

Archivos de Cardiología de México

Volumen 75
Volume

Número 1
Number

Enero-Marzo 2005
January-March

Artículo:

Valoración del flujo coronario mediante PET en la población mexicana sin enfermedad arterial coronaria

Derechos reservados, Copyright © 2005
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

INVESTIGACIÓN CLÍNICA

Valoración del flujo coronario mediante PET en la población mexicana sin enfermedad arterial coronaria

Erick Alexánderson,^{*,****} Alejandro Ricalde,^{*} José Estradas,^{**} E Graciela Alexánderson,^{***}
Aloha Meave^{****}

Resumen

La enfermedad arterial coronaria (EAC) representa la primera causa de morbi mortalidad en nuestro medio. La tomografía por emisión de positrones (PET) es una técnica novedosa en nuestro país mediante la cual es posible valorar la perfusión miocárdica a través de radiotrazadores, lo que permite detectar defectos de perfusión utilizando los mismos criterios que en cardiología nuclear. A su vez, a través del estudio del flujo coronario (FC) es posible detectar la EAC en sus etapas más tempranas. El FC ha sido determinado en otras poblaciones a nivel mundial, sin embargo, hasta el momento no existen estudios en nuestro país que lo hayan valorado de manera no invasiva. La importancia de determinar el FC en voluntarios sanos radica en establecer una base para poder comparar estos resultados con los encontrados en pacientes con diferente patología que afecte el flujo coronario. Para la determinación del FC y la reserva de flujo coronario (RFC) y del índice de vasodilatación dependiente de endotelio (IVED) mediante PET se realizan 3 mediciones en 3 fases distintas: reposo, estimulación con frío (CPT) y esfuerzo farmacológico, con la utilización de amonio. **Objetivo:** Determinar el FC en las tres fases en población sana con la utilización de amonio-PET. **Resultados:** El FC global basal fue de 0.34 (± 0.09) mL/g/min, duran-

Summary

EVALUATION OF CORONARY FLOW BY MEANS OF PET
IN THE MEXICAN POPULATION WITHOUT CORONARY
ARTERY DISEASE

Coronary artery disease (CAD) represents the principal cause of morbidity and mortality in our environment. Positron emission tomography (PET) is a new technique in our country that allows the assessment of myocardial perfusion and the absolute quantification of the coronary blood flow (CBF) through the utilization of radiotracers using the same criteria employed in conventional nuclear cardiology. CBF normal values have been determined in other populations around the world. No studies in our country assessing in a non-invasive way the CBF have been published before. The quantification of CBF in healthy population is important to establish a standard measure and determine through it, the effects of the many diseases that change the coronary blood flow. The quantification of the CBF, the calculation of coronary blood flow reserve (CFR) and the endothelium dependent vasodilatation index (EDVI) through PET is possible performing three different acquisition stages: rest, cold pressor test (CPT) and pharmacologic stress using Ammonia as radiotracer. The aim of this study was to evaluate the CBF, the CFR and the EDVI in healthy Mexican volunteers. **Results:** Global basal CBF was

* Unidad PET-Ciclotrón, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, México.

** Escuela de Medicina Universidad Panamericana.

*** Departamento de Medicina Interna, Unidad 108, Hospital General de México.

**** Departamento de Medicina Nuclear y Resonancia Magnética, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", México.

Correspondencia: Dr. Erick Alexánderson Rosas. Departamento de Cardiología Nuclear. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México D.F.). Tel. 55732911, Ext. 1238

Recibido: 17 de enero de 2005

Aceptado: 31 de enero de 2005

te el CPT incrementó a 0.55 (± 0.17) mL/g/min y con el estrés llegó a 1.18 (± 0.25). La RFC fue de 3.5 (± 0.65) y el IVED de 1.55 (± 0.33). **Conclusiones:** Los valores obtenidos de RFC y de IVED en población mexicana sana coincide con los reportados en la literatura. Estos valores representan una base de referencia para las investigaciones futuras con esta tecnología en nuestro país.

Palabras clave: Amonio. Flujo coronario. PET.

