

Insuficiencia cardíaca avanzada El valor de la detección de miocardio viable a través de técnicas que evalúan el metabolismo celular

Diego Echazarreta^{*,#}, Juan Erriest^{***}, Marcelo Uriarte^{*,#}, Jorge Camilletti^{***}

La toma de decisiones en la enfermedad coronaria debe basarse en datos clínicos, evidencia de isquemia inducible, función ventricular izquierda y anatomía coronaria; sin embargo, en pacientes con antecedente de infarto de miocardio extenso y disfunción ventricular izquierda severa en quienes no se ha demostrado isquemia residual, la viabilidad miocárdica adquiere gran relevancia clínica, pues es el hallazgo que nos indicará si es necesaria y beneficiosa la revascularización. La viabilidad miocárdica nos permitirá predecir con gran exactitud la recuperación del miocardio disfuncionante como la mejoría de la sobrevida y la calidad de vida de los pacientes, luego de la revascularización. Dentro del área de cardiología nuclear, el estudio más sensible para la detección de miocardio viable es la tomografía por emisión de positrones con flúor 18 desoxi-glucosa.

Palabras clave: Enfermedad coronaria - Tomografía por emisión de positrones - Viabilidad miocárdica - *Spect*

(*Rev Insuf Cardíaca 2008;vol III;3:152-157*)

Tabla de abreviaturas

ICC: Insuficiencia cardíaca crónica.

VI: Ventrículo izquierdo.

FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

IAM: Infarto agudo de miocardio.

CCG: Cinecoronariografía.

CF: Capacidad funcional.

FE: Fracción de eyección.

FC: Frecuencia cardíaca.

DP: Doble producto.

VFD: Volumen de fin de diástole.

VFS: Volumen de fin de sístole.

GLUT-1: Transportador insulino-dependiente de glucosa.

PET: Tomografía por emisión de positrones.

FDG: Flúor 18 desoxi-glucosa.

Introducción

Existe un aumento en el número de pacientes que se presentan con disfunción ventricular izquierda y se ha observado que la principal causa de esta patología es la enfermedad arterial coronaria¹. Este grupo de pacientes presenta una alta morbilidad y mortalidad, mostrando una elevada recurrencia de internaciones por cuadros de insuficiencia cardíaca aguda y severas

limitaciones en la calidad de vida¹⁰ con elevados costos en salud². En los Estados Unidos, existen aproximadamente unos 5 millones de enfermos que padecen insuficiencia cardíaca crónica (ICC) y disfunción ventricular izquierda, siendo la enfermedad coronaria su principal causa (70%). El 25 al 40% de los pacientes portadores de disfunción ventricular izquierda tiene la probabilidad de mejorar la contractilidad luego de la revascularización.

A pesar de todos los avances que se han producido en el campo del tratamiento médico en la insuficiencia cardíaca, hasta la actualidad, el impacto en relación a la morbi-mortalidad de este grupo de pacientes ha sido modesto³⁻⁹.

Está establecido que la función ventricular izquierda tiene un poderoso valor predictivo en el seguimiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección ventricular izquierda= FEVI < 35%) después de un infarto agudo de miocardio (IAM), sobre todo en asociación con síntomas de insuficiencia cardíaca, está relacionada con muy mal pronóstico y pobre sobrevida.

Existe una fuerte evidencia de que la revascularización, en pacientes con disfunción del VI, es beneficiosa, si se realiza en presencia de miocardio viable (isquémico, atontado o hiberna-

* Sección Medicina Nuclear. Departamento de Imágenes. Instituto de Diagnóstico Cardiovascular de La Plata. Prov. de Buenos Aires. Rep. Argentina.

** Sección Medicina Nuclear. Centro PET. Servicio de Cardiología. Hospital Italiano de La Plata. Prov. de Buenos Aires. Rep. Argentina.
Comité de Cardiología Nuclear de la Sociedad de Cardiología de La Plata. Prov. de Buenos Aires. Rep. Argentina y Comité de Cardiología Nuclear de la Federación Argentina de Cardiología.

Correspondencia: Dr. Jorge Camilletti
Sección Medicina Nuclear. Centro PET. Hospital Italiano de La Plata.
Calle 51 entre 29 y 30.
CP: 1900 - La Plata. Prov. de Buenos Aires. República Argentina.
E-mail: jcamil@netverk.com.ar

Recibido: 01/04/2008

Aceptado: 11/08/2008

do). Como consecuencia de ello, la distinción entre fibrosis miocárdica y miocardio viable en los pacientes con disfunción ventricular izquierda debe ser evaluada y jerarquizada.

