

## Valoración de la viabilidad miocárdica mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica

Francesc Xavier Albert-Bertran<sup>a</sup> y Joan Castell-Conesa<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología. Hospital Universitari Dr. Josep Trueta. Girona. España.

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear. Hospital Universitari Vall d'Hebron. Barcelona. España.

La valoración de la viabilidad miocárdica es un aspecto importante en el tratamiento de los pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular isquémica. Las técnicas de cardiología nuclear ocupan un lugar destacado por su fiabilidad y accesibilidad. Las imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET) para analizar el metabolismo de la glucosa están consideradas como un referente para el resto de técnicas de imagen, pero la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión miocárdica, con la utilización de talio o compuestos tecnecios, es una herramienta muy efectiva para la valoración de la viabilidad. La adquisición de las imágenes sincronizadas con el ciclo cardíaco (gated-SPECT) permite, además, la valoración del engrosamiento y el desplazamiento del miocardio, el cálculo de volúmenes y la fracción de eyección ventricular. Toda esta información tiene una relevancia fundamental para mejorar la valoración de la viabilidad y aportar parámetros pronósticos.

**Palabras clave:** *Gammagrafía. Isótopos radiactivos. Imagen. Medicina nuclear. Revascularización. Pronóstico.*

### Assessing Myocardial Viability by Myocardial Perfusion Gated SPECT

The assessment of myocardial viability is an important part of the management of patients with coronary artery disease and ischemic ventricular dysfunction. Nuclear cardiology techniques play a vital role because they are reliable and readily available. The images of glucose metabolism provided by positron-emission tomography (PET) are regarded as a reference standard for all other imaging techniques. However, myocardial perfusion SPECT, using a thallium or technetium compound, is extremely effective in assessing myocardial viability. In addition, synchronizing image acquisition with the cardiac cycle (i.e., in gated SPECT) enables myocardial wall thickening and motion to be evaluated and ventricular volumes and ejection fractions to be calculated. The resulting information has a fundamental role to play in optimizing the evaluation of myocardial viability and in providing prognostic variables.

**Key words:** *Scintigraphy. Radioisotopes. Imaging. Nuclear medicine. Revascularization. Prognosis.*

## INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la insuficiencia cardíaca (IC) sintomática se sitúa entre el 0,4 y el 2%, y los estudios epidemiológicos de base poblacional la sitúan alrededor del 3,4%<sup>1</sup>, con una mortalidad anual similar a la de la cardiopatía isquémica (2,9%)<sup>2,3</sup>. En el EuroHeart Failure Survey Programme, sobre 11.327 pacientes atendidos en centros hospitalarios<sup>4</sup>, la causa más frecuente de IC es la cardiopatía isquémica (68%), por encima de las valvulopatías (29%) y las miocardiopatías (6%)<sup>4</sup>. Para el tra-

tamiento de la IC, secundaria a isquemia miocárdica, se dispone en la actualidad de diversas estrategias terapéuticas que incluyen el tratamiento médico, la revascularización miocárdica, la resincronización ventricular, el trasplante cardíaco o, como posibilidades de futuro, la estimulación de células pluripotenciales o la terapia génica<sup>5-12</sup>. Las técnicas de revascularización miocárdica, quirúrgica<sup>13</sup> y percutánea<sup>14</sup> han mostrado buen resultado en el tratamiento de los pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, cuando se demuestra la presencia de miocardio viable (zonas de miocardio que muestran una disfunción contráctil y que son capaces de mejorar su contractilidad, si se recupera su vascularización). Esto revierte en una mejoría de la contractilidad segmentaria y global, los síntomas, la capacidad de ejercicio y el pronóstico.

Correspondencia: Dr. F.X. Albert-Bertran.  
Servicio de Cardiología. Hospital Universitari de Girona.  
Avda. de França, s/n, 17007 Girona. España.  
Correo electrónico: h416uxab@htrueta.scs.es

## ABREVIATURAS

$^{13}\text{NH}$ :  $^{13}\text{N}$ -amonio.

$^{82}\text{Rb}$ : rubidio-82.

$^{99\text{m}}\text{Tc-MIBI}$ : metoxi-isobutil-isonitrilo.

FDG:  $^{18}\text{F}$ fluorodesoxiglucosa.

FDG PET sincronizada: imágenes de PET sincronizadas con el ciclo cardíaco.

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Gated-SPECT: imágenes de gated-SPECT con el ciclo cardíaco.

IC: insuficiencia cardíaca.

MIBG:  $^{123}\text{I}$ -metaiodobenzilguanidina.

NTG: nitroglicerina.

PET: tomografía por emisión de positrones.

SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

## FISIOPATOLOGÍA DE LA DISFUNCIÓN CONTRÁCTIL DEL MIOCARDIO

La isquemia miocárdica puede producir disfunción ventricular a través de varios mecanismos, como el remodelado ventricular, la disfunción de los miocitos y la muerte celular mediante necrosis y/o apoptosis<sup>15</sup>. La disfunción contráctil inducida por una isquemia transitoria puede persistir más tiempo que la oclusión coronaria (días o semanas)<sup>16,17</sup>; éste es el concepto de miocardio aturdido. Esta situación puede producirse en el contexto de infarto agudo de miocardio con reperusión (espontánea o inducida por fibrinólisis y/o angioplastia), cardioplejía durante la cirugía cardíaca, angina inestable o, incluso, durante isquemia inducida por ejercicio. Sus causas se relacionan con la alteración de la contracción de las miofibrillas<sup>18,19</sup>.

La isquemia miocárdica crónica o la repetición de isquemias transitorias pueden llevar a una disfunción contráctil, que puede ser reversible después de la revascularización; éste es el concepto de miocardio hibernado<sup>20</sup>. Inicialmente se supuso que la reducción crónica de flujo coronario era la causa fundamental de la hibernación, considerándose ésta como un mecanismo de adaptación, en el que se sacrificaba la contractilidad para poder preservar la integridad celular y evitar la evolución a apoptosis y/o muerte celular<sup>21</sup>. Esta situación también puede darse con un flujo coronario en reposo conservado, pero con una reserva coronaria disminuida<sup>22-24</sup>. En estudios más recientes se indica que el aturdimiento repetido puede ser causa del miocardio hibernado<sup>25</sup> y, por otro lado, que el proceso de hibernación no es estable e indefinido, sino que progresa hacia la muerte celular y la sustitución del tejido contráctil por fibrosis tisular. En el miocardio hibernado, los miocitos se encuentran en una situación de estabilidad celular no contráctil (la membrana y el metabolismo celular están conservados sin eviden-

cia, o mínima presencia, de apoptosis)<sup>26,27</sup>. En el ámbito estructural, se han realizado biopsias en las zonas de tejido hibernado, durante cirugía cardíaca<sup>28</sup>, que han mostrado un aumento del espacio extracelular con presencia de macrófagos, fibroblastos y colágeno. Al mismo tiempo, intracelularmente se observa una alteración de las proteínas estructurales, desorganización del citoesqueleto, pérdida de miofibrillas e inestabilidad del sarcolema<sup>29</sup>. La persistencia de esta situación puede llevar a una inestabilización de este equilibrio y evolucionar a apoptosis celular<sup>30-32</sup>. Todo ello hace que la identificación del tejido hibernado y el tiempo hasta la revascularización sean muy importantes para el pronóstico de la recuperación contráctil<sup>33,34</sup>.

## IMPORTANCIA CLÍNICA DE LA DETERMINACIÓN DEL MIOCARDIO VIABLE

Los parámetros pronósticos en los pacientes con miocardiopatía isquémica son diversos, pero la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) es uno de los más importantes, y también lo es para los pacientes sometidos a cirugía de revascularización coronaria<sup>35</sup>. Es importante el estudio de la viabilidad en los pacientes que presentan una FEVI disminuida, ya que se ha documentado la presencia de tejido viable hasta en un 60% de la masa miocárdica<sup>36</sup>, lo que puede constituir un factor determinante en su tratamiento posterior. Con independencia de la técnica utilizada para el estudio de la viabilidad, se ha mostrado una mejoría de contractilidad después de una revascularización efectiva en los segmentos que muestran tejido viable respecto a los que no<sup>37</sup>. Más relevante es la mejoría en los pacientes con presencia de tejido viable<sup>38</sup> en los que se realiza revascularización y también en los que reciben tratamiento betabloqueante<sup>39</sup>. En algunos estudios se ha observado que son necesarios valores superiores a un 25-30% de tejido viable para poder obtener una mejoría en la FEVI > 5%<sup>35,40,41</sup>. La presencia de miocardio viable se relaciona con la evolución de la dilatación miocárdica, el remodelado ventricular y la sintomatología. Así, en los pacientes con miocardio viable en los que se realiza revascularización puede observarse una disminución de los volúmenes ventriculares y la clase funcional<sup>42-44</sup>.

Entre todos los parámetros, la mejoría del pronóstico a largo plazo es fundamental. En múltiples estudios<sup>40,41</sup> y metaanálisis<sup>45</sup> se ha mostrado la disminución del número de eventos y la mejoría de la supervivencia en los pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular, en los que se realiza cirugía de revascularización miocárdica con presencia de tejido viable, respecto a los que no lo presentan<sup>39,46</sup>.

Las técnicas disponibles para la detección de miocardio viable incluyen la tomografía por emisión de positrones (PET), la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) de perfusión miocár-

dica, la ecocardiografía de esfuerzo, con o sin contraste, la resonancia magnética con realce de contraste y el mapeo electromecánico. Los distintos cambios circulatorios, estructurales y metabólicos pueden detectarse según diversas propiedades de las técnicas de estudio, con la finalidad de diferenciar el tejido viable del cicatrizal (tabla 1).

## VALORACIÓN DE LA VIABILIDAD MEDIANTE PET

Numerosos estudios han mostrado un elevado rendimiento de la PET para el diagnóstico del miocardio viable, con valores predictivos negativos entre el 76 y el 90% y valores predictivos positivos entre el 82 y el 100%<sup>38</sup>. Se puede valorar la viabilidad miocárdica con técnica PET desde varios enfoques: el estudio del metabolismo miocárdico (18-fluorodesoxiglucosa [FDG], ácidos grasos, etc.), la valoración del flujo miocárdico (<sup>13</sup>N-amonio, <sup>15</sup>O-agua, rubidio-82, etc.), o de ambos al mismo tiempo.

