

Viabilidad miocárdica. Miocardio aturdido e hibernante. Utilidad de la centellografía miocárdica

David Bialostozky*



Resumen

Gran importancia ha adquirido el diagnóstico de viabilidad en la miocardiopatía coronaria con insuficiencia cardíaca debido a los excelentes resultados terapéuticos obtenidos. Por su frecuencia, la identificación de viabilidad, ha adquirido proporciones de problema de salud pública. Se describen las características del miocardio aturdido e hibernante así como los protocolos que se utilizan para demostrar tanto la perfusión, reserva miocárdica y su actividad metabólica, con énfasis en los estudios que utilizan los radiotrazadores Talio-201 y Tc99m-sestamibi.

Summary

MYOCARDIAL VIABILITY.
STUNNED AND HIBERNATING MYOCARDIUM.
USEFULNESS OF THE MYOCARDIUM SCINTIGRAPHY

The diagnosis of viability in the presence of heart failure in coronary artery disease has acquired great importance due to its excellent therapeutic results. Due to its frequency it has become a public health problem. The characteristics of stunned and hibernating myocardium and the protocols to study perfusion, contractile reserve and metabolic activity are described, with emphasis in the Thallium and Tc99m-sestamibi studies.

Palabras clave: Viabilidad miocárdica. Miocardio aturdido. Miocardio hibernante. Cardiopatía isquémica. Talio-201. Tc99m-sestamibi. SPECT y Gated-SPECT.

Key words: Myocardial viability. Stunned and hibernating myocardium. Coronary artery disease. Thallium-201. Tc99m-sestamibi. SPECT and Gated-SPECT.

La mortalidad del infarto del miocardio ha disminuido dado el éxito obtenido con la fibrinólisis, angioplastia y cirugía; sin embargo, muchos sobrevivientes desarrollan insuficiencia cardíaca. La sobrevida a los 3 años en pacientes con severa insuficiencia cardíaca es menor del 20%.¹ En los 700,000 pacientes anuales con diagnóstico de insuficiencia cardíaca dados de alta de los hospitales de EUA, el factor etiológico predominante es el de la cardiopatía obstructiva coronaria. Se realizan al año 500,000 procedimientos de revascularización como tratamiento de la insuficiencia cardíaca. La identificación de la viabilidad del miocardio es un reto de gran importancia dada su frecuencia e importancia clínica y adquiere proporciones de problema de salud pública.²

El enfoque de la disfunción ventricular se ha modificado. En un pasado reciente se consideraba que el daño miocárdico así como la disfunción miocárdica posterior al infarto del miocardio eran irreversibles. Contrariamente a previas enseñan-

zas, en presencia de onda Q o disfunción del VI postinfarto, alrededor del 40% de los segmentos afectados en el infarto no presentan daño irreversible (por PET) y pueden recuperarse, espontáneamente o postrevascularización.^{3,4}

En presencia de oclusión coronaria se observan áreas con miocardio: a) normal (tanto en su estructura como función), b) isquémico, c) aturdido, d) hibernante y e) con necrosis/fibrosis. La extensión del infarto está determinado por: 1. el tamaño del vaso ocluido, 2. el grado de circulación colateral y 3. de la isquemia precondicionante (exposición del tejido miocárdico a episodios de isquemia repetitiva previos a la isquemia de larga duración).

El **Miocardio aturdido** (stunned) se presenta como consecuencia de la interrupción del flujo coronario, con carácter transitorio, agudo, severo y de corta duración. El flujo al restaurarse, total o casi totalmente, forja una discrepancia: la inmediata restauración del flujo y la tardía recupe-

Conferencia sustentada en el Curso Cardiología 2000 efectuado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez del 5 al 7 de Octubre del 2000

* Jefe de Cardiología Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, 14080 México, D.F.)

ración de la función ventricular. La disfunción ventricular (mecánica) en el miocardio aturrido se presenta a pesar de la ausencia de tejido con daño irreversible y de la restauración normal o casi normal del flujo coronario. Puede persistir por horas, días, semanas (4-6 ó +).⁵ El miocardio aturrido con importancia clínica se presenta en las siguientes circunstancias: 1. postinfarto del miocardio con reperfusión temprana (trombólisis y/o angioplastia). 2. después de complicada y prolongada sesión de intervencionismo con isquemias prolongadas (principalmente si existe previo daño miocárdico). 3. postcirugía. 4. angina inestable. Otras causas: 5. isquemia inducida por el ejercicio. 6. trasplante cardíaco.