Caso clínico

Paciente de 52 años de edad de sexo masculino, hipertenso, dislipémico, obeso (índice masa cuerpo= IMC: 34 kg/m²) con intolerancia a la glucosa y antecedentes heredofamiliares de enfermedad coronaria.

Antecedentes de la enfermedad actual

Presentó un IAM de cara anterior, en enero de 1998, trombolizado con estreptoquinasa con criterios negativos de reperfusión. Se le realizó una cinecoronariografía (CCG) que informa obstrucción total (100%) de la arteria descendente anterior en tercio proximal. Resto de las arterias coronarias sin lesiones significativas (Figura 1). Ventriculograma con deterioro leve de la fracción de eyección (FE): 50% con hipoquinesia de cara anterior (segmentos mediales y apicales) y apical. Posteriormente, es evaluado con un estudio de perfusión miocárdica con Talio 201 esfuerzo/reposo con reinyección (protocolo para evaluar viabilidad) en *Spect* donde se evidenció un severo defecto de perfusión fijo de la cara anterior y apical, sin evidencia de isquemia y ausencia de viabilidad en la cara anterior del ventrículo izquierdo. Se decide continuar con tratamiento médico (ácido acetil salicílico 100 mg/día, atenolol 50 mg/día, enalapril 10 mg/día, simvastatina 20 mg/día y metformina 850 mg/día).

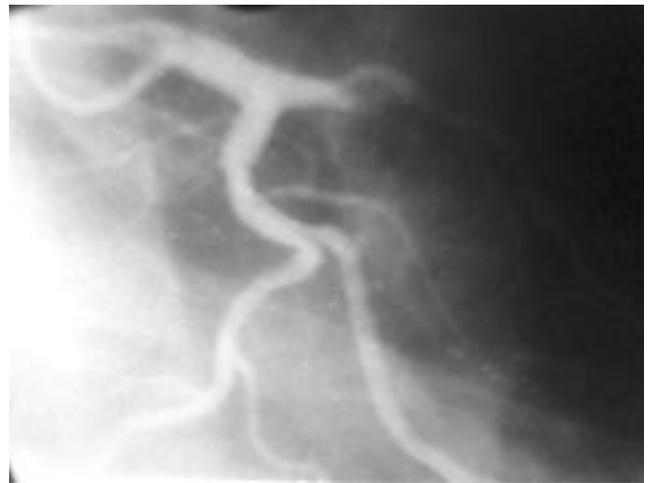


Figura 1. Cinecoronariografía. Obstrucción total de arteria descendente anterior en su tercio proximal.

Enfermedad actual

El paciente consultó en Septiembre de 2007 por presentar en las últimas dos semanas previas: dolor torácico en capacidad funcional (CF) I-II sin irradiación ni síntomas acompañantes. Se le realizó una ergometría que resultó ser máxima, suficiente (86% de la frecuencia cardíaca -FC- máxima teórica, doble producto -DP: 27.360) y positiva por angor, sin alteraciones patológicas del segmento ST intraesfuerzo (Figura 2). Posteriormente, se le realizó un estudio de perfusión miocárdica con *Spect* Gatillado reposo/esfuerzo con Tc 99 sestamibi. Datos de la prueba de esfuerzo: máxima suficiente y positiva por angor sin alteraciones patológicas del segmento ST durante el ejerci-

