



UNIVERSIDAD DE COSTA RICA
SISTEMA DE ESTUDIOS DE POSGRADO

CORRELACIÓN ANATÓMICA ENTRE LA GAMMAGRAFÍA DE PERFUSIÓN
MIOCÁRDICA CON TECNECIO 99 POSITIVA POR ISQUEMIA Y LA
ARTERIOGRAFÍA CORONARIA, EN PACIENTES CON SOSPECHA DE
ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

Trabajo final de investigación aplicada sometido a la consideración de la
Comisión del Programa de Estudios de Posgrado en Especialidades Médicas
para optar por el título de Especialista en Cardiología

FRANCISCO ENRIQUE MALCA REÁTEGUI

Ciudad Universitaria Rodrigo Facio, Costa Rica

2017

Dedicatoria

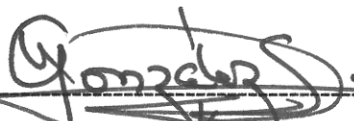
El presente trabajo va dedicado a Elia, esposa y acompañante durante este recorrido, a mis hijos Joan y Santiago que me empujan a seguir adelante y a mis padres por saber dar el consejo preciso.

Agradecimiento

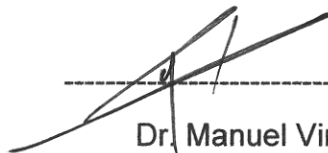
A mis profesores y tutores, por la paciencia, confianza y enseñanzas que me ayudaron a pulir el arte de la cardiología. A mis compañeros del posgrado que me enseñan a ser mejor persona y profesional.

Este trabajo final de investigación aplicada fue aceptado por la Comisión del Programa de Estudios de Postgrado en Cardiología de la Universidad de Costa Rica, como requisito parcial para optar por el título de Médico Especialista en Cardiología.

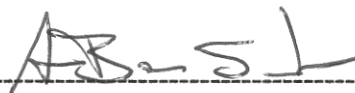
Dr. Álvaro Morales Ramírez
Decano
Sistema de Estudios de Postgrado



Dr. Ulises González Solano
Profesor Guía



Dr. Manuel Vindas Villarreal
Lector



Dr. Andrés Benavides Santos
Coordinador Nacional del Posgrado de Cardiología



Dr. Francisco Enrique Malca Reátegui
Sustentante

Tabla de contenidos

i	Portada
ii	Dedicatoria
iii	Agradecimiento
iv	Hoja de aprobación
v	Contenido
vi	Resumen
vii	Lista de cuadros y gráficas
viii	Lista de abreviaciones
	1. Introducción
	2. Desarrollo
	9. Discusión
	11. Conclusiones
	13. Bibliografía

Resumen

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países desarrollados. En Costa Rica la principal causa de muerte coincidentemente también es la enfermedad cardiovascular, dentro de este grupo grande de enfermedades, la cardiopatía isquémica secundaria a enfermedad arterial coronaria es la patología más frecuente. El diagnóstico definitivo, y en su mayoría de las veces el tratamiento de dicha enfermedad se hace a través de la angiografía coronaria percutánea; sin embargo es un procedimiento invasivo, que no está exento de complicaciones, tales como hematomas del sitio de punción, infarto, perforación coronaria, taponamiento cardiaco y muerte; además de los efectos nocivos sobre la función renal que tiene el medio de contraste utilizado. Por lo que es necesario un estudio intermedio que permita seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de un beneficio de una arteriografía coronaria y que además tenga un perfil de seguridad que sea igual o menor a la arteriografía coronaria. La gammagrafía de perfusión miocárdica es un estudio que permite identificar pacientes con enfermedad coronaria con una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad mayor al 75%. Sin embargo la gammagrafía de perfusión miocárdica también tiene algunas limitaciones que pueden disminuir la sensibilidad y la especificidad de la prueba, como es la obesidad, el bloqueo de la rama izquierda del haz de His, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, glándulas mamarias prominentes. El presente trabajo pretende buscar la correlación anatómica de la gammagrafía comparado con la coronariografía, identificar falsos positivos, con el objetivo de ver a aquellos pacientes que tienen probabilidad de tener un falso positivo y evitar que sea sometido a una arteriografía; del modo contrario encontrar el perfil clínico en el que el paciente se beneficia y está bien indicada el estudio de perfusión miocárdica y presentar antecedentes para la posible elaboración de un protocolo de práctica clínica del diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria.