### Trazadores de actividad metabólica

El sustrato metabólico más importante, en situación basal, de las células miocárdicas son los ácidos grasos libres, mediante metabolismo oxidativo. En situación de isquemia, disminuye la vía oxidativa y la glucosa pasa a ser la mayor fuente energética, a través de la glucólisis anaeróbica. Esto también sucede en el exceso de glucosa circulante. La 18-FDG es el trazador metabólico más utilizado por diversas circunstancias: por una parte, porque su papel central en el metabolismo del miocardio isquémico le confiere un elevado valor discriminativo en cuanto a la presencia de miocitos metabólicamente competentes, y por otra, por la posibilidad de ser usado en centros que no disponen de ciclotrón, dado que su se-

mivida relativamente larga (110 minutos) permite su traslado desde el ciclotrón a unidades que disponen sólo de tomógrafos PET.

La persistencia o el aumento de la utilización de glucosa (o FDG) en tejidos hipoperfundidos y disfuncionantes se describe como un marcador metabólico de supervivencia celular y viabilidad (también denominado *mismatch* flujo-metabolismo). Por otra parte, la concordancia entre zonas disfuncionantes, con poca actividad metabólica (poca extracción de FDG) y bajo flujo es indicativa de cicatriz (*match* flujo-metabolismo). La interpretación de las imágenes puede hacerse de forma cuantitativa o semicuantitativa. La forma semicuantitativa, en la que se comparan la captación de FDG entre los distintos segmentos ventriculares, es la utilizada con más frecuencia para determinar la viabilidad<sup>47</sup>.

La utilización de los ácidos grasos (<sup>11</sup>C-palmitina, <sup>11</sup>C-acetato) como sustrato metabólico en la célula isquémica se ha empleado como herramienta para el estudio de la viabilidad miocárdica. No obstante, en el tejido aturdido y/o hibernado se ha demostrado una persistencia relativa de la utilización del metabolismo oxidativo, en relación con el funcionalismo y la perfusión. La dificultad en la síntesis de estos trazadores, que deben ser utilizados en centros que disponen de ciclotrón, y la complejidad de su cinética han conducido a una muy escasa utilización de estas sustancias.

### Trazadores de perfusión

La utilización de trazadores de flujo (<sup>13</sup>N-amonio, <sup>15</sup>O-agua, rubidio-82) y de modelos de cinética de éstos permite cuantificar de forma absoluta el flujo miocárdico<sup>48</sup> y también, mediante estudios con estimulación farmacológica (dipiridamol o adenosina), la reserva coronaria. La idoneidad del <sup>13</sup>N-amonio (<sup>13</sup>NH) como trazador

**TABLA 1. Métodos para el estudio de la viabilidad miocárdica**

Característica del miocardio disfuncionante		Modalidad de imagen	Criterio de viabilidad
Perfusión	Integridad membrana celular	Talio-210 SPECT	Actividad del trazador > 50% Redistribución > 10%
	Integridad mitocondrial	Tecnecio-99m-SPECT	Actividad del trazador > 50% Aumento de la captación tras NTG
Metabolismo	Integridad microcirculación Glucosa	ECO contraste miocárdico FDG PET/SPECT	Perfusión conservada Perfusión conservada y captación conservada. <i>Mismatch</i> perfusión-metabolismo
	Ácidos grasos	BMIPP SPECT	Actividad del trazador > 50% <i>Mismatch</i> perfusión-metabolismo
Contractilidad	Engrosamiento pared Reserva contráctil	gated-SPECT ECO/RM dobutamina gated-SPECT dobutamina	Actividad del trazador > 50% Engrosamiento parcial o totalmente conservado Respuesta contráctil a la dobutamina
	Histológico	Tejido cicatrizal	RM con realce tardío de gadolinio Respuesta contráctil a la dobutamina Realce gadolinio < 50% del espesor de pared

BMIPP: ácido beta-metil-iodofenil-pentadecanoico; ECO: ecocardiografía; FDG: <sup>18</sup>F-fluorodesoxiglucosa; NTG: nitroglicerina; PET: tomografía por emisión de positrones; RM: resonancia magnética; SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotón único.

de flujo miocárdico ha sido establecida en numerosos estudios<sup>49-51</sup>. Su producción en ciclotrón y su corto período de semidesintegración lo hacen sólo utilizable en instalaciones PET de alta complejidad. El rubidio-82 (<sup>82</sup>Rb) es un catión análogo del potasio. Por lo tanto, es extraído del torrente circulatorio por la vía de la bomba sodio/potasio, de forma similar al potasio y algo menor que el amonio. La absorción del <sup>82</sup>Rb está en función del flujo sanguíneo y la integridad celular. Estas propiedades permiten que pueda ser utilizado para el estudio de la viabilidad<sup>52,53</sup>. No obstante, su uso no está registrado en Europa y el elevado coste del generador de estroncio-82/rubidio-82 hace que su introducción en la práctica asistencial en nuestro medio sea cuestionable.

En la práctica clínica se utiliza habitualmente el estudio metabólico con FDG combinado con estudio de perfusión. Los criterios de viabilidad se basan en la presencia, en los segmentos disfuncionantes, de un *mismatch* entre la perfusión y el metabolismo (FDG). Así, el tejido aturdido muestra una perfusión relativamente conservada, con un metabolismo variable. Por su parte, el tejido hibernado se puede identificar como hipoperfundido con un metabolismo conservado.

La adquisición de las imágenes PET sincronizadas con el ciclo cardíaco, mediante el ECG (FDG PET sincronizada), ha mostrado una buena correlación con la ecocardiografía y la resonancia magnética (RM) para la determinación de los volúmenes y la contractilidad global y segmentaria del ventrículo izquierdo<sup>54,55</sup>. Saab et al<sup>56</sup> mostraron que segmentos clasificados como normales o con *mismatch* tenían con más frecuencia la forma de un engrosamiento conservado (el 65 y el 52%, respectivamente) que una alteración de la movilidad (el 31 y el 17%). Al mismo tiempo, ningún segmento clasificado como cicatriz presentaba un engrosamiento sistólico. La FGD sincronizada proporciona una mayor capacidad para la valoración pronóstica en los enfermos con miocardiopatía isquémica<sup>57</sup>, con una sensibilidad del 93-89% y una especificidad del 85-78%. Los pacientes con tejido viable y remodelado severo presentan una mejor supervivencia posrevascularización, aunque puede no acompañarse de una mejoría clara de los síntomas<sup>58</sup>.

## VALORACIÓN DE LA VIABILIDAD MEDIANTE SPECT

Las propiedades de los distintos trazadores utilizados para los estudios con SPECT, como su distribución mediante perfusión tisular y su incorporación intracelular, que necesita la integridad de la membrana celular/mitocondrial, han permitido su utilización para el estudio de la viabilidad.

### Estudios con talio-201

La absorción de talio-201 por parte de la célula miocárdica depende del flujo sanguíneo y del transporte ac-

tivo a través de la membrana celular<sup>59</sup>. El talio-201 es un análogo del potasio y es transportado al interior de los miocitos mediante la bomba de Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>, dependiente de la integridad de la membrana y con un consumo de energía intracelular. Así pues, la absorción inicial de talio-201 depende del flujo sanguíneo y la posterior acumulación intracelular de la integridad de membrana.

La introducción clínica del talio-201 se inició hacia 1975 para los estudios diagnósticos de isquemia miocárdica<sup>60</sup>, mediante su administración en el esfuerzo y al cabo de una hora en reposo. Posteriormente se observó que había zonas hipoperfundidas en el postesfuerzo que presentaban un aumento de captación en imágenes obtenidas a las 4 o 6 horas, concepto denominado redistribución<sup>61</sup>. Los territorios hipoperfundidos postesfuerzo que redistribuían se consideraban isquémicos, y por lo tanto viables, y los que persistían hipoperfundidos se consideraban necróticos y no viables.

Posteriormente estudios mostraron que había defectos fijos de captación en las imágenes de 4-6 horas que mostraban una redistribución en las imágenes a las 24 horas o incluso de forma más tardía<sup>62,63</sup>. Otros estudios mostraron la mejoría de contractilidad, postangioplastia<sup>64</sup> o poscirugía de revascularización<sup>65</sup>, de territorios considerados necróticos. Esto llevó a revisar los criterios para tipificar los segmentos como viables considerando que los segmentos con reducción de la captación hasta el 50% eran viables, que el 57% de los segmentos con captación entre el 25 y el 50% mostraban una mejoría de contractilidad posrevascularización, y que esto sólo ocurría en el 21% de los que presentaban captación menor del 25%.

Con la aparición de estudios metabólicos con PET mediante FDG se observó que un 58% de los segmentos mostrados como fijos con talio-201 presentaban criterios de viabilidad<sup>66</sup>. Todas estas circunstancias llevaron a Dilsizian et al<sup>67</sup>, en 1990, a proponer un cambio en el protocolo de esfuerzo-redistribución, mediante la administración de una nueva dosis de trazador justo después de la adquisición de las imágenes de redistribución. En los segmentos hipocaptantes en las imágenes de redistribución se puede observar un aumento de captación tras la reinyección (definido con frecuencia como un aumento del 10%) que se considera un criterio de viabilidad. Los resultados mostraron que un 49% de los segmentos definidos como irreversibles presentaron captación de talio-201 tras la reinyección. Posteriormente, Bonow et al<sup>68</sup> revaloraron la concordancia entre el protocolo de talio-201 estrés-redistribución-reinyección y la PET con FDG, y obtuvieron resultados concordantes en un 88% de casos.

Un meticuloso reanálisis de 11 estudios (301 pacientes) en los que se había utilizado talio-201 para el estudio de recuperación de la contractilidad segmentaria mediante protocolo de estrés-redistribución-reinyección, mostraron una alta sensibilidad (86%) pero una relativa baja especificidad (50%). Estos mismos datos notifican un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo

negativo del 80%<sup>38</sup>. Esto puede interpretarse como una tendencia hacia la sobrestimación de la capacidad de recuperación funcional. Para la predicción de la recuperación de la contractilidad global de ventrículo, después de revascularización, se han publicado datos similares, con una sensibilidad del 83% pero con una especificidad del 54%<sup>69</sup>. Como valor pronóstico, la valoración de la viabilidad mediante talio-201 estrés-redistribución-reinyección ha sido estudiada por diversos autores<sup>70-72</sup>. La mejoría de la contractilidad global y segmentaria, estudiada por esta técnica, se mostró como un factor predictivo independiente para el pronóstico a largo plazo de los pacientes con disfunción ventricular izquierda en los que se realiza cirugía de revascularización.

Otro de los protocolos para el estudio de viabilidad mediante talio-201 es el de reposo-redistribución. Consiste en la administración de una única dosis de talio-201 en reposo, adquisición de las imágenes a los pocos minutos postinyección y posteriormente, adquisición de unas segundas imágenes después de 3 o 4 horas. Se considera tejido viable el que presenta un aumento de la actividad superior al 10% en las imágenes de redistribución respecto a las de reposo, o los segmentos con una actividad superior al 50%, tanto en reposo como en redistribución (fijos). El análisis de 22 estudios con un total de 557 pacientes que utilizaron el protocolo de reposo-redistribución muestra una sensibilidad del 88%, una especificidad del 59%, un valor predictivo positivo del 69% y un valor predictivo negativo del 80%<sup>38</sup>.

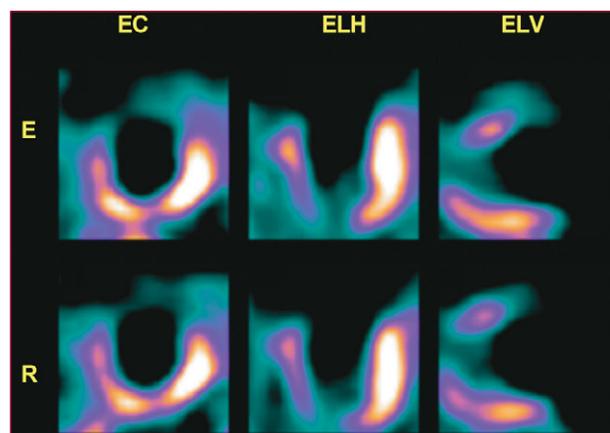
Algunos estudios han valorado la eficacia del protocolo de reposo-redistribución para predecir la mejoría de la contractilidad global del ventrículo izquierdo. Iskandrian et al<sup>73</sup> observaron que en pacientes con disfunción ventricular izquierda en los que se realiza cirugía de revascularización, el 86% de los que presentaban viabilidad en estudio con talio-201 mostraba una mejoría de la FE. Posteriormente, Ragosta et al<sup>74</sup> mostraron resultados similares, pero observaron que debía haber una cantidad suficiente de tejido viable en el total del ventrículo para poder obtener una mejoría significativa en la FE, que cuantificaron en un mínimo de 7 segmentos (para el modelo de 15 segmentos). Estos resultados son concordantes con los obtenidos estudios posteriores en los que se comparan distintas técnicas y protocolos<sup>75</sup>. Pagley et al<sup>76</sup> estudiaron a pacientes con enfermedad coronaria multivaso y disfunción ventricular (FE < 40%) y observaron que los que tenían mayor cantidad de tejido viable (aproximadamente dos tercios) en el estudio preoperatorio presentaban un mejor pronóstico en el seguimiento a 3 años (supervivencia, ausencia de trasplante) que los pacientes con una menor cantidad.

El análisis de los segmentos con captación superior al 50%, considerados como viables, pero sin redistribución respecto al estudio de esfuerzo muestran una peor recuperación después de la revascularización. Kitsou et al<sup>77</sup> estudiaron a pacientes con cardiopatía isquémica y disfunción ventricular (FEVI 39 ± 9%) con talio-201 en

protocolo sobrecarga-redistribución-reinyección y observaron que en los segmentos sin isquemia la recuperación funcional era mucho menor (33%) en comparación con los segmentos con isquemia (83%). Los autores concluyeron que, a pesar de que la presencia de una captación de trazador superior al 50% en los segmentos disfuncionantes es un criterio de viabilidad, la presencia de isquemia inducible ofrece una mejor predicción de la recuperación funcional después de la revascularización.

### SPECT con trazadores de perfusión marcados con tecnecio-99m

A finales de la década de 1980 se inició la utilización de isonitrilos<sup>78,79</sup> marcados con tecnecio-99m y a principios de 1990 se introdujo la tetrofosmina<sup>80,81</sup>. Comparados con el talio-201, los compuestos tecneciados emiten fotones de mayor energía, lo que da como resultado una mejor calidad de las imágenes; presentan una menor semivida, lo que permite la utilización de dosis más altas, y no muestran una redistribución significativa. La mejor calidad de las imágenes tomográficas les confiere una excelente precisión diagnóstica en la delimitación de territorios isquémicos, en algunos estudios superior al talio-201 con SPECT<sup>82,83</sup>. La extracción y retención de tecnecio-99m marcado con metoxi-isobutilisonitrilo (<sup>99m</sup>Tc-MIBI) es dependiente de la perfusión regional y precisa la integridad de la membrana celular y mitocondrial<sup>84</sup>, de modo que se puede correlacionar con la viabilidad celular<sup>85</sup>. La isquemia miocárdica interfiere en el metabolismo mitocondrial cambiando el potencial de membrana, con lo que se reduce la retención de <sup>99m</sup>Tc-MIBI intracelular<sup>86,87</sup>. Así pues, los tejidos no viables no incorporan trazador y se muestran como defectos de perfusión (fig. 1).



**Fig. 1.** Cortes tomográficos seleccionados correspondientes a un estudio en esfuerzo (E) y reposo (R) en un paciente con antecedente de infarto anterior. Las imágenes muestran una importante dilatación del ventrículo izquierdo con un patrón de divergencia apical y un extenso e intenso defecto de perfusión no reversible en la región antero-septo-apical. Estos signos son altamente predictivos de no viabilidad en el territorio de la necrosis. EC: eje corto; ELH: eje largo horizontal; ELV: eje largo vertical.

Estudios iniciales mostraron una menor eficacia del  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI para identificar el tejido viable, en comparación con el talio-201. Hay muy buena correlación en los segmentos normales y en los segmentos hipocaptantes fijos, pero presenta una tendencia a la infraestimación en los segmentos con redistribución tardía de talio-201<sup>88-90</sup>. Resultados parecidos se obtuvieron en la comparación con PET-FDG<sup>91</sup>. Esta situación pone de manifiesto que las mayores discrepancias se observan en los segmentos dependientes de las arterias más estenóticas (tejido más hipoperfundido que incorpora más tardíamente el trazador), es decir, en el tejido hibernado. Sin embargo, análisis posteriores evaluaron de forma más adecuada las imágenes obtenidas con los compuestos tecneciados, teniendo en cuenta las diferentes propiedades respecto al talio-201 y los estudios metabólicos. La conclusión fue que debía hacerse un análisis cuantitativo de la captación de los trazadores tecneciados y el problema era definir el punto de corte para clasificar un territorio como viable o no viable. Varios estudios han abordado esta problemática y han mostrado una muy buena correlación con talio-201 y con PET-FDG<sup>92-94</sup>. Con el objetivo de conocer los datos de nuestro entorno, se puso en marcha el protocolo multicéntrico español para valorar la viabilidad, que no mostró una barrera clara para la predicción de la recuperación funcional. La mayor sensibilidad se observó para una actividad situada por encima del 30% (por debajo de esta actividad sólo se apreció una mejoría en menos del 20% de los segmentos)<sup>95</sup>. El cuidadoso metanálisis realizado por Bax et al<sup>38</sup> que incluyó 13 estudios (308 pacientes) estudiados con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con un criterio de viabilidad que sitúa la actividad en reposo entre el 50 y el 65% mostró una elevada sensibilidad del 79% (62-100%), pero una baja especificidad del 58% (30-86%), con un valor predictivo positivo del 71% y un valor predictivo negativo del 77%. En posteriores revisiones se estableció como criterio de viabilidad una actividad en reposo superior al 50%<sup>96</sup>.

La recuperación de la contractilidad global del ventrículo izquierdo, después de la revascularización coronaria, mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI fue valorada por Maes et al<sup>97</sup>, entre otros. Mediante estudio con PET (FDG y  $^{13}\text{NH}$ ) y biopsia en el momento de la cirugía, mostró una más elevada captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en las zonas con criterios de viabilidad en la PET y una buena correlación de la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con las zonas de fibrosis. Obtuvo un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 78%. Siebelink et al<sup>98</sup> examinaron el valor pronóstico a largo plazo de la valoración mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI, en un estudio aleatorizado con PET-FDG/ $^{13}\text{NH}$ , y obtuvieron resultados parecidos entre ambas metodologías en cuanto a la supervivencia libre de eventos.

Datos muy parecidos a los mostrados por  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI se observan con  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina. La valoración semicuantitativa de la captación de trazador es equiparable a la redistribución de talio-201 para la detección de viabilidad<sup>99</sup>. La capacidad de predecir la recuperación de

la contractilidad global del ventrículo izquierdo mediante  $^{99m}\text{Tc}$ -tetrofosmina es similar a la mostrada en estudios con RM y dobutamina (algo más específica)<sup>38</sup>.

## PROTOS ADICIONALES PARA MEJORAR LA DETECCIÓN DE LA VIABILIDAD

### Nitroglicerina

La administración de nitroglicerina (NTG) mejora el flujo coronario regional mediante su acción vasodilatadora y la reducción de la poscarga<sup>100,101</sup>. Varios estudios han puesto de manifiesto la importancia de los vasos colaterales en la respuesta a la NTG<sup>102</sup>. Así pues, administrada antes de la dosis del radiofármaco de perfusión miocárdica aumenta la captación de los trazadores en las zonas severamente hipoperfundidas, pero todavía viables. Diversos estudios con talio-210 han demostrado la utilidad de la administración de NTG para mejorar el rendimiento de la determinación de tejido viable<sup>103,104</sup>. Los protocolos para detección de tejido viable mediante compuestos tecneciados mostraron una tendencia a la infraestimación. Esto llevó a incorporar la administración de NTG para aumentar el rendimiento de las pruebas. De esta manera, Bisi et al<sup>105</sup> mostraron una muy buena correlación de este protocolo con los estudios de talio-201 reinyección. Posteriormente, el mismo autor mostró la mejoría de contractilidad de los segmentos viables posrevascularización<sup>106</sup>. Scigarrá et al<sup>107</sup> utilizaron el aumento de la captación miocárdica de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI con NTG para determinar los parámetros pronósticos y predecir la recuperación de la contractilidad ventricular. Giorgetti et al<sup>108</sup> han publicado una mejor correlación de la detección de viabilidad con la administración de NTG frente a las imágenes sin NTG, comparado con el realce tardío de gadolinio detectado en la resonancia magnética. El metanálisis de 7 estudios (180 pacientes) con utilización de NTG con  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI muestra una buena sensibilidad (86%) y especificidad (83%), con cifras claramente superiores a las de  $^{99m}\text{Tc}$ -MIBI en los estudios de reposo<sup>38</sup>.

La distinta respuesta a la NTG por parte de las arterias coronarias de las zonas isquémicas y no isquémicas<sup>109</sup> puede llevar a diferenciar entre tejido disfuncionante por aturdimiento repetitivo e hibernado en los estudios con compuestos tecneciados. En el tejido repetidamente aturdido, con una perfusión en general mantenida, la captación de los compuestos tecneciados sería suficiente para su detección. En el tejido hibernado, generalmente hipoperfundido, la administración de NTG aumentaría el rendimiento diagnóstico para identificar mejor el tejido viable<sup>110</sup>.

### Corrección de atenuación

Los artefactos por atenuación son sobradamente conocidos en los estudios de perfusión miocárdica mediante

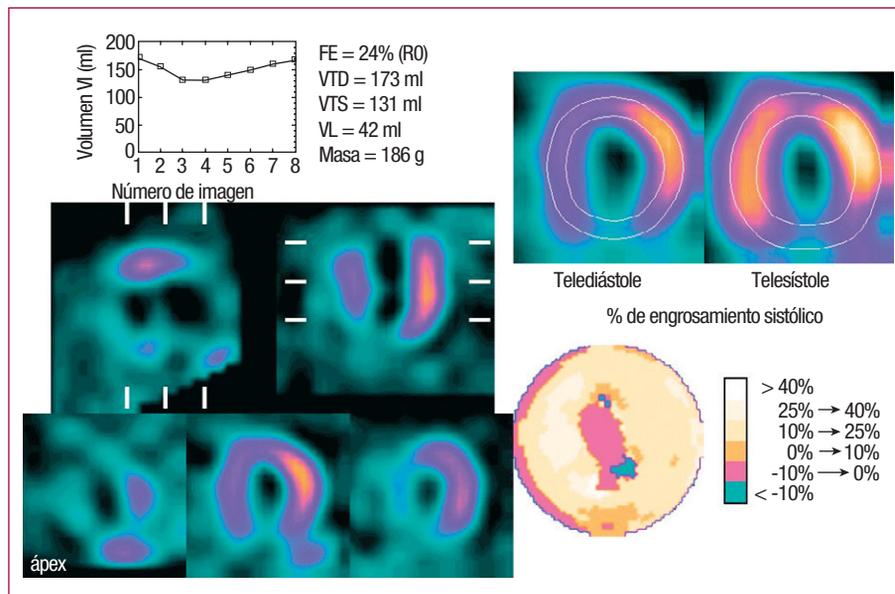
SPECT. Causas comunes de atenuación son el diafragma en el varón y la mama en la mujer. La subestimación de la viabilidad por parte de los compuestos tecnecios se observó de forma más evidente en los segmentos septal e inferior, lo que indica que la atenuación podía tener un papel importante en este hecho. Los sistemas SPECT presentan programas de corrección de atenuación que se basan en la medida de la atenuación no homogénea utilizando una fuente de emisión de radiación externa calibrada<sup>111</sup> o un emisor de radiografía (tomografía computarizada)<sup>112,113</sup> en los equipos híbridos actuales. Matsunari et al<sup>114</sup> compararon el estudio de viabilidad mediante <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina, con y sin corrección de atenuación, con FDG-PET. La infraestimación de segmentos viables por SPECT disminuía del 19,8 al 9,7%, tanto para un punto de corte para criterio de viabilidad del 50% como del 60%, y la concordancia con PET-FDG aumentó del 79,8 al 90,8%. Roelats et al<sup>115</sup> también han publicado resultados satisfactorios para pacientes obesos con disfunción ventricular crónica, utilizando como comparación el NH<sub>3</sub> PET. Posteriormente, Slart et al<sup>116</sup>, publicaron resultados muy similares en los que compararon también el valor de la corrección de atenuación en estudios de viabilidad con tecnecios respecto a imágenes de FDG-SPECT. Utilizando un punto de corte de 50% como criterio de viabilidad, la corrección de atenuación mejoraba del 84 al 90% la correlación de <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina con FDG.

### Gated-SPECT de perfusión miocárdica

A finales de la década de 1980 se inició la adquisición de las imágenes tomográficas sincronizadas con el ciclo cardiaco mediante la metodología denominada gated-SPECT. El desarrollo de nuevos trazadores y la me-

oría de las imágenes hizo incorporar rápidamente esta técnica en la práctica diaria de los laboratorios de cardiología nuclear, de forma que desde 1999 la American Society of Nuclear Cardiology recomienda la utilización sistemática de la gated-SPECT<sup>117</sup>. Esta adquisición sincronizada permite la valoración de la movilidad y el engrosamiento segmentario (aumento de cuentas por unidad de área) a lo largo de cada ciclo cardiaco. Mediante el desarrollo de algoritmos automatizados se consiguió la medida cuantitativa del volumen ventricular y de la fracción de eyección, con una mínima intervención del operador. Así pues, el hecho de que la técnica permita, en una sola exploración, el estudio de los parámetros de isquemia, la contractilidad global y segmentaria, los volúmenes cardiacos y el engrosamiento de pared sitúan a la gated-SPECT como una de las técnicas más completas para la valoración de la cardiopatía isquémica (fig. 2).

En la actualidad ya hay una notable experiencia en la utilización de la gated-SPECT para predecir la recuperación funcional después de la revascularización. En la serie de Levine et al<sup>118</sup>, las imágenes de la perfusión sola mostraron una sensibilidad del 86% y una especificidad del 55%, mientras que para el estudio con gated-SPECT los mismos parámetros se situaban en el 95 y el 55%, respectivamente. El valor predictivo positivo para la perfusión sola era del 95% y el negativo del 28%, frente al 96 y el 50%, respectivamente, con una precisión diagnóstica del 85 frente al 91% (p < 0,05). Stollfuss et al, en otro estudio de comparación directa entre la valoración de la viabilidad mediante captación de tecnecios y el valor añadido del estudio con gated-SPECT, obtuvieron una sensibilidad del 82% y un aumento de la especificidad hasta del 54% (el 42% para el trazador tecnecio solo)<sup>119</sup>. Duncan et al compararon



**Fig. 2.** Estudio de gated-SPECT de un paciente con antecedentes de infarto anterior e inferior. Metodología de cuantificación mediante el programa Emory Cardiac Tool Box. Las imágenes muestran la curva de volumen ventricular con una fracción de eyección (FE) muy disminuida. Las imágenes en sístole y diástole muestran un engrosamiento conservado en los segmentos septal y basal de la cara anterior, mientras que se aprecia ausencia total de engrosamiento apical e inferior. Se presenta un mapa polar de engrosamiento sistólico en el que la escala de color representa distintos porcentajes de engrosamiento sistólico. En este caso se interpreta que coexisten territorios viables (septal y anterobasal) y no viables (apical e inferior). Vl: ventrículo izquierdo; VL: volumen latido; VTD: volumen telediastólico; VTS: volumen telesistólico.

la gated-SPECT con <sup>99m</sup>Tc con el estudio de perfusión con <sup>201</sup>Tl en protocolo reposo-redistribución, y valoraron la recuperación funcional segmentaria. Los estudios con talio ofrecieron una sensibilidad del 95% y una especificidad del 59%, frente al 96 y el 55%, respectivamente, de los estudios con gated-SPECT. El valor predictivo positivo y negativo del talio era del 88 y el 80%, respectivamente, mientras la gated-SPECT ofrecía un 87 y un 80%. La precisión diagnóstica fue del 86% en las 2 técnicas<sup>120</sup>.

En una comparación directa entre la detección de viabilidad mediante el engrosamiento sistólico determinado por gated-SPECT y la valoración con FDG-PET realizada por Maruyama et al se observó que añadir la valoración del engrosamiento de pared al análisis de los segmentos que no muestran reversibilidad en el estudio de esfuerzo/reposo con <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmina incrementa la sensibilidad (habitualmente subestimada en las comparaciones SPECT con PET) desde el 79 hasta el 85% aunque, al mismo tiempo, se observó una disminución de la especificidad del 70 al 56%<sup>121</sup>. Wu et al<sup>122</sup> analizaron el valor de la gated-SPECT para la detección de la viabilidad frente a la resonancia magnética y la FDG-PET. Los resultados mostraron una excelente concordancia (96,8%) entre la gated-SPECT y el realce tardío de gadolinio en la resonancia. La valoración mediante FDG PET supuso la detección de un 6% más de segmentos viables y la resonancia, un mayor número de segmentos con necrosis subendocárdica.

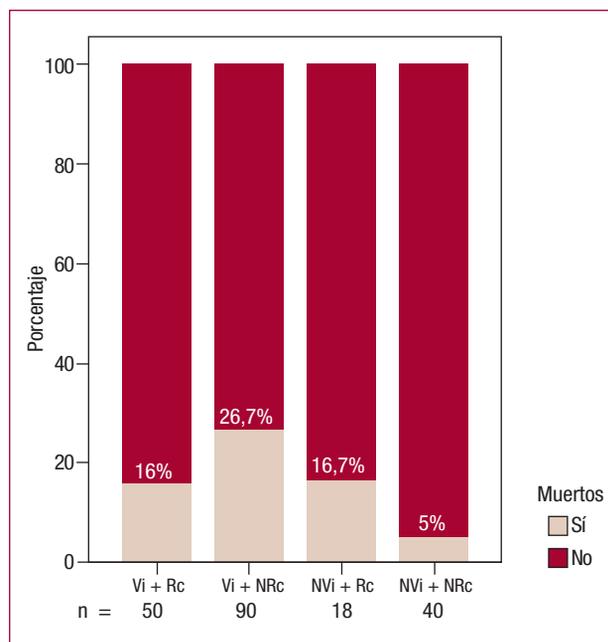
El estudio de los segmentos septales en los pacientes con revascularización quirúrgica muestra una tendencia hacia la subestimación de la movilidad segmentaria y una sobrestimación de la movilidad lateral, debido a una traslación exagerada de los segmentos anteromediales. Para un correcto análisis funcional de estos segmentos se ha demostrado una mayor fiabilidad del estudio del engrosamiento sistólico sobre el desplazamiento de pared<sup>123</sup>.

En la utilización de la gated-SPECT para la predicción del remodelado ventricular, Lepiecki et al<sup>124</sup> estudiaron a pacientes postinfarto de miocardio que fueron sometidos a revascularización percutánea, y compararon las imágenes de perfusión con las adquiridas mediante gated-SPECT. La sensibilidad del estudio de perfusión para la predicción de la aparición de remodelado fue del 100%, con una especificidad del 62%. La incorporación de los parámetros funcionales obtenidos con gated-SPECT aumentaron la especificidad hasta un 86%. El valor añadido de la valoración de la contractilidad y el engrosamiento de pared mediante gated-SPECT, para estudiar la mejoría de la FE posrevascularización, ha sido estudiado por distintos autores. Hida et al estudiaron el valor añadido de la contractilidad y el engrosamiento para predecir la mejoría de la FE posrevascularización y observaron una mejoría más significativa de los segmentos hipocinéticos precirugía, juntamente con un mayor aumento de la FE<sup>125</sup>. En estudios recientes se

ha incidido en la importancia de la determinación de los volúmenes ventriculares para predecir la recuperación funcional tras la revascularización. Tanto mediante PET-FDG sincronizada<sup>58</sup> como mediante gated-SPECT de perfusión<sup>126</sup> se ha observado que, en los pacientes con signos de viabilidad miocárdica, la intensidad de la remodelación ventricular y la presencia de isquemia desempeñan un importante papel pronóstico en la miocardiopatía isquémica (fig. 3).

### ESTUDIO DE RESERVA CORONARIA CON ADMINISTRACIÓN DE DOBUTAMINA EN DOSIS BAJAS

En tanto que la preservación del funcionalismo contráctil es claramente un signo de viabilidad, la falta de contractilidad no debe considerarse necesariamente un indicador de su ausencia. Esto es debido a que la isquemia miocárdica crónica en el miocardio hibernado puede llegar a producir una disminución, hasta la abolición, de la contracción sistólica, sin significar la presencia de muerte celular. Esta limitación en la valoración de la viabilidad puede solventarse mediante el estudio de la respuesta de los segmentos disfuncionantes a la administración de fármacos inotropos (dobutamina en dosis baja). Así pues, los segmentos que aumentan la contractilidad bajo infusión de dobutamina (reserva positiva) se podrían considerar viables, mientras los que no la aumen-



**Fig. 3.** Mortalidad según los criterios de viabilidad obtenidos mediante gated-SPECT y la revascularización miocárdica en pacientes con miocardiopatía isquémica estudiados en el Hospital Universitari Vall d'Hebron. La mayor mortalidad se produce en los pacientes con miocardio viable no revascularizados (Vi + NRc) y es menor en los viables revascularizados (Vi + Rc), los no viables revascularizados (Nvi + Rc) y en los no viables no revascularizados (Nvi + NRc).

tan (reserva ausente) podrían considerarse no viables o cicatrizales. Los segmentos disfuncionantes que empeoran la contractilidad con dosis bajas de dobutamina deberían considerarse isquémicos y viables (reserva negativa). La presencia de reserva contráctil en los distintos tipos de tejido disfuncionante no es homogénea. Narula et al<sup>127</sup> observaron la presencia de reserva contráctil en un 83% de los segmentos catalogados como aturdidos, en el 59% de los considerados como hibernados, en el 53% de los considerados remodelados y hasta un 13% de los considerados como cicatriz. Esta metodología ha sido incorporada por las distintas técnicas de imagen, incluida la ecocardiografía<sup>128</sup>, la ventriculografía con isótopos radiactivos<sup>129</sup>, la resonancia magnética<sup>130</sup> y también la gated-SPECT<sup>131</sup>. El estudio de la reserva contráctil aporta al estudio de la viabilidad un aumento de la especificidad, manteniendo una muy buena sensibilidad.

Mediante la utilización de la PET con FGD como patrón de referencia, Yosinaga et al valoraron la capacidad de las imágenes de gated-SPECT en la detección de viabilidad, y obtuvieron una sensibilidad del 76%, una especificidad del 100%, un valor predictivo positivo del 100% y un valor predictivo negativo del 72%.<sup>132</sup> En nuestro medio, el estudio de Ruiz-Salmerón et al<sup>133</sup> mostró que en 49 territorios vasculares, la gated-SPECT con dobutamina demostró una sensibilidad del 96% y una especificidad del 55% en su predicción de la recuperación contráctil tras la revascularización. En un estudio de Leoncini et al se observó que la valoración mediante la captación de tecnecios mostraba una sensibilidad del 85% y una especificidad del 55%, mientras que la detección de la reserva contráctil empeoraba la sensibilidad (64%) y mejoraba la especificidad (88%). El estudio de la reserva contráctil ofrecía un mejor resultado en los segmentos hipocinéticos, mientras que en los segmentos acinéticos la valoración de la perfusión seguía siendo superior<sup>134</sup>.

Los diferentes criterios descritos para el diagnóstico de la viabilidad miocárdica en los estudios de gated-SPECT se exponen en la tabla 2.

## ESTUDIOS CON TRAZADORES DE METABOLISMO E INERVACIÓN

### SPECT-FDG

Las imágenes de FDG se habían adquirido clásicamente con cámaras PET, pero el reciente desarrollo de colimadores de 511 KeV ha permitido la adquisición en cámaras SPECT. Se han realizado trabajos que han comparado la correlación entre las dos técnicas y han demostrado una excelente concordancia en la determinación del tejido viable<sup>135</sup>. Esto ha permitido la extensión de la utilización de FDG a centros sin cámaras PET<sup>136</sup>, aunque hay dificultades técnicas para la óptima utilización de los detectores convencionales en la detección de emisores de positrones. La creciente implantación de to-

**TABLA 2. Criterios de viabilidad miocárdica mediante gated-SPECT**

Elevada probabilidad de recuperación funcional
Defectos con captación > 50%
Defectos reversibles
Engrosamiento parcial o totalmente conservado
Respuesta contráctil a la dobutamina
Muy baja probabilidad de recuperación funcional
Defectos con captación < 30%
Ausencia de engrosamiento sistólico
Ausencia de respuesta a la dobutamina
Dilatación ventricular izquierda

mógrafos PET para su uso oncológico ha hecho que esta opción tenga en la actualidad una escasa utilización.

### Estudios con MIBG

La <sup>123</sup>I-metayodobenzilguanidina (MIBG) es un análogo de la adrenalina que permite la obtención de imágenes representativas de la distribución de la inervación adrenérgica en los tejidos. Los estudios con MIBG se han empleado ampliamente para la valoración de la inervación simpática en diversas enfermedades cardíacas. En los pacientes con infarto de miocardio se han demostrado áreas de denervación que sobrepasan ampliamente los límites del área de necrosis, de forma que se ha propuesto la presencia de áreas de miocardio viable pero denervado en pacientes con cardiopatía isquémica. Los pacientes con grandes áreas de denervación presentan una mayor probabilidad de arritmias ventriculares, frente a los pacientes sin esta característica<sup>137,138</sup>. Algunos estudios experimentales en modelos de hibernación crónica han demostrado la presencia de denervación miocárdica de predominio subendocárdico, en el miocardio crónicamente isquémico y viable, mediante estudios con MIBG<sup>139</sup>. En una serie de 64 pacientes con infarto reciente se observó una elevada prevalencia de patrones de discordancia perfusión/inervación. Esta población presentó una baja tasa de eventos cardíacos, por lo que su presencia no se pudo relacionar con el grado de denervación cardíaca<sup>140,141</sup>. Se ha iniciado la realización de estudios prospectivos con MIBG junto con exploraciones de perfusión para evaluar el riesgo de arritmias ventriculares malignas mediante la identificación de pacientes con zonas de miocardio viable denervado (*mismatch* perfusión/inervación) que podrían ser tratados de forma específica<sup>142</sup>.

### CONCLUSIONES

Los estudios de perfusión gated-SPECT permiten la evaluación simultánea del miocardio en riesgo, la función sistólica del ventrículo izquierdo y los volúmenes ventriculares. Todas estas variables son las más estrechamente relacionadas con la predicción de recupera-

ción funcional en pacientes con disfunción sistólica isquémica.

Los signos proporcionados por la gated-SPECT sobre la presencia de miocardio viable tienen un elevado valor predictivo negativo y un moderado valor predictivo positivo. La incorporación de avances técnicos como la corrección de atenuación, el análisis del engrosamiento sistólico y las pruebas con estrés farmacológico, como la dobutamina o la NTG, incrementan el potencial predictivo de esta técnica.

La posibilidad de utilizar otros marcadores de imagen relacionados con el metabolismo celular o la inervación adrenérgica miocárdica puede permitir identificar mejor a los pacientes con mayor riesgo y seleccionarlos mejor para establecer tratamientos específicos e individualizados.

## BIBLIOGRAFÍA

- Mosterd A, Hoes AW, Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 1999;20:447-55.
- Goldacre M, Mant D, Duncan M, Griffith M. Mortality from heart failure in an English population, 1979-2003: study of death certification. *J Epidemiol Community Health*. 2005;59:782-4.
- Mosterd A, Cost B, Hoes AW, Bruijne MC, Deckers JW, Hofman A, et al. The prognosis of heart failure in the general population. The Rotterdam Study. *Eur Heart J*. 2001;22:1318-27.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al for the Study Group on Diagnosis of the Working Group on Heart Failure of the European Society of Cardiology. The EuroHeart Failure survey programme: a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe: Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur Heart J*. 2003;24:442-63.
- The CONSENSUS Trial Study Group Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med*. 1987;316:1429-35.
- Pfeffer MA, Braunwald E, Moye LA, Basta L, Brown EJ Jr, Cuddy TE, et al. Effect of captopril on mortality and morbidity in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Results of the survival and ventricular enlargement trial. The SAVE Investigators. *N Engl J Med*. 1992;327:669-77.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, Held P, McMurray JJ, Michelson EL, and CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet*. 2003;362:759-66.
- Packer M, Coats AJ, Fowler MB, Katus HA, Krum H, Mohacsi P, et al. Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2001;344:1651-8.
- CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet*. 1999;353:9-13.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2003;348:1309-21.
- Abraham WT, Fisher WG, Smith AL, Delurgio DB, Leon AR, Loh E, et al; MIRACLE Study Group. Multicenter InSync Randomized Clinical Evaluation. Cardiac resynchronization in chronic heart failure. *N Engl J Med*. 2002;346:1845-53.
- Almenar B, en representación de los Grupos Españoles de Trasplante Cardíaco. Registro Español de Trasplante Cardíaco. XVII Informe Oficial de la Sección de Insuficiencia Cardíaca, Trasplante Cardíaco y Otras Alternativas Terapéuticas de la Sociedad Española de Cardiología (1984-2005). *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1283-91.
- Eagle KA, Guyton RA, Davidoff R, Edwards FH, Ewy GA, Gardner TJ, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. ACC/AHA 2004 guideline update for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1999 Guidelines for Coronary Artery Bypass Graft Surgery). *Circulation*. 2004;110:e340-437.
- Buszman P, Szkróbka I, Gruszka A, Parma R, Tendera Z, Lesko B, et al. Comparison of effectiveness of coronary artery bypass grafting versus percutaneous coronary intervention in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2007;99:36-41.
- Dilsizian V, Narula J, Braunwald E, editors. Myocardial viability: reversible left ventricular dysfunction: atlas of nuclear cardiology. Philadelphia: Current Medicine; 2003. p. 19-46.
- Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction. *Circulation*. 1982;66:1146-9.
- Topol EJ, Weiss JL, Brinker JA, Brin KP, Gottlieb SO, Becker LC, et al. Regional wall motion improvement after coronary thrombolysis with recombinant tissue plasminogen activator: Importance of coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1985;6:426-33.
- Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: an NHLBI workshop. *Circulation*. 1998;97:1848-67.
- Schwaiger M, Schricke U. Hibernating and stunned myocardium. Pathophysiological considerations. En: Iskandrian AE, Van Der Wall EE, editors. Myocardial viability. 2<sup>nd</sup> ed. Dordrecht, Boston, London: Kluwer Academic Publishers; 2000. p. 1-20.
- Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J*. 1989;117:211-21.
- Braunwald E, Rutherford JD. Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the «hibernating myocardium». *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:1467-70.
- Firoozan S, Wei K, Linka A, Skyba A, Goodman NC, Kaul S. A canine model of chronic ischemic cardiomyopathy: characterization of regional flow-function relations. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 1999;276:H446-55.
- Fallavolita JA, Perry BJ, Cauty Jr JM. 18F-2-deoxyglucose deposition and regional flow in pigs with chronically dysfunctional myocardium. Evidence for transmural variations in chronic hibernating myocardium. *Circulation*. 1997;95:1900-9.
- Bax JJ, Wahba FF, Van Der Waal EE. Myocardial viability/hibernation. En: Iskandrian AE, Verani MS, editors. Nuclear cardiac imaging. New York: Oxford University Press; 2003. p. 386-98.
- Hernandez-Pamploni M, Bax JJ, Morita K, Camici PG. Incidence of stunned, hibernating and scarred myocardium in ischaemic cardiomyopathy. *Eur J Nuc Med Mol Imagin*. 2005;32:314-21.
- Dispersyn GD, Ausma J, Thoné F, Flameng W, Vanoverschelde JL, Allessie MA, et al. Cardiomyocyte remodelling during myocardial hibernation and atrial fibrillation: prelude to apoptosis. *Cardiovasc Res*. 1999;43:947-57.
- Wilson JM. Reversible congestive heart failure caused by myocardial hibernation. *Tex Heart Inst J*. 1999;26:19-27.
- Elsasser A, Schlepper M, Zimmermann R, Muller KD, Strasser R, Klovekorn, et al. The extracellular matrix in hibernating myocardium: a significant factor causing structural defects and cardiac dysfunction. *Mol Cell Biochem*. 1998;186:147-58.
- Frangogiannis NG. The pathological basis of myocardial hibernation. *Histol Histopathol*. 2003;18:647-55.
- Gottlieb RA, Bursleson KO, Kloner RA, Babior BM, Engler RL. Reperfusion injury induces apoptosis in rabbit cardiomyocytes. *J Clin Invest*. 1994;94:1621-8.

31. Kerr JF, Wyllie AH, Currie AR. Apoptosis: a basic biological phenomenon with wide-ranging implications in tissue kinetics. *Br J Cancer*. 1972;26:239-57.
32. Haunstetter A, Izumo S. Apoptosis: basic mechanisms and implications for cardiovascular disease. *Circ Res*. 1998;82:1111-29.
33. Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, De Kemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation*. 1998;98:1151-6.
34. DiCarli M. Assessment of myocardial viability after myocardial infarction. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:229-35.
35. Emond M, Mock MB, Davis KB, Fisher LD, Holmes DR, Chaitman BR, et al. Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry. *Circulation*. 1994;90:2645-57.
36. Schinkel AF, Bax JJ, Sozzi FB, Boersma E, Valkema R, Elhendy A, et al. Prevalence of myocardial viability assessed by single photon emission computed tomography in patients with chronic ischaemic left ventricular dysfunction. *Heart*. 2002;88:125-30.
37. Bax JJ, Wall EE, Harbinson M. Radionuclide techniques for the assessment of myocardial viability and hibernation. *Heart*. 2004;90:v26-33.
38. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various non-invasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol*. 2001;26:141-86.
39. Cleland J, Pennel D, Ray S, Coast A, Macfarlane P, Murray G, et al. Myocardial viability as a determinant of ejection fraction response to Carvedilol in patients with heart failure (CHRISTMAS trial). *Lancet*. 2003;262:14-21.
40. Senior R, Kaul S, Raval U, Lahiri A. Impact of revascularization and myocardial viability determined by nitrate-enhanced Tc-99m sestamibi and TI-201 imaging on mortality and functional outcome in ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2002;9:454-62.
41. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, et al. A Relationship Between Preoperative Viability and Postoperative Improvement in LVEF and Heart Failure Symptoms. *J Nucl Med*. 2001;42:79-86.
42. Rizzello V, Poldermans D, Boersma E, Biagini E, Schinkel AF, Krenning B, et al. Opposite patterns of left ventricular remodeling after coronary revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. Role of myocardial viability. *Circulation*. 2004;110:2383-8.
43. Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:163-9.
44. Marwick TH, Zuchowski C, Lauer MS, Secknus MA, Williams J, Lytle BW. Functional status and quality of life in patients with heart failure undergoing coronary bypass surgery after assessment of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol*. 1999;33:750-8.
45. Allman KC, Shaw LJ, Rory Hachamovitch R, James E. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39:1151-8.
46. Kandorp TAM, Lamb HJ, Bax JJ, Boersma E, Viergever EP, Van der Wall EE, et al. Prediction of beneficial effect of beta blocker treatment in severe ischaemic cardiomyopathy: assessment of global left ventricular ejection fraction using dobutamine stress cardiovascular magnetic resonance. *Heart*. 2005;91:1471-2.
47. Knuuti MJ, Nuutila P, Ruotsalainen U, Teras M, Saraste M, Harkonen R, et al. The value of quantitative analysis of glucose utilization in detection of myocardial viability by PET. *J Nucl Med*. 1993;34:2068-75.
48. Hutchins GD, Schwaiger M, Rosenspire KC, Krivokapich J, Schelbert H, Kuhl DE. Noninvasive quantification of regional blood flow in the human heart using N-13 ammonia and dynamic positron emission tomographic imaging. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:1032-42.
49. Krivokapich J, Smith GT, Huang SC, Hoffman EJ, Ratib O, Phelps ME, et al. 13N ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers. Quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography. *Circulation*. 1989;80:1328-37.
50. Muzik O, Beanlands RS, Hutchins GD, Mangner TJ, Nguyen N, Schwaiger M. Validation of nitrogen-13-ammonia tracer kinetic model for quantification of myocardial blood flow using PET. *J Nucl Med*. 1993;34:83-91.
51. Nagamachi S, Czernin J, Kim AS, Sun KT, Böttcher M, Phelps ME, et al. Reproducibility of measurements of regional resting and hyperemic myocardial blood flow assessed with PET. *J Nucl Med*. 1996;37:1626-31.
52. Vom Dahl J, Muzik O, Wolfe ER Jr, Allman C, Hutchins G, Schwaiger M, et al. Myocardial rubidium-82 tissue kinetics assessed by dynamic positron emission tomography as a marker of myocardial cell membrane integrity and viability. *Circulation*. 1996;93:238-45.
53. Stankewicz MA, Mansour CS, Eisner RL, Churchwell KB, Williams BR, Sigman SR, et al. Myocardial viability assessment by PET: <sup>82</sup>Rb defect washout does not predict the results of metabolic-perfusion mismatch. *J Nucl Med*. 2005;46:1602-9.
54. Porenta G, Kuhle W, Sinha S, Krivokapich J, Czernin J, Gambhir SS, et al. Parameter estimation of cardiac geometry by ECG-gated PET imaging: validation using magnetic resonance imaging and echocardiography. *J Nucl Med*. 1995;36:1123-9.
55. Freiberg J, Hove JD, Kofoed KF, Fritz-Hansen T, Holm S, Larsson HB, et al. Absolute quantitation of left ventricular wall and cavity parameters using ECG-gated PET. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:38-46.
56. Saab G, Dekemp RA, Ukkonen H, Ruddy TD, Germano G, Beanlands RS. Gated fluorine 18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography: determination of global and regional left ventricular function and myocardial tissue characterization. *J Nucl Cardiol*. 2003;10:297-303.
57. Slart RH, Bax JJ, Van Veldhuisen DJ, Van der Wall EE, Dierckx RA, De Boer J, et al. Prediction of functional recovery after revascularization in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction by gated FDG-PET. *J Nucl Cardiol*. 2006;13:210-9.
58. Santana CA, Shaw LJ, Garcia EV, Soler-Peter M, Candell-Riera J, Grossman GB, et al. Incremental prognostic value of left ventricular function by myocardial ECG-gated FDG PET imaging in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:542-50.
59. Weich HF, Strauss HW, Pitt B. The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation*. 1977;56:188-91.
60. Lebowitz E, Greene MW, Fairchild R, Bradley-Moore PR, Atkins HL, Ansari AN, et al. Thallium-201 for medical use. I. *J Nucl Med*. 1975;16:151-5.
61. Pohost GM, Zir LM, Moore RH, McKusick KA, Guiney TE, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation*. 1977;55:294-302.
62. Gutman J, Berman DS, Freeman M, Rozanski A, Maddahi J, Waxman A, et al. Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy (Relationship to the degree of coronary artery stenosis). *Am Heart J*. 1983;106:989-95.
63. Kiat H, Berman DS, Maddahi J, De Yang L, Van Train K, Rozanski A, et al. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects (an accurate marker of myocardial viability). *J Am Coll Cardiol*. 1988;12:1456-63.
64. Liu P, Kiess MC, Okada RD, Block PC, Strauss HW, Pohost GM, et al. The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization (does it represent scar or ischemia?). *Am Heart J*. 1985;110:996-1001.