Miocardio hibernante. Se trata de miocardio viable postisquémico, con disminución crónica del flujo coronario y disfunción ventricular crónica. La reducción de la función es la respuesta a la disminución del flujo. Puede corresponder a una respuesta fisiológica “protectora” contra el daño irreversible de los miocitos, es decir, el flujo coronario es insuficiente para apoyar la función contráctil, pero es adecuado para mantener la estructura e integridad celular. Se establece un equilibrio vital y se compensa la reducción de la perfusión en razón de la disminución de la función. Este relativo equilibrio puede mantenerse por períodos prolongados (semanas/meses/años) en ausencia de isquemia.^{6,7} La hipoperfusión crónica se debe principalmente al gasto bajo. Recientes investigaciones consideran el miocardio hibernante consecuencia de episodios recurrentes de isquemia y por lo tanto, de repetitivos períodos de aturdimiento.⁸ Previamente se consideraba que el miocardio hibernante, producto de la isquemia repetitiva y/o del bajo flujo coronario, podría permanecer estable hasta incrementar el flujo coronario, por revascularización. Sin embargo, se ha demostrado que el miocardio hibernante se tiende a deteriorar con el transcurso del tiempo por lo que es necesario, su “temprano” diagnóstico y tratamiento. Los cambios ultraestructurales producto de la hipoperfusión crónica sugieren pérdida de los elementos contráctiles y destrucción de algunos organelos dentro de la célula. Otros factores coexisten e intervienen tales como, la hipertrofia ventricular, enfermedad del miocardio y uso de agentes antianginosos tales como los β -bloqueadores y calcio-antagonistas.⁹

La característica fundamental del miocardio viable y de sus dos manifestaciones fisiopatológicas,

el miocardio aturrido y el miocardio hibernante es su potencial reversibilidad a la normalidad.^{6,10,11}

En el pasado reciente, determinar la reversibilidad de la disfunción del miocardio contráctil (en reposo) sólo podía realizarse a posteriori, en forma retrospectiva, después de la revascularización del paciente. La identificación prospectiva del miocardio viable en los pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda adquiere implicaciones clínicas y de pronóstico importantes.

Técnicas para identificar la viabilidad miocárdica:

1. Clínicos. a) la presencia de angina. El angor en pacientes con severa disfunción ventricular e importante enfermedad coronaria evidencia la existencia de miocardio viable. b) la ausencia de angor, en igualdad de circunstancias, no excluye la presencia de miocardiocviable. **2. ECG con onda Q.** La necrosis, desde el punto de vista electrofisiopatológico consiste en despolarización diastólica acentuada, que puede ser transitoria o definitiva y ser una medida objetiva de su recuperación (restablecimiento de valores normales del potencial de reposo transmembrana). Ésta puede considerarse como índice de viabilidad. La modificación del segmento ST (despolarización diastólica parcial) apoya la presencia de viabilidad del tejido miocárdico. La elevación del segmento ST posee elevada especificidad (100%), sensibilidad (82%) y un valor predictivo positivo del 86%.¹² La desaparición de la onda Q puede corresponder a la recuperación histológica y funcional de fibras miocárdicas en el área de infarto.¹³ Sin embargo, es imprecisa la identificación del tejido cicatrizal así como de su extensión y viabilidad. Es limitado el valor predictivo de recuperación de la función contractil posrevascularización.^{13,14} En general, es más factible que mejore la disfunción miocárdica posrevascularización en los pacientes con infarto no Q que con infarto Q.^{15,16}

3. Angiográficos. a) En presencia de oclusión coronaria total puede existir tejido viable. La disfunción contráctil del VI, en presencia de coronaria ocluida, no indica necesariamente la presencia de tejido cicatrizal, dado que en ambas circunstancias, la circulación coronaria colateral es capaz de mantener una adecuada función miocárdica en reposo y aun en esfuerzo. b). La permeabilidad de la arteria coronaria con perfusión anterógrada, no necesariamente indica existencia de miocardio viable. La disfunción miocárdica contráctil regional en presencia de coronaria



permeable, post trombólisis o intervencionista no significa necesariamente la existencia de tejido viable.¹⁴⁻¹⁸

Los procedimientos diagnósticos no invasivos utilizados **para identificar** la viabilidad miocárdica¹⁹⁻²¹ se basan en el estudio de:

- I. la perfusión miocárdica regional e integridad de la membrana (miocito).
- II. la reserva contractil y
- III. la actividad metabólica,

I. La imagen de perfusión miocárdica regional e integridad de la membrana celular proporciona de manera: a) directa, objetiva, con elevada sensibilidad, así como la valoración del sitio, la extensión y profundidad del tejido viable. b) cuantifica los miocitos viables (%); además, c) el engrosamiento sistólico de su pared, y d) la función ventricular (Gated-SPECT) las cuales determinan simultáneamente con el estudio de perfusión miocárdica. El protocolo de elección es la centellografía perfusoria miocárdica utilizando como radiotrazador el Talio-201.

II. La reserva contráctil regional se determina a través de: a) la resonancia magnética,²² b) la ecocardiografía de estrés con la administración de dosis baja de dobutamina (transtorácico y/o transesofágico), y de c) ventriculografía radioisotópica de primer paso. Son una alternativa en el diagnóstico no invasivo para la detección de la viabilidad y de su reserva contráctil. Con el ecocardiograma, el diagnóstico de la presencia de necrosis e isquemia se efectúa a través de la valoración de la contractilidad de la pared ventricular (secuela de la alteración de la perfusión miocárdica), con la valoración de la movilidad regional, engrosamiento sistólico, tanto en reposo como en esfuerzo. Inconvenientes: 1. La ausencia de respuesta contráctil con dosis baja de dobutamina no necesariamente significa ausencia de viabilidad. 2. Incapacidad de obtener adecuadas imágenes en todos los pacientes (en 37% de 418 pacientes se obtuvo inadecuada visualización), sin embargo, con el desarrollo de medios de contraste, de la tecnología Doppler y el uso de las frecuencias armónicas, el número de estudios subóptimos se ha reducido significativamente. 3. El ecocardiografista debe ser experimentado y muy diestro. 4. No se obtiene el estudio en forma rutinaria, siendo necesario un estudio específico, el estímulo farmacológico con dobutamina y con equipo especializado. Debe recono-

cerse su elevado valor de predicción de la recuperación funcional (valor pronóstico) postrevascularización. 5. Agentes de contraste, que permiten el estudio de la microcirculación, aunque no necesariamente de la existencia de la viabilidad del miocito; su costo es elevado. Faltan estudios comparativos, sensibilidad, especificidad, valor negativo, etc. Estos nuevos métodos de imagenología representan estudios complementarios, en asociación, con las imágenes de perfusión del SPECT.

III. En la identificación de la actividad metabólica se utilizan el PET y el SPECT/PET. Representan el “estándar de oro” en el diagnóstico de viabilidad al determinar tanto la perfusión como el flujo sanguíneo y metabolismo celular. Combina radiotrazadores: N-13-amonio como trazador de la perfusión y la fluoro-18-deoxiglucosa (18-FDG) como marcador metabólico de la utilización de glucosa. En presencia de daño miocárdico irreversible aparece disminución de la perfusión con una concomitante disminución de la FDG (“match”), en cambio, en el diagnóstico de la viabilidad aparece normalidad del 18-FDG con perfusión disminuida (“mismatch”). El “mismatch” de las zonas asinérgicas se correlaciona con la mejoría de la función postrevascularización con un alto valor predictivo. La ausencia de 18-FDG identifica el 92% de los segmentos con asinergia irreversible. Esta técnica está limitada, por su costo, la necesidad de poseer un ciclotrón para la obtención de los radiotrazadores y del especializado entrenamiento en su obtención e interpretación.^{23,24}

Candidatos para efectuar estudios de viabilidad miocárdica: 1. con cardiopatía coronaria obstructiva documentada, 2. con disfunción ventricular y 3. candidatos a revascularización coronaria.

Protocolos: **El protocolo de elección** para identificar la viabilidad del miocito es el que utiliza como radiotrazador al Talio-201. La farmacocinecia del Talio-201 consta de dos etapas independientes: *La 1era: etapa:* la fase inicial de distribución es paralela al flujo sanguíneo regional, existe una relación lineal entre ambas, es decir, es directamente proporcional al flujo sanguíneo y por lo tanto, a la perfusión del miocardio, tanto en reposo como en esfuerzo. La fracción de extracción del tallo por el miocardio se verifica en el primer paso y es mayor del 85%. *La 2a etapa:* la fase tardía, de la redistribución, identifica la viabilidad del miocito, y está en función del volumen (masa) sanguíneo regional y no se relaciona con el flujo sanguíneo. Se inicia 10 a 15 min después de la inyección

y su estancia es más prolongada en las zonas de hipoperfusión; ésta se relaciona con el lavado "clearance" del TI-201 en la sangre, ligada al gradiente de concentración entre los miocitos y la sangre. El continuo intercambio del Talio durante la fase de redistribución entre el miocardio y los compartimentos extracardiacos se basa en el gradiente de concentración entre el radiotrazador y la viabilidad del miocito. El talio atraviesa la membrana del sarcolema mediante el mecanismo enzimático (bomba Na^+/K^+ ATPasa), paralelo al potasio. El Talio-201 posee la característica singular de determinar en forma "relativamente independiente" tanto el flujo miocárdico como la viabilidad del miocito. No se altera con la hipoxia, tampoco con la hipoperfusión crónica (miocardio hibernante) ni con la disfunción post isquémica (miocardio aturdido), donde existe disfunción contráctil regional en presencia de miocardio viable. Las imágenes cardíacas obtenidas por el talio no se modifican con las drogas, tales como el propanolol, nitroglicerina, isosorbid, digoxina, hidroclorotiazida, potasio y quinidina.²⁵ Se utiliza el Talio-201 dada su capacidad de redistribución considerando que la redistribución sólo se presenta si existe miocardio viable. La redistribución a las 8-12-24 hrs mejora la detección de la viabilidad. Diltizian²⁶ agrega al protocolo de TI-201 reposo, redistribución, *la reinyección del Talio* después de las imágenes postesfuerzo, con lo cual se aumentan las posibilidades del diagnóstico del miocárdio viable: sensibilidad mayor del 85% y valor predictivo negativo entre 80 y 90%. Es similar su sensibilidad al PET en el diagnóstico de viabilidad, en relación al grado, extensión y respuesta funcional así como al pronóstico favorable a la revascularización.²⁷ Predice el resultado favorable de la respuesta adecuada de la función a la revascularización (costo-beneficio). Existe una relación (directa) entre el mayor grado de impregnación (perfusión) con TI-201 y la mejoría de la fracción de eyección pos revascularización (valor pronóstico). La asinergia revierte post revascularización al mejorar la perfusión. El resultado de la angioplastia no fue favorable en los pacientes que no se demostró viabilidad. Es también útil en el diagnóstico entre miocardiopatía isquémica y primaria.

Se caracterizan los *Radiotrazadores de Perfusión ligados al Tc-99m*, tales como el sestamibi, tetrofosmin, teboroxina en su capacidad para, 1. la detección de la enfermedad coronaria, semejante al TI-201, 2. determinar el tamaño del defecto, 3. en su excelente capacidad diagnóstica de reversibilidad

y finalmente, 4. en el diagnóstico de viabilidad. El sestamibi es captado y atraviesa directamente la membrana del sarcolema y mitocondrial de los miocitos viables. Posee mínima redistribución (no significativa). Subestima el grado de la viabilidad (principalmente si coexiste severa disfunción ventricular).²⁸ En los estudios comparativo y cuantitativo entre el TI-201 (reposo) vs Tc99m- sestamibi y con PET: la recuperación funcional post revascularización tiene valor predictivo positivo del 80% y valor predictivo negativo del 96%.²⁹

