

Software integral de eco estrés para protocolo ABCDE de última generación

Stress Echo Comprehensive Software (SECS) for State-of-the-art ABCDE Protocol

MARCO PATERNI¹, CLARA CARPEGGIANI¹, QUIRINO CIAMPI², RODOLFO CITRO³, FRANCESCO ANTONINI-CANTERIN⁴, PAOLO COLONNA⁵, EUGENIO PICANO¹
 EN NOMBRE DEL GRUPO DE ESTUDIO DE ECO-ESTRÉS 2020 DE LA SOCIEDAD ITALIANA DE ECOCARDIOGRAFÍA E IMAGEN CARDIOVASCULAR (SIECVI)

RESUMEN

Introducción: Existen diversos softwares especializados en el mercado para el almacenamiento electivo de datos de eco estrés (EE). El EE de última generación incorpora nuevos parámetros además de la motilidad parietal.

Objetivo: Desarrollar un nuevo software para el almacenamiento de datos e informe de EE.

Métodos: Desarrollamos el prototipo de Software Integral de EE (SIEE) con un conjunto mínimo de datos que permite la eventual recolección estandarizada de datos. El software corre en computadoras con capacidad de trabajo mediana-baja y con los sistemas operativos más usados (Windows, MAC OS y Linux). Las funciones de exportación hacia formatos altamente aceptados permiten compartir los datos fácilmente. El software es capaz de generar un informe personalizado que se puede expandir en PDF y en formatos de valores separados por comas.

Resultados: El ingreso de datos en el programa prototipo requiere menos de 2 minutos por estudio. Las páginas principales se concentran en las 5 fases ABCDE del EE: fase A (motilidad parietal regional); fase B (líneas B con escaneo simplificado de 4 sitios); fase C (reserva contráctil con fuerza derivada de la presión arterial sistólica y volumen de fin de sístole; fase D (Doppler de reserva coronaria de la arteria descendente anterior); y fase E (reserva cronotrópica derivada del electrocardiograma medida como la razón de frