

Estratificación del riesgo por medicina nuclear en enfermedad coronaria estable

Edgard Rodríguez, Ramón Murgueitio, Sonia Merlano · Santafé de Bogotá, Colombia

Objetivo: revisar la literatura disponible en los últimos 10 años sobre la utilidad de la perfusión miocárdica para la estratificación del riesgo y predicción del pronóstico en los pacientes con sospecha o con enfermedad coronaria estable conocida y evaluar cuales son las variables derivadas de la perfusión miocárdica que mejor se asocian con predicción de mortalidad o infarto no fatal en esta población.

Fuente de datos: se empleó la base de datos de Medline cruzando las palabras "myocardial perfusion", "sestamibi", "risk stratification" y "stable coronary artery disease", entre el 1o. de enero de 1990 y el 31 de enero de 2000.

Selección de datos: se seleccionaron los trabajos que hicieran mención sobre el pronóstico de los pacientes evaluados específicamente en lo que respecta a los desenlaces de muerte, infarto cardiaco no fatal o necesidad de revascularización y que contaran con un seguimiento no inferior al año después del estudio índice.

Selección del estudio: de 75 resúmenes que arrojó la búsqueda 31 artículos reunieron los criterios de inclusión.

Extracción de los datos: se incluyeron los artículos tanto originales como los de revisión que estuvieran relacionados con el tema. No se tuvieron en cuenta los reportes de casos, los trabajos en no humanos y los publicados en idiomas diferentes al inglés.

Síntesis de datos: cuando una perfusión miocárdica es normal la tasa de mortalidad o de infarto miocárdico no fatal por año siempre fue inferior al 1%, independientemente de la probabilidad pretest, del género y del resultado de la coronariografía, dando la posibilidad de que los pacientes con estudios catalogados como de bajo riesgo sean manejados con terapia médica ahorrándose el costo de cateterismos cardíacos innecesarios. Por el contrario, perfusiones miocárdicas catalogadas como de alto riesgo demostraron una tasa de eventos duros superior al 5% por año, sugiriendo que este subgrupo debe ser manejado en forma agresiva. Las variables asociadas a riesgo elevado son:

1) una severidad del defecto superior a 8 puntos -puntaje sumado en el esfuerzo o SSS-; 2) una extensión del defecto mayor a 15% y 3) una fracción de eyección ventricular izquierda < 45%.

Conclusiones: los estudios de perfusión miocárdica ya sean con talio o con isonitriolos marcados con tecnecio se constituyen en la variable independiente más importante para evaluar el pronóstico de mortalidad o infarto no fatal en los pacientes con sospecha o con enfermedad coronaria estable conocida, por encima de la probabilidad pretest. La perfusión miocárdica es una herramienta costo-efectiva en el manejo de la enfermedad coronaria al contar con un elevado valor agregado (*Acta Med Colomb* 2000;25:150-155).

Palabras clave: imagen de perfusión miocárdica, sestamibi, estratificación de riesgo, enfermedad coronaria estable, valor pronóstico incrementado.

Introducción

En la medida que los costos de salud son cada vez mayores, y específicamente en enfermedades que demandan cuantiosos recursos tanto humanos como económicos, como es el caso particular de la enfermedad coronaria, se hace necesario disponer de métodos diagnósticos no invasivos que, primero, brinden información adicional a los datos clínicos obtenidos de la historia clínica (valor agregado), segundo, que clasifiquen a los pacientes de

acuerdo con la severidad de su enfermedad y tercero, que de cierto modo sean capaces de predecir la probabilidad de sufrir un desenlace fatal en el futuro si no se toman medidas terapéuticas agresivas, o que por el contrario predigan un comportamiento benigno pudiendo así reservar recursos para aquellos de más alto riesgo y evitar gastos innecesarios.

Drs. Edgard Rodríguez, Ramón Murgueitio, Sonia Merlano: Departamento de Medicina Nuclear, Fundación Clínica Shaio. Santafé de Bogotá.

rios con procedimientos diagnósticos o terapéuticos mucho más costosos (valor pronóstico).

Es así como a la fecha, la literatura disponible que soporta la capacidad de los métodos no invasivos para diferenciar los pacientes en bajo y alto riesgo de sufrir eventos cardíacos futuros, es suficientemente voluminosa. Esta revisión pretende hacer una actualización sobre la utilidad de la perfusión miocárdica en la estratificación del riesgo y predicción del pronóstico en los pacientes con enfermedad coronaria estable y determinar cuáles son las variables derivadas de la perfusión miocárdica que mejor se asocian con predicción de mortalidad o infarto no fatal en esta población.

Material y métodos

Se procedió a efectuar una búsqueda utilizando la base de datos de MEDLINE, cruzando las palabras "myocardial perfusion", "sestamibi", "risk stratification" y "stable coronary artery disease", entre el 1.º de enero de 1990 y el 31 de enero de 2000. Se limitó principalmente a los agentes marcados con tecnecio -sestamibi o isonitrilo-, ya que éstos son los disponibles en nuestro país y la FDA aprobó su uso para perfusión miocárdica desde 1990. Si bien la perfusión miocárdica también se ha utilizado en la estratificación del riesgo en los pacientes que acuden a las salas de urgencia con dolor torácico y en la valoración prequirúrgica de los pacientes que van a ser sometidos a cirugía no cardíaca, la revisión se limitó a la enfermedad coronaria estable. La búsqueda arrojó un total de 75 artículos, de los cuales se incluyeron sólo aquellos que mencionaran en forma específica que la perfusión miocárdica utilizara como trazador el ^{99m}Tc -sestamibi, que la población a estudio se circunscribiera a pacientes con sospecha o con enfermedad coronaria estable conocida, que se midiera el desenlace en términos de muerte, infarto no fatal y/o la necesidad de revascularización y que contara con seguimiento por lo menos un año después del estudio índice. Se excluyeron los reportes de casos, los estudios en no humanos y los publicados en lengua diferente a la inglesa. Un total de 31 artículos reunieron los criterios de inclusión.

Resultados

En lo que concierne a los estudios de perfusión miocárdica con medicina nuclear las variables que se correlacionan con el valor pronóstico y el valor agregado hacen referencia a la presencia, tipo, extensión y severidad de los defectos de perfusión, la determinación de la fracción de eyección, la presencia de dilatación transitoria del ventrículo izquierdo y la captación pulmonar de talio aumentada (1-2). El tipo de defecto hace referencia a si es fijo o reversible. La extensión del defecto se juzga por métodos cuantitativos, los cuales miden qué porcentaje de la masa ventricular izquierda está infartada o isquémica (mapas polares) y la severidad se determina por métodos semicuantitativos asignándole un puntaje según el déficit

de captación para cada segmento considerado como anormal. Estos puntajes se van sumando para obtener un puntaje total, de manera que entre más alto sea el puntaje obtenido el defecto será más severo (conocido como el SSS, del inglés summed stress score) (3, 4). Aquellos con puntaje mayor a ocho son considerados como de alto riesgo (4).

Implicaciones pronósticas de una perfusión miocárdica normal

Brown en 1983 y Staniloff en 1986 se encuentran entre los primeros autores en publicar el uso de las técnicas de medicina nuclear para predecir el pronóstico de los pacientes con enfermedad coronaria crónica (5). Nuevamente Brown, en 1991 (6), presenta los datos recolectados a partir de 16 estudios con un promedio de seguimiento de 28 meses sobre 3573 pacientes a quienes se les realizó perfusión miocárdica con talio, encontrándose que la tasa de muerte cardíaca o infarto no fatal fue del 1 % por año para los estudios leídos como normales. Dos años más tarde (7) reporta que la tasa de eventos "duros" -muerte cardíaca o infarto no fatal- en los normales, además de ser muy baja, no difirió entre los pacientes con enfermedad coronaria probada por angiografía de aquellos referidos con un diagnóstico posible.