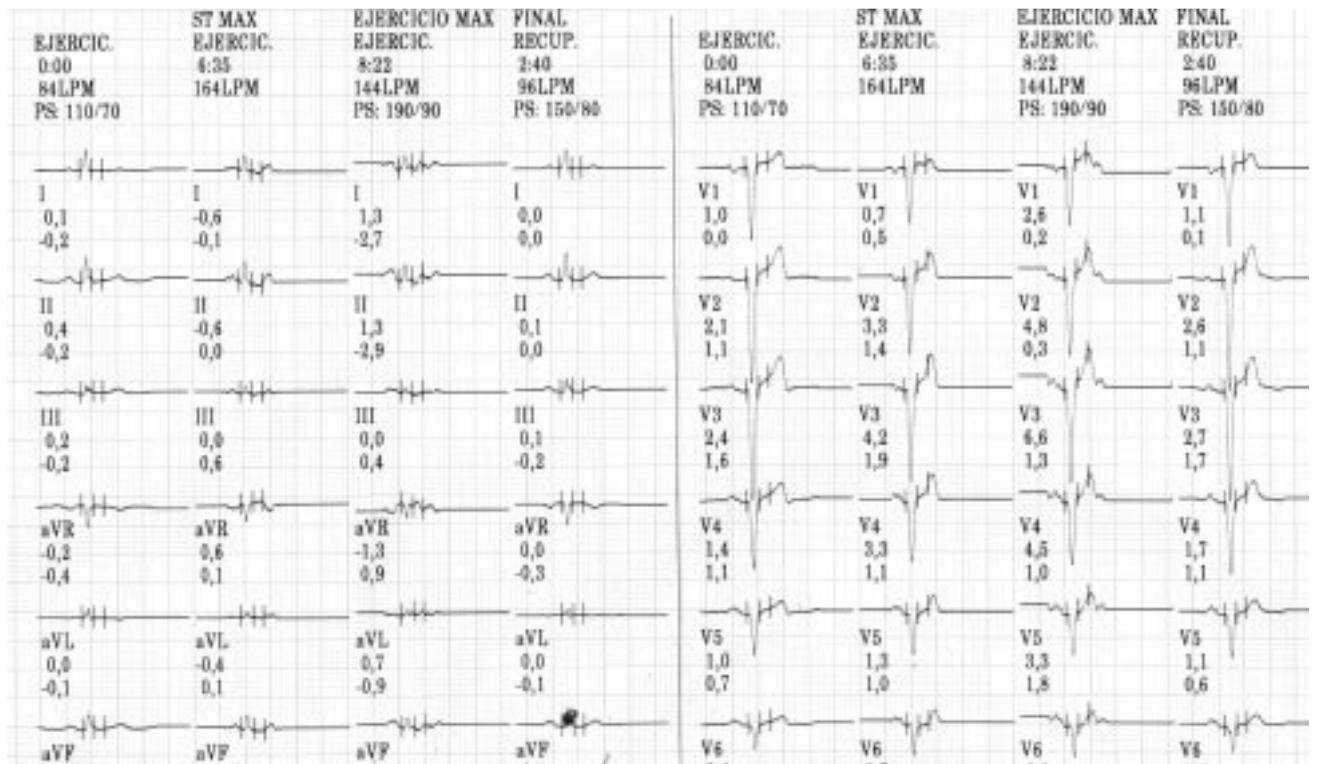


Figura 2. Prueba ergométrica de 12 derivaciones sin alteraciones significativas del segmento ST.

cio. En las imágenes se observó un severo defecto fijo de perfusión de cara anterior y apical sin evidencias de isquemia; y un estudio en reposo con nitritos (protocolo de viabilidad con Tc 99 sestamibi) en el cual no se evidenció viabilidad miocárdica en cara anterior y apical (Figura 3). Los parámetros de función ventricular izquierda en el estudio gatillado mostraron: FE= 35%, volumen de fin de diástole -VFD= 183 ml, volumen de fin de sístole -VFS= 118 ml, con aquinesia de cara apical y antero-apical e hipoquinesia de cara antero-septal y antero-medial (Figura 4).

Ante la persistencia de angina de pecho en CF I-II y la ausencia de isquemia en los estudios funcionales, se buscó una mayor exactitud diagnóstica en la detección de viabilidad miocárdica y se realizó una tomografía por emisión de positrones con flúor 18 desoxi-glucosa que informó *mismatch* en cara antero-septal y antero-medial y *match* en cara antero-apical y apical, sugiriendo la presencia de tejido viable en territorio de la arteria descendente anterior (Figura 5).

En función de la viabilidad objetivada por este estudio, se decidió reevaluar al paciente con una angiografía para su revascularización posterior. Finalmente, el paciente fue sometido a revascularización quirúrgica (arteria mamaria a descendente anterior sin CEC) en forma exitosa.

Discusión

Los pacientes con enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda sistemáticamente deberían ser evaluados para identificar entre el miocardio afectado en forma irreversible o necrótico y el que está comprometido sólo funcionalmente, y que podría mejorar a través de la revascularización, fenómeno denominado miocardio viable^{11,12}. Este último se define, clínicamente, como el miocardio capaz de recuperar la función contráctil o de impedir el remodelado ventricular una vez que es restaurado el flujo sanguíneo¹³.