Key words: Ammonia. PET. Coronary blood flow.

Introducción

La enfermedad arterial coronaria (EAC) representa la primera causa de morbi mortalidad en nuestro medio.¹ Existen varios métodos de diagnóstico disponibles en nuestro país para la evaluación de la EAC. El objetivo de los métodos de diagnóstico es la identificación temprana de la enfermedad con la menor invasión del paciente. La tomografía por emisión de positrones (PET) representa una de las técnicas de diagnóstico más novedosas en nuestro país. Mediante el PET es posible valorar la perfusión miocárdica con la utilización de radiotrazadores como ¹³N-amonia² o agua marcada con oxígeno-15 ($H_2^{15}O$)³ mediante los cuales es posible detectar la presencia de defectos de perfusión bajo los mismos criterios utilizados en cardiología nuclear.³⁻⁶ La presencia de defectos de perfusión se establece una vez que la EAC se encuentra establecida, sin embargo, mediante PET es posible valorar desde etapas más tempranas la enfermedad a través del estudio del flujo coronario.⁷ El PET permite la cuantificación absoluta del flujo coronario (FC) en mL/g/min,⁸ éste puede ser cuantificado de manera basal y tras la estimulación farmacológica con adenosina o dipiridamol.⁶ Ante el estímulo con estos fármacos se observa una respuesta vasodilatadora, la cual es mediada tanto por la relajación del músculo liso como por vasodilatación mediada por el óxido nítrico liberado por las células endoteliales.^{9,10} A su vez existe una prueba de estimulación con frío denominada CPT de las siglas en inglés "Cold Pressor Test" durante la cual es posible medir el FC y por lo tanto valorar de manera no invasiva la función endotelial.⁶ La prueba con CPT genera estimulación simpática, la cual induce liberación de norepinefrina.^{11,12} La norepinefrina actúa sobre receptores α_1 , α_2 y receptores β_1 de las células de músculo liso generando vasoconstricción. A su vez, a nivel endotelial se origina

0.34 (± 0.09) mL/g/min, during CPT increased to 0.55 (± 0.17) mL/g/min and during the stress increased to 1.18 (± 0.25). CFR was 3.5 (± 0.65) and EDVI was 1.55 (± 0.33). **Conclusions:** CFR and EDVI values obtained in Mexican healthy population correlates very well with those reported in the literature. This values represents a reference to further research that use this technology. (Arch Cardiol Mex 2005; 75: 23-28).

liberación de óxido nítrico, la cual genera estimulación de los receptores endoteliales α_1 que contrarrestan la vasoconstricción mediada por el músculo liso.^{13,14} Además de la valoración de la función endotelial, mediante la cuantificación del FC es posible calcular la reserva de flujo coronario (RFC) mediante la división del flujo coronario en esfuerzo (FCE) entre el flujo coronario basal (FCB).¹⁵⁻²⁰ Se ha observado mediante varios estudios que la RFC está disminuida de manera precoz en pacientes con EAC aún en ausencia de defectos de perfusión.²¹⁻²³ En la actualidad se considera al PET como la técnica no invasiva más precisa que permite la cuantificación de flujo miocárdico regional.^{3,5,7} El FC ha sido determinado en otras poblaciones a nivel mundial. Nitzche et al reportaron en el año 1996 un flujo coronario basal normal de 0.64 ± 0.09 mL/g/min, y un FCE de 2.63 ± 0.75 mL/g/min;²⁴ Di Carli et al reportó en año de 1997 los valores de FC tanto basal, estimulación farmacológica como durante la estimulación por CPT por territorio vascular;⁷ la RFC normal reportada a nivel mundial va de 3 a 4.^{3,25,26} Hasta el momento actual no existen estudios en nuestro país que hayan valorado el FC de manera no invasiva. La importancia de determinar el flujo coronario tanto basal como durante la estimulación con frío y la estimulación farmacológica en voluntarios sanos radica en establecer una base en el FC para poder determinar con fundamento en ella las alteraciones en el FC derivadas de diversas patologías que alteren el flujo arterial coronario.