Lo mismo es cierto cuando se utiliza ^{99m}Tc -sestamibi (2-5, 8-9). Un trabajo reciente de Hachamovitch & Berman (4) publicó los resultados sobre 5.807 pacientes a quienes se les practicó perfusión miocárdica con sestamibi, con un seguimiento promedio de 21.4 ± 7.5 meses. La tasa de muerte cardíaca fue significativamente más baja en los pacientes con estudios normales comparada con los que tenían evidencia de defectos de perfusión catalogados como moderados a severos. Esto fue independiente de la probabilidad pretest (antes de la medicina nuclear y después de los resultados de la prueba de esfuerzo, de acuerdo con la escala de Duke reportada por Pryor y al análisis Bayesiano reportado por Diamond & Forrester). Es decir, la tasa de eventos cardíacos en los que tenían perfusiones miocárdicas normales permaneció baja a pesar de que el paciente tuviera una probabilidad pretest superior al 85% (3-5). En el grupo de los normales la tasa fue de 0.2% por año para los de baja probabilidad pretest, 0.7% para los de probabilidad intermedia y 1.4 % para los de alta probabilidad, comparada con los que demostraron defectos clasificados como moderados o severos en los que la tasa de mortalidad fue del 3.9%, 10.5% y 6% en los de baja, intermedia y alta probabilidad pretest, respectivamente (4). Tasas bajas de muerte o infarto no fatal también se han encontrado sin importar si el paciente venía o no recibiendo medicación antianginosa (1.2% vs 1.2%), tomaba o no betabloqueadores (1.2% vs 1.4%) y si superaron o no el 85% de la frecuencia cardíaca máxima esperada para la edad (1.2% vs 1.2%) (2). Lo mismo ocurre si el estudio es realizado bajo estrés físico o farmacológico. La tasa de mortalidad por año fue de 0.9% y 0.2% en las perfusiones normales con adenosina y prueba

de esfuerzo, respectivamente; en contraposición al 7.4% para adenosina y 2.5% para el estrés de ejercicio, en aquellos con defectos de perfusión juzgados como severos (4). Algo similar se ha descrito para el dipiridamol (10).

La perfusión miocárdica ha demostrado tener un valor agregado adicional a las variables clínicas y electrocardiográficas no sólo en la población masculina sino también en la femenina. En las mujeres, la tasa de eventos "duros" fue inferior al 1% por año cuando el estudio fue normal o ligeramente anormal y se incrementó a 4.1% y 7.5% por año cuando éstos fueron interpretados como moderada o severamente anormales, respectivamente, con un seguimiento promedio de 26 meses (11). Los mismos autores confirman este hallazgo años después y encuentran que el sestamibi en ejercicio, si bien estratifica bastante bien tanto a hombres como a mujeres, lo puede hacer mucho mejor en la población femenina, con un χ^2 de 89 en los hombres y de 120 en las mujeres ($p < 0.005$) (12). La perfusión miocárdica identificó de manera igual un bajo riesgo para eventos cardíacos en hombres y mujeres pero asignó un riesgo más alto en ellas cuando el estudio fue anormal, con un seguimiento promedio de 21 meses (12). El grupo holandés encontró resultados similares en su población femenina con estudios de perfusión miocárdica normales bajo estrés farmacológico con dobutamina-atropina, siguiéndolas un promedio de 23 meses y la tasa de muerte cardíaca o de infarto no fatal fue del 0% por año (13). Es de anotar que el 89% de ellas tenían una probabilidad pretest para enfermedad coronaria superior al 10% y el 35% una probabilidad superior al 80%. La incidencia global de eventos cardíacos, duros y blandos en el grupo fue de tan sólo un 1.3% por año (13).

