

Factibilidad del eco estrés vasodilatador de triple imagen en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria

Feasibility of Triple Imaging Vasodilator Stress Echo in Patients with Suspected Coronary Artery Disease

QUIRINO CIAMPI¹, MARCO PATERNI², BRUNO VILLARI¹, EUGENIO PICANO²

RESUMEN

Introducción: La detección de anomalías de la motilidad parietal regional (AMPR) es la base del diagnóstico por eco estrés, pero la tasa de positividad ha ido disminuyendo en las últimas décadas. Por otra parte, se obtiene información adicional de la evaluación simultánea de la reserva de la velocidad de flujo coronario (RVFC) de la arteria coronaria descendente anterior y de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) a través de la relación presión-volumen de fin de sístole.

Objetivo: Evaluar la posibilidad de obtener triple imagen (AMPR + RVFC + RCVI) durante el eco estrés con dipiridamol.

Material y métodos: Se enrolaron 40 pacientes consecutivos (30 hombres, con edad media de 62 ± 11 años y fracción de eyección media del $62\% \pm 7\%$), derivados a estudio por sospecha de enfermedad coronaria. Todos los pacientes fueron sometidos a eco estrés con dipiridamol (0,84 mg/kg en 6 min). La RCVI se definió como la relación entre el índice de elastancia máxima y de reposo (presión arterial sistólica medida por esfigmomanometría/volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo por el método de Simpson biplano, con valores normales $> 1,0$). A su vez, la RVFC se definió como la relación entre la vasodilatación máxima y la velocidad máxima del flujo diastólico de reposo en la arteria coronaria descendente anterior (valores normales $> 2,0$).

Resultados: Se obtuvieron imágenes viables en 40/40 pacientes (100%) para las AMPR, 40/40 (100%) para la RCVI y 40/40 (100%) para la RVFC. La tasa de positividad fue de 1/40 (2%) para las AMPR, 4/40 (10%) para la RCVI, 6/40 (15%) para la RVFC y 9/40 (22,5%) combinando cualquiera de los tres criterios. El promedio de tiempo adicional de adquisición de imágenes en el estrés pico luego de completar la adquisición de AMPR fue de 45 segundos para la RVFC, y no se requirió tiempo extra para la RCVI. El tiempo promedio de análisis *off-line* fue de 30 segundos para las AMPR, de 55 segundos para la RCVI y de 15 segundos para la RVFC.

Conclusiones: El eco estrés vasodilatador de triple imagen es altamente factible y no insume tiempo adicional. La RVFC y la RCVI proporcionan valores anormales más frecuentemente que las AMPR. La triple imagen podría convertirse en el nuevo referente diagnóstico del eco estrés. Actualmente se está llevando a cabo una validación a gran escala en el estudio multicéntrico italiano Stress echo 2020.

Palabras clave: Ecocardiografía de estrés - Dipiridamol - Velocidad del flujo sanguíneo - Contracción miocárdica

ABSTRACT

Background: Regional wall motion abnormalities (RWMA) are the diagnostic cornerstone of stress echo, but the positivity rate has been declining over the last decades. Additional information is obtained with simultaneous assessment of coronary flow velocity reserve (CFVR) on left anterior descending coronary artery and global left ventricular contractility reserve (LVCR) from the systolic pressure/end-systolic volume relationship.

Objective: The aim of this study was to assess the feasibility of triple imaging (RWMA + LVCR + CFVR) during dipyridamole stress echo.

Methods: We enrolled 40 consecutive patients (30 men; 62 ± 11 years, mean ejection fraction: $62 \pm 7\%$) referred to testing for suspected coronary artery disease. All patients underwent dipyridamole (0.84 mg/kg in 6 min) stress echo. LVCR was defined as the ratio between peak and rest elastance index (cuff systolic blood pressure/left ventricular end-systolic volume from biplane Simpson method, normal values: > 1.0). CFVR was defined as the ratio between maximal vasodilation and rest peak diastolic flow velocity in the left anterior descending coronary artery (normal values > 2.0).

Results: In 40 consecutive patients, interpretable images were obtained in 40/40 patients (100%) for RWMA, 40/40 (100%) for LVCR and 40/40 (100%) for CFVR. The positivity rate was 1/40 (2%) for RWMA, 4/40 (10%) for LVCR, 6/40 (15%) for CFVR and 9/40 (22.5%) with any of the three criteria combined. The average additional imaging time at peak stress after completion of RWMA imaging was 45 seconds for CFVR; no extra-time was required for LVCR. The average off-line analysis time was 30 seconds for RWMA, 55 seconds for LVCR, and 15 seconds for CFVR.

Conclusions: Triple imaging vasodilator stress echo was highly feasible and non-time consuming. Abnormal values are more frequently found with CFVR and LVCR than with RWMA. Triple imaging might become the new diagnostic standard in stress echo, and a larger scale validation is now ongoing in the Italian Stress echo 2020 multicenter study.