65. 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.
66. Brunken R, Schwaiger M, Grover-McKay M, Phelps ME, Tillisch J, Schelbert S. Positron emission tomography detects tissue metabolic activity in myocardial segments with persistent thallium perfusion defects. *J Am Coll Cardiol.* 1987;10:557-67.
67. Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM, Leon MB, Bonow RO. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med.* 1990;323:141-6.
68. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. Comparison of thallium scintigraphy with reinjection and PET imaging with 18F-fluorodeoxyglucose. *Circulation.* 1991;83:26-37.
69. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC, Fioretti PM, Van Lingen A, Reijs AE, et al. Prediction of recovery of myocardial dysfunction after revascularization. Comparison of fluorine-18 fluorodeoxyglucose/thallium-201 SPECT, thallium-201 stress-reinjection SPECT and dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:558-64.
70. Petretta M, Cuocolo A, Nicolai E, Acampa W, Salvatore M, Bonaduce D. Combined assessment of left ventricular function and redistribution regional myocardial thallium-201 activity for prognostic evaluation of patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Cardiol.* 1998;5:378-86.
71. Chan RK, Raman J, Lee KJ, Rosalion A, Hicks RJ, Pornvilawan S, et al. Prediction of outcome after revascularization in patients with poor left ventricular function. *Ann Thorac Surg.* 1996;6:1428-34.
72. Gursurer M, Emre A, Gercekoglu H, Uslubas S, Aksoy M, Ersek B. Long-term prognostic value of stress-redistribution-reinjection TI-201 imaging in patients with severe left ventricular dysfunction and coronary artery bypass surgery. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2002;18:125-33.
73. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane SA, Goel IP, Mundth ED, Hakki AH, et al. Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary arterial bypass grafting. *Am J Cardiol.* 1983;51:1312-6.
74. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution 201TI imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation.* 1993;87:1630-41.
75. Bax JJ, Maddahi J, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, et al. Sequential (201)TI imaging and dobutamine echocardiography to enhance accuracy of predicting improved left ventricular ejection fraction after revascularization. *J Nucl Med.* 2002;43:795-802.
76. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimple LW, Ragosta M. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation.* 1997;96:793-800.
77. Kitsiou AN, Srinivasan G, Quyyumi AA, Summers RM, Bacharach SL, Dilsizian V. Stress-induced reversible and mild-to-moderate irreversible thallium defects: are they equally accurate for predicting recovery of regional left ventricular function after revascularization? *Circulation.* 1998;98:501-8.
78. Beller GA, Watson DD. Physiological basis of myocardial perfusion imaging with the technetium 99m agents. *Semin Nucl Med.* 1991;21:173-81.
79. Wackers FJ, Berman DS, Maddahi J, Watson DD, Beller GA, Strauss HW, et al. Technetium-99m hexakis 2 methoxy-isobutyl isonitrile, a new radiopharmaceutical for myocardial perfusion imaging: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium-201 for myocardial perfusion imaging (phase I and II studies). *J Nucl Med.* 1989;30:301-11.
80. Tamaki N, Takahashi N, Kawamoto M, Torizuka T, Tadamura E, Yonekura Y, et al. Myocardial tomography using technetium-99m-tetrofosmin to evaluate coronary artery disease. *J Nucl Med.* 1994;35:594-600.
81. Rigo P, Leclercq B, Itti R, Lahiri A, Braat S. Technetium-99m-tetrofosmin myocardial imaging: a comparison with Thallium-201 and angiography. *J Nucl Med.* 1994;35:587-93.
82. Kahn JK, McGhie I, Akers MS, Sills MN, Faber TL, Kulkarni PV, et al. Quantitative rotational tomography with <sup>201</sup>Tl and <sup>99m</sup>Tc 2-methoxy-isobutyl-isonitrile. A direct comparison in normals individuals and patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1989;79:1282-93.
83. Castell J, Santana C, Candell J, Aguadé S, Olona M, Canela T, et al. La tomografía miocárdica de esfuerzo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria multivazo. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:635-42.
84. Crane P, Laliberte R, Heminway S, Thoolen M, Orlandi C. Effect of mitochondrial viability and metabolism on technetium-99m-sestamibi myocardial retention. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:20-5.
85. Travin MI, Bergmann SR. Assessment of myocardial viability. *Semin Nucl Med.* 2005;35:2-16.
86. Cohen MV, Baines CP, Downey JM. Ischemic preconditioning: from adenosine receptor of KATP channel. *Annu Rev Physiol.* 2000;62:79-109.
87. Holmuhamedov EL, Jovanovic S, Dzeja PP, Jovanovic A, Terzic A. Mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channels modulate cardiac mitochondrial function. *Am J Physiol.* 1998;275: H1567-76.
88. Cuocolo A, Pace L, Ricciardelli B, Chiariello M, Trimarco B, Salvatore M. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease (comparison of thallium-201 scintigraphy with reinjection and technetium-99m methoxyisobutyl isonitrile). *J Nucl Med.* 1992;33:505-11.
89. Marzullo P, Sambucetti G, Parodi O. The role of sestamibi scintigraphy in the radioisotopic assessment of myocardial viability. *J Nucl Med.* 1992;33:1925-30.
90. Marcassa C, Galli M, Cuocolo A, Scappellato F, Maurea S, Salvatore M. Rest-redistribution thallium-201 and rest technetium-99m-sestamibi SPECT in patients with stable coronary artery disease and ventricular dysfunction. *J Nucl Med.* 1997;38:419-24.
91. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL, et al. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease: comparison of 99mTc-sestamibi with thallium-201 reinjection and (18F)fluorodeoxyglucose. *Circulation.* 1994;89:578-87.
92. Althoefer C, Kaiser HJ, Dorr R, Feinendegen C, Beilin I, Uebis R, et al. Fluorine-18 deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in 99mTc-MIBI SPET: a comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med.* 1992;19:334-42.
93. Althoefer C, Vom Dahl J, Biedermann M, Uebis R, Beilin I, Sheehan F, et al. Significance of defect severity in technetium-99m-MIBI SPECT at rest to assess myocardial viability: comparison with fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med.* 1994;35:569-74.
94. Udelson JE, Coleman PS, Metherall J, Pandian NG, Gómez AR, Griffith JL, et al. Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction. Comparison of resting scintigraphy with 201TI and 99mTc-sestamibi. *Circulation.* 1994;89:2552-61.
95. Castell J, Candell J, Roselló J, Fraile M, Hornero F, Aguadé S, et al. Valoración de la viabilidad miocárdica mediante tecnecio-99m isonitrilo y talio-201. Resultados del protocolo multicéntrico español. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:320-30.
96. Rizzello V, Poldermans D, Bax JJ. Assessment of myocardial viability in chronic ischemic heart disease: current status. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49:81-96.
97. Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, Van de Werf F, Ausma JJ, et al. Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. Correlation with histologic and positron emission tomographic studies and functional follow-up. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:62-8.