El valor pronóstico agregado de una perfusión miocárdica normal es independiente de la severidad de la lesión angiográfica, reportándose tasas de muerte cardíaca por año de 0.7% (14) y 1% (2, 15) con seguimientos promedio de 24 y 32 meses respectivamente. Esta misma tasa de 0.7% muertes cardíacas por año fue reportada por Doat (2) entre los pacientes con una perfusión miocárdica normal y con lesiones angiográficas mayores al 70% en un seguimiento a cinco años, tasa que no fue diferente a la de los pacientes con un estudio normal y con coronariografías sin lesiones significativas (0.6%) (2). Trabajos más recientes en el Reino Unido confirman la baja tasa de eventos cardíacos después de una perfusión miocárdica normal. La tasa de mortalidad fue del 0.2% por año (IC95%: 0.02%-0.7%) (16).

Existía la duda de si una perfusión miocárdica normal también predecía un curso benigno en la población diabética. En este sentido se llevó a cabo un estudio desarrollado por el grupo de California en el Cedars-Sinai en el que se siguió un grupo de 1.271 diabéticos comparados con 5.862 no diabéticos a 23.7 y 21.5 meses, respectivamente. El grupo de diabetes tuvo una tasa mayor de eventos duros que los no diabéticos, 4.3% /año vs 2.3%, respectivamente ($p < 0.001$) (17). Sin embargo, el test de medicina nuclear

reveló un valor agregado adicional por encima de las variables clínicas en los pacientes diabéticos, con un incremento en el χ^2 del 46% a 88%, según se hiciera la perfusión miocárdica con ejercicio o adenosina, respectivamente. La tasa de eventos duros se elevó en función del puntaje sumado en el esfuerzo (SSS) en ambos grupos. En los diabéticos se observó una tasa de 1%-2% / año con SSS < 4, de 3%-4% con SSS = 4-7 y de >7% con SSS > 8 (17).

Implicaciones pronósticas de los defectos de perfusión

En el grupo de pacientes con déficits perfusorios catalogados como leves también se ha encontrado una baja tasa de eventos cardíacos (1, 3). Iskandrian (18) mostró que los pacientes con defectos de perfusión menores al 15% de la masa ventricular izquierda en las imágenes del post-ejercicio, desarrollaron un número menor de eventos que aquellos con defectos más grandes. Igualmente otros autores (6, 19) han demostrado que la determinación del tamaño del infarto o de la isquemia residual tienen implicaciones pronósticas agregadas. Mahmarian (20-21) mostró en un grupo de 146 pacientes sometidos a perfusión miocárdica con talio bajo estrés con adenosina dos a cinco días después del infarto, que cuando el tamaño del infarto o de la isquemia eran menores al 20% y 10% respectivamente, el 90% de estos pacientes estuvieron libres de eventos a 18 meses de seguimiento en comparación con tan sólo el 50% de los que mostraron defectos mayores. En este trabajo el mayor predictor de eventos cardíacos futuros fue la fracción de eyección ventricular izquierda. Cuando ésta se encontraba por debajo del 40% tan sólo el 35% de los pacientes permanecía sin presentar eventos cardíacos después de un seguimiento a 18 meses (6, 20-21). Iskandrian (22) revisa 14 publicaciones que involucran 12.360 pacientes, todos con sestamibi SPECT, entre 1994 y 1997 y el promedio de eventos "duros" en las perfusiones normales fue de 0.6%, cifra comparable a la observada en la población general de los Estados Unidos. Sin embargo, debe mencionarse que en este metaanálisis hay aproximadamente 3.500 pacientes repetidos debido a que pertenecen a cohortes anteriores. De todas maneras, aun si se descartara este grupo, el número resultante, cercano a los 8.900 pacientes, constituye una muestra importante y significativa. En todos los 14 estudios los defectos perfusorios fijos fueron el mayor predictor de muerte cardíaca mientras que los defectos reversibles lo fueron para infarto no fatal (22). Este hallazgo también ha sido informado por otros investigadores (4, 23). El grupo holandés ha reportado que cuando el estudio se consideró sin defectos de perfusión la tasa de eventos duros era bastante baja, de 0.8% por año, comparada con 6.8% /año cuando había defectos fijos aislados, 8.1% /año para los defectos reversibles solos y de 11.6% por año cuando se suman los defectos fijos y los reversibles (24-25).

