 3 casos de SPECT miocárdico efectuados con  $^{99m}\text{Tc}$ -sestamibi en estrés y reposo. A. Perfusión normal, homogénea y sin cambios entre las fases, sin evidencias de isquemia, con baja probabilidad de eventos cardíacos mayores. B. La fase de estrés muestra defecto intenso septoapical que revierte totalmente en reposo que evidencia isquemia en territorio de arteria descendente anterior. Estudio con riesgo cardiovascular. C. Defecto extenso en fase de estrés en pared inferolateral del 30% de extensión del ventrículo izquierdo asociado a aumento de la dilatación postestrés, que revierte parcial pero significativamente en reposo (isquemia 10%) y que correspondía a paciente con enfermedad multivaso revascularizada. El índice de dilatación transitoria fue 1,36; hubo descenso de FEVI: reposo 39% y postestrés 34%.

Las figuras 1 y 2 muestran ejemplos de lo anteriormente expuesto.

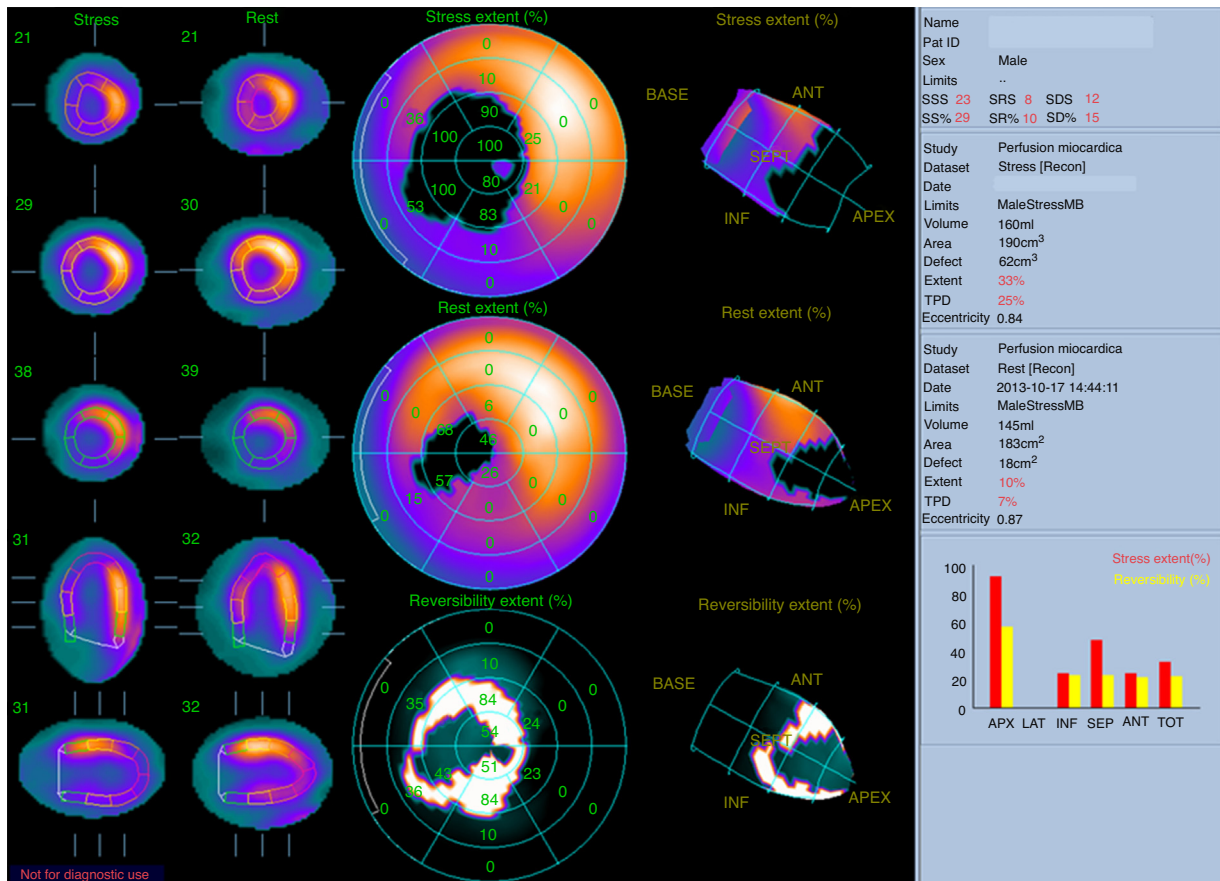
### Estratificación de riesgo cardiovascular mediante tomografía de emisión de positrones

El  $^{13}\text{N}$ -amonio ha sido el trazador de flujo miocárdico cardíaco más utilizado en evaluación de EC pues permite cuantificar el valor absoluto, incluso en pacientes asintomáticos con RFC disminuida o con EC balanceada. El estudio con agua marcada con  $^{15}\text{O}$  es más complejo de implementar por su vida media corta. Actualmente, el rubidio como  $^{82}\text{Rb}$  permite efectuar estas mediciones seriadas, sin requerimiento de ciclotrón *in situ*; tiene excelente calidad de imagen por lo que se ha preconizado su uso en sujetos con atenuación por partes blandas. Es importante señalar que diabéticos sin EC con disminución de RFC presentan significativa menor supervivencia anual que los que tienen reserva conservada, similar a pacientes sin DM pero con EC conocida (cohorte mayor de 2.700 pacientes). Por otra parte, se ha observado que estos pacientes con RFC conservada presentan muy baja mortalidad cardíaca, siendo similar a

la de los pacientes sin EC conocida o diabéticos con imágenes de perfusión y función sistólica en estrés normal y diversos tipos de estrés farmacológico<sup>31</sup>.

La precisión del PET es mejor en comparación con el SPECT para el diagnóstico no invasivo de EC obstructiva<sup>4,32</sup> debido a que, por un lado, la mayor resolución del primero mejora la sensibilidad y, por otro, el problema de la atenuación es menor, incrementando la especificidad. Un trabajo inicial con  $^{13}\text{N}$ -amonio, mostró una sensibilidad del 93%<sup>33</sup>. En un metaanálisis y revisión sistemática relativamente reciente con  $^{82}\text{Rb}$  en el mismo tipo de pacientes se demostró, mediante curvas ROC, un significativo mejor rendimiento para el PET aunque había cierta heterogeneidad entre los grupos y sesgo de referencia<sup>34</sup>(tabla 1).

Además, la cuantificación de flujo y RFC mediante método PET tiene buen valor pronóstico según diversos autores en pacientes con sospecha de EC o enfermedad avanzada<sup>35</sup>. La RFC es mejor predictor de muerte cardíaca que la FEVI en sujetos con miocardiopatía isquémica medida con  $^{13}\text{N}$ -amonio<sup>36</sup>. La cuantificación del flujo absoluto puede expresarse en forma global o por territorio coronario en mL/g de tejido/min y la de la RFC como una razón o



**Figura 2.** Análisis cuantitativo con respecto a base de datos de normales QPS Cedars® en caso de <sup>99m</sup>Tc-sestamibi en estrés y reposo, donde existe isquemia significativa periinfarto septoapical en territorio de arteria descendente anterior; defecto de estrés del 33% de extensión del ventrículo izquierdo y en reposo del 10%. El índice *summed difference score* fue 12. Los volúmenes del ventrículo izquierdo estaban aumentados y el índice de dilatación fue 1,1 (no significativo).

cociente entre flujo basal y estrés; sin embargo, los valores normales difieren algo entre equipos, técnicas, incluyendo modelos cinéticos utilizados, así como por sexo<sup>4,6,37-39</sup>.

Según una interesante revisión reciente, el umbral de flujo absoluto para detección de estenosis coronaria significativa en humanos varía entre 1,9 y 2,4 mL/min/g<sup>40</sup>. Además, el flujo en estrés con vasodilatación usando dipiridamol puede predecir eventos cardíacos adversos e infarto de miocardio. Se ha planteado que la incapacidad de aumentar sobre 0,91 mL/min/g está probablemente acompañado de evidencia clínica de isquemia severa, especialmente asociada a baja capacidad de esfuerzo<sup>41</sup>. El valor normal de la RFC medida con PET se considera sobre 2 o alrededor de 2,5; con <sup>13</sup>N-amonio, hay evidencias de que en presencia de un estudio de perfusión normal, la relación calculada entre flujo de hiperemia y de reposo con valor > 2 representa un período de seguridad de 3 años respecto a pacientes que tengan esta relación reducida<sup>35</sup>. También se ha observado buena correlación entre el parámetro de perfusión *summed difference score* que corresponde a diferencia entre estrés y reposo con la diferencia de flujo miocárdico regional<sup>42</sup>.

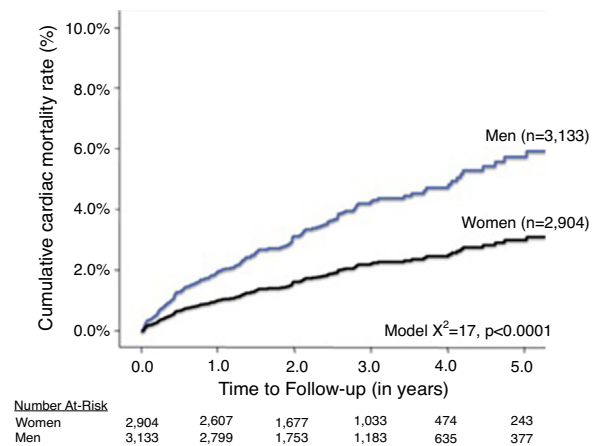
**Tabla 1**  
Rendimiento de PET y SPECT de perfusión miocárdica para evaluación de EC

	Sensibilidad [IC de 95%]	Especificidad [IC de 95%]
PET <sup>82</sup> Rb	90% [IC: 0,88-0,92]	88% [IC: 0,85-0,91]
SPECT <sup>99m</sup> Tc <sup>a</sup>	85% [IC: 0,82-0,87]	85% [IC: 0,82-0,87]

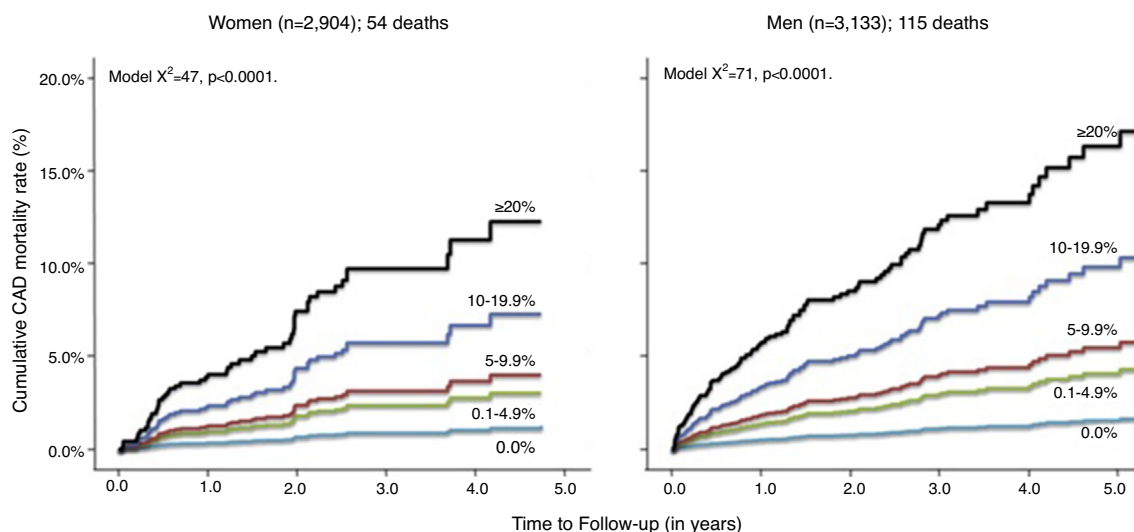
IC: intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Sincronizado con electrocardiograma y con corrección de atenuación. Modificada de Mc Ardle et al.<sup>34</sup>.

El <sup>82</sup>Rb es producto de generador por lo que no requiere ciclotrón, es de alto costo, tiene vida media corta (75 seg) con propiedades similares al <sup>201</sup>Tl lo que también permite medición de flujo absoluto con valor pronóstico<sup>43</sup>; entre sus ventajas está que la diferencia entre *softwares* empleados para calcularlo es relativamente baja<sup>44</sup>. El valor del <sup>82</sup>Rb con estrés farmacológico quedó muy bien demostrado en el *PET Prognosis Multicenter Registry*<sup>45</sup>. En 6.037 pacientes seguidos con mediana de 2,2 años se encontró mortalidad por EC del 3,7% en mujeres y del 6% en hombres. La técnica



**Figura 3.** Mortalidad cardíaca acumulada para mujeres y hombres sometidos a imágenes de perfusión miocárdica con PET <sup>82</sup>Rb. Reproducción autorización solicitada, Kay et al.<sup>45</sup>.



**Figura 4.** Tasas acumuladas de mortalidad cardíaca según porcentaje de miocardio anormal con imágenes en estrés de PET <sup>82</sup>Rb. Modelo estratificado de Cox chi-cuadrado = 154, p < 0,0001. Reproducción autorización solicitada, Kay et al.<sup>45</sup>.

PET logró una significativa y eficaz estratificación clínica en ambos sexos, especialmente útil para identificar mujeres mayores de alto riesgo (figs. 3 y 4).