La célula miocárdica después de sufrir la agresión causada por la isquemia pierde su función contráctil en reposo, pero mantiene el resto de sus funciones básicas; esto lo logra modificando su metabolismo, cambiando el sustrato utilizado para la producción de ATP. Dicha respuesta puede producir dos estados, el miocardio hibernado y el miocardio atontado. El miocardio atontado es aquél en el que se observa disfunción contráctil posterior a un evento isquémico con flujo sanguíneo restituido¹⁴. Este miocardio recupera su función en un lapso de días a semanas después de la injuria.

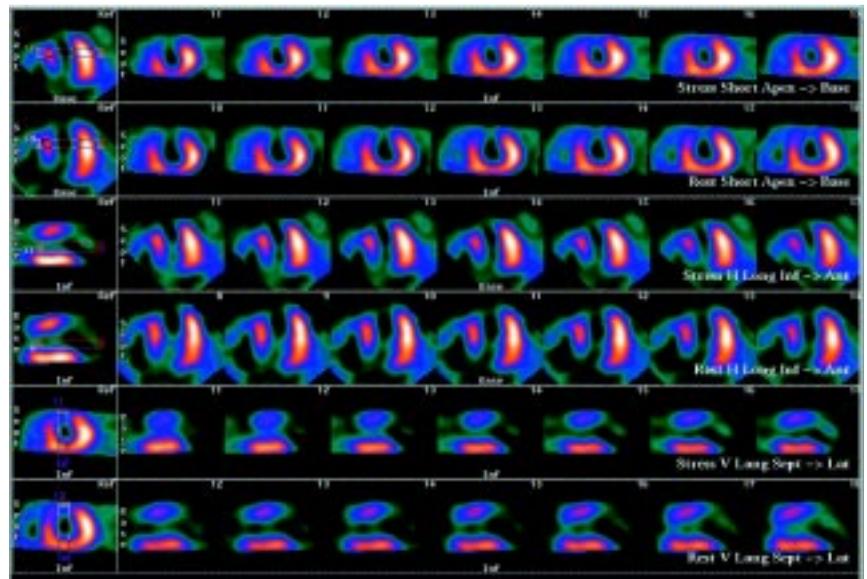


Figura 3A. Perfusión miocárdica Spect Tc99 sestamibi esfuerzo/reposo.

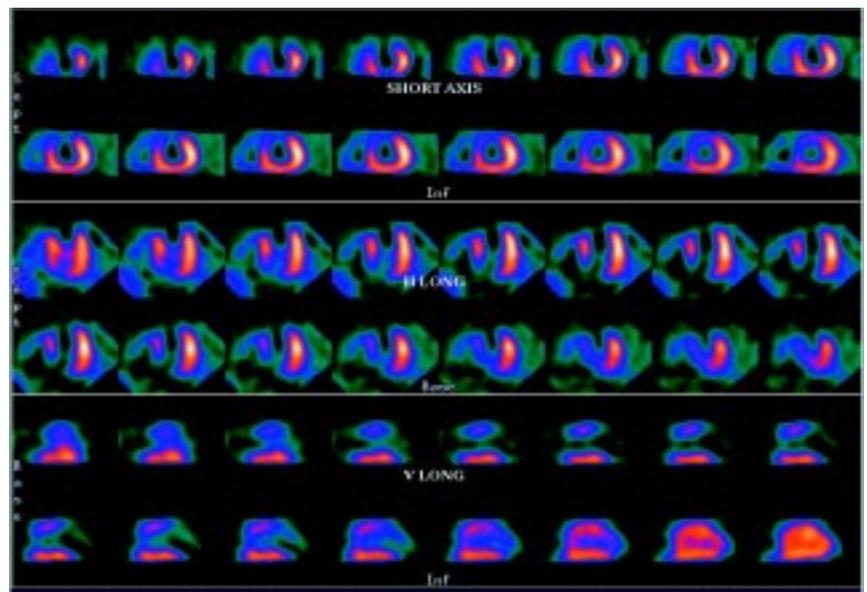


Figura 3B. Protocolo para evaluar viabilidad con Tc99 sestamibi reposo con nitritos.

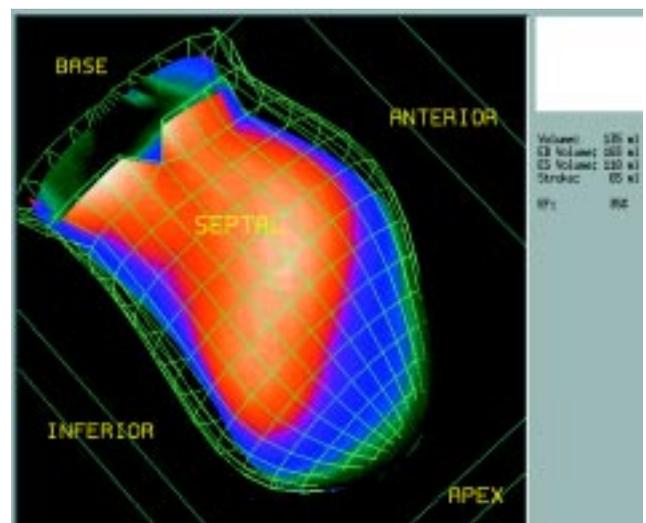


Figura 4. Parámetros de función ventricular izquierda obtenidos del Spect Gatillado.

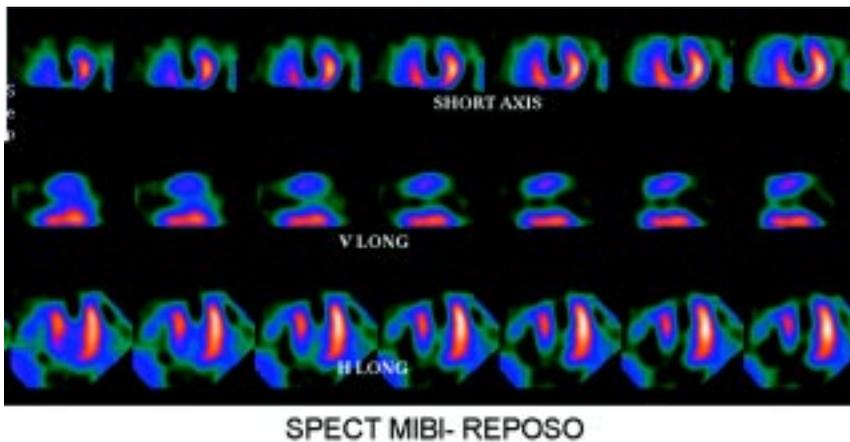


Figura 5A. Perfusión miocárdica *Spect* Tc99 sestamibi reposo como marcador de flujo.

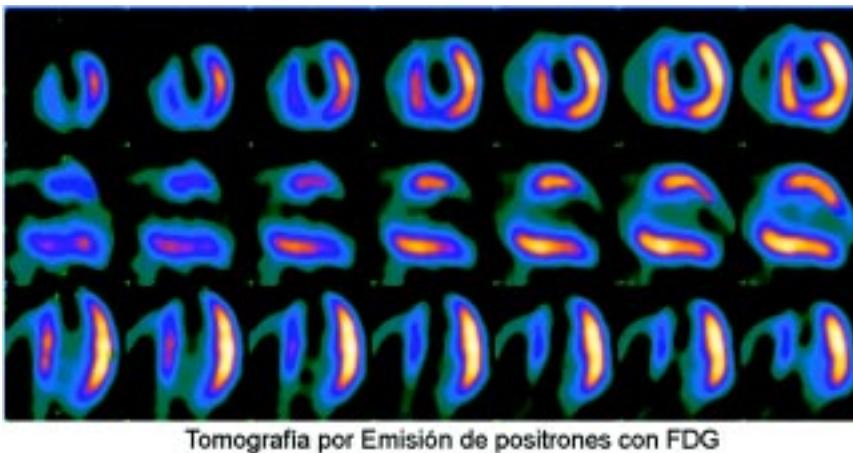


Figura 5B. Tomografía por emisión de positrones. Estudio de viabilidad miocárdica utilizando como radiotrazador flúor 18 desoxi-glucosa marcador de metabolismo celular. FDG: Flúor 18 desoxi-glucosa.