Una perfusión miocárdica anormal se asocia con un riesgo relativo mayor que las variables clínicas y electrocardiográficas de sufrir un evento cardíaco "duro",

después de efectuado el análisis multivarianza, con un RR entre 10 y 12.8 (IC95%: 1.7-98.3) (24-25).

En el trabajo de Berman (4) los pacientes con defectos de perfusión en el estrés juzgados como leves tuvieron una tasa de muerte cardíaca muy similar a la de los estudios normales, 0.8% /año. Este hallazgo fue independiente de la probabilidad pretest (1% en los de baja, 0.8% en los de intermedia y 1.7% en los de alta probabilidad) (4). Aunque sí se observó una mayor tasa de infartos no fatales en el grupo con defectos leves comparado con los estudios normales (2.6% vs 0.5% respectivamente), ésta no se modificó si los pacientes se manejaron con tratamiento médico (2.6%) o mediante técnicas de revascularización (2.7%) (4). Sin embargo, el grupo con manejo invasivo tenía 14 veces menos número de pacientes con respecto a los de tratamiento médico (63 y 884 respectivamente). También es de anotar que la decisión de llevar o no a un paciente a tratamiento invasivo no fue aleatoria ni ciega al estudio de medicina nuclear. En contraposición, el grupo de pacientes con defectos de perfusión catalogados como severos tuvo una mayor tasa de muerte cardíaca en los de manejo médico comparada con la del grupo de revascularización (4.6% y 1.3% respectivamente) (4).

Con base en estos resultados se puede argumentar que el subgrupo de pacientes con defectos de perfusión juzgados como leves tiene un riesgo muy bajo para muerte cardíaca en el siguiente año y un riesgo intermedio para infarto no fatal independientemente de si el tratamiento es invasivo o médico. Se podrían diferir a manejo médico, ahorrándose alrededor de 300 mil dólares por cada evento cardíaco en el caso de que se remitieran a cateterismo cardíaco todos los estudios anormales a diferencia de enviar únicamente aquellos con estudios en el rango de moderados a severos (4). Los mismos autores han publicado que si se sometieran a cateterismo todos los pacientes con estudios anormales, ello tendría un costo de 200 mil dólares por cada evento "duro" detectado en comparación a < 50 mil dólares si sólo se estudiaran en forma invasiva los de riesgo intermedio a alto, o sea aquellos con defectos moderados o severos (3-5). De hecho, en algunos centros ya han publicado cómo la tasa de coronariografías es directamente proporcional al resultado de la medicina nuclear (2, 26). En un total de 4.162 pacientes seguidos a nueve meses 3.5% de aquellos con estudios sin defectos reversibles fueron a cateterismo en comparación al 32% de los pacientes con defectos reversibles (2, 26) Entre los que tenían defectos reversibles el 60% fue llevado a arteriografía coronaria si reunían los criterios de alto riesgo (definidos como dos o más territorios comprometidos, compromiso en el territorio de la descendente anterior, o aumento en la captación pulmonar de talio) comparado con solamente 9% de los que no llenaban estos criterios (2, 26). Es llamativo que la tasa de cateterismo en la gran mayoría de los casos no superó el 50% a pesar de un resultado severamente anormal (4,21,26).