Lista de cuadros, tablas y figuras

1. Cuadro número 1 página 10
2. Tabla número 1 página 11
3. Figura número 1 página 12

Lista de abreviaturas

1. HTA: hipertensión arterial sistémica.
2. CI: cardiopatía isquémica.
3. AE: angina estable.
4. SCA: síndrome coronario agudo
5. TIMI: Thrombolysis in myocardial infarction
6. FFR: fracción de flujo reserva
7. IVUS: ultrasonido intravascular.
8. ECG: electrocardiograma.
9. PE: prueba de esfuerzo

Introducción

La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte en los países desarrollados. En Costa Rica la principal causa de muerte coincidentemente también es la enfermedad cardiovascular, dentro de este grupo grande de enfermedades, la cardiopatía isquémica secundaria a enfermedad arterial coronaria es la patología más frecuente. El diagnóstico definitivo, y en su mayoría de las veces el tratamiento de dicha enfermedad se hace a través de la angiografía coronaria percutánea; sin embargo es un procedimiento invasivo, que no está exento de complicaciones, tales como hematomas del sitio de punción, infarto, perforación coronaria, taponamiento cardíaco y muerte; además de los efectos nocivos sobre la función renal que tiene el medio de contraste utilizado. La arteriografía coronaria también involucra altos costos en materiales y recurso humano con un costo promedio de 4400 dólares, por lo que es necesario un estudio intermedio que permita seleccionar a los pacientes con mayor probabilidad de un beneficio de una arteriografía coronaria y que además tenga un perfil de seguridad que sea igual o menor a la arteriografía coronaria. La gammagrafía de perfusión miocárdica es un estudio que permite identificar pacientes con enfermedad coronaria con una sensibilidad mayor al 90% y una especificidad mayor al 75%, con un costo de entre 1100 y 2700 dólares. Sin embargo la gammagrafía de perfusión miocárdica también tiene algunas limitaciones que pueden disminuir la sensibilidad y la especificidad de la prueba, como es la obesidad, el bloqueo de la rama izquierda del haz de His, el grado de extensión de la isquemia miocárdica, miocardiopatía dilatada o hipertrófica, glándulas mamarias prominentes. El presente estudio pretende buscar la correlación anatómica de acuerdo a la coronariografía, que es considerado en la actualidad el estándar de oro para el diagnóstico de la enfermedad coronaria, e identificar los falsos positivos, con el objetivo de determinar a aquellos pacientes que tienen probabilidad de tener un falso positivo y evitar que sea sometido a un estudio

poco eficaz para el diagnóstico de cardiopatía isquémica; del modo contrario encontrar el perfil clínico en el que el paciente se beneficia y está bien indicada el estudio de perfusión miocárdica y presentar antecedentes para la posible elaboración de un protocolo de práctica clínica del diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria.

Desarrollo

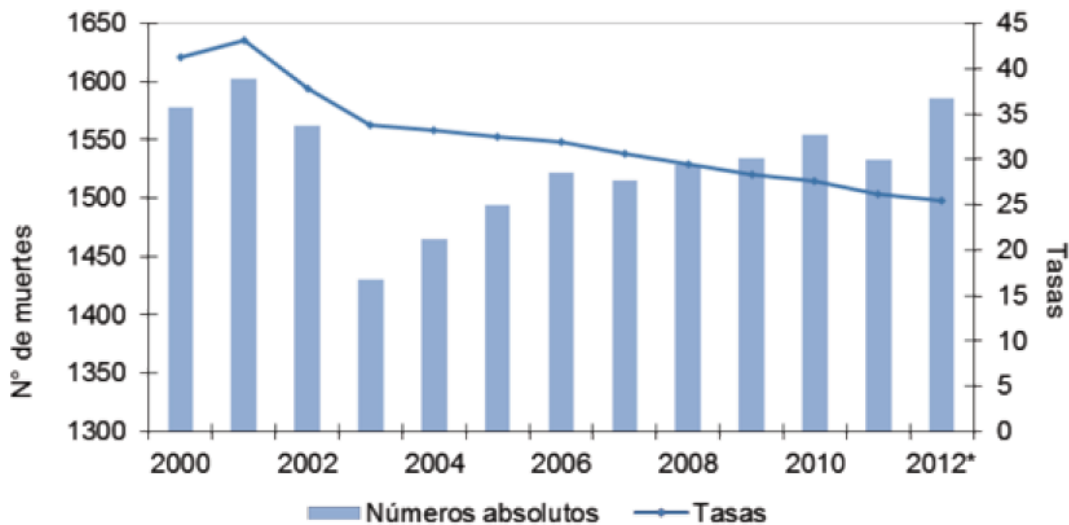
Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en Estados Unidos. Entre los infartos de miocardio y los eventos cerebrovasculares se producen aproximadamente 30 muertes cada hora (1) en ese país. En Costa Rica la principal causa de muerte corresponde coincidentemente a las enfermedades cardiovasculares, dentro de este grupo de enfermedades la cardiopatía isquémica es la que más impacta a la población costarricense ya que sólo en el 2012 se registraron 2594 muertes (cuadro 1, gráfico 1 y 2), extrapolando estos datos se produjeron 7 muertes diarias en ese año (2).

**Mortalidad por enfermedades del sistema circulatorio según grupo de causa
Costa Rica 2012. (Tasas por 10.000 habitantes)**

Causas específicas	N°	Tasa
Costa Rica	5651	12,1
Enfermedad reumática aguda	0	0,0
Enfermedad cardiaca reumática crónica	40	0,1
Enfermedad hipertensiva	814	1,7
Enfermedad isquémica del corazón	2594	5,6
Enfermedad cardiopulmonar y enf. de la circulación pulmonar	78	0,2
Otras formas de enferm. del corazón	591	1,3
Enfermedades cerebrovasculares	1281	2,8
Enf. arterias, arteriolas y de los vasos capilares	147	0,3
Enf. Venas y de los vasos y ganglios linfáticos.NCOP	87	0,2
Otros trastornos y los no especif.del sistema circulatorio	19	0,04

Fuente: INEC. Ministerio de Salud- Vigilancia de la Salud.

**Mortalidad por infartos agudos al miocardio según año.
Costa Rica 2000-2012*(Tasas por 100.000 habitantes)**



Las enfermedades cardiovasculares son un grupo de patologías del corazón y de las arterias del organismo que involucra una serie de entidades como la hipertensión arterial sistémica (HTA), la enfermedad cerebrovascular isquémica o hemorrágica y la cardiopatía isquémica (CI) entre las más comunes. La cardiopatía isquémica es una enfermedad que se caracteriza por la disminución del aporte de sangre al músculo cardíaco y cuya consecuencia más severa es la necrosis miocárdica, puede ser causada por situaciones de mayor demanda miocárdica de oxígeno como en la taquicardia, fiebre, hipertiroidismo, anemia, hipertensión severa y la hipertrofia ventricular, sumado a la incapacidad de las arterias coronarias de aumentar su flujo ante estas condiciones, con el consiguiente desbalance entre el aporte y la demanda de sangre u oxígeno al miocardio. También puede producirse por enfermedades que afectan la coagulación, así tenemos la miocarditis, arteritis y síndrome antifosfolípidos, formando trombos intracoronarios, con la resultante isquemia y en casos más prolongados, la consiguiente necrosis. Sin duda alguna, la cardiopatía isquémica por enfermedad aterosclerótica de las arterias

coronarias es la principal causa, ésta se caracteriza por presencia de verdaderas placas que se desarrollan dentro del lumen del vaso sanguíneo produciendo obstrucción, el cual es progresiva, que ante circunstancias de aumento de la demanda de oxígeno del miocardio, como el esfuerzo físico o estados emocionales intensos, producen isquemia, esto es característico de la angina estable (AE); o también durante la rotura o erosión de una de estas placas de ateroma vulnerables que estimula la formación de trombos dentro del vaso coronario, que explican los síndromes coronarios agudos (SCA) (3) (gráfico 2).