El miocardio hibernado se produce como consecuencia de una disminución en el flujo que genera una alteración en la función contráctil, situación reversible en función de que se restaure el flujo^{13,14}. El corazón puede metabolizar una gran cantidad de sustratos como ácidos grasos libres, glucosa, lactato, piruvato, cuerpos cetónicos y aminoácidos. En condiciones normales de reposo, el metabolismo es principalmente oxidativo, siendo los ácidos grasos libres y la glucosa las mayores fuentes energéticas. En ayunas, el aporte de energía al miocardio es fundamentalmente realizado por los ácidos grasos libres, aportando la glucosa aproximadamente un 30%. Luego de una ingesta al aumentar los niveles de glucosa y de insulina, se incrementa la tasa de utilización de glucosa, inhibiéndose la oxidación de los ácidos grasos libres, razón por la cual la glucosa se transforma en el sustrato energético principal del corazón. En el miocardio normal, el lactato es un combustible importante durante el ejercicio, situación en la que se incrementan sus valores. El lactato inhibe la oxidación de la glucosa y de los ácidos grasos libres aportando cada uno de éstos aproximadamente el 20% de las demandas energéticas miocárdicas durante el ejercicio. Al producirse la isquemia, existe una inhibición en la liberación de O₂ disminuyendo en consecuencia el

metabolismo oxidativo de los ácidos grasos libres, transformándose la glucosa en el principal sustrato energético. Dependiendo del grado de oxígeno residual disponible, a medida que aumenta la isquemia, la glucosa es metabolizada de una forma aeróbica a una anaeróbica, evidenciándose por la liberación de lactato; razón por la cual la energía producida por la glucólisis anaeróbica no alcanza a mantener la contractilidad, pero sí a preservar la integridad celular. Tanto en la hibernación como en el atontamiento, se altera el metabolismo oxidativo; desencadenándose un mecanismo adaptativo (disminución del metabolismo oxidativo con pérdida progresiva de la actividad contráctil) a la reducción sostenida de oxígeno y sustrato. Alternativamente, los miocitos disfuncionantes presentan alteraciones estructurales y funcionales y una reexpresión del programa genético fetal, caracterizándose por pérdidas de proteínas contráctiles y depósitos perinucleares de glucógeno. Este tipo de indiferenciación es igual a los fetales y neonatales, produciéndose una predilección por la glucosa; hallándose aumentado el transportador insulino-dependiente de glucosa (GLUT-1) como el conductor dominante para la glucosa y, por ende, un flujo de glucosa y generando el paso a la glucólisis.

Este flujo glucolítico aumentado hace que estos miocitos sean más resistentes a la isquemia.

En consecuencia, si la perfusión disminuye por debajo de los niveles críticos se produce un aumento de la concentración de lactato y de los iones hidrógeno, razón por la cual se torna crítica para la persistencia de la glucólisis y, por lo tanto, de la supervivencia miocárdica, conllevando (al inhibirse la glucólisis) a una pérdida de iones a través de la membrana celular, seguido de la disrupción de la misma y de la muerte celular. Debido al precario balance entre la provisión del sustrato y la remoción de metabolitos potencialmente tóxicos, las regiones con captación de glucosa aumentada, con motilidad de pared y flujo sanguíneo disminuido, sufrirían una adaptación incompleta a la isquemia con probable progresión a la formación de fibrosis con pérdida paralela de miocitos por apoptosis y necrosis coagulativa, razón por la cual la persistencia de metabolismo residual de glucosa indica miocardio viable en riesgo. La correcta elección del tratamiento en cada caso, no solamente apunta a la mejor evolución, sino a una optimización de los recursos y de la relación costo/beneficio. Por todo esto, resulta inútil efectuar una revascularización en pacientes con miocardio necrótico, así como instituir tratamiento médico a aquellos que presentan miocardio viable que se beneficiarían con la revascularización. Si estos últimos enfermos no se revasculari-

zan, tienen una alta incidencia de muerte e internaciones por fallo hemodinámico. A la inversa, la revascularización permite una mejoría de la función ventricular, de los síntomas y de la sobrevida. Elefteriades y colaboradores demostraron que la revascularización mejora la fracción de eyección del 25% al 33% en enfermos con función ventricular disminuida, siendo un importante factor pronóstico. Pigott y colaboradores mostraron que la sobrevida a 7 años luego de la revascularización fue del 63% en el grupo con fracción de eyección < 35%, comparado con un 34% de sobrevida del grupo bajo tratamiento farmacológico.

Un terreno en el cual la cardiología nuclear ha realizado importantes aportes a la toma de decisiones terapéuticas es el de la investigación de la viabilidad miocárdica.

Para ingresar en la célula tanto el Talio (Tl) 201 como el sestamibi-Tc99m requieren la integridad de la membrana celular. La retención de Tl 201 es un proceso activo que está en función de la viabilidad celular por lo que, en teoría, la captación y retención del mismo es un marcador de miocardio viable. El Tc99m sestamibi ingresará por distribución pasiva a través del sarcolema y de la membrana mitocondrial, según gradientes electroquímicos y puede tomarse como un marcador de viabilidad miocárdica sobretodo si se utiliza sensibilizado con nitratos.