El nuevo <sup>18</sup>F-flurpiridaz con vida media cercana a las 2 h permite la evaluación del flujo coronario en forma relativamente más asequible que el <sup>82</sup>Rb<sup>43,46</sup>; este nuevo radiofármaco corresponde a un análogo de piridabeno que se une con gran afinidad a complejo I mitocondrial, con alta extracción miocárdica (>90%), tiene excelente resolución de imagen y es seguro; aparece especialmente útil en poblaciones especiales de obesos y mujeres, reduce radiación en un 50% y presenta mejor sensibilidad que el SPECT con tecnecios aunque no mejor especificidad<sup>40,47-49</sup>.

#### Evaluación de viabilidad miocárdica en insuficiencia cardíaca

En la práctica, en muchos centros ha disminuido el uso de radio-núclidos para evaluación de viabilidad miocárdica, en parte por la controversia sobre su utilidad y la de las terapias de revascularización así como por el mayor uso de la RMC, aunque se mantiene para evaluación de casos de miocardiopatía de posible causa isquémica. Los casos de causa no isquémica pueden ser tan frecuentes como los de origen isquémico y los métodos isotópicos se pueden utilizar para su diferenciación, lo cual suele ser dificultoso en forma no invasiva.

En las zonas infartadas de miocardio, en general, coexisten focos de necrosis con tejido viable isquémico aturdido. La caracterización de tejido viable puede efectuarse con ecocardiografía con dobutamina con baja dosis o doble fase para evaluar reserva contráctil; visualización de realce tardío con gadolinio mediante RMC con estrés farmacológico para evaluar cicatriz y reserva contráctil. Entre los métodos isotópicos se cuenta con <sup>201</sup>Tl y protocolos de reinyección o redistribución tardíos que evalúan permeabilidad de membrana del miocito, con tecnecios en reposo posnitritos mediante SPECT, que también requiere membrana indemne, con <sup>18</sup>F-deoxiglucosa (FDG) para observar persistencia de metabolismo glucídico en zonas con alteración de flujo y contractilidad, a través de discordancia segmentaria o *mismatch* entre utilización de glucosa con técnica PET y perfusión o flujo con SPECT o PET. La TC con multidetector también puede ser usada con este fin.

La indicación de revascularizar u optimizar la terapia médica es una decisión compleja; en miocardiopatía isquémica es dependiente de múltiples factores no solo de la extensión del territorio viable, también se debe considerar la función y dilatación global, el estado del árbol coronario, presencia de insuficiencia valvular y las condiciones generales del paciente, entre otras, incluyendo las opciones de resincronización ventricular, desfibrilador automático implantable o trasplante cardíaco. Existen diversas técnicas para medir la presencia y extensión del territorio viable que cuentan con valor pronóstico. Una cantidad significativa de músculo disfuncional viable tiene mayor probabilidad de beneficiarse con revascularización coronaria, obteniendo mayor mejoría de función contráctil global y segmentaria, de síntomas, de capacidad de ejercicio y pronóstico a largo plazo. En general, las imágenes isotópicas presentan mejor sensibilidad para extensión y las que evalúan reserva contráctil mejor especificidad; la RMC tiene mejor seguridad diagnóstica para evaluar la extensión transmural de la lesión y se debieran considerar todas las alternativas pues presentan información complementaria<sup>50-53</sup>.

Una forma simple de asegurar el máximo rendimiento en la detección de viabilidad miocárdica con SPECT, en la práctica clínica, es agregando vasodilatadores tipo nitritos previo a la inyección de reposo de los tecnecios<sup>54,55</sup>, efectuando evaluación semicuantitativa de la captación segmentaria respecto al máximo del miocardio ventricular izquierdo. Esto puede efectuarse en forma segura de forma rutinaria en fase de reposo en casos con sospecha de necrosis; no es aconsejable indicar nitritos en protocolos SPECT de un día si se ha utilizado estrés con vasodilatadores pues hay riesgo de hipotensión.

En pacientes con infarto de miocardio o miocardiopatía isquémica en quienes se deba conocer precisamente la extensión de eventual tejido viable, la técnica con FDG permite cuantificar este territorio y predecir el éxito de revascularización del vaso culpable. En un subestudio de PARR-2 (*PET and Recovery Following Revascularization*) se ha planteado que con territorios que presentan discordancia de perfusión y metabolismo glucídico (*mismatch*) <7% del ventrículo izquierdo, no hay diferencia en riesgo de eventos y sobre este porcentaje de tejido eventualmente viable, la intervención sería beneficiosa y con menor riesgo de eventos cardíacos<sup>46,56</sup>. Respecto al punto anterior, actualmente existe



controversia pues la terapia médica podría ser similar en cuanto a supervivencia a largo plazo a la cirugía de revascularización (estudio STICH: *Surgical Treatment for Ischemic Heart Failure*); parece haber limitaciones en ese trabajo que solo incluía SPECT y ecocardiografía con dobutamina para evaluar viabilidad<sup>57,58</sup>, por lo cual en el manejo individual, las diversas variables deben ser consideradas. El estudio canadiense PARR-2 ya mencionado, que incluía pacientes con FEVI < 35% y sospecha de cardiopatía isquémica tampoco había demostrado reducción significativa de los eventos cardíacos con manejo guiado por PET FDG versus la terapia estándar<sup>59</sup>; sin embargo, en un postanálisis de un subgrupo seleccionado de un centro con experiencia en imágenes cardíacas sí se demostró reducción de los eventos cardiovasculares compuestos al utilizar el FDG como guía terapéutica<sup>60</sup>. A pesar de la controversia anterior, un trabajo relativamente reciente demuestra que la cantidad de tejido disfuncional pero viable predice la supervivencia a largo plazo considerando revascularización precoz en pacientes con miocardiopatía isquémica y disfunción ventricular izquierda; se utilizó sestamibi y FDG y una discordancia SPECT/PET > 5% era significativa con análisis multivariado de Cox ( $p < 0,01$ )<sup>61</sup>. Un estudio posterior del grupo STICH demostró que en miocardiopatía isquémica la cirugía de revascularización tiene beneficio y menor mortalidad que la terapia médica<sup>62</sup>.

### Tipos de estrés y protocolos actuales

Ya se discutió que la prueba de esfuerzo electrocardiográfica aporta parámetros pronósticos independientes y cuantifica la capacidad funcional. El ejercicio induce verdadera isquemia miocárdica con aumento de estrés parietal. Se ha observado relación entre síntomas de angina, cambios electrocardiográficos y de péptido natriurético<sup>63</sup>.

Clásicamente, el índice de Duke permite conocer en forma ponderada las variables de la prueba de ejercicio considerando la depresión máxima del ST, la presencia de angina y la duración de la prueba; estratifica entre bajo, moderado y alto riesgo cardiovascular. Como se mencionó, tiene valor pronóstico agregado al estudio de perfusión miocárdica<sup>64</sup>.

Por otra parte, actualmente, la recuperación de frecuencia cardíaca es un índice que también presenta importancia pronóstica pues predice eventos cardíacos mayores y muerte cardíaca en sujetos con disfunción autonómica. Revela incompetencia cronotropa con enlentecimiento en la pendiente de recuperación de la frecuencia cardíaca basal post máximo esfuerzo. La reserva de frecuencia cardíaca considera a la edad y la FCMT. Hay diversos valores de corte descritos para esta reserva con pequeñas diferencias de metodología; debiera estandarizarse la medición para su uso rutinario<sup>65,66</sup>. En diabéticos, que pueden presentar la alteración incluso en fase precoz, la reserva de frecuencia es un parámetro que debiera considerarse<sup>67</sup>. Se ha demostrado también que tanto la reserva de frecuencia cardíaca como la reserva porcentual de frecuencia cardíaca son predictores independientes de muerte de cualquier causa y de muerte cardíaca, añadiendo valor pronóstico incremental a la extensión y severidad de la isquemia en SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con EC<sup>68</sup>.

Los casos con dificultad de obtener nivel de ejercicio adecuado (> 85% de la FCMT) por diversos motivos o por estar bajo acción de betabloqueantes deben someterse a estrés farmacológico. Los agentes de estrés más usados son vasodilatadores (dipiridamol, adenosina, y en algunos grupos, ATP) e inótrupos positivos (dobutamina), estos últimos debieran reservarse cuando existen evidencias de asma u obstrucción bronquial severa que requiera broncodilatadores permanentes. Los vasodilatadores solo inducen diferencias de perfusión relativa, que en los vasos estenóticos es menor y pueden provocar robo coronario. Los nuevos agentes selectivos de

receptores  $A_2$  son más seguros por su acción más corta como Regadenoson<sup>®</sup> el que también tiene mayor costo. Sin embargo, se han descrito algunos efectos adversos serios como convulsiones y bradiarritmias tanto con este último como con adenosina que deben considerarse, en quienes no se recomienda asociar metilxantinas<sup>69-71</sup>.

En los estudios con estrés farmacológico también se puede evaluar la respuesta cronotropa del paciente, determinando el aumento de la frecuencia cardíaca posterior al uso del vasodilatador coronario, siendo el grado de respuesta un predictor independiente de mortalidad de todas las causas<sup>24</sup>.

La opción de modificar el protocolo de SPECT en 2 fases realizando solo la de estrés para reducir dosis de radiación al paciente es una opción interesante; esto requiere interpretación cuidadosa de las imágenes incluyendo control de calidad, efectuado previo a la adquisición en reposo y permite evitarla si la primera es totalmente normal. Además, se ahorran costes y significativo tiempo en el proceso. En 16.854 pacientes consecutivos con estrés normal con seguimiento realizado durante 4,5 años se demostró tasa de infarto de miocardio y mortalidad similar entre efectuar una y 2 fases<sup>72,73</sup>.

Respecto a las pruebas de estrés que se emplean habitualmente en los protocolos PET, se prefieren los vasodilatadores. El estrés simpático requerido para evaluar disfunción endotelial puede lograrse con frío o menos invasivamente con estrés mental. El  $^{82}\text{Rb}$  por obtenerse de generador facilita la obtención de este tipo de imágenes. El flurpiridaz, por la mayor vida media del  $^{18}\text{F}$  como ya se mencionó, permite efectuar estudios con esfuerzo.

### Nuevas opciones

#### *Gammacámaras dedicadas y software de adquisición y procesamiento*

Existen nuevas gammacámaras dedicadas a corazón como las de estado sólido con detectores de cadmio-cinc-teluro que logran excelente resolución espacial (la mejoran en factor superior a 2 respecto a sistemas SPECT convencionales), mayor rapidez y menor actividad inyectada con similar o mejor rendimiento que las tradicionales pues adquieren de 3-10 veces más cuentas, lo que finalmente se traduce en menor dosis de radiación al paciente<sup>74,75</sup>. Sus detectores poseen una resolución energética muy superior a los cristales de la cámara Anger, entre 5-6% para  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  y 15-17% para  $^{201}\text{Tl}$ , lo que implica una mejora significativa en la calidad de los estudios con estos isótopos<sup>76</sup>. También están disponibles varias posibilidades de adquisición dinámica y uso de nuevos *softwares* con recuperación de resolución y de reducción de ruido que permiten disminuir la actividad a inyectar y por tanto las dosis de radiación entregada y/o el tiempo de adquisición de los estudios. Sus protocolos de adquisición y procesamiento permiten corregir factores relacionados con la interacción de la radiación con el colimador, la dispersión y la atenuación de la radiación. El rendimiento es similar para detección de defectos de perfusión y parámetros funcionales<sup>77-79</sup>. Las opciones anteriores permiten aumentar la eficiencia y seguridad del examen pues el menor tiempo de adquisición minimiza el problema de artefactos de movimiento y, consecuentemente, los falsos positivos que puedan producirse, incluso por sobrecorrección<sup>80</sup>. Entre las técnicas desarrolladas para la mejora de estos estudios también se encuentra la colección y procesamiento de datos con cámaras convencionales que emplean colimadores cardiofocales, como la tecnología IQ-SPECT (Colimador *Smart-Zoom*) que permite reducir drásticamente los tiempos de adquisición o la actividad inyectada en los estudios de perfusión miocárdica sin que se degrade la calidad de las imágenes<sup>81</sup>. Por otra parte, la adquisición dinámica con una cámara SPECT dedicada

cardíaca con detectores de estado sólido ha permitido también la cuantificación de RFC con sestamibi<sup>82</sup>.

#### Evaluación de sincronismo de la contracción en estudios de perfusión isotópica

La posibilidad de determinar la sincronía de la contracción mecánica con programas específicos basados en análisis armónico de *Fourier* en las imágenes sincronizadas con electrocardiograma de perfusión SPECT y también de PET ha abierto nuevas posibilidades, especialmente en el contexto de la insuficiencia cardíaca de diversas causas y en casos con alteración de la contractilidad por bloqueo completo de rama izquierda asociado o no a infarto de miocardio. Esta técnica es un importante aporte no invasivo relativamente simple, de bajo costo y fácil implementación. Los parámetros más evaluados son la desviación estándar y el ancho de banda del histograma de fase, además, se ha usado la entropía en este contexto<sup>24,83,84</sup>. A mayor ancho de banda y desviación estándar del histograma de frecuencia de píxeles que se contraen asincrónicamente existe mejor opción de recuperación si se implanta el electrodo en segmento miocárdico viable que presente mayor retardo. La cuantificación con los *softwares* disponibles es dependiente de varias variables, entre otras, sexo, volumen y FEVI<sup>85</sup>.

La terapia de resincronización intraventricular izquierda en casos bien seleccionados tiene alto costo y en alrededor de un tercio de los pacientes no logra su objetivo. El análisis de fase de la sincronía de la contracción del ventrículo izquierdo permite evaluar el resultado de la terapia así como también podría predecir quiénes serían los respondedores, previo al procedimiento de revascularización en casos sin respuesta clínica, lo cual es complejo. Asimismo se ha planteado que la evaluación del sincronismo de contracción podría ayudar en el diagnóstico precoz de isquemia miocárdica en fase de estrés incluso en ausencia de alteraciones de perfusión transitoria, principalmente con <sup>201</sup>Tl en quienes la adquisición de imágenes postestrés es más precoz que con tecnecios, también demostrado con vasodilatadores<sup>86-89</sup>. Con sestamibi hay experiencia controversial, probablemente por retraso en la adquisición de estrés. Existe un estudio reciente observando alteración del histograma en caso de isquemia demostrada con <sup>82</sup>Rb y Regadenoson<sup>90</sup>. Otro trabajo con PET dinámico y perfusión normal en SPECT encontró menor disincronía en fase de estrés que de reposo<sup>91</sup>.

#### Criterios apropiados para uso de estudios de perfusión miocárdica isotópica y algunas consideraciones de dosimetría

El concepto de uso apropiado de los procedimientos diagnósticos se viene desarrollando con fuerza en variados ámbitos de la medicina, con el fin de optimizar recursos y aumentar la seguridad de los pacientes, considerando las dosis de radiación acumulada. En imágenes cardíacas, y específicamente en EC, existen diversas publicaciones de los criterios consensuados, ampliamente disponibles y fáciles de utilizar para estudios isotópicos y multimodalidad<sup>92-94</sup>. Con estas guías se puede conocer qué indicación es la de mayor costo/beneficio en el caso específico de un paciente con sospecha de EC o enfermedad conocida con ciertas características y según las alternativas disponibles de imágenes. Por ejemplo, está claramente establecida la utilidad del SPECT con provocación de isquemia para estratificación de riesgo y evaluación pronóstica en:

- Síndrome coronario agudo o postinfarto de miocardio.
- Evaluación de revascularización o de tratamiento médico.

**Tabla 2**

Dosimetría según radiofármacos de perfusión miocárdica con técnicas SPECT y PET

Perfusión miocárdica	Dosis efectiva representativa (mSv)	Actividad administrada (MBq [mCi])
<sup>99m</sup> Tc-sestamibi estrés/reposo (1 día)	9	1.100 [29,7]
<sup>201</sup> Tl-estrés/reposo	41	185 [5]
<sup>18</sup> F-FDG	14	740 [20]
<sup>82</sup> Rb	5	1.480 [40]

Modificada de Gerber et al.<sup>100</sup>.

- Pacientes con coronariografía o estudio de estrés anormal en los que pudiera modificarse su manejo.
- Evaluación de viabilidad miocárdica en pacientes con disfunción ventricular izquierda en los que pudiera modificarse su manejo.

En pacientes asintomáticos se considera apropiado en aquellos:

- Con nivel intermedio o alto de riesgo absoluto a 10 años de un evento cardíaco según factores de riesgo *pretest* de EC.
- Sometidos a cirugía mayor no cardíaca y probabilidad intermedia o alta de EC.
- Diabéticos con evidencia de complicación de su enfermedad, que esta sea prolongada o con un factor de riesgo adicional de EC, o sexo femenino.
- Con evidencia de enfermedad vascular aterosclerótica extracardíaca, con puntuación de calcio coronario alto o filtración glomerular alterada.

Además, el SPECT de perfusión miocárdica es adecuado como evaluación previa a trasplante no cardíaco. No está recomendado para evaluación de riesgo posevascularización en asintomáticos coronarios antes de los 2 años postangioplastia o antes de los 5 años poscirugía de puentes.

Varias publicaciones han mostrado que incluso en centros terciarios el porcentaje de estudios considerados inapropiados es importante y que, en general, son solicitados por médicos externos o no especialistas; sin embargo, estos casos aunque serían menos anormales, pueden presentar isquemia significativa<sup>95</sup>. Paralelamente, el análisis del valor pronóstico para eventos cardiovasculares es menor para las pruebas con criterios inapropiados de perfusión miocárdica que para las apropiadas<sup>96</sup>. Se ha descrito cierta discordancia al comparar los criterios usando las 2 guías disponibles antes mencionadas<sup>92,93</sup> más notorio para categorizar los casos de diagnóstico de isquemia<sup>97</sup>.

El exceso de riesgo de cáncer con relación al beneficio obtenido en pruebas de perfusión miocárdica con criterios inapropiados es mayor especialmente en poblaciones jóvenes y de mujeres, lo cual es más evidente en exámenes seriados<sup>98</sup>. Es necesario conocer bien las variables individuales y los criterios apropiados<sup>96,99</sup> previo a la indicación de una prueba de este tipo, estandarizando la adquisición y, así, tomando en cuenta todos los factores, disminuir riesgos de radiación innecesaria y, a la vez, optimizar recursos.

Las radiaciones ionizantes derivadas de estudios isotópicos miocárdicos diagnósticos (especialmente seriados) pueden ser relativamente altas con protocolos inapropiados y en especial, con el uso del <sup>201</sup>Tl y FDG<sup>100</sup>; existe amplio consenso en que se deben efectuar cambios de protocolos en las técnicas de adquisición y/o procesamiento. La radiación aumenta con el empleo de imágenes híbridas, que se incrementa con uso de contraste yodado, lo cual también debe considerarse en el análisis costo-beneficio.

Se ha recomendado no superar los 9 mSv por estudio de perfusión miocárdica<sup>99</sup>, sin embargo, la radiación promedio recibida en diversas regiones en un trabajo multicéntrico internacional del Organismo Internacional de Energía Atómica en el que participan



muchos países<sup>101</sup>, está por encima de esos límites y es muy heterogénea (rangos máximos alcanzaban 35,6 mSv; mediana de 10 mSv) siendo subóptimo el porcentaje que se ajustaba a lo considerado buenas prácticas clínicas relacionadas con seguridad en radiación (tabla 2).

Con las diversas nuevas tecnologías, cámaras SPECT ultrarrápidas, híbridas y *softwares* dedicados de estudios dinámicos que logran excelente calidad de imagen las dosis de irradiación al paciente han disminuido<sup>79</sup>. Respecto a PET por ejemplo, con <sup>82</sup>Rb se ha descrito dosis de radiación estimada entre los 3,7 y 1,85 mSv y para <sup>18</sup>F-flurpiridaz entre 6,4 y 4,8 mSv; ambos para estudios de estrés más reposo<sup>102</sup>.

## Conclusión

La selección final de la técnica para evaluar la EC en un paciente específico es dependiente de la práctica local y equipamiento en cada centro, especialmente cuando los rendimientos de las técnicas de imágenes no son tan diversos. El papel de la cardiología nuclear sigue siendo importante debido a la larga experiencia con que se cuenta en la actualidad, los múltiples estudios que la avalan, así como a los nuevos e importantes avances obtenidos.

Por último, no debe olvidarse que la optimización de las técnicas diagnósticas debe cumplir en todo momento con estándares que aseguren una calidad global, con control de todas las etapas, no solo de las indicaciones apropiadas, sino del equipamiento, la selección del radiofármaco y dosis de actividad entregada, sin descuidar la adquisición, procesado e interpretación ajustado a los requerimientos individuales con protocolos relativamente personalizados aunque siguiendo las guías y recomendaciones internacionales pertinentes.

## Agradecimientos

Al Sr. Leonel Torres Aroche, físico médico, del Centro de Investigaciones Clínicas, La Habana, Cuba, por la cuidadosa revisión de la parte técnica del manuscrito.

## Bibliografía

- Teague H, Mehta NN. The link between inflammatory disorders and coronary heart disease: A look at recent studies and novel drugs in development. *Curr Atheroscler Rep.* 2016;18:3.
- Pijls NH, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:177–84.
- De Bruyne B, Fearon WF, Pijls NH, Barbato E, Tonino P, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2014;371:1208–17.
- Yoshinaga K, Manabe O, Tamaki N. Assessment of coronary endothelial function using PET. *J Nucl Cardiol.* 2011;18:486–500.
- Alexanderson E, Rodriguez-Valero M, Martinez A, Calleja R, Lamothe PA, Sierra C, et al. Endothelial dysfunction in recently diagnosed type 2 diabetic patients evaluated by PET. *Mol Imaging Biol.* 2009;11:1–5.
- Iwado Y, Yoshinaga K, Furuyama H, Ito Y, Noriyasu K, Katoh C, et al. Decreased endothelium-dependent coronary vasomotion in healthy young smokers. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2002;29:984–90.
- 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.
- Van Train KF, Maddahi J, Berman DS, Kiat H, Areeda J, Prigent F, et al. Quantitative analysis of tomographic stress thallium-201 myocardial scintigrams: A multicenter trial. *J Nucl Med.* 1990;31:1168–79.
- Rozanski A, Berman DS. The efficacy of cardiovascular nuclear medicine exercise studies. *Semin Nucl Med.* 1987;17:104–20.
- Neglia D, Rovai D, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguade-Bruix S, et al. Detection of significant coronary artery disease by noninvasive anatomical and functional imaging. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015;8.
- Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of anatomical versus functional testing for coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2015;372:1291–300.
- Danad I, Szymonifka J, Twisk JW, Norgaard BL, Zarins CK, Knaapen P, et al. Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: A meta-analysis. *Eur Heart J.* 2017;38:991–8.
- Bourque JM, Beller GA. Stress myocardial perfusion imaging for assessing prognosis: An update. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:1305–19.
- Mut F, Giubbini R, Vitola J, Lusa L, Sobic-Saranovic D, Peix A, et al. Detection of post-exercise stunning by early gated SPECT myocardial perfusion imaging: Results from the IAEA multi-center study. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:1168–76.
- Gutiérrez D, Massardo T, Jaimovich R, Anzoátegui W, Guzmán A, Lavados H, et al. Utilidad del gatillado precoz en SPECT de perfusión miocárdica con tecnecio y vasodilatadores. Problemas inherentes y análisis de experiencia preliminar local. *Alasbimn Journal.* 2010;12:47.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:57–62.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Friedman J, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation.* 1996;93:905–14.
- Buechel RR, Kaufmann BA, Tobler D, Wild D, Zellweger MJ. Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2015;16:842–7.
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Brouillon F, Martinez D, Yanez J, Castro-Beiras A. Value of an exercise workload >= 10 metabolic equivalents for predicting inducible myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:899–907.
- Bourque JM, Charlton GT, Holland BH, Belyea CM, Watson DD, Beller GA. Prognosis in patients achieving >= 10 METS on exercise stress testing: was SPECT imaging useful? *J Nucl Cardiol.* 2011;18:230–7.
- Gonzalez J, Prat H, Swett E, Berrocal I, Fernandez R, Zhindon JP, et al. [Follow-up of patients with good exercise capacity in stress test with myocardial single-photon emission computed tomography (SPECT)]. *Rev Med Chil.* 2015;143:1426–34.
- Uretsky S, Rozanski A. Long-term outcomes following a normal stress myocardial perfusion scan. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:715–8.
- Ottenhof MJ, Wai MC, Boiten HJ, Korbee RS, Valkema R, van Domburg RT, et al. 12-Year outcome after normal myocardial perfusion SPECT in patients with known coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:748–54.
- Bajaj NS, Singh S, Farag A, El-Hajj S, Heo J, Iskandrian AE, et al. The prognostic value of non-perfusion variables obtained during vasodilator stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2016;23:390–413.
- Giri S, Shaw LJ, Murthy DR, Travin MI, Miller DD, Hachamovitch R, et al. Impact of diabetes on the risk stratification using stress single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging in patients with symptoms suggestive of coronary artery disease. *Circulation.* 2002;105:32–40.
- Acampa W, Petretta M, Cuocolo R, Daniele S, Cantoni V, Cuocolo A. Warranty period of normal stress myocardial perfusion imaging in diabetic patients: A propensity score analysis. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:50–6.
- Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: A meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:551–61.
- Wackers FJ, Young LH, Inzucchi SE, Chyun DA, Davey JA, Barrett EJ, et al. Detection of silent myocardial ischemia in asymptomatic diabetic subjects: The DIAD study. *Diabetes Care.* 2004;27:1954–61.
- Hage FG, Lusa L, Dondi M, Giubbini R, Iskandrian AE, IAEA Diabetes Investigators. Exercise stress tests for detecting myocardial ischemia in asymptomatic patients with diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 2013;112:14–20.
- Doukky R, Frogge N, Bayissa YA, Balakrishnan G, Skelton JM, Confer K, et al. The prognostic value of transient ischemic dilatation with otherwise normal SPECT myocardial perfusion imaging: A cautionary note in patients with diabetes and coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:774–84.
- Murthy VL, Naya M, Foster CR, Gaber M, Hainer J, Klein J, et al. Association between coronary vascular dysfunction and cardiac mortality in patients with and without diabetes mellitus. *Circulation.* 2012;126:1858–68.
- Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al. ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging-executive summary: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:1318–33.
- Yonekura Y, Tamaki N, Senda M, Nohara R, Kambara H, Konishi Y, et al. Detection of coronary artery disease with <sup>13</sup>N-ammonia and high-resolution positron-emission computed tomography. *Am Heart J.* 1987;113:645–54.
- Mc Ardle BA, Dowsley TF, deKemp RA, Wells GA, Beanlands RS. Does rubidium-82 PET have superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease?: A systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1828–37.
- Herzog BA, Husmann L, Valenta I, Gaemperli O, Siegrist PT, Tay FM, et al. Long-term prognostic value of <sup>13</sup>N-ammonia myocardial perfusion positron emission tomography added value of coronary flow reserve. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:150–6.

36. Tio RA, Dabeshlim A, Siebelink HM, de Sutter J, Hillege HL, Zeebregts CJ, et al. Comparison between the prognostic value of left ventricular function and myocardial perfusion reserve in patients with ischemic heart disease. *J Nucl Med.* 2009;50:214–9.
37. Sarikaya I. Cardiac applications of PET. *Nucl Med Commun.* 2015;36:971–85.
38. Klein R, Beanlands RS, deKemp RA. Quantification of myocardial blood flow and flow reserve: Technical aspects. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:555–70.
39. Yoshinaga K, Manabe O, Tamaki N. Absolute quantification of myocardial blood flow. *J Nucl Cardiol.* 2016.
40. Gewirtz H, Dilsizian V. Integration of quantitative positron emission tomography absolute myocardial blood flow measurements in the clinical management of coronary artery disease. *Circulation.* 2016;133:2180–96.
41. Johnson NP, Gould KL. Physiological basis for angina and ST-segment change PET-verified thresholds of quantitative stress myocardial perfusion and coronary flow reserve. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:990–8.
42. Giubbini R, Peli A, Milan E, Sciagra R, Camoni L, Albano D, et al. Comparison between the summed difference score and myocardial blood flow measured by <sup>13</sup>N-ammonia. *J Nucl Cardiol.* 2017.
43. Ziadi MC, Dekemp RA, Williams KA, Guo A, Chow BJ, Renaud JM, et al. Impaired myocardial flow reserve on rubidium-82 positron emission tomography imaging predicts adverse outcomes in patients assessed for myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58:740–8.
44. Nesterov SV, Deshayes E, Sciagra R, Settimo L, Declerck JM, Pan XB, et al. Quantification of myocardial blood flow in absolute terms using (82)Rb PET imaging: The RUBY-10 Study. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2014;7:1119–27.
45. Kay J, Dorbala S, Goyal A, Fazel R, di Carli MF, Einstein AJ, et al. Influence of sex on risk stratification with stress myocardial perfusion Rb-82 positron emission tomography: Results from the PET (Positron Emission Tomography) Prognosis Multicenter Registry. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:1866–76.
46. Paterson DI, O'Meara E, Chow BJ, Ukkonen H, Beanlands RS. Recent advances in cardiac imaging for patients with heart failure. *Curr Opin Cardiol.* 2011;26:132–43.
47. Maddahi J. Properties of an ideal PET perfusion tracer: New PET tracer cases and data. *J Nucl Cardiol.* 2012;19 Suppl 1:S30–7.
48. Slomka P, Berman DS, Alexanderson E, Germano G. The role of PET quantification in cardiovascular imaging. *Clin Transl Imaging.* 2014;2:343–58.
49. Berman DS, Maddahi J, Tamarappoo BK, Czernin J, Taillefer R, Udelson JE, et al. Phase II safety and clinical comparison with single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging for detection of coronary artery disease: Flurpiridaz F 18 positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2013;61:469–77.
50. Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Ferrari R, Rahimtoola SH. Hibernating myocardium: Diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol.* 2007;32:375–410.
51. Schinkel AF, Poldermans D, Elhendy A, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in patients with heart failure. *J Nucl Med.* 2007;48:1135–46.
52. Sciagra R. SPECT and PET protocols for imaging myocardial viability. *Curr Cardiovascular Imaging Rep.* 2014;7:9270.
53. Bax JJ, Delgado V. Myocardial viability as integral part of the diagnostic and therapeutic approach to ischemic heart failure. *J Nucl Cardiol.* 2015;22:229–45.
54. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, Frascarelli F, Traini AM, Mondanelli D, et al. Nitrate-enhanced gated technetium 99m sestamibi SPECT for evaluating regional wall motion at baseline and during low-dose dobutamine infusion in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: Comparison with two-dimensional echocardiography. *J Nucl Cardiol.* 2000;7:426–31.
55. Di Carli MF. The quest for myocardial viability: Is there a role for nitrate-enhanced imaging? *J Nucl Cardiol.* 2003;10:696–9.
56. D'Egidio G, Nichol G, Williams KA, Guo A, Garrard L, deKemp R, et al. Increasing benefit from revascularization is associated with increasing amounts of myocardial hibernation: A substudy of the PARR-2 trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2009;2:1060–8.
57. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med.* 2011;364:1617–25.
58. Bonow RO, Holly TA. Myocardial viability testing: Still viable after stich? *J Nucl Cardiol.* 2011;18:991–4.
59. Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman M, et al. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: A randomized, controlled trial (PARR-2). *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:2002–12.
60. Abraham A, Nichol G, Williams KA, Guo A, deKemp RA, Garrard L, et al. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: The Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med.* 2010;51:567–74.
61. Uebles C, Hellweger S, Laubender RP, Becker A, Sohn HY, Lehner S, et al. The amount of dysfunctional but viable myocardium predicts long-term survival in patients with ischemic cardiomyopathy and left ventricular dysfunction. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2013;29:1645–53.
62. Velazquez EJ, Lee KL, Jones RH, Al-Khalidi HR, Hill JA, Panza JA, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2016;374:1511–20.
63. Hochgruber T, Reichlin T, Wasila M, Vogler E, Twerenbold R, Sou SM, et al. Novel insights into the pathophysiology of different forms of stress testing. *Clin Biochem.* 2014;47:338–43.
64. Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Friedman JD, Shaw LJ. Value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with normal resting electrocardiograms: An evaluation of incremental prognostic value and cost-effectiveness. *Circulation.* 2002;105:823–9.
65. Shetler K, Marcus R, Froelicher VF, Vora S, Kalisetti D, Prakash M, et al. Heart rate recovery: Validation and methodologic issues. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:1980–7.
66. Okutucu S, Karakulak UN, Aytemir K, Oto A. Heart rate recovery: A practical clinical indicator of abnormal cardiac autonomic function. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2011;9:1417–30.
67. Sacre JW, Jellis CL, Coombes JS, Marwick TH. Diagnostic accuracy of heart-rate recovery after exercise in the assessment of diabetic cardiac autonomic neuropathy. *Diabet Med.* 2012;29:e312–20.
68. Arbit B, Azarbal B, Hayes SW, Gransar H, Germano G, Friedman JD, et al. Prognostic contribution of exercise capacity, heart rate recovery, chronotropic incompetence, and myocardial perfusion single-photon emission computerized tomography in the prediction of cardiac death and all-cause mortality. *Am J Cardiol.* 2015;116:1678–84.
69. Hage FG, Iskandrian AE. Serious complications associated with regadenoson administration for myocardial perfusion imaging: A commentary. *J Nucl Cardiol.* 2014;21:877–9.
70. Kitt T, Jiang J. Serious complications associated with regadenoson administration for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2015;22:395.
71. Webster DP, Daar AA. Prolonged bradycardia and seizures following intravenous adenosine for supraventricular tachycardia. *Am J Emerg Med.* 1993;11:192–4.
72. Chang SM, Nabi F, Xu J, Raza U, Mahmarian JJ. Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: Similar patient mortality with reduced radiation exposure. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:221–30.
73. Mahmarian JJ. Stress only myocardial perfusion imaging: Is it time for a change? *J Nucl Cardiol.* 2010;17:529–35.
74. DePuey EG, Gadiraju R, Clark J, Thompson L, Anstett F, Shwartz SC. Ordered subset expectation maximization and wide beam reconstruction “half-time” gated myocardial perfusion SPECT functional imaging: a comparison to “full-time” filtered backprojection. *J Nucl Cardiol.* 2008;15:547–63.
75. Garcia EV, Faber TL, Esteves FP. Cardiac dedicated ultrafast SPECT cameras: New designs and clinical implications. *J Nucl Med.* 2011;52:210–7.
76. Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al. Single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:941–73.
77. Esteves FP, Raggi P, Folks RD, Keidar Z, Askew JW, Rispler S, et al. Novel solid-state-detector dedicated cardiac camera for fast myocardial perfusion imaging: multicenter comparison with standard dual detector cameras. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:927–34.
78. DePuey EG, Bommireddipalli S, Clark J, Leykekhman A, Thompson LB, Friedman M. A comparison of the image quality of full-time myocardial perfusion SPECT vs wide beam reconstruction half-time and half-dose SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2011;18:273–80.
79. Sharir T, Slomka PJ, Hayes SW, DiCarli MF, Ziffer JA, Martin WH, et al. Multicenter trial of high-speed versus conventional single-photon emission computed tomography imaging: quantitative results of myocardial perfusion and left ventricular function. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1965–74.
80. Massardo T, Jaimovich R, Faure R, Munoz M, Alay R, Gatica H. Motion correction and myocardial perfusion SPECT using manufacturer provided software. Does it affect image interpretation? *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2010;37:758–64.
81. Caobelli F, Kaiser SR, Thackeray JT, Bengel FM, Chiericato M, Soffientini A, et al. IQ SPECT allows a significant reduction in administered dose and acquisition time for myocardial perfusion imaging: evidence from a phantom study. *J Nucl Med.* 2014;55:2064–70.
82. Ben-Haim S, Murthy VL, Breault C, Allie R, Sitek A, Roth N, et al. Quantification of myocardial perfusion reserve using dynamic SPECT imaging in humans: A feasibility study. *J Nucl Med.* 2013;54:873–9.
83. Chen J, Garcia EV, Folks RD, Cooke CD, Faber TL, Tauxe EL, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol.* 2005;12:687–95.
84. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, Dibbets P, Bleeker GB, Boersma E, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusion single-photon emission computed tomography compared with tissue Doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1708–14.
85. Nakajima K, Okuda K, Matsuo S, Kiso K, Kinuya S, Garcia EV. Comparison of phase dyssynchrony analysis using gated myocardial perfusion imaging with four software programs: Based on the Japanese Society of Nuclear Medicine working group normal database. *J Nucl Cardiol.* 2017;24:611–21.
86. Chen CC, Shen TY, Chang MC, Hung GU, Chen WC, Kao CH, et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:1904–9.
87. Hida S, Chikamori T, Tanaka H, Igarashi Y, Shiba C, Usui Y, et al. Diagnostic value of left ventricular dyssynchrony after exercise and at rest in the detection of multivessel coronary artery disease on single-photon emission computed tomography. *Circ J.* 2012;76:1942–52.

88. Hung GU, Chen CP, Yang KT. Incremental value of ischemic stunning on the detection of severe and extensive coronary artery disease in dipyridamole Tl-201 gated myocardial perfusion imaging. *Int J Cardiol.* 2005;105:108–10.
89. Aljaroudi W, Koneru J, Heo J, Iskandrian AE. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2011;18:36–42.
90. Kerrigan J, Shivapour D, Tuzcu EM, Sabik EM, Jaber WA. Acute left ventricular dys-synchrony during regadenoson PET myocardial perfusion stress test. *J Nucl Cardiol.* 2015;22:388–90.
91. Aljaroudi W, Alraies MC, DiFilippo F, Brunken RC, Cerqueira MD, Jaber WA. Effect of stress testing on left ventricular mechanical synchrony by phase analysis of gated positron emission tomography in patients with normal myocardial perfusion. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2012;39:665–72.
92. Hendel RC, Berman DS, di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *Circulation.* 2009;119:e561–87.
93. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:380–406.
94. Alexanderson E, Better N, Bouyoucef S-E, Dondi M, Dorbala S, Einstein AJ, et al. Nuclear cardiology: Guidance on the implementation of SPECT myocardial perfusion imaging. IAEA Human Health Series. 2016;23:101.
95. Gibbons RJ, Miller TD, Hodge D, Urban L, Araoz PA, Pellikka P, et al. Application of appropriateness criteria to stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies and stress echocardiograms in an academic medical center. *J Am Coll Cardiol.* 2008;51:1283–9.
96. Doukky R, Hayes K, Frogge N, Balakrishnan G, Dontaraju VS, Rangel MO, et al. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation.* 2013;128:1634–43.
97. Winchester DE, Wolinsky D, Beyth RJ, Shaw LJ. Discordance between appropriate use criteria for nuclear myocardial perfusion imaging from different specialty societies: A potential concern for health policy. *JAMA Cardiol.* 2016;1:207–10.
98. Doukky R, Frogge N, Appis A, Hayes K, Khoudary G, Fogg L, et al. Impact of appropriate use on the estimated radiation risk to men and women undergoing radionuclide myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med.* 2016;57:1251–7.
99. Cerqueira MD, Allman KC, Ficaro EP, Hansen CL, Nichols KJ, Thompson RC, et al. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2010;17:709–18.
100. Gerber TC, Carr JJ, Arai AE, Dixon RL, Ferrari VA, Gomes AS, et al. Ionizing radiation in cardiac imaging: A science advisory from the American Heart Association Committee on Cardiac Imaging of the Council on Clinical Cardiology and Committee on Cardiovascular Imaging and Intervention of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. *Circulation.* 2009;119:1056–65.
101. Einstein AJ, Pascual TN, Mercuri M, Karthikeyan G, Vitola JV, Mahmarian JJ, et al. Current worldwide nuclear cardiology practices and radiation exposure: Results from the 65 country IAEA Nuclear Cardiology Protocols Cross-Sectional Study (INCAPS). *Eur Heart J.* 2015;36:1689–96.
102. Nakazato R, Berman DS, Alexanderson E, Slomka P. Myocardial perfusion imaging with PET. *Imaging Med.* 2013;5:35–46.