98. Siebelink HM, Blanksma PK, Crijs HJ, Bax JJ, Van Boven AJ, Kingma T, et al. No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided single-photon emission computed tomography-guided patient management. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:81-8.
99. Matsunari I, Fujino S, Taki J, Senma J, Aoyama T, Wakasugi T, et al. Quantitative rest technetium-99m tetrofosmin imaging in predicting functional recovery after revascularization: comparison with rest-redistribution thallium-201. *J Am Coll Cardiol.* 1997;29:1226-33.
100. Helfant RH, Pine R, Meister SG, Feldman MS, Trout RG, Banka VS. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: correlation with postcoronary bypass ventriculography. *Circulation.* 1974;50:108-13.
101. Parker JD, West RO, Digiogi S. The effect of nitroglycerin on coronary blood flow and the hemodynamic response to exercise in coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1971;27:59-65.
102. Fujita M, Yamanishi K, Hirai T, Miwa K, Ejiri M, Asano H, et al. Significance of collateral circulation in reversible left ventricular asynergy by nitroglycerin in patients with relatively recent myocardial infarction. *Am Heart J.* 1990;120:521-8.
103. He ZX, Darcourt J, Guignier A, Ferrari E, Bussi re F, Baudouy M, et al. Nitrates improve detection of ischemic but viable myocardium by thallium-201 reinjection SPECT. *J Nucl Med.* 1993;34:1472-7.
104. He ZX, Medrano R, Hays JT, Mahmarian JJ, Verani MS. Nitroglycerin-augmented 201Tl reinjection enhances detection of reversible myocardial hypoperfusion. A randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial. *Circulation.* 1997;95:1799-805.
105. Bisi G, Scigr  R, Santoro GM, Zerausck F, Fazzini PF. Sublingual isosorbide dinitrate to improve Tc-99m-teboroxime perfusion defect reversibility. *J Nucl Med.* 1994;35:1274-8.
106. Bisi G, Scigr  R, Santoro GM, Fazzini PF. Rest technetium-99m sestamibi tomography in combination with short-term administration of nitrates: feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:1282-9.
107. Scigr  R, Leoncini M, Cannizzaro G, Marcucci G, Pupi A, Bisi G. Predicting revascularization outcome in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (data from the SEMINATOR study). *Am J Cardiol.* 2002;89:1369-73.
108. Giorgetti A, Pingitore A, Favilli B, Kusch A, Lombardi M, Marzullo P. Baseline/postnitrate tetrofosmin SPECT for myocardial viability assessment in patients with postischemic severe left ventricular dysfunction: new evidence from MRI. *J Nucl Med.* 2005;46:1285-93.
109. Tadamura E, Mamede M, Kubo S, Toyoda H, Yamamuro M, Iida H, et al. The effect of nitroglycerin on myocardial blood flow in various segments characterized by rest-redistribution thallium SPECT. *J Nucl Med.* 2003;44:745-51.
110. Scigr  R. Nitrates and viability: a durable Affair. *J Nucl Med.* 2003;44:752-5.
111. Bailey DL. Transmission scanning in emission tomography. *Eur J Nucl Med.* 1998;25:774-87.
112. Bocher M, Balan A, Krausz Y, Shrem Y, Lonn A, Wilk M, et al. Gamma camera mounted anatomical X-ray tomography: technology, system characteristics and first images. *Eur J Nucl Med.* 2000;27:619-27.
113. Fricke E, Fricke H, Weise R, Kammeier A, Hagedorn R, Lotz N, et al. Attenuation correction of myocardial SPECT perfusion images with low-dose CT: evaluation of the method by comparison with perfusion PET. *J Nucl Med.* 1998;46:736-44.
114. Matsunari I, Boning G, Ziegler SI, Nekolla SG, Stollfuss JC, Kosa I, et al. Attenuation-corrected <sup>99m</sup>Tc-tetrofosmin single-photon emission computed tomography in the detection of viable myocardium: comparison with positron emission tomography using 18F-fluorodeoxyglucose. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:927-35.
115. Roelants V, Bernard X, Walrand S, Bol A, Coppens A, Jamart J, et al. Attenuation-corrected 99mTc-MIBI SPECT in overweight patients with chronic ischaemic dysfunction: a comparison to NH3 PET and implications for the diagnosis of myocardial viability. *Nucl Med Commun.* 2006;27:815-21.
116. Slart RH, Bax JJ, Sluiter WJ, Van Veldhuisen DJ, Jager PL. Added value of attenuation-corrected Tc-99m tetrofosmin SPECT for the detection of myocardial viability: comparison with FDG SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:689-96.
117. Bateman TM, Berman DS, Heller GV, Brown KA, Cerqueira MD, Verani MS, et al. American Society of Nuclear Cardiology position statement on electrocardiographic gating of myocardial perfusion SPECT scintigrams. *J Nucl Cardiol.* 1999;6:470-1.
118. Levine MG, McGill CC, Ahlberg AW, White MP, Giri S, Shareef B, et al. Functional assessment with electrocardiographic gated single-photon emission computed tomography improves the ability of technetium-99m sestamibi myocardial perfusion imaging to predict myocardial viability in patients undergoing revascularization. *Am J Cardiol.* 1999;83:1-5.
119. Stollfuss JC, Haas F, Matsunari I, Neverve J, Nekolla S, Ziegler S, et al. 99mTc-tetrofosmin SPECT for prediction of functional recovery defined by MRI in patients with severe left ventricular dysfunction: additional value of gated SPECT. *J Nucl Med.* 1999;40:1824-31.
120. Duncan BH, Ahlberg AW, Levine MG, McGill CC, Mann A, White MP, et al. Comparison of electrocardiographic-gated technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomographic imaging and rest-redistribution thallium-201 in the prediction of myocardial viability. *Am J Cardiol.* 2000;85:680-4.
121. Maruyama A, Hasegawa S, Paul AK, Xiuli M, Yoshioka J, Maruyama K, et al. Myocardial viability assessment with gated SPECT Tc-99m tetrofosmin % wall thickening: Comparison with F-18 FDG-PET. *Ann Nucl Med.* 2002;16:25-32.
122. Wu YW, Tadamura E, Kanao S, Yamamuro M, Marui A, Komeda M, et al. Myocardial viability by contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance in patients with coronary artery disease: comparison with gated single-photon emission tomography and FDG position emission tomography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2007. Mar 16, on line
123. Taki J, Higuchi T, Nakajima K, Matsunari I, Hwang EH, Bunko H, et al. Electrocardiographic gated (99m)Tc-MIBI SPECT for functional assessment of patients after coronary artery bypass surgery: comparison of wall thickening and wall motion analysis. *J Nucl Med.* 2002;43:589-95.
124. Lipiecki J, Cachin F, Durel N, De Tauriac O, Ponnouaille J, Maublant J. Influence of infarct-zone viability detected by rest Tc-99m sestamibi gated SPECT on left ventricular remodeling after acute myocardial infarction treated by percutaneous transluminal coronary angioplasty in the acute phase. *J Nucl Cardiol.* 2004;11:673-81.
125. Hida S, Chikamori T, Hirayama T, Usui Y, Yanagisawa H, Morishima T, et al. Beneficial effect of coronary artery bypass grafting as assessed by quantitative gated single-photon emission computed tomography. *Circ J.* 2003;67:499-504.
126. Romero-Farina G, Candell-Riera C, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J, De León G, Igual A. Variables predictoras de mejoría de la función sistólica ventricular izquierda después de la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con miocardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* En prensa.
127. Narula J, Dawson MS, Singh BK, Amanullah A, Acio ER, Chaudhry FA, et al. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:1913-9.
128. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation.* 1995;91:663-70.
129. Zafrir N, Vidne B, Sulkes J, Sclarovsky S. Usefulness of dobutamine radionuclide ventriculography for prediction of left ventricular function improvement after coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1999;83:691-5.
130. Baer FM, Voth E, Schneider CA, Theissen P, Schicha H, Sechtem U. Comparison of low-dose dobutamine-gradient-echo mag-

- netic resonance imaging and positron emission tomography with [<sup>18</sup>F]fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease: a functional and morphological approach to the detection of residual myocardial viability. *Circulation*. 1995;91:1006-15.
131. Leoncini M, Sciagra R, Maioli M, Bellandi F, Marcucci G, Sestini S, et al. Usefulness of dobutamine Tc-99m sestamibi-gated single-photon emission computed tomography for prediction of left ventricular ejection fraction outcome after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2002;89:817-21.
  132. Yoshinaga K, Morita K, Yamada S, Komuro K, Katoh C, Ito Y, et al. Low-dose dobutamine electrocardiograph-gated myocardial SPECT for identifying viable myocardium: comparison with dobutamine stress echocardiography and PET. *J Nucl Med*. 2001;42:838-44.
  133. Ruiz-Salmerón R, Ponce de león E, López A, Romeo D, Del Campo V, Nandayapa R, et al. Capacidad del protocolo de gated-SPECT reposo/dobutamina para predecir la recuperación contráctil posrevascularización de áreas miocárdicas disínérgicas. *Rev Esp Cardiol*. 2000;53:1052-62.
  134. Leoncini M, Marcucci G, Sciagra R, Frascarelli F, Simonetti I, Bini L, et al. Prediction of functional recovery in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction combining the evaluation of myocardial perfusion and of contractile reserve using nitrate-enhanced technetium-99m sestamibi gated single-photon emission computed tomography and dobutamine stress. *Am J Cardiol*. 2001;87:1346-50.
  135. Bax JJ, Patton JA, Poldermans D, Elhendy A, Sandler MP. 18-Fluorodeoxyglucose imaging with positron emission tomography and single photon emission computed tomography (cardiac applications). *Semin Nucl Med*. 2000;30:281-98.
  136. Knesaurek K, Machac J. Comparison of 18F SPECT with PET in myocardial imaging: A realistic thorax-cardiac phantom study. *BMC Nucl Med*. 2006;6:5.
  137. Bengel FM, Barthel P, Matsunari I, Schmidt G, Schwaiger M. Kinetics of 123I-MIBG after acute myocardial infarction and reperfusion therapy. *J Nucl Med*. 1999;40:904-10.
  138. Matsunari I, Schricke U, Bengel FM, Haase HU, Barthel P, Schmidt G, et al. Extent of cardiac sympathetic neuronal damage is determined by the area of ischemia in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2000;101:2579-85.
  139. Luisi AJ Jr, Fallavollita JA, Suzuki G, Canty JM Jr. Spatial inhomogeneity of sympathetic nerve function in hibernating myocardium. *Circulation*. 2002;106:779-81.
  140. Simoes MV, Barthel P, Matsunari I, Nekolla SG, Schomig A, Schwaiger M, et al. Presence of sympathetically denervated but viable myocardium and its electrophysiologic correlates after early revascularised, acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004;25:551-7.
  141. Sakata K, Mochizuki M, Yoshida H, Nawada R, Ohbayashi K, Ishikawa J, et al. Cardiac sympathetic dysfunction contributes to left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *Eur J Nucl Med*. 2000;27:1641-9.
  142. Wakabayashi T, Nakata T, Hashimoto A, Yuda S, Tsuchihashi K, Travin MI, et al. Assessment of underlying etiology and cardiac sympathetic innervation to identify patients at high risk of cardiac death. *J Nucl Med*. 2001;42:1757-67.