El método no invasivo aceptado como de mayor precisión en la investigación de miocardio viable es la tomografía por emisión de positrones (PET). La metodología más común es estudiar el flujo con nitrógeno 13 amonio y el metabolismo celular con flúor 18 desoxi-glucosa (FDG). De esta manera, de la relación flujo/metabolismo surge el diagnóstico de viabilidad celular. Los estudios de perfusión miocárdica con SPECT o con 13N-amonio mediante PET en correlación con el estudio con 18-FDG PET permiten establecer 2 diferentes patrones para la evaluación de la viabilidad miocárdica.

Cuando existe discordancia ("mismatch") entre ambas, es decir hipoflujo coronario con metabolismo conservado, será indicativo de miocardio viable. Si existe coincidencia (match) es decir hipoflujo y ausencia de metabolismo celular, ello debe ser interpretado como necrosis miocárdica.

Existen numerosos trabajos que demuestran la utilidad de la exploración flujo-metabolismo y la predicción de mejoría de la contractilidad post revascularización en pacientes con discordancia¹⁶. El pronóstico empeora mucho si estos pacientes son tratados médicamente¹⁷. Según algunos estudios¹⁸⁻²¹, el patrón de discordancia tiene un valor predictivo positivo del 82% y un valor predictivo negativo del 83% para indicar mejoría de la función ventricular izquierda regional después de la revascularización. En algunos estudios, mejora también la fracción de eyección global¹⁸. Sin embargo, no hay mejoría cuando el patrón es de concordancia. La extensión de la discordancia flujo-metabolismo, se relaciona con la magnitud de recuperación de la función ventricular izquierda medida varios meses después de la revascularización²². La mejoría en la función ventricular izquierda se asocia a una mejoría significativa de los síntomas de insuficiencia cardíaca²³. Estos datos indican que el hallazgo de un patrón de discordancia en pacientes con disfunción ventricular izquierda identifica a un grupo con alto riesgo

de muerte si reciben tratamiento médico, y que presentarían mejoría sustancial del pronóstico con revascularización. En torno a esto, se ha demostrado que la detección de viabilidad se correlaciona con mejoría en la sintomatología posterior a la revascularización en aquellos pacientes que tienen un patrón discordante en estudio por PET con FDG^{24,25-27}.

La detección de viabilidad es de gran importancia en pacientes en espera de un trasplante cardíaco por cardiopatía isquémica y disfunción ventricular.

Estas consideraciones disminuyen el número de pacientes candidatos a trasplante y reducen costos de forma significativa²⁸. Muchos pacientes en lista de trasplante se beneficiarían con un procedimiento de revascularización si se demuestra la presencia de viabilidad miocárdica.

Summary

Advanced heart failure

The value of the detection of viable myocardium through techniques that assess cellular metabolism

Revascularization in coronary artery disease should be based on clinical data, evidence of inducible ischemia, left ventricular function and coronary anatomy; however in patients with history of extended acute myocardial infarction and severe left ventricular dysfunction in whom no residual ischemia has been demonstrated, myocardial viability acquires great clinical relevance because its presence will indicate us if it is necessary and beneficial the revascularization. Myocardial viability will allow us to predict with great accuracy the recovery of the dysfunctional myocardium, like the improvement of survival and the quality of the patients life after the revascularization. Inside the area of nuclear cardiology, the most sensitive study for detection of viable myocardium is the Positron Emission Tomography with Fluorine 18 Deoxy-glucose.

Keywords: Coronary Artery Disease - Positron Emission Tomography - Myocardial Viability - Spect.

Resumo

Insuficiência cardíaca avançada

O valor da detecção de um miocárdio viável através de técnicas que avaliam o metabolismo celular

A tomada de decisões na doença coronária deve basear-se em dados clínicos, evidência de isquemia induzível, função ventricular esquerda e anatomia coronária; entretanto, nos pacientes com antecedente de enfarto de miocárdio extenso e disfunção ventricular esquerda severa em quem não se demonstrou isquemia residual, a viabilidade miocárdica adquire uma grande relevância clínica, pois é o achado que nos indicará se a revascularização é necessária e benéfica. A viabilidade miocárdica nos permitirá prever a recuperação do miocárdio disfuncionante com grande exatidão assim como a melhora da sobrevida e da qualidade de vida dos pacientes, após a revascularização. Dentro da área da cardiologia nuclear, o estudo mais sensível para a

detecção de um miocárdio viável é a tomografia por emissão de pósitrons com flúor 18 desoxi-glicose.

Palavras clave: *Doença coronária - Tomografia por emissão de pósitrons - Viabilidade miocárdica - Spect*

Referencias bibliográficas

1. Gheorgiade M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States. A manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-289.
2. Abraham WT, Bristow MR. Specialized centers for heart failure management. *Circulation* 1997;96:2755-2757.
3. The SOLVD investigators. Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:293-302.
4. Pitt B, Poole-Wilson PA, Segal R, et al. Effect of losartan compared with captopril on mortality in patients with symptomatic heart failure: Randomized trial - The Losartan Heart Failure Study ELITE II. *Lancet* 2000;355:1582-1587.
5. Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1986;314:1547-1552.
6. Packer M, Fowler MB, Roecker EB, et al. Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the Carvedilol Prospective Randomized Cumulative Survival (COPERNICUS) study. *Circulation* 2002;106:2194-2199.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al., for the Randomized Aldactone Evaluation study investigators. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999;341:709-717.
8. Colucci WS, Elkayam U, Horton DP, et al., for the Nesiritide Study Group. Intravenous nesiritide, a natriuretic peptide, in the treatment of decompensated congestive heart failure. *N Engl J Med* 2000;343:246-253.
9. Abraham WT, Hayes DL. Cardiac resynchronization therapy for heart failure. *Circulation* 2003;108:2596-2603.
10. Deedwania PC. The key to unraveling the mystery of mortality in assessment of myocardial viability in heart failure. An integrated approach. *Circulation* 2003;107:1719-1721.
11. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21.
12. Wijns W, Vatner S, Camici P. Hibernating myocardium. *N Engl J Med* 1998;339:3:173-81.
13. Jiménez Borreguero LJ, Ruiz-Salmeron R. Assessment of myocardial viability in patients before revascularization. *Rev Esp Cardiol* 2003;56;7:721-33.
14. Redwood SR, Ferrari R, Marber MS. Myocardial hibernation and stunning: from physiological principles to clinical practice. *Heart* 1998;80:218-22.
15. Vanovershede LJ, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx G, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans: new insights from the study of noninfarcted collateral dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23.
16. Di Carli MF, Asgarzadie F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME et al. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3436-3444.
17. Yoshida K, Gould KL. Quantitative relation of myocardial infarct size and myocardial viability by positron emission tomography to left ventricular ejection fraction and 3 year mortality with and without revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:984-997.
18. Tillisch JH, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkorn M, Phelps M et al. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986;314:884-888.
19. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran KS, Pérez JE, Moerlein SM, Sobel BE et al. Functional recovery after revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1992;20:569-577.
20. Lucignani G, Paolini G, Landoni C, Zuccari M, Paganelli G, Galli L et al. Pre-surgical identification of hibernating myocardium by combined use of technetium-99m hexakis 2-methoxyisobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992;19:874-881.
21. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S, Von Schulthess G, Pasic M, Turina M. Improvement in severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992;6:874-881.
22. Neinaber CA, Brunken RC, Sherman CT, Yeatman LA, Gambhir SS, Krivokapitch J et al. Metabolic and functional recovery of ischemic human myocardium after coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1991;18:966-978.
23. Di Carli M, Khanna S, Davidson M, Harris G, Brunken R, Czernin J et al. The value of PET for predicting improvement in heart failure symptoms in patients with coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(Supl):129A.
24. Paolini G, Lucignani G, Zuccari M, Landoni C, Vanoli G, Di Credico G, et al. Identification and revascularization of hibernating myocardium in angina-free patients with left ventricular dysfunction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1994;8;3:139-44.
25. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter HL, Vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM, et al. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992;20;3:559-65.
26. Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91;7:1944-1951.
27. Bax JJ, Visser FC, Poldermans D, Elhendy YA, Coronel JH, Boersma E, et al. Relationship between preoperative viability and postoperative improvement in LVEF and heart failure symptoms. *J Nucl Med* 2001;42;1:79-86.
28. Duong T, Hendi P, Fonarow G, Asgarzadie F, Stevenson L, Di Carli M, et al. Role of positron emission tomographic assessment of myocardial viability in the management of patients who are referred for cardiac transplantation. *Circulation* 1995;92;8:1-123.