Recientemente el grupo de Cedars-Sinai en Los Angeles publicó los resultados de un trabajo que enroló 1.680 pacientes seguidos por espacio de 18.9 meses en promedio, con el objetivo de determinar si los parámetros derivados del "Gated-SPECT" aportaban algún valor agregado para la estratificación del riesgo (27). Se encontró que el mejor umbral para predecir muerte cardíaca incluía una fracción de eyección (FE) < 45%, un volumen de fin de sístole (VFS) > 70 ml y un volumen de fin de diástole (VFD) > 120 ml (27). Los autores informan que los pacientes con FE > 45% tuvieron una tasa de mortalidad < 1% por año a pesar de tener anomalías severas de perfusión, comparado con una tasa de 9.2% /año en los pacientes con FE < 45% a pesar de tener anomalías de perfusión leves o moderadas ($p < 0.00001$). El análisis multivarianza mostró que las variables de perfusión y el VFS fueron predictores independientes para todos los eventos coronarios -blandos y duros-, mientras que la FE y el VFS demostraron poseer valores pronósticos agregados por encima de la probabilidad pretest y de las anomalías de perfusión para predecir muerte cardíaca (27).

Limitaciones del estudio: existe evidencia en la literatura que los exámenes con ecocardiografía bien sea de ejercicio o con dobutamina brindan resultados similares en cuanto a predicción de mortalidad e infarto, esta revisión no analizó estas publicaciones y sería de gran interés el realizarlo.

Conclusiones

La evidencia mostrada permite afirmar que los estudios de perfusión miocárdica tanto con talio como con sestamibi estratifican adecuadamente a los pacientes con sospecha de enfermedad coronaria o con enfermedad coronaria estable conocida en bajo y alto riesgo de sufrir eventos cardíacos "duros" en el siguiente año independientemente de la probabilidad pretest (1-4), género (2-4, 11-13, 20), severidad de la lesión angiográfica y tipo de estrés utilizado. El mismo valor agregado y pronóstico se ha encontrado para la población diabética (17). Basados en el resultado de la perfusión miocárdica, los pacientes podrían ser categorizados dentro de tres subgrupos de riesgo: 1) isonitrilo normal con bajo riesgo para cualquier evento, 2) isonitrilo ligeramente anormal con bajo riesgo de muerte cardíaca y 3) isonitrilo moderada a severamente anormal con riesgo intermedio a alto para muerte o infarto (28). Los estudios considerados de bajo riesgo incluyen aquellos con defectos de perfusión fijos menores al 20% o reversibles menores del 10%-15%, con puntajes menores de 8 y fracciones de eyección ventricular izquierda por encima del 45%. Los de alto riesgo incluyen aquellos con defectos que comprometan una mayor masa ventricular, puntajes más altos o fracciones de eyección menores. Existen otras variables que parecen aumentar el poder pronóstico de la perfusión miocárdica con sestamibi, como son la dilatación transitoria del ventrículo izquierdo (29), la fracción de eyección y

los volúmenes ventriculares calculados a partir del "Gated-SPECT" (21, 27, 30).

Aunque la información acumulada hasta el momento sugiere que la perfusión miocárdica se puede utilizar como una prueba seleccionadora para definir qué pacientes deben ser sometidos a procedimientos invasivos más costosos, no se puede generalizar ni ser dogmáticos. Además todas las publicaciones revisadas están conformadas por estudios observacionales que no cuentan con un grupo control aleatorio y en todos la decisión de llevar al paciente a arteriografía coronaria o a procedimientos de revascularización no fue aleatoria y se vio influenciada por el resultado de la gamagrafía de perfusión miocárdica. Pero cabe preguntarse: ¿sería ético diseñar un estudio con grupos aleatorios y no llevar a cateterismo a un paciente con un isonitrilo francamente anormal? y ¿sería también ético llevar a cateterismo a un paciente con una perfusión miocárdica completamente normal?

Es importante recordar que la predicción no es del 100% y no es a largo plazo. La mayoría de los autores hablan de un período de garantía de dos años (22), máximo tres (31) para un sestamibi normal. Después de este tiempo la tasa de eventos se incrementa, probablemente como un reflejo de la naturaleza progresiva de la enfermedad coronaria (22). Hay factores que escapan a nuestros estudios convencionales y que también tienen implicaciones pronósticas, como es el caso de determinar qué tan inestable es una placa. Se requieren de más estudios que involucren mayor número de pacientes y seguimientos más largos; sin embargo, la perfusión miocárdica seguirá desempeñando un papel importante en el manejo integral de los pacientes con enfermedad coronaria.