Objetivos

Determinar los valores del flujo coronario en mL/g/min en forma basal, durante la estimulación con frío (CPT) y durante la estimulación farmacológica con adenosina en voluntarios mexicanos sanos.

Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo, observacional, en el cual se incluyeron 17 voluntarios sanos (de entre 17 a 70 años) de ambos sexos quienes acudieron a la unidad PET-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de La UNAM. A todos se les realizó un estudio PET con ^{13}N -amonio en forma basal, CPT y durante la estimulación con adenosina. Los criterios de inclusión fueron el no contar con antecedentes de EAC conocida, dislipidemia, Diabetes Mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo, consumo de drogas, así como alteraciones demostradas en electocardiograma, en las mujeres, la ausencia de embarazo o período de lactancia, así como contar con baja probabilidad de padecer EAC.²⁷ Todos los voluntarios fueron instruidos para que no consumieran bebidas con cafeína durante las 12 horas previas al estudio y ayuno mínimo de seis horas previas al estudio. Como criterio de exclusión se consideró la probabilidad de embarazo, el no haber cumplido con las condiciones de ayuno previas al estudio, así como la presencia de defectos de perfusión observadas en las imágenes obtenidas durante el estudio.

Cada participante firmó una carta de consentimiento informado acerca de la naturaleza del estudio, sus riesgos y beneficios.

Para la determinación del flujo coronario y la reserva de flujo coronario mediante PET se realizaron 3 mediciones en 3 fases distintas: reposo, cold pressor test (CPT) y esfuerzo farmacológico. Se utilizó como radiotrazador la amonio para la obtención de imágenes, para el estímulo farmacológico se administró adenosina a dosis de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$ en infusión continua durante 6 minutos.^{28,29}

En estado de ayuno previo de 6 horas, se canalizó una vía venosa periférica con 500 mL de solución fisiológica para mantener la vena permeable. Se colocó al voluntario dentro de la cámara PET y se realizó el posicionamiento mediante la inyección de 2mCi de amonio y la toma de imágenes lineares durante 3 minutos. Una vez posicionado, se inició la fase de reposo inyectando 20mCi de amonio intravenosa (IV), se adquirieron imágenes durante 20 minutos. Una vez finalizada la fase de reposo se realizó la estimulación con frío (CPT) mediante la inmersión de una mano del voluntario en agua fría (entre 0 y 5° c) durante dos minutos, al finalizar el primer minuto se inyectaron 20 mCi de amonio IV y se tomaron nuevamente imágenes durante 20 minutos. Al final de esta fase se realizó un estímulo farmacológico con la infusión de adenosina a dosis

de 140 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ por 6 minutos, inyectando 20mCi de amonio a los 3 minutos de iniciada la infusión de adenosina, se tomaron nuevamente imágenes durante 20 minutos. Una vez terminada la adquisición de imágenes se le retiró la canalización. Durante toda la prueba se tomó registro electrocardiográfico y de la presión arterial.

Todas las imágenes fueron adquiridas en el sistema de imagen ECAT EXACT HR+ (CTI-Siemens, Knoxville, Tenn. EUA), la reconstrucción de las imágenes fue de manera automática. Las imágenes de perfusión se obtuvieron en tres ejes: eje corto, eje largo vertical y eje largo horizontal, éstas fueron analizadas mediante dos expertos para descartar la presencia de defectos de perfusión. El flujo coronario fue obtenido de manera automática mediante el programa Polar Flow de UCLA. Se obtuvo el flujo coronario total y de la arteria descendente anterior, de la arteria circunfleja y de la arteria coronaria derecha de manera automática e independiente durante las tres fases del estudio. Se calculó la reserva de flujo coronario (RFC) mediante la división del valor del flujo coronario obtenido durante el estímulo farmacológico entre el valor del flujo obtenido en reposo, también se calculó el índice de vasodilatación dependiente del endotelio (IVED) mediante la división del valor obtenido durante el CPT entre el valor obtenido durante el reposo.

Los datos fueron analizados utilizando el programa SPSS v. 10, se calcularon medias y desviaciones estándar DE en cada uno de los datos obtenidos.