Key words: Echocardiography, Stress - Dipyridamole - Blood Flow Velocity - Myocardial Contraction

REV ARGENT CARDIOL 2016;84:322-328. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v84.i4.9063>

Recibido: 06/05/2016 - Aceptado: 27/06/2016

Dirección para separatas: Eugenio Picano, MD, PhD - Istituto di Fisiologia Clinica del Consiglio Nazionale delle Ricerche - Via Savi, 8 - 56124 - Pisa, Italia

Ospedale Fatebenefratelli, División de Cardiología¹. Benevento, Italia - Istituto di Fisiologia Clinica del CNR². Pisa, Italia

Abreviaturas

2D	Bidimensional	IPMP	Índice de puntaje de motilidad parietal
AMPR	Anormalidades de la motilidad parietal regional	RCVI	Reserva contráctil del ventrículo izquierdo
EC	Enfermedad coronaria	RVFC	Reserva de velocidad de flujo coronario
EE	Eco estrés	VFS	Volumen de fin de sístole

INTRODUCCIÓN

Tanto las guías de la especialidad (1, 2) como las de cardiología general (3, 4) recomiendan el eco estrés (EE) con ejercicio o apremio farmacológico como una herramienta primaria en la evaluación de pacientes con sospecha o confirmación de enfermedad coronaria (EC). La base diagnóstica del EE es la inducción de anomalías de la motilidad parietal regional (AMPR). Sin embargo, la información potencialmente valiosa proporcionada por el EE se extiende más allá de la motilidad parietal regional. En el estrés vasodilatador se obtiene un claro incremento de la sensibilidad diagnóstica (con una ligera pérdida de especificidad) mediante la evaluación de la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) en la arteria coronaria descendente anterior. (5-7) Además, se puede lograr un grado de sensibilidad adicional a través de la evaluación no invasiva de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) por medio de cambios en la elastancia, un índice de contractilidad ventricular izquierda independiente de la carga. (8) La combinación de la RVFC y la RCVI con AMPR estándar podría mejorar la capacidad diagnóstica y pronóstica del EE, cuya tasa de positividad basada en AMPR ha ido declinando sostenidamente en las últimas décadas. (9) Existen resultados pioneros promisorios de Lowenstein y colaboradores que avalan el concepto de la combinación de AMPR primero con la RVFC (10) y luego con la RVFC y *strain* 2D en una sola prueba, (11) lo cual ha despejado el camino para el enfoque de triple imagen combinando la prueba estándar basada en AMPR con una visión más cuantitativa de la microcirculación coronaria y la contractilidad miocárdica regional. Todo esto puede realizarse ahora mediante una prueba única de imagen que es rápida, segura, libre de radiación, económica, objetiva y de gran precisión diagnóstica. (8, 12) En su configuración original, (11) la triple imagen de EE dependía del *strain* 2D, para la evaluación cuantitativa de la contractilidad, lo que implicaba dominar la tecnología adicional del *strain* 2D, más exigente y vulnerable a los artefactos que la obtención de imágenes simples 2D. (13) En su lugar decidimos usar el índice de contractilidad global RCVI medido como la razón de la elastancia ventricular izquierda en el estrés máximo/la elastancia de reposo, un índice de contractilidad global del ventrículo izquierdo, independiente de la precarga y la poscarga. Este índice cuenta con gran apoyo fisiopatológico, solo requiere ecocardiografía bidimensional y medición de la presión arterial por esfigmomanometría, es más simple y económico que la ecocardiografía de *strain* 2D y tiene probado valor pronóstico por encima de

las AMPR y la RVFC, consideradas separadamente en diferentes tipos de EE, desde marcapaseo a ejercicio y desde dobutamina a dipiridamol. (14-19) El objetivo general es explorar tres variables diferentes (AMPR, RCVI y RVFC) en una misma situación, cada una con información complementaria diferente, ya que las AMPR ocurren fundamentalmente por EC epicárdica funcionalmente importante, la RCVI puede alterarse por estenosis epicárdica y enfermedad miocárdica primaria, y la RVFC tanto por estenosis epicárdica como por enfermedad microvascular: o sea, tres pruebas diferentes en una.

A pesar de que por ahora el EE de triple imagen es prometedor, aún se requieren más datos acerca de la posibilidad de realizarlo en pacientes no seleccionados, la obtención de imágenes y el tiempo de análisis adicionales necesarios y la variabilidad de este enfoque una vez que se difunda en el medio. El propósito de este estudio es evaluar la factibilidad, la tasa de positividad y la variabilidad del EE vasodilatador de triple imagen cuando se usa en la práctica de rutina ajetreada de un laboratorio de EE de derivación de atención primaria.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se enrolaron consecutivamente 40 pacientes (29 hombres con edad media de 62 ± 10 años, y fracción de eyección media del $62\% \pm 7\%$) derivados al laboratorio de EE del Hospital Benevento Fatebenefratelli por sospecha de enfermedad coronaria: 25 pacientes debido a angina, 10 pacientes por prueba de ejercicio no diagnóstica y 5 por bloqueo de rama izquierda. Todos los pacientes tenían como criterio de selección función global y regional de reposo normal, así como probabilidad de enfermedad coronaria baja a intermedia antes de la prueba, representando verdaderos desafíos diagnósticos. Todos los pacientes fueron sometidos a EE con dipiridamol (0,84 mg/kg en 6 min).