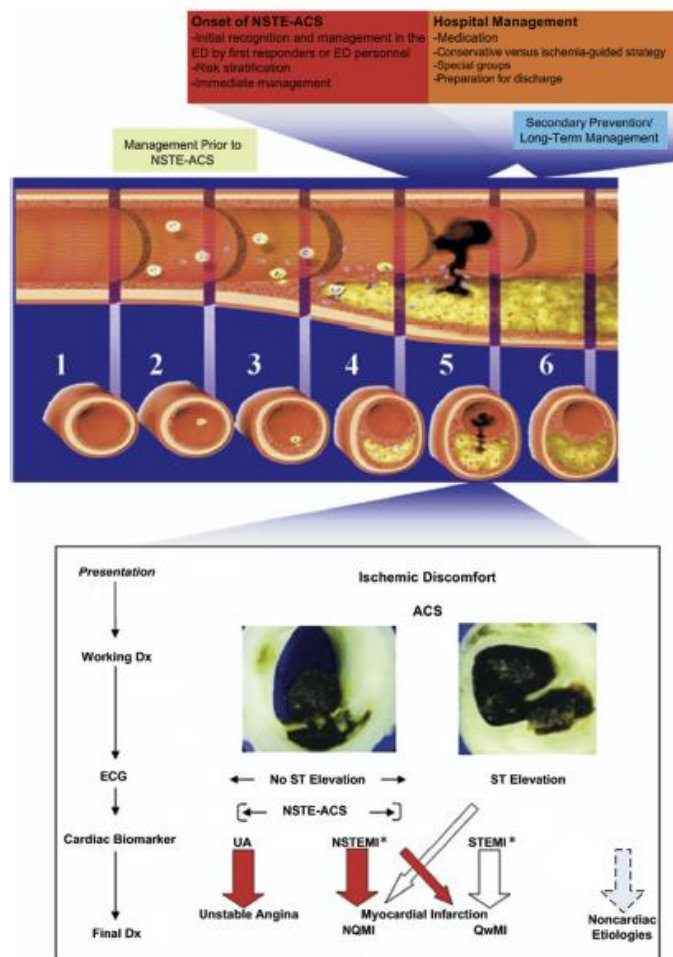


FIGURE 1 Acute Coronary Syndromes

La detección oportuna y el abordaje apropiado son cuestiones esenciales para la reducción de la mortalidad y la morbilidad que acompaña a la cardiopatía isquémica. El estudio por excelencia o gold standard para el diagnóstico de la enfermedad arterial coronaria es la arteriografía coronaria percutánea, que involucra la canulación de la arteria radial o femoral con un catéter guiado hacia las arterias coronarias, donde se inyecta un medio de contraste para evaluar el flujo y la estrechez del vaso. El flujo coronario se evalúa usando un sistema de escala presentado por primera vez por los investigadores TIMI (Thrombolysis in Myocardial Infarction) por sus siglas en inglés, donde el flujo TIMI 3 corresponde a un flujo anterógrado rápido y un aclaramiento rápido, el flujo TIMI 2 representa un llenado distal lento, pero el vaso se opacifica completamente con el medio de contraste, el flujo TIMI 1 es cuando hay escaso flujo con opacificación incompleta del vaso distal, por otro lado el flujo TIMI 0 es cuando no hay paso del medio de contraste(4).

Históricamente, la mayoría de los estudios de revascularización han clasificado el grado de estenosis coronaria basados en la evaluación arteriográfica, considerando estenosis significativa una estrechez coronaria del 50% o más del tronco coronario izquierdo y del 70% o más cuando se trata del resto de coronarias; por lo tanto son las lesiones tributarias a una angioplastia (5). Sin embargo la arteriografía coronaria puede infraestimar o sobreestimar la severidad de la lesión y frecuentemente no predice cuál lesión causa isquemia, ya que lo que en realidad muestra la arteriografía es un luminograma del vaso, siendo necesarias otras técnicas adicionales para tener una percepción más real de la lesión, así como la extensión y composición de la placa de ateroma. Tonino et al (6), describe en su estudio que hasta un 35% de las lesiones consideradas intermedias por arteriografía, es decir entre 50 y 70 % de estenosis, realmente presentaban obstrucciones hemodinámicamente significativas medida a través de la reserva de flujo fraccional (FFR por sus

siglas en inglés), produciendo isquemia. Por otro lado hasta un 20 % de lesiones consideradas significativas por arteriografía con estenosis entre 70 y 90 %, no presentaban obstrucción hemodinámicamente significativa comparado con la medición del FFR.

La reserva de flujo fraccional (FFR) es un índice de la significancia fisiológica de una estenosis coronaria y se define como una relación entre el flujo máximo de una arteria estenótica y el flujo máximo de una arteria normal; se considera que una estenosis es fisiológicamente significativa si tiene un FFR menor o igual a 0.80, en tal caso la revascularización de estas lesiones han demostrado mejoría en la supervivencia en 2 años de seguimiento (7). Sin embargo la FFR es un estudio invasivo, ya que se realiza durante el cateterismo coronario y presenta varias complicaciones, tales como arritmias, complicaciones del acceso vascular tipo sangrado o hematomas, isquemia miocárdica, perforación coronaria, colapso hemodinámico, isquemia cerebral transitoria, falla renal aguda (8). También hay que considerar su alto costo tanto en personal humano especializado como en materiales e insumos. Kimura et al en un estudio de costos demuestra que el monto por un procedimiento de angiografía más medición de la reserva del flujo fraccional es de 4422 dólares americanos (9); por lo tanto antes de someter a un paciente a este procedimiento invasivo y caro, es necesario hacer una evaluación del costo versus beneficio y del riesgo versus beneficio y considerar otros estudios fisiológicos que sean menos invasivos y de menor costo, que nos permita seleccionar adecuadamente al paciente idóneo para un cateterismo coronario.

El ultrasonido intravascular, (IVUS) por sus siglas en inglés, es otro método invasivo que permite medir con mayor precisión el grado de estenosis coronaria, por medio de las mediciones del área del lumen estenótico, área de la lámina elástica externa y la valoración de la longitud de la lesión. Se considera que una lesión es significativa cuando tiene una mínima área del lumen a nivel de la lesión, menor o igual de 4 mm^2 , cuando se correlaciona con

imágenes de perfusión miocárdica (10); o menor o igual a 3 mm^2 cuando se correlaciona con FFR (11). En otro estudio se demostró que cuando se trata del tronco coronario izquierdo el punto de corte para decidir revascularización es una área luminal de la lesión menor o igual a 5.9 mm^2 , o un diámetro menor o igual a 2.8 mm (12). Sin embargo este método también es invasivo y costoso, porque se lleva a cabo durante el cateterismo coronario, además no está exento de las mismas complicaciones descritas anteriormente.

Las Imágenes de perfusión miocárdica con radionúclidos como el Tecnecio 99, en reposo y bajo estrés, es ampliamente usado a nivel global para el diagnóstico y estratificación de la enfermedad arterial coronaria (13). A diferencia de la arteriografía coronaria, el cual visualiza el lumen de la arteria, la gammagrafía de perfusión miocárdica no revela la morfología o la severidad de la estrechez de la pared de la arteria, más bien permite evaluar la capacidad de este vaso para irrigar adecuadamente al miocardio tanto en el reposo como en el esfuerzo (14); consiste en el uso de un isótopo radiactivo que puede ser Talio201 o Tecnecio99 (el isótopo más usado en la Caja Costarricense del Seguro Social) acoplado a un fármaco que dirige el isótopo hacia el corazón, el sestamibi, que es inyectado al paciente y es captado desde el miocardio a través del uso de una gamma cámara, que a su vez permite identificar las áreas de captación normal y captación anormal. Hay que tener en cuenta que la esencia del estudio de perfusión miocárdica es que se trata de una valoración de carácter funcional más que anatómico. La fijación del radiofármaco dentro del miocito depende del flujo sanguíneo local y de la conservación de la célula, el cual permite detectar defectos de perfusión, por disminución de la concentración del isótopo, que refleja la disminución de aporte sanguíneo a una determinada región del miocardio o el daño celular del miocito, causada por una estrechez coronaria, ya sea inducida por el esfuerzo o la sobrecarga farmacológica. También es posible ver la conservación de la perfusión en áreas de miocardio viable que, aunque correspondan a un vaso que puede estar

totalmente ocluido, pueden haber estado recibiendo su perfusión y manteniendo su integridad celular a través de circulación colateral desarrollada en el transcurso del tiempo, lo que constituye parte del fundamento de los estudios de viabilidad (15).