Otros protocolos que se utilizan: 1. El sestamibi: se utiliza tanto en reposo como en esfuerzo y se obtienen simultáneamente hallazgos de perfusión y función ventricular a través de Gated- SPECT (fracción de eyección, engrosamiento sistólico y movilidad parietal regional).³⁰ 2. Dual: combina, dos radiotrazadores: en el reposo utiliza el Talio-201 (con lo cual se obtienen datos de distribución y de redistribución) y al sestamibi con el esfuerzo.³¹ 3. Sestamibi y nitratos post estrés.³²⁻³⁴ Si es necesario, se puede realizar posteriormente el protocolo de TI-201 reposo-redistribución. Además cuando no es posible realizar esfuerzo y es necesario identificar la viabilidad se utiliza el protocolo de TI-201, en reposo y se obtiene imágenes de redistribución, 3 a 4 hrs después. Determina, la presencia y extensión del tejido viable (sin isquemia inducible). En estos protocolos obtener las imágenes 24 hrs después incrementa su sensibilidad sólo en el 6-10%, por lo que se cuestiona su utilidad y se prefiere obtener dichas imágenes en períodos más cortos de 4, 6, 8 a 12 hrs.

La capacidad de obtener de manera simultánea datos de función ventricular (Gated-SPECT) post estrés (físico o farmacológico), ya sea utilizando el sestamibi y/o el talio, ha significado un importante avance: la mejoría de la función sistólica en reposo, predice mejoría en la post revascularización.³⁵

Establecido el diagnóstico de miocárdio viable es necesario determinar **las posibilidades de recuperación** de la función regional post revascularización.³⁵ La presencia de viabilidad miocárdica no es un fenómeno de todo o nada. En la zona con contractilidad miocárdica anormal puede existir una mezcla de fibrosis y/o cicatriz con miocitos viables. Al identificar la viabilidad es necesario que exista una crítica proporción de miocitos viables en las zonas de asinergia, dado que de otra manera la revascularización puede no obtener el esperado beneficio terapéutico.

En el infarto no-transmural de grado moderado en presencia de reversibilidad, se obtiene más del

80% de posibilidades de recuperar la función; en ausencia de reversibilidad sólo se alcanza el 30%. El mejor predictor de la viabilidad y recuperación es la asociada presencia de isquemia. En el Infarto transmural de grado moderado a ligero, con miocardio viable, sin reversibilidad, obtenido con el protocolo de talio reposo-redistribución, la recuperación de la función en dichas regiones varía entre el 50-60%. En presencia de viabilidad, la sobrevida es mayor con el tratamiento quirúrgico que con el tratamiento médico. Resultados similares se obtuvieron con el PET.

En el paciente en quien se investiga el diagnóstico de cardiopatía coronaria, son sólo necesarias pequeñas modificaciones en dicho protocolo, si se desea investigar también el diagnóstico de viabilidad. Sin embargo, si se plantea exclusivamente el diagnóstico de viabilidad es conveniente definir con el cardiólogo nuclear el adecuado radiotrazador, el protocolo y la tecnología, para responder a la problemática de cada paciente.

La revascularización es la clave en el tratamiento del miocardio viable, tanto del aturdido como del

Miocardio	Flujo	Función	Metabolismo
Normal	Normal	Normal	Normal
Aturdido	Normal	-	Normal
Hibernante	-	-	Normal
Infarto	Ausente	Ausente	Ausente

- Disminuido (a).

hibernante. La mejoría de la función ventricular no es inmediata ni proporcional.

Se plantean en la actualidad modificaciones en el enfoque que conlleva a establecer el diagnóstico de miocardio aturdido: 1. Se investiga reducir o desaparecer el efecto del aturdimiento. 2. Dado su carácter reversible, es factible y conveniente utilizar el soporte mecánico, pre y post cirugía. 3. Es conveniente evitar agentes inotrópicos adversos al aturdimiento en presencia del equilibrio precario entre aporte y demanda.

La Cardiología Nuclear *ha integrado* las estrategias diagnósticas (perfusión, función ventricular y metabolismo) del miocardio viable, así como pronósticas en el manejo de los pacientes con cardiopatía obstructiva, conocida o sospechosa.