Anormalidades de la motilidad parietal regional

Se utilizó un modelo de ventrículo izquierdo dividido en 17 segmentos. A cada segmento se le adjudicó un puntaje que varió desde 1, igual a normal, hasta 4, discinético, para generar un índice de puntaje de motilidad parietal (IPMP) en reposo y en estrés máximo. (1) La positividad se asoció con las AMPR en al menos dos segmentos contiguos (IPMP máximo > IPMP de reposo). En la Figura 1 se ilustra un ejemplo de informe de AMPR.

Reserva contráctil global del ventrículo izquierdo

Se definió RCVI a la relación entre la elastancia máxima y de reposo, medida como la diferencia entre el valor de reposo y el valor en el pico del estrés ecocardiográfico de la relación entre la presión sistólica (evaluada por esfigmomanómetro aneroide) y el volumen de fin de sístole (VFS) normalizado por superficie corporal. El VFS se obtuvo *off-line* a partir

de las vistas apicales de dos y cuatro cámaras utilizando el método de Simpson biplano. Se midieron solamente los ciclos representativos con visualización endocárdica óptima, consignándose el promedio de tres mediciones. Se delineó el borde endocárdico, excluyendo los músculos papilares. Se consideró fin de sístole el cuadro con la menor cavidad ventricular izquierda. (19-21) Se consideró anormal un valor de RCVI < 1,0. En la Figura 2 se muestra un ejemplo de informe de positividad de RCVI.

Reserva de velocidad de flujo coronario

La RVFC se evaluó durante el estudio de EE estándar mediante imágenes intermitentes de la motilidad parietal y del flujo de la arteria coronaria descendente anterior. (1) El flujo coronario en la porción mediodistal de la arteria coronaria descendente anterior se investigó en la sección de eje largo paraesternal inferior guiado por el mapeo de flujo Doppler color. (1) Todos los estudios se almacenaron para simplificar su revisión y mediciones posteriores. Los parámetros de flujo coronario se analizaron *off-line* utilizando el módulo de cálculo incorporado en la unidad de ultrasonido. Las velocidades de flujo se midieron más de dos veces en cada estudio, específi-

camente en condiciones basales y con estrés pico (antes de la inyección de aminofilina). En cada tiempo se midieron tres perfiles óptimos de velocidad de flujo Doppler diastólico pico, promediándose los resultados. Se definió RVFC a la relación entre el pico hiperémico y el pico basal de velocidad de flujo coronario diastólico. Se consideró anormal un valor de RVFC < 2,0. En la Figura 3 se muestra un ejemplo de informe de positividad de RVFC.

La variabilidad intraobservador e interobservador evaluada para mediciones de AMPR, RVFC y RCVI fue consistentemente < 5% y 10%, respectivamente, en concordancia con publicaciones anteriores. (6, 8, 15)

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresan como media ± desviación estándar y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes.

Consideraciones éticas

El estudio fue evaluado y aprobado por un Comité de Investigación institucional. Se requirió consentimiento informado, autorizado por cada paciente incluido en el estudio.