Summary

Objective: to review the medical literature over the last 10 years about the usefulness of myocardial perfusion imaging in risk stratification, and predictive prognostic value, in patients suspected or known to have stable coronary artery disease. To establish which items derived from the diagnostic test were better associated with the prediction of mortality or non fatal myocardial infarction.

Data sources: Medline database employing the keywords "myocardial perfusion imaging", "sestamibi", "risk stratification" and "stable coronary artery disease", between January 1 1990 and January 31 2000.

Study selection: the search retrieved 75 articles. Thirty-one papers were met the inclusion criteria.

Data extraction/inclusion criteria: Original review articles with specific information about the end-points: cardiac death, non-fatal myocardial infarction, revascularization and with a follow-up of at least one year.

Case reports, non-english language papers and non-human studies were excluded.

Data synthesis: a normal myocardial perfusion imaging was associated with a very low mortality rate or presence of non-fatal myocardial infarction (<1% /year). This result

was an independent predictor with respect to the pre-test likelihood, sex and angiographic results, giving the option of medical treatment for low risk patients providing important cost savings and avoiding unnecessary coronary angiograms.

Patients with high risk results, were associated with a higher frequency of hard events (>5% per year), indicating a more aggressive therapy. The variables associated with a higher risk were: 1) defect with a summed stress score - SSS - greater than 8. 2) size defect greater than 15% and 3) left ventricular ejection fraction less than 45%.

Conclusions: myocardial perfusion studies with Thallium 201 or 99mTc-sestamibi are an important variable when evaluating cardiac death or non-fatal myocardial infarction as outcomes in patients with stable coronary artery disease. Indeed, these studies have a considerable incremental value, making them a cost-effective tool in the therapeutic analysis of this group of patients.

Key-Words: myocardial perfusion imaging, sestamibi, risk stratification, stable coronary artery disease, incremental prognostic value.

Referencias

1. **Bateman TM, O'Keefe JH Jr, Williams ME.** Incremental value of myocardial perfusion scintigraphy in prognosis and outcomes of patients with coronary artery disease. *Current Opinion in Cardiology* 1996;**11**:613-620.
2. **Brown KA.** Prognostic value of myocardial perfusion imaging: State of the art and new developments. *J Nucl Cardiol* 1996;**3**:516-537.
3. **Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico A.** Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**(3):639-647.
4. **Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, Kiat H, Cohen I.** Incremental prognostic value of myocardial perfusion SPECT for the prediction of cardiac death. *Circulation* 1998;**97**:535-543.
5. **Berman DS, Hachamovitch R.** Risk assesment in patients with stable coronary artery disease: Incremental value of nuclear imaging. *J Nucl Cardiol* 1996;**3**:S41-S49.
6. **Brown KA.** Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging: a diagnostic tool comes of age. *Circulation* 1991;**83**:363-381.
7. **Brown KA, Rowen M.** Prognostic value of a normal exercise myocardial perfusion study in patients with angiographically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;**71**:865-867.
8. **Stratmann HG, Williams GA, Wittry MD.** Exercise technetium-99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. *Circulation* 1994;**89**:615-622.
9. **Brown KA, Altland E, Rowen M.** Prognostic value of normal technetium-99m sestamibi cardiac imaging. *J Nucl Med* 1994;**35**:554-557.
10. **Heller GV, Herman SD, Travin MI, Baron JL** Independent prognostic value of intravenous dipyridamole with technetium-99m sestamibi tomographic imaging in predicting cardiac events and cardiac-related hospital admissions. *J Am Coll Cardiol* 1995;**26**(5): 1202-1208.
11. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I.** Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol* 1996;**28**(1):34-44.
12. **Amanullah AM, Berman DS, Erel J, Kiat H, Cohen I, Germano G, Friedman JD, Hachamovitch R.** Incremental prognostic value of adenosine myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;**82**(6):725-730.
13. **Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Reijts AE.** Prognostic significance of normal dobutamine-atropine stress sestamibi scintigraphy in women with chest pain. *Am J Cardiol* 1996;**77**(12):1057-1071.
14. **Brown KA, Rowen M.** Prognostic value of a normal exercise myocardial