Conocer la extensión del área isquémica es fundamental para decidir revascularización, así Hachamovitch et al, en el 2003 demostraron que en los estudios de imágenes de perfusión miocárdica, la isquemia inducida en un 10 % o menos de la masa total del ventrículo izquierdo no se benefician de revascularización, las lesiones que corresponden del 11 al 20% tienen un beneficio relativamente modesto, mientras que los beneficios de la revascularización son más evidentes con isquemia inducida mayor al 20% de la totalidad de la masa ventricular izquierda (16). En cuanto al costo del estudio de imagen de perfusión miocárdica con Tecnecio99 puede variar entre 1100 a 2700 dólares (17), así este estudio presenta un buen perfil de seguridad y de costo si lo comparamos con los métodos invasivos para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria. Existe otro estudio de menor costo, sin embargo con menor sensibilidad, refiriéndonos al electrocardiograma de esfuerzo (ECG) o prueba de esfuerzo (PE), sin embargo presenta muchas limitaciones frente al bloqueo de rama izquierda, el uso de ciertos fármacos como la digoxina, presencia de preexcitación tipo Wolf Parkinson White, cambios basales importantes en el segmento ST, evitando a estos pacientes tiene una sensibilidad del 68% y una especificidad de 77% para detectar enfermedad arterial coronaria (18), por otro lado la gammagrafía de perfusión miocárdica tiene una sensibilidad entre 86.4 y 90% y una especificidad 72 a 79 % (19); existiendo una clara ventaja de la gammagrafía para identificar aquella población enferma que se beneficia de una arteriografía coronaria.

El estudio de Solis realizado en el período 2003 al 2007 en el Hospital San Juan de Dios de Costa Rica, mostró una sensibilidad y especificidad para la gammagrafía de perfusión miocárdica por debajo de lo descrito en la

literatura, con una sensibilidad del 66% y especificidad del 71%, sin embargo la cantidad de pacientes que fueron analizados fue muy reducida y representa una limitación de dicho estudio (20), además la gammagrafía se llevaba a cabo en condiciones distintas a la actual. Una cuestión a considerar, es que las imágenes de perfusión miocárdica también presentan algunas limitaciones que pueden afectar tanto la sensibilidad como la especificidad, tales como el bloqueo de rama izquierda del haz de His, pacientes obesos, glándula mamaria prominente, el aumento de la actividad subdiafragmática, y la cantidad de vasos sanguíneos afectados; como lo demostró un estudio inglés en el que las imágenes de perfusión miocárdica con rayos gamma, tienen una baja correlación con la medición de la fracción del flujo de reserva coronario (FFR) cuando están comprometidos 2 o 3 vasos (21, 22).

Discusión

El presente estudio busca el grado de correlación anatómica entre la gammagrafía de perfusión miocárdica y la arteriografía coronaria e identificar los factores más sobresalientes que influyen en esta correlación. Una de las principales limitaciones de este estudio es la naturaleza de ambas pruebas, mientras la arteriografía coronaria es un estudio anatómico, la gammagrafía de perfusión es un estudio funcional, esto hace que lesiones intermedias en la coronariografía sean consideradas de poca importancia hemodinámica y no se traten, reportándose no correlación. Por otro lado lesiones que no producen defectos de perfusión en la gammagrafía, podrían corresponder a lesiones estenóticas del 70 al 90 % en la arteriografía, reportándose como no correlación, como se ha mencionado anteriormente esto se puede dar hasta en un 20%. Realmente se espera que pocos sean los casos en donde se reporte un defecto de perfusión y no exista lesión coronaria alguna, podría

corresponder a un falso positivo o también a isquemia a distancia, es decir un territorio vascular irrigado por colaterales de una arteria distante.

Un hallazgo frecuente es el hecho de que tras un síndrome coronario agudo pueden persistir defectos de perfusión en la gammagrafía tras una revascularización espontánea o intervencional, esto demuestra que la gammagrafía de perfusión miocárdica SPECT (Single Photon Emission Computed tomography), no es el estudio más sensible para valorar viabilidad miocárdica.

En el estudio de Hachamovitch, se describe el beneficio de revascularizar tempranamente a aquellos con una extensión de isquemia de más del 10% de la totalidad del ventrículo izquierdo, en una muestra de 10627 pacientes, tras un seguimiento promedio de 22 meses. Esto demuestra la importancia que tienen los estudios fisiológicos para definir el manejo de pacientes, sobre todo en lesiones que en la arteriografía son clasificadas como intermedias que usualmente son las que no se revascularizan.