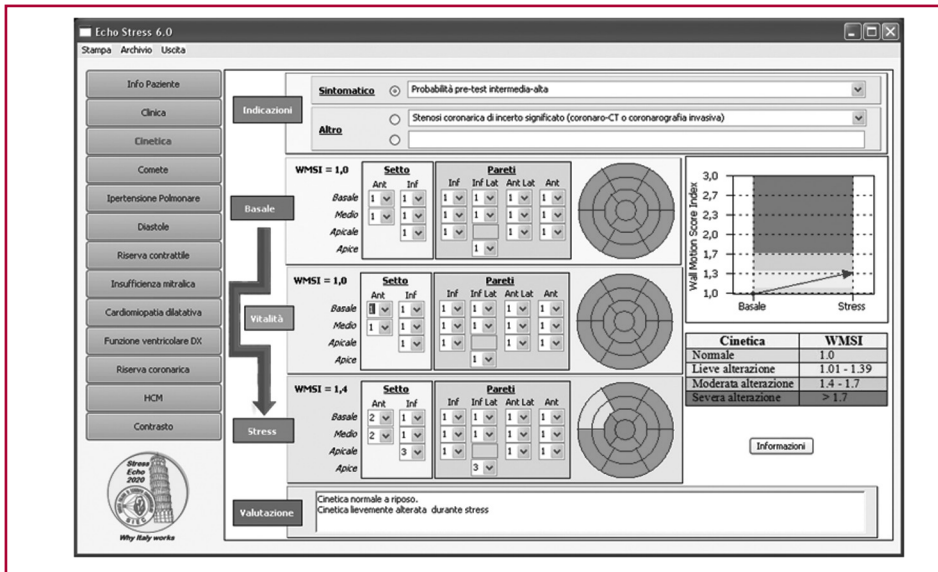


Fig. 1. Ejemplo de informe de positividad con el programa 2020 de eco estrés basado en anomalías de la motilidad parietal regional. En condiciones basales se observa la función normal (todos los segmentos en verde, correspondientes a un puntaje de 1). En el estrés pico se ve la motilidad anormal de la pared septal y apical con segmentos del territorio de la arteria coronaria descendente anterior acinéticos (puntaje = 2, color amarillo en el gráfico de anillos) o discinéticos (puntaje = 3, color rojo). (Véase imagen color en la web.) WMSI: *Wall Motion Score Index* (Índice de puntaje de motilidad parietal).

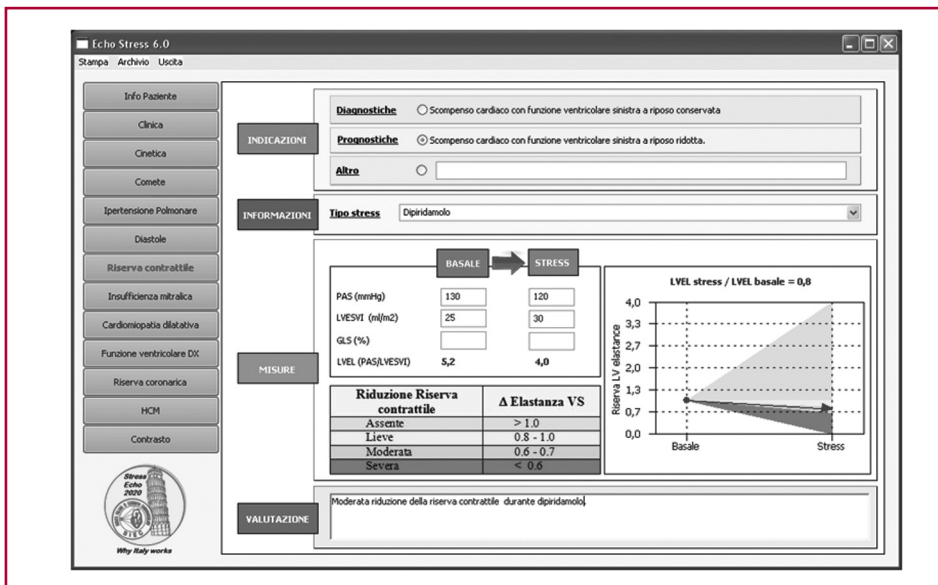
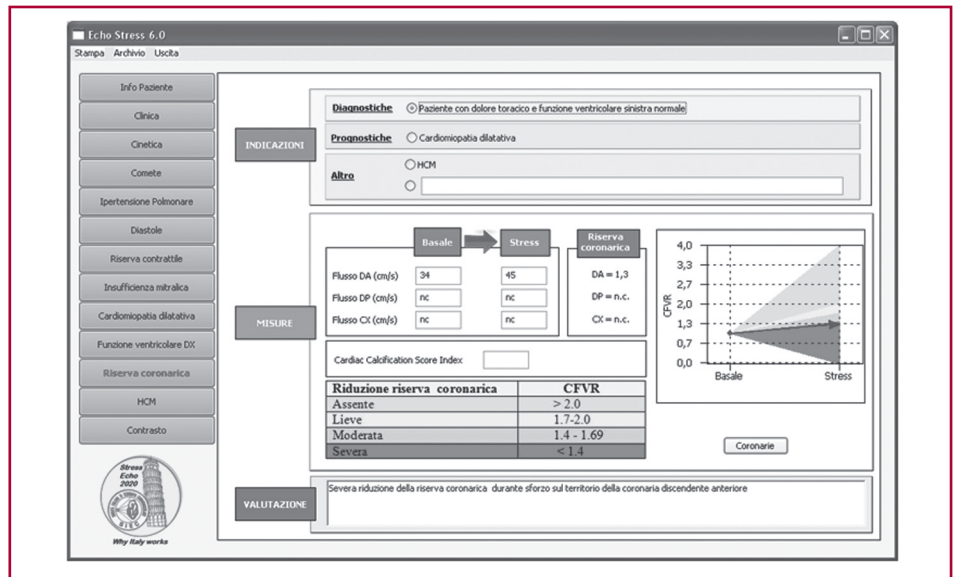


Fig. 2. Ejemplo de informe de positividad con el programa 2020 de eco estrés basado en la reducción de la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI). Este paciente tiene una relación entre la elastancia ventricular (es decir, la razón entre la presión arterial sistólica y el volumen de fin de sístole) de reposo y de estrés < 1,0, que se considera anormal durante el estrés vasodilatador.