Resultados

Los resultados se expresan en media y DE. Se incluyeron 17 pacientes de ambos sexos entre 17 y 70 años de edad (promedio 34.4±15.5 años), con un ligero predominio del género masculino (*Tabla I*).

El flujo coronario basal, el flujo coronario durante el CPT y el flujo coronario durante la estimulación farmacológica con adenosina fueron obtenidos tanto en forma global (flujo coronario total del ventrículo izquierdo), como por territorio arterial; cuantificación del flujo coronario en la arteria descendente anterior (DA), en la arteria coronaria derecha (CD) y en la arteria circunfleja (Cx). El flujo coronario global basal fue de 0.34 (± 0.09) mL/gr/min, durante el CPT incrementó a 0.55 (± 0.17) mL/gr/min y con el estrés llegó a 1.18 (± 0.25). El flujo coronario basal de la DA fue de 0.34 (± 0.11), durante la estimulación con frío de 0.56 (± 0.20) y bajo la es-

Tabla I. Distribución por género y edad de la población estudiada. Desviación estándar (DE).

	Género	
	Mujer	Hombre
n(%)	7 (41.2)	10 (58.8)
Edad media (D.E)	32.6 (14.8)	35.7 (16)

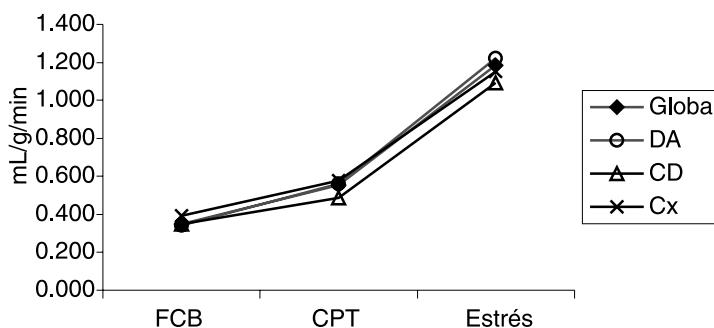


Fig. 1. Valores promedio del flujo coronario basal (FCB), durante el CPT y estrés con adenosina en forma global y por territorio coronario específico; arteria descendente anterior (DA), coronaria derecha (CD) y circunfleja (Cx). El aumento de todos ellos es muy similar tanto durante el CPT como el estrés.

Tabla II. Determinación de los valores encontrados en la reserva de flujo coronario (RFC), en el índice de vasodilatación endotelio dependiente (IVED), en la diferencia del flujo coronario durante el CPT con respecto al basal (Δ CPT-FCB) y en la reserva de flujo coronario de la arteria descendente anterior (RFC-DA), de la coronaria derecha (RFC-CD) y de la circunfleja (RFC-Cx) en ambos sexos. No existen diferencias significativas ($p<0.05$) en los valores entre géneros.

	Mujeres		Hombres		P
	Media	D.E	Media	D.E	
RF	3.222	0.67	3.631	0.73	0.283
IVED	1.692	0.48	1.543	0.22	0.845
Δ CPT-FCB	0.265	0.20	0.192	0.10	0.770
RFC-DA	3.543	0.86	3.877	1.34	0.494
RFC-CD	2.909	0.97	3.511	1.17	0.379
RFC-Cx	2.706	0.67	3.298	1.05	0.204

Tabla III. Comparación entre sujetos con y sin sobrepeso. Se exponen las mismas variables descritas en la *Tabla II*.

	Sin sobrepeso		Con sobrepeso		P
	Media	D.E	Media	D.E	
RF	3.570	0.79	3.266	0.55	0.451
IVED	1.627	0.43	1.563	0.10	0.960
Δ CPT-FCB	0.218	0.17	0.229	0.10	0.580
RFC-DA	4.005	1.22	3.253	0.89	0.175
RFC-CD	3.302	1.10	3.192	1.21	0.725
RFC-Cx	3.158	1.12	2.863	0.49	0.725

timulación con adenosina de 1.22 (± 0.26). En la arteria CD fue de 0.34 (± 0.10), 0.48 (± 0.16), 1.09 (± 0.34) en reposo, CPT y estrés respectivamente. Mientras que en la arteria Cx el flujo 0.392 (± 0.09) durante el reposo, 0.57 (± 0.15) en el CPT y 1.15 (± 0.239) en el estrés (*Fig. 1*). La RFC fue de 3.5 (± 0.65), el IVED de 1.55 (± 0.33) y la diferencia del flujo coronario durante el CPT con el flujo coronario basal conocida como Δ CPT-FCB fue de 0.20 (± 0.14). La distribución de dichos valores por género así como la determinación de la RFC por territorio vascular específico se presentan en la *Tabla II*. Al analizar las mismas variables en pacientes con peso adecuado de acuerdo a su talla (índice de masa corporal <25) contra aquéllos con sobrepeso (índice de masa corporal >25 y <30) no se encontraron diferencias significativas (*Tabla III*).

Discusión

La determinación del flujo coronario (determinación del flujo en números absolutos, mL/g/min) es técnicamente muy difícil de obtener. En general el flujo coronario se ha determinado mediante hemodinámica con la introducción de guías de presión intracoronaria, con la desventaja de ser un método invasivo, costoso y poco práctico para la realización de estudios de seguimiento. La tomografía por emisión de positrones se ha constituido recientemente en el método no invasivo más confiable para la determinación cuantitativa del flujo coronario en mL/min/g de masa miocárdica. La determinación del flujo coronario se basa en el modelo de doble compartimento, validado tanto en animales como en humanos.³⁰ La medición del flujo coronario con PET guarda una excelente correlación con los valores obtenidos mediante microesferas y hemodinámica.³¹ La mayor ventaja del estudio del flujo coronario mediante PET es la alta reproducibilidad y su facilidad para la repetición del estudio cuando se requiere dar seguimiento a un paciente. A través de la cuantificación del flujo coronario es posible determinar tanto la reserva de flujo como el índice de vasodilatación endotelio dependiente, datos fundamentales para la detección en forma temprana de enfermedad arterial coronaria aun en ausencia de estenosis coronaria, de defectos de perfusión e inclusive de sintomatología. Se ha observado que en pacientes jóvenes asintomáticos con presencia de algunos factores de riesgo coronario la reserva de flujo y el IVED pueden estar ya disminuidos aun sin ninguna otra alteración. Lo anterior debido principalmente a la presencia de disfunción endotelial

(marcador muy temprano de daño miocárdico incipiente), claramente reconocida por el PET. Los rangos de normalidad de los valores del flujo coronario obtenidos con PET en población sana varían ampliamente entre los diferentes reportes en la literatura mundial, por lo cual es difícil tomar un valor de referencia y aplicarlo a nuestra población.

La tecnología PET es muy reciente en nuestro país. No existe experiencia alguna publicada sobre los valores de flujo en población latina. Este artículo es el primero a nivel Latinoamérica en reportar con base en población sana los valores encontrados del FCB, FC durante el CPT y FCE, así como la RFC y el IVED mediante PET. La importancia de esto radica en establecer una base a partir de la cual se puedan comparar los resultados obtenidos en dichos valores en población con factores de riesgo cardiovascular o enfermedad coronaria establecida.

Los valores reportados por diferentes grupos varían ampliamente cuando se determina el flujo coronario basal, con CPT y durante el estrés farmacológico, sin embargo se mantienen muy constantes los índices de RFC y el IVED. Nuestro trabajo muestra esta misma tendencia, ya que los valores de flujo obtenido en las tres condiciones previamente descritas varían a lo reportado en la literatura, se aproxima más a algunos de los trabajos publicados que a otros. Sin embargo, se mantienen muy similares los valores de RFC y del IVED, ya que estos dos parámetros resultan de la división matemática de los flujos obtenidos después de la estimulación entre el flujo coronario basal. Es decir, aunque los valores de flujos reportados en estas tres condiciones difieren entre los diferentes autores, la proporcionalidad entre ellos es similar. El concepto anterior es fácilmente entendible tomando el ejemplo del Índice de Masa Corporal (peso/(talla)²) en donde el mismo

índice de masa corporal puede corresponder a diferente peso en dos sujetos de diferente estatura. Así la RFC y el IVED son valores utilizados de manera estandarizada a nivel mundial, aunque los valores de flujo que dan origen a estos índices puedan ser diferentes entre sujetos y poblaciones distintas. La RFC en nuestro estudio fue de 3.5 y el IVED de 1.5, datos muy similares a los descritos en la literatura. Es importante hacer notar que los valores obtenidos entre ambos géneros para las diferentes variables estudiadas fueron muy similares. Al analizar las mismas variables entre los sujetos con y sin sobrepeso se observó que aunque sin diferencias significativas, si se encontraban disminuidas la RFC y el IVED en los pacientes con sobrepeso. El grado de incremento del flujo coronario durante CPT y estimulación farmacológica con respecto al basal mostró la misma tendencia cuando se analizó cada uno de los territorios coronarios específicos.

Conclusión

El PET con amonio permite cuantificar el flujo coronario en mL/min/g de masa en estado basal, durante la estimulación con frío (CPT) y farmacológica (adenosina, dipiridamol). Los valores obtenidos de RFC y de IVED en población mexicana sana coincide con los reportados en la literatura. Los valores reportados en este artículo, por ser el primer trabajo efectuado con población mexicana representan una base de referencia para las investigaciones futuras con esta tecnología en nuestro país.

Agradecimientos

Agradecemos la amable colaboración de Luis Osorio, Isabel Porras en la adquisición y procesamiento de los estudios realizados, así como al físico Adolfo Zárate y al Químico Fred Alonso por su colaboración en la síntesis del radiotrazador.

Referencias

1. Porcentaje de defunciones generales por sexo y principales causas, 1990-2002. Instituto Nacional de Estadística Geográfica e Informática. México. <http://www.inegi.gob.mx/est/contenidos/espanol/temáticos/mediano/med.asp?t=mpob45&c=3222>
2. MUZIK O, BEANLANDS RS, HUTCHINS GD, MANAGER 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.
3. ALEXANDERSON E, KERIK N, UMSEK FS, FERMON SS: *Principios y aplicaciones de la tomografía por emisión de positrones (PET) en la cardiología. PET en México: una realidad*. INCICH 2002: 72, num2: 157-164.
4. SORENSEN J A, PHELPS ME: *Nuclear medicine tomography: systems and devices*. En: Physics in nuclear medicine. 2nd Ed. Philadelphia W.B. Saunders Co., 1987: p434-435.

5. SHELBERT HR: *Principles of positron emission tomography*: En: Marcus ML, Schelbert HR, Skorton DJ, Wolf GL, eds. Cardiac Imaging. Philadelphia: WB Saunders Company, 1991: 1140-1270.
6. DE SILVA R, CAMICI PG: *The role of positron emission tomography in the investigation of coronary circulatory function in man*. *Cardiovasc Res* 1994; 28: 1595-1612.
7. DI CARLI M F, TOBES MC, ET AL: *Effects of cardiac sympathetic innervation of coronary blood flow*. *NEJM*, 1997. 336: 1208-1215.
8. PRVULOVICH EM, BOMANJI JB (1998): *Fortnightly review: The role of nuclear medicine in clinical investigation*. *BMJ* 316: 1140-1146.
9. SAWADA S, MUZIK O, BEANLNADS R, WOLFE E, HUTCHINGS G, SCHWAIGER M: *Interobserver and interstudy variability of myocardial blood flow and flow-reserve measurements with nitrogen-13-ammonia-labeled positron emission tomography*. *J Nucl Med* 1995; 2: 4133-22.
10. ZEIHER AM, DREXLER H, WOLLSCHLAGER H, JUST H: *Endothelial dysfunction of the coronary microvasculature is associated with coronary blood flow regulation in patients with early atherosclerosis*. *Circulation* 1991; 84: 1984-92.
11. KIRKEEIDE RL, GOULD KL, PARSEL L: *Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions*. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 103-13.
12. GRAVES J, POSTON L: *Beta-adrenoceptor agonist mediated relaxation of rat isolated resistance arteries: a role for the endothelium and nitric oxide*. *Br J Pharmacol* 1993; 108: 631-7.
13. JONES CJH, DEFILY DV, PATTERSON JL, CHILIAN WM: *Endothelium dependent relaxation competes with α -1 and α -2-adrenergic constriction in the canine epicardial coronary microcirculation*. *Circulation* 1993; 87:1264-74.
14. KICHUK MR, SEYEDI N, ZHANG X: *REGULATION OF NITRIC OXIDE PRODUCTION IN HUMAN CORONARY MICROVESSELS AND THE CONTRIBUTION OF LOCAL KININ FORMATION*. *Circulation* 1996; 94: 44-51.
15. CAMICI PG, GROPLER RJ, JONES T: *The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases*. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
16. BERGMANN SR, FOX KAA, RAND AL: *Quantification of regional myocardial blood flow in vivo with $H_2^{15}O$* . *Circulation* 1984; 70: 724-733.
17. KRIVOKAPICH J, SMITH GT, HUANG SC: *Nitrogen-13 ammonia myocardial imaging at rest and with exercise in normal volunteers: quantification of absolute myocardial perfusion with dynamic positron emission tomography*. *Circulation* 1989; 80: 1328-1337.
18. 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: 1032-1042.
19. ARAUJO LI, LAMMERTSMA AA, RHODES CG: *Noninvasive quantification of regional myocardial blood flow in coronary artery disease with oxygen-15-labeled carbon dioxide inhalation and positron emission tomography*. *Circulation* 1991; 83: 875-885.
20. GOULD KL, KIRKEEIDE RL, BUCHI M: *Coronary flow reserve as a physiologic measure of stenosis severity*. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 459-74.
21. UREN NG, MELIN JA, DE BRUYNE B: *Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary artery stenosis*. *NEngl J Med* 1994; 330: 1782-1788.
22. DE BRUYNE B, BAUDHUIN T, MELIN JA: *Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans: validation with positron emission tomography*. *Circulation* 1994; 89: 1013-22.
23. PIJLS NHJ, VAN GELDER B, VAN DER VOORT P: *Fractional flow reserve: a useful index to evaluate the influence of an epicardial coronary stenosis on myocardial blood flow*. *Circulation* 1995; 92: 3183-93.
24. NITZCHE EGBERT U, CHOI YOUNG, CZERIN JOHANNES: *Noninvasive quantification of myocardial blood flow in humans*. *Circulation* 1996; 93: 2000-2006.
25. CAMICI PG: *Positron Emission Tomography and myocardial imaging*. *Heart* 2000; 83: 475-480.
26. CAMICI PG, GROPLER RJ, JONES T: *The impact of myocardial blood flow quantitation with PET on the understanding of cardiac diseases*. *Eur Heart J* 1996; 17: 25-34.
27. DIAMOND G, FORRESTER J: *Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease*. *N Engl J Med*. 1979; 300: 1350-1358.
28. RITCHIE JL, BATEMAN TM, BONOW RO: *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures, Committee on Radionuclide Imaging, developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology*. *Circulation* 1995; 91: 1278-1303.
29. WILSON RF, WYCHE K, CHRISTENSEN BV, ZIMMER S, LAXSON DP: *Effects of adenosine on human coronary arterial circulation*. *Circulation* 1990; 82: 1592-606.
30. SCHELBERT HR: *Positron Emission Tomography of the Heart: Methodology, findings in the normal and the disease heart and clinical applications*. En: Phelps ME. PET Molecular Imaging and its Biological Applications. Ed. Springer. New York, 2004: 389-508.
31. CHOI Y, HUANG SC, HAWKINS RA, KIM JY, KIM BT, HOH CK: *Quantification of myocardial blood flow using ^{13}N -ammonia and PET: comparison of tracer models*. *J Nucl Med* 1999;40:1045-55