Conclusiones

La arteriografía coronaria es un estudio anatómico y la gammagrafía de perfusión miocárdica es un estudio fisiológico, por lo tanto puede existir una no correlación aceptable por la naturaleza distinta de ambas pruebas.

El mayor beneficio podría estar en aquellas lesiones intermedias, y que el paciente presente síntomas de angina o equivalente, ya que al ser un estudio fisiológico puede demostrar defectos de perfusión, haciendo que el paciente sea tributario a angioplastia.

Por otro lado el estudio comparativo más certero entre la gammagrafía y la arteriografía coronaria, es que la arteriografía se acompañe de otro estudio fisiológico como es la medición de la FFR, sobre todo en aquellos casos en que no se correlacionen los exámenes.

Otra forma de medir las estenosis coronarias es a través de IVUS o tomografía de coherencia óptica, que nos permite ver el área estenótica, extensión de la lesión y la composición de la placa de ateroma, pudiendo existir mejor correlación con la gammagrafía de perfusión miocárdica.

Es importante mencionar que la tecnología en medicina nuclear ha permitido el desarrollo de gammacámaras dedicadas sólo al estudio de perfusión miocárdica, con mayores detectores, menor tiempo de adquisición, con menor exposición a radiación, esto permite mejorar artefactos del estudio.

Se han descrito limitaciones de la gammagrafía en la obesidad, con las gammacámaras dedicadas se puede hacer caminar al paciente y volver a adquirir imágenes para aumentar el rendimiento de la prueba. En el caso del bloqueo de rama izquierda se reduce notablemente los artefactos cuando el examen se hace con adenosina y con el paciente en total reposo; otras

maniobras como la adquisición en prono pueden mejorar las imágenes en pacientes con mamas prominentes.

Se recomienda hacer un estudio que permita conocer el rendimiento de la gammagrafía de perfusión miocárdica en Costa Rica, puesto que en el país contamos con una gammacámara cardiaca dedicada, además de poder comparar junto al FFR, IVUS o la Tomografía de Coherencia Óptica.

Es importante mencionar que la anatomía coronaria es variable, por ejemplo la cara inferior del ventrículo izquierdo es usualmente irrigado por la arteria coronaria derecha, pero se ha descrito que hasta en un 40% puede estar irrigado por la arteria circunfleja, o incluso por la arteria descendente anterior grande que irrigue la todos los segmentos apicales del ventrículo izquierdo, por eso lo más importante es conocer estas variaciones para una adecuada interpretación en la sala de hemodinamia antes de decidir un conducta.

Bibliografía

1. Ritchey MD, Wall HK, Gillespie C, George MG, Jamal A. Million hearts: prevalence of leading cardiovascular disease risk factors—United States, 2005–2012. *Morbidity and Mortality Weekly Report*. 2014 May;63(21):462–467.
2. Análisis de Situación de Salud de Costa Rica: Ministerio de Salud, Dirección de Vigilancia de la Salud, Unidad de Seguimiento de Indicadores de Salud; Marzo 2014 (Consultado el 5 de junio del 2016). Disponible en: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/vigilancia-de-la-salud/analisis-de-situacion-de-salud?limit=20&limitstart=20>
3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DC, Ganiats TG, Holmes TR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2014; 64(24):e139–228.
4. Ashley EA, Niebauer J. *Cardiology Explained*. London: Remedica; 2004. Chapter 5, Coronary artery disease. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2216/>
5. Glenn N. Levine, Eric R. Bates, James C. Blankenship, Steven R. Bailey, John A. Bittl, Bojan Cercek, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011;124:e574–e651.
6. Tonino PL, Fearon WF, De Bruyne B, Oldroyd KG, Leesar MA, Ver Lee PN, et al. Angiographic Versus Functional Severity of Coronary Artery Stenoses in the FAME Study: Fractional Flow Reserve Versus Angiography in Multivessel Evaluation. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55(25):2819–2821
7. Pijls NH1, Fearon WF, Tonino PA, Siebert U, Ikeno F, Bornschein B, van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding

percutaneous coronary intervention in patients with multivessel coronary artery disease: 2-year follow-up of the FAME (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Jul 13;56(3):177-84

8. Ali AA, Shahzad M, Nasser B, Abdol MK. Effect of Positioning and Early Ambulation on Coronary Angiography Complications: a Randomized Clinical Trial. *Journal of Caring Sciences*, 2015, 4(2), 125-134.