Fig. 3. Ejemplo de informe de positividad con el programa 2020 de eco estrés basado en la reducción de la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC). Este paciente tiene una RVFC en la arteria coronaria descendente anterior < 2,0, que se considera anormal durante el estrés vasodilatador.



RESULTADOS

Las principales características clínicas y ecocardiográficas de reposo de los pacientes se detallan en la Tabla 1.

El tiempo adicional de adquisición de imágenes en el estrés pico luego de completar la adquisición de imágenes de AMPR fue de 45 segundos para la RVFC, y no se requirió tiempo adicional para la RCVI. El tiempo promedio de análisis *off-line* fue de 30 segundos para las AMPR, de 55 segundos para la RCVI y de 15 segundos para la RVFC.

En 40 pacientes consecutivos se obtuvieron imágenes viables en 40/40 de los casos (100%) para las AMPR, 40/40 (100%) para la RVFC y 40/40 (100%) para la RCVI. La tasa de positividad fue de 1/40 (2%) para las AMPR, de 6/40 (15%) para la RVFC y de 4/40 (10%) para la RCVI, con 2 pacientes que evidenciaron más de un criterio de positividad (Figura 4). Si se considera cualquiera de los criterios de positividad, la tasa de positividad fue de 9/40 (22,5%).

DISCUSIÓN

Se ha demostrado la alta factibilidad, el breve tiempo adicional de adquisición de imágenes y de análisis y la baja variabilidad del enfoque de EE de triple imagen, posiblemente destinada a convertirse en la “tercera generación” en la evolución del EE. Durante el estudio se recapitulan y resumen todas las etapas de su desarrollo en una nueva prueba, donde se agrega nueva información sobre la anterior. Las AMPR pertenecen a la primera generación de estudio de EE propuesta hace más de 30 años (que aún se sigue utilizando), la única prueba reconocida por las guías generales (3, 4) y que todavía está vigente, representando el único enfoque de imagen estándar o convencional. La RVFC representa la segunda generación de estudio de EE, primero propuesta en combinación con las AMPR hace más de 10 años y ahora recomendada por guías de la especialidad siempre y cuando la tecnología y la experiencia

Tabla 1. Características clínicas y ecocardiográficas basales (n = 40)

Edad, años	62 ± 1
Hombres, n (%)	30 (75)
Antecedentes de hipertensión, n (%)	30 (75)
Antecedentes de diabetes, n (%)	8 (20)
Antecedentes de dislipidemia, n (%)	21 (52)
Volumen ventricular de fin de diástole, ml	72 ± 18
Volumen ventricular de fin de sístole, ml	28 ± 12
Índice de volumen ventricular de fin de sístole, ml/m ²	16 ± 8
Fracción de eyección ventricular izquierda, %	62 ± 7
Medicación	
Inhibidores de la ECA, n (%)	28 (70)
Betabloqueantes, n (%)	20 (50)

ECA: Enzima convertidora de la angiotensina.

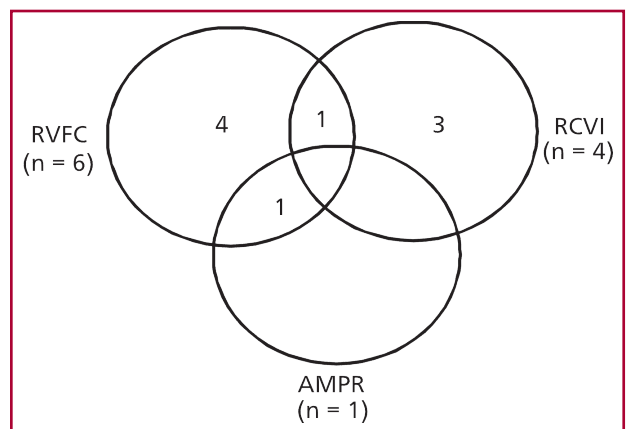


Fig. 4. Diagrama de Venn que muestra la tasa de positividad de las anomalías de la motilidad parietal regional (AMPR) (1 de 40), la reserva contráctil del ventrículo izquierdo (RCVI) reducida (4 de 40) y la reserva de velocidad de flujo coronario (RVFC) reducida (6 de 40) en 40 pacientes consecutivos. La positividad es menos común en las AMPR, más frecuente en la RVFC e intermedia en la RCVI. Dos pacientes tienen dos criterios de positividad simultáneos.

lo permitan. (2) La RCVI corresponde a la tercera generación de estudio de EE, propuesta junto con las AMPR y la RVFC hace 5 años, o solo en combinación con las AMPR (sin RVFC) hace más de 10 años. Es un enfoque de triple imagen: AMPR, RVFC y RCVI en una sola intervención, “tres pájaros de un tiro”. Las AMPR están más frecuentemente vinculadas a flujo limitado por estenosis significativa de la arteria epicárdica. La RVFC puede estar reducida, aun en ausencia de estenosis de la arteria epicárdica, si se encuentra alterada la microcirculación coronaria. Finalmente, la RCVI puede ser anormal, ya sea con estenosis epicárdica o microcirculación coronaria alterada, pero también y en gran medida detecta enfermedad miocárdica primaria que disminuye la reserva inotrópica, lo cual puede ocurrir independientemente de enfermedad subyacente de la macrocirculación o la microcirculación. Estos tres parámetros convergen en una única prueba en el estudio de EE de triple imagen.