- perfusion imaging study in patients with angiographically significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;**71**:865-867.
15. **Soman P, Parsons A, Lahiri N, Lahiri A.** The prognostic value of a normal Tc-99m sestamibi SPECT study in suspected coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 1999;**6**(3):252-256.
 16. **Abdel-Farrah A, Kamal AM, Pancholy S, Ghods M.** Prognostic implications of normal exercise tomographic thallium images in patients with angiographic evidence of significant coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1994;**74**:769-771.
 17. **Kang X, Berman DS, Lewin HC, et al.** Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography in patients with diabetes mellitus. *Am Heart J* 1999; **138**(6 Pt 1):1025-1032.
 18. **Iskandrian AS, Johnson J, Le TT.** Comparison of the treadmill exercise score and SPECT thallium imaging in risk assessment. *J Nucl Cardiol* 1994;**1**:144-149.
 19. **Verani MS.** Risk assessment after myocardial infarction: have the rules changed with thrombolytic therapy? *J Nucl Cardiol* 1996;**3**(6):S50-S59.
 20. **Mahmarián JJ, Pratt CM, Nishimura S, Abreu A, Verani MS.** Quantitative adenosine thallium-201 SPECT for the early assessment of patients surviving acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;**87**:1197-1210.
 21. **Mahmarián JJ, Mahmarián AC, Marks GF, Pratt CM, Verani MS.** Role of adenosine thallium-201 tomography for defining long-term risk in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;**25**:1333-1340.
 22. **Iskander S, Iskandrian AE.** Risk assessment using single photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998;**32**(1):57-62.
 23. **Stratmann HG, Mark AL, Amato M, Wittry MD.** Risk stratification with pre-hospital discharge exercise technetium-99m sestamibi myocardial tomography in men after acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1998;**136**(1): 87-93.
 24. **Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Reijts AE.** Prognostic value of dobutamine-atropine stress technetium-99m sestamibi perfusion scintigraphy in patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1996;**132**(3):447-454.
 25. **Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R.** Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;**96**(1):137-147.
 26. **Bateman TM, O'Keefe JH Jr, Dong VM, Barnhart C.** Coronary angiographic rates after stress SPECT. *J Nucl Cardiol* 1995;**2**:217-223.
 27. **Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS.** Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; **100**(10): 1035-1042.
 28. **Hachamovitch Rory.** Prognostic characterization of patients with mild coronary artery disease with myocardial perfusion single photon emission computed tomography: Validation of an outcomes-based strategy. *J Nucl Cardiol* 1998; **5**(1):90-95.
 29. **McClellan JR, Travin MI, Herman SD, Baron JI, Golub RJ, Gallagher JJ, Waters D, Heller GV.** Prognostic importance of scintigraphic left ventricular cavity dilation during intravenous dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomographic imaging in predicting coronary events. *Am J Cardiol* 1997;**79**(5):600-605.
 30. **Borges-Neto S, Shaw LK.** The added value of simultaneous myocardial perfusion and left ventricular function. *Curr Opin Cardiol* 1999; **14**(6):460-463.
 31. **Shaw LJ, Hachamovitch R, Peterson ED, Lewin HC, Iskandrian AE, Miller DD, Berman DS.** Using an outcomes-based approach to identify candidates for risk stratification after exercise treadmill testing. *J Gen Intern Med* 1999;**14**(1):1-9.