9. Kimura T, Shiomi H, Kuribayashi S, Isshiki T, Kanazawa S, Ito H, et al. Cost analysis of non-invasive fractional flow reserve derived from coronary computed tomographic angiography in Japan. *Cardiovascular Intervention and Therapeutics.*2015; 30(1):38–44.

10. Nishioka T, Amanullah AM, Luo H, Berglund H, Kim CJ, Nagai T, et al. Clinical Validation of Intravascular Ultrasound Imaging for Assessment of Coronary Stenosis Severity: Comparison With Stress Myocardial Perfusion Imaging. *J Am Coll Cardiol.*1999; 37(7):1870-8.

11. Kang SJ, Lee JY, Ahn JM, Mintz GS, Kim WJ, Park DW, et al. Validation of Intravascular Ultrasound–Derived Parameters With Fractional Flow Reserve for Assessment of Coronary Stenosis Severity. *Circ Cardiovasc Interv.*2011; 4:65-71

12. De la Torre Hernandez JM, Hernández Hernandez F, Alfonso F, Rumoroso JR, Lopez-Palop R, Sadaba M, et al. Prospective Application of Pre-Defined Intravascular Ultrasound Criteria for Assessment of Intermediate Left Main Coronary Artery Lesions: Results From the Multicenter LITRO Study. *J Am Coll Cardiol.*2011; 58(4):351-8.

13. Zuo-Xiang H, MD; Rong-Fang S, MD; Yong-Jian W, MD; Yue-Qin T, MD; Xiu-Jie L, MD; Shi-Wen W: et al. Direct Imaging of Exercise-Induced Myocardial

Ischemia With Fluorine-18-Labeled Deoxyglucose and Tc-99m-Sestamibi in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2003; 108:1208-1213.

14. Armaghan Fard-Esfahani, Majid Assadi, Mohsen Saghari, Abbas Mohagheghie, Babak Fallahi, Mohammad Eftekhari, et al. The Role of Myocardial Perfusion Imaging in the Evaluation of Patients Undergoing Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty. *Hellenic J Cardiol*. 2009; 50: 396-401.

15. Casáns Tormoa I, Jurado López JA. Diagnóstico de la enfermedad coronaria mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2008;8(B):15-24.

16. Hachamovitch R, Hayes S, Friedman J, Cohen I, Berman D. Comparison of the Short-Term Survival Benefit Associated With Revascularization Compared With Medical Therapy in Patients With No Prior Coronary Artery Disease Undergoing Stress Myocardial Perfusion Single Photon Emission Computed Tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-2906.

17. Braga L, Vinci B, Leo CG, Picano E. The true cost of cardiovascular imaging: focusing on downstream, indirect, and environmental costs. *Cardiovascular Ultrasound*. 2013;11:10.

18. Detrano R, Gianrossi R and Froelicher VF. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis*. 1989; 32: 173-206.

19. Parker MW, MD; Iskandar A, MD; Limone B, PharmD; Perugini A, PharmD; Kim H, PharmD; Jones C, PharmD, et al. Heller GV, MD, PhD. Diagnostic Accuracy of Cardiac Positron Emission Tomography Versus Single Photon Emission Computed Tomography for Coronary Artery Disease A Bivariate Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:700-707.

20. Solis JP, Torós J. Sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo y el estudio de perfusión miocárdica con SESTAMIBI para detección de enfermedad arterial coronaria, en el Hospital San Juan de Dios. Acta méd. costarric. Vol 52 (3), julio-setiembre 2010.
21. Dvorak RA, MD; Brown RKJ, MD; Corbett JR, MD. Interpretation of SPECT/CT Myocardial Perfusion Images: Common Artifacts and Quality Control Techniques. RadioGraphics 2011; 31:2041–2057.
22. Melikian N, BSC, MD, De Bondt P, MD, PHD, Tonino P, MD, De Winter O, MD, PHD, Wyffels E, MD, Bartunek J, MD, et al. Fractional Flow Reserve and Myocardial Perfusion Imaging in Patients With Angiographic Multivessel Coronary Artery Disease. J Am Coll Cardiol Intv 2010;3:307–14.