Comparación con estudios previos

Nuestros hallazgos concuerdan con estudios previos de diferentes grupos que muestran la alta factibilidad tanto de la RVFC como de la RCVI durante el estrés vasodilatador. Ambos índices detectan anomalías en ausencia de AMPR, lo cual puede tener valor diagnóstico (5-8) y pronóstico (8, 14-16, 20-30) en una variedad de subgrupos de pacientes. No existen datos comparativos cruzados sobre los tres índices obtenidos simultáneamente por el mismo operador durante la misma prueba de estrés en el mismo paciente. Solo un estudio precursor de Lowenstein y colaboradores propuso un enfoque integrado de triple imagen. (11) En él, la información cuantitativa sobre contractilidad se obtuvo con la medición de *strain* (deformación) longitudinal-radial circunferencial, que es un enfoque amplio pero técnicamente demandante y vulnerable a artefactos. Más recientemente, otros grupos han demostrado el valor diagnóstico agregado del *strain* longitudinal global sobre las AMPR durante el estrés con dipiridamol, pero sin información sobre la RVFC. (31) Utilizamos la misma filosofía general de triple imagen, pero con un esquema más simplificado para cuantificar la contractilidad global, como propusieron por primera vez Bombardini y colaboradores. (8) El *strain* 2D utiliza una tecnología exclusiva (y costosa), mientras que la RCVI se basa en una evaluación 2D más simple de los volúmenes de fin de sístole. Los nuevos índices están basados en parámetros que pueden ser más difíciles de adquirir, pero que ciertamente son más cuantitativos y fáciles de medir que la evaluación exquisitamente cualitativa y subjetiva de las AMPR.

Limitaciones

El tamaño de la muestra es limitado, y la ausencia de criterios de referencia diagnósticos y pronósticos como la angiografía coronaria y la información de seguimiento no permiten evaluar el valor diagnóstico y pronóstico agregado de los nuevos parámetros. No

obstante, esto ya se ha demostrado separadamente tanto para la RVFC (5-7) como para la RCVI, (8) y no ha sido el propósito del presente estudio. Los hallazgos se aplican al estrés con dipiridamol y no necesariamente se extienden a otros estresores como la adenosina, la dobutamina y el ejercicio, que están asociados de manera variable con factores que degradan la calidad de la imagen de estrés, tal como la hiperventilación, la taquicardia y la hipercontractilidad. (2) Estreses diferentes pueden presentar tasa de factibilidad, puntos de corte diagnóstico y rendimiento pronóstico disímiles, ya que es muy posible que se requieran valores normales más bajos de RVFC y más altos de RCVI para estrés con dobutamina y ejercicio, que tienen menor efecto vasodilatador y mayor efecto inotrópico que el dipiridamol o la adenosina. (32) El presente estudio solo trató el problema de la factibilidad, practicidad y reproducibilidad del nuevo estudio de tercera generación del EE. Indiscutiblemente, es necesaria una validación a gran escala, que actualmente se está llevando a cabo mediante el EE de triple imagen, que es uno de los 10 subproyectos del estudio multicéntrico italiano EE 2020 coordinado por el Consejo Nacional de Investigación de Pisa y apoyado por la Sociedad Italiana de Ecocardiografía, con un reclutamiento proyectado para este subproyecto específico de alrededor de 5.000 pacientes enrolados para el 2020 por más de 100 laboratorios italianos de EE acreditados. Estos datos son necesarios para traducir la prueba de concepto del presente estudio de factibilidad en el fruto de efectividad de valor diagnóstico y pronóstico cuando la técnica se instale en el campo de aplicación, sobre los pasos de estudios multicéntricos que probaron la seguridad, la factibilidad y el valor de estudios de primera generación basados en AMPR. (33-35)

Implicaciones clínicas

La tercera generación de EE de triple imagen es atractivamente simple, rápida y potencialmente informativa. Ingresará ahora en el engranaje de validación científica y clínica requerida para convertirse en el estudio de referencia del EE, con las AMPR, la RVFC y la RCVI juntas en una misma sesión y mediante una sola prueba. El EE está nuevamente listo para experimentar una mutación metodológica, adaptándose al perfil cambiante de los pacientes derivados para estudio que ahora se mantienen bajo terapia antianginosa. En la versión actualizada, el EE de triple imagen explotará al máximo su ventaja de bajo costo, ausencia de radiación (36) y enorme versatilidad técnica, (37) y eventualmente se acercará al estudio ideal: más independiente del operador, más cuantitativo y más informativo. La enfermedad coronaria hoy puede presentarse bajo múltiples formas en el laboratorio de pruebas de estrés, principalmente (pero generalmente en varias combinaciones) vinculada a la estenosis epicárdica o a la microcirculación coronaria o al miocardio y cada una de estas condiciones puede afectar asimétricamente las diferentes herramientas diagnósticas en caso de lesión

selectiva: la estenosis epicárdica inducirá AMPR, el daño a la microcirculación coronaria una reducción en la RVFC y la lesión miocárdica o la fibrosis, lesión en la RCVI. Ahora todos pueden ser panorámica y simultáneamente explorados con el EE de triple imagen.