Referencias

1. HO KKI, PINSKY JL, KANNEL WB, LEVY D: *The epidemiology of heart failure, the Framingham study*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 6A-13A.
2. MARWICK TH: *The viable myocardium- epidemiology, detection, and clinical implications*. Lancet 1998; 351: 815-19.
3. TILLISH J, BRUNKEN R, MARSHALL R, ET AL: *Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography*. N Engl J Med 1986; 314: 884-88.
4. BRUNKEN R, TILLIS J, SCHWAIGER M, ET AL: *Regional perfusion, glucose metabolism, and wall motion in patients with chronic electrocardiographic Q wave infarctions: evidence of viable tissue in some infarct regions by positron emission tomography*. Circulation 1986; 173: 951-63.
5. BRAUNWALD E, KIONER RA: *The stunned myocardium: prolonged postischemic ventricular dysfunction*. Circulation 1982; 166: 1146-9.
6. RAHIMTOOLA SH: *A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina*. Circulation 1985; 72(Suppl V): 123-135.
7. BIALOSTOZKY D: *Contribuciones de la medicina nuclear a los problemas de la cardiología*. Arch Inst Cardiol Mex 1991; 61: 513-15.
8. KLONER RA, BOFFL R, MARBAN E, ET AL: *Medical and cellular implications of stunning, hibernation and preconditioning. A NHLBI workshop*. Circulation 1998; 97: 1848-67.
9. SCHWARZ ER, SCHOENDUBE FA, KOSTIN S, ET AL: *Prolonged myocardial hibernation exacerbates cardiomyocytes degeneration and impairs recovery of function after revascularization*. J Am Coll Cardiol 1998; 134: 1018-26.
10. TOPOL EJ, WEISS JL, GUZMAN PA ET AL: *Immediate improvement of dysfunctional myocardial segments after coronary revascularization: detection by intraoperative transesophageal echocardiography*. J Am Coll Cardiol 1984; 4: 1123-34.
11. BRAUNWALD E, RUTHERFORD JD: *Reversible ischemic left ventricular dysfunction: evidence for the "hibernating myocardium"*. J Am Coll Cardiol 1986; 8: 11467-70.
12. PICCOLO E, DE MICHELI A, GARCIA PEREIRA D, COCCO F, SODI PALLARES D: *L'évolution électrocardiographique des signes de nécrose au cours de l'infarctus du myocarde*. Mal Cardiovasc 1960; 1(4): 503-34.
13. MARGONATO A, CHIERCHIA SIL, XUEREB RG, ET AL: *Specificity and sensitivity of exercise-indu-*