CONCLUSIONES

El eco estrés vasodilatador de triple imagen es altamente factible y no insume tiempo adicional. La RVFC y la RCVI proporcionan valores anormales más frecuentemente que las AMPR. La triple imagen podría convertirse en el nuevo referente diagnóstico del eco estrés.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses.

(Véanse formularios de conflicto de intereses de los autores en la web/ Material suplementario).

BIBLIOGRAFÍA

- Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20:1021-41. <http://doi.org/bn7jkg>
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr* 2008;9:415-37. <http://doi.org/dvxxq8>
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al; ESC Committee for Practice Guidelines, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, et al; Document Reviewers, Knuuti J, Valgimigli M, Bueno H, Claeys MJ, Donner-Banzhoff N, Erol C, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003. <http://doi.org/f3nm58>
- Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, Douglas PS, Hendel RC, Kramer CM, et al; American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2014;63:380-406. <http://doi.org/f2qrm3>
- Lowenstein J, Tian C, Marquez G, Presti C, Quiroz C. Simultaneous analysis of wall motion and coronary flow reserve of the left anterior descending coronary artery by transthoracic doppler echocardiography during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:607-13. <http://doi.org/d2g25c>
- Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaita V, Zanella C, Della Valentina P, et al. Usefulness of coronary flow reserve over regional wall motion when added to dual-imaging dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 2003;91:269-73. <http://doi.org/d2g3bk>
- Nohtomi Y, Takeuchi M, Nagasawa K, Arimura K, Miyata K, Kuwata K, et al. Simultaneous assessment of wall motion and coronary flow velocity in the left anterior descending coronary artery during dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:457-63. <http://doi.org/bb7knx>
- Bombardini T, Gherardi S, Marraccini P, Schlueter MC, Sicari R, Picano E. The incremental diagnostic value of coronary flow reserve and left ventricular elastance during high-dose dipyridamole stress echocardiography in patients with normal wall motion at rest. *Int J Cardiol* 2013;168:1683-4. <http://doi.org/bkgc>
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Calviño-Santos R, Mosquera VX, Sánchez-Fernández G, et al. Temporal changes in the use and results of exercise echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:1207-12. <http://doi.org/bkgd>
- Lowenstein JA, Tian C, Márquez G, Presti C. Incremento de la sensibilidad del eco estrés con dipyridamol mediante la determinación simultánea de la reserva coronaria por eco transtorácico. *Rev Argent Cardiol* 2000;68:683-96.
- Lowenstein J, Darú V, Amor M, Carlessi A, Zambrana G, Descalzo M, et al. Análisis simultáneo del strain 2D, de la reserva coronaria y de la contractilidad parietal durante el eco estrés con dipyridamol. Resultados comparativos. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:499-506.
- Picano E. ¿Es el comienzo del eco estrés de tercera generación? Editorial. *Rev Argent Cardiol* 2010;78:507-10.
- Pellikka PA, Douglas PS, Miller JG, Abraham TP, Baumann R, Buxton DB, et al. American Society of Echocardiography Cardiovascular technology and Research Summit: a roadmap for 2020. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:325-38. <http://doi.org/bkgf>
- Grosu A, Bombardini T, Senni M, Duino V, Gori M, Picano E. End-systolic pressure/volume relationship during dobutamine stress echo: a prognostically useful non-invasive index of left ventricular contractility. *Eur Heart J* 2005;26:2404-12. <http://doi.org/cmhzr6>
- Cortigiani L, Bombardini T, Corbisiero A, Mazzoni A, Bovenzi F, Picano E. The additive prognostic value of end-systolic pressure-volume relation in patients with diabetes mellitus having negative dobutamine stress echocardiography by wall motion criteria. *Heart* 2009;95:1429-35. <http://doi.org/cqbrtj>
- Ciampi Q, Pratali L, Citro R, Villari B, Picano E, Sicari R. Clinical and prognostic role of pressure-volume relationship in the identification of responders to cardiac resynchronization therapy. *Am Heart J* 2010;160:906-14. <http://doi.org/fsgb9q>
- Bombardini T, Correia MJ, Cicerone C, Agricola E, Ripoli A, Picano E. Force-frequency relationship in the echocardiography laboratory: a noninvasive assessment of Bowditch treppe? *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:646-55. <http://doi.org/bjs84f>
- Bombardini T, Zoppè M, Ciampi Q, Cortigiani L, Agricola E, Salvadori S, et al. Myocardial contractility in the stress echo lab: from pathophysiological toy to clinical tool. *Cardiovasc Ultrasound* 2013;11:41. <http://doi.org/bkgg>
- Bombardini T, Mulieri LA, Salvadori S, Costantino MF, Scali MC, Marzilli M, et al. Pressure-volume relationship in the stress-echocardiography laboratory: does (left ventricular end-diastolic) size matter? *Rev Esp Cardiol* 2016. [Epub ahead of print]
- Rigo F, Cortigiani L, Pasanisi E, Richieri M, Cutaita V, Celestre M, et al. The additional prognostic value of coronary flow reserve on left anterior descending artery in patients with negative stress echo by wall motion criteria. A Transthoracic Vasodilator Stress Echocardiography Study. *Am Heart J* 2006;151:124-30. <http://doi.org/b2rx3k>
- Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Coronary flow reserve during dipyridamole stress echocardiography predicts mortality. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5:1079-81. <http://doi.org/bkgg>
- Galderisi M, Cortigiani L, Picano E. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by concomitant antiischemic therapy at the time of testing. *Am Heart J* 2008;156:573-9. <http://doi.org/bfkm86>
- Sicari R, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Cortigiani L, Picano E. The prognostic value of Doppler echocardiographic-derived coronary flow reserve is not affected by concomitant antiischemic

therapy at the time of testing. *Am Heart J* 2008;156:573-9. <http://doi.org/bfkm86>

24. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Sicari R, Galderisi M, Bovenzi F, et al. Additional prognostic value of coronary flow reserve in diabetic and nondiabetic patients with negative dipyridamole stress echocardiography by wall motion criteria. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1354-61. <http://doi.org/cb5xp3>

25. Lowenstein JA, Caniggia C, Rousse G, Amor M, Sánchez ME, Alasia D, et al. Coronary flow velocity reserve during pharmacologic stress echocardiography with normal contractility adds important prognostic value in diabetic and nondiabetic patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2014;27:1113-9. <http://doi.org/bkgj>

26. Cortigiani L, Rigo F, Galderisi M, Gherardi S, Bovenzi F, Picano E, et al. Diagnostic and prognostic value of Doppler echocardiographic coronary flow reserve in the left anterior descending artery in hypertensive and normotensive patients [corrected]. *Heart* 2011;97:1758-65. <http://doi.org/fwv5g>

27. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Bovenzi F, Molinaro S, Picano E, et al. Prognostic implication of Doppler echocardiographic derived coronary flow reserve in patients with left bundle branch block. *Eur Heart J* 2013;34:364-73. <http://doi.org/bkgk>

28. Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Pratali L, Cortigiani L, Sicari R, et al. The prognostic impact of coronary flow-reserve assessed by Doppler echocardiography in non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Eur Heart J* 2006;27:1319-23. <http://doi.org/bqwqtb>

29. Cortigiani L, Rigo F, Gherardi S, Galderisi M, Sicari R, Picano E. Prognostic implications of coronary flow reserve on left anterior descending coronary artery in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2008;102:1718-23. <http://doi.org/d2s49b>

30. Lima MF, Mathias W Jr, Sbrana JC, de la Cruz VY, Abduch MC, Lima MS, et al. Prognostic value of coronary and microvascular flow

reserve in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr* 2013;26:278-87. <http://doi.org/bkgm>

31. Cusmà-Piccione M, Zito C, Oretto L, D'Angelo M, Tripepi S, Di Bella G, et al. Longitudinal strain by automated function imaging detects single-vessel coronary artery disease in patients undergoing dipyridamole stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1214-21. <http://doi.org/bkgn>

32. Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation* 1992;85:1604-12. <http://doi.org/bkgp>

33. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiriatti GP, et al, on behalf of the EPIC study group. Safety of intravenous high-dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1992;70:252-56. <http://doi.org/bdvrb6>

34. Picano E, Mathias W Jr, Pingitore A, Bigi R, Previtati M, on behalf of the EDIC study group. Safety and tolerability of dobutamine-atropine stress echocardiography: a prospective, large scale, multicenter trial. *Lancet* 1994;344:1190-2. <http://doi.org/fnbtrw>

35. Picano E, Landi P, Bolognese L, Chiarandà G, Chiarella F, Seveso G, et al, on behalf of the EPIC study group. Prognostic value of dipyridamole-echocardiography early after uncomplicated myocardial infarction: a large scale multicenter trial. *Am J Med* 1993;11:608-61. <http://doi.org/dzq9s2>

36. Picano E, Vañó E, Rehani MM, Cuocolo A, Mont L, Bodi V, et al. The appropriate and justified use of medical radiation in cardiovascular imaging: a position document of the ESC Associations of Cardiovascular Imaging, Percutaneous Cardiovascular Interventions and Electrophysiology. *Eur Heart J* 2014;35:665-72. <http://doi.org/bkgq>

37. Picano E, Pellikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J* 2014;35:1033-40. <http://doi.org/bkgr>