- ced ST segment elevation for detection of residual viability: comparison with fluorodeoxyglucose and positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 11032-8.
14. ROZANSKI A, BERMAN DS, GRAY R, ET AL: *Use of thallium-102 redistribution scintigraphy in the preoperative differentiation of reversible and nonreversible myocardial asynergy*. *Circulation* 1981; 64: 936-44.
 15. DILSIZIAN V: *Myocardial Viability. A Clinical and Scientific Treatise*. Futura Publishing Co Inc. Armonk NY 2000. Section 2, pg 461.
 16. BANKA VS, BODENHEIMER MM, HEFFANT RH: *Determinants, of reversible asynergy. The native coronary circulation*. *Circulation* 1975; 52: 810-16.
 17. DEWOOD MA, SPORES J, NOTSKE R, ET AL: Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
 18. DILSIZIAN V, ROCCO TP, STRAUSS HW, ET AL: *Technetium-99m isonitrile myocardial uptake at rest. 1: relation to severity of coronary stenosis*. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 3112-118 (1673-77).
 19. BIALOSTOZKY D: *El Miocardio Aturdido e Hibernante. Importancia de la Cardiología Nuclear en su Detección. Diagnóstico de la Cardiopatía Isquémica. Un Enfoque Multidisciplinado*. Editor Jesús Vargas Barrón. Editorial Médica Panamericana. México DF. 1999. pgs. 204-12.
 20. BIALOSTOZKY D, LECHUGA A, ALEXANDERSON E, ET AL: *Viabilidad miocárdica*. *Arch Inst Cardiol Mex* 1995; 65: 293-99.
 21. DILSIZIAN V, BONOW RO: *Current diagnostic techniques of assessing myocardial viability in patients with hibernating and stunned myocardium*. *Circulation* 1993; 187: 1-20.
 22. POHOST GM: *Cardiovascular applications of magnetic resonance*. Mount Kisco NY. American Heart Association. Futura Publishing Company. 1st Ed. 1993.
 23. KELLY MJ: *Fluorine 18-labeled fluorodeoxyglucose myocardial scintigraphy with Anger gamma camera for assessing myocardial viability*. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 360-5.
 24. TAMAKI N, KAWARNOTO M, TAKAHASHI N, ET AL: *Prognostic value of an increase in fluorine-18 deoxyglucose uptake in patients with myocardial infarction: comparison with stress thallium imaging*. *J Am Coll Cardiol* 1992; 22: 1621-7.
 25. WASHEK J, HINKLE G, BASMADJIAN G, ET AL: *Effect of cardiac drugs on imaging studies with thallous chloride TI-201*. *Am J Hosp Pharm* 1981; 38: 1726-8.
 26. DILSIZIAN V, ROCCO TP, FREEDMAN NM, ET AL: *Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging*. *N Eng J Med* 1990; 323: 141-45.
 27. DILSIZIAN V, ARRIGHI JA, CIODATI JG, ET AL: *Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of 99mTc-sestamibi with thallium reinjection and [18F] Fluorodeoxyglucose*. *Circulation* 1994; 189: 578-87.
 28. SAWADA SG, ALIMAN KC, MUZIK O, ET AL: *Positron emission tomography detects evidence of viability in rest technetium-99m sestamibi defects*. *J Am Coll Cardiol* 1994; 123: 92-8.
 29. UDDELSON JE, COLEMAN PS, METHERALL JA, ET AL: *Predicting recovery of severe regional ventricular dysfunction- comparison of resting scintigraphy with ²⁰¹Tl and ^{99m}Tc-sestamibi*. *Circulation* 1994; 189: 2552-61.
 30. GERMANO G, KIAT H, KABANAGH PB, MORIEL M, MAZZANTI M, SU H-T, ET AL: *Automatic qualification of ejection fraction from gated myocardial perfusion Spect*. *J Nucl Med* 1995; 36: 2138-2147.
 31. BERMAN DA, KIAT H, FRIEDMAN JD, ET AL: *Separate acquisition rest thallium-201 /stress Tc-99m sestamibi dual isotope myocardial perfusion single photon emission computer tomography (SPECT)*. *J Nucl Cardiol* 1994; 35: 81-8.
 32. BISL G, SCIÁGRA R, SANTORO GM, FAZZINI PF: *Rest-Technetium-99m sestamibi in combination with short-term administration of nitrates, feasibility and reliability for prediction of postrevascularization outcome of asynergic territories*. *J Am Coll Cardiol* 1994; 124: 1282-9.
 33. SIAGRÁ R, BISI G, SANTORO GM, AGNOLUCCI M, ZOCCARATO O, FAZZINI PF: *Influence of the assessment of defect severity and intravenous nitrate administration during tracer injection on the detection of viable hibernating myocardium with data-base quantitative technetium 99m-labeled sestamibi single-photon emission computed tomography*. *J Nucl Cardiol* 1999; 3: 221-30.
 34. BATISTA JF, PEREZTOL O, VALDÉS JA, ET AL: *Improved detection of myocardial perfusion reversibility by rest-nitroglycerine Tc-*

- 99mMBI: comparison with Tl-201 reinjection.* J Nucl Cardiol 1999; 6: 480-6.
35. RAGOSTA M, BELLER GA, WATSON DD, ET AL: *Quantitative planar rest-redistribution thallium imaging 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.
36. SIEBELINK HMJ, BLANKSMA P, CRJNS HJG, BAX JJ, ET AL: *No difference in cardiac event-free survival between positron emission tomography-guided and single-photon emission computed tomography-guided patient management.* J Am Coll Cardiol 2001; 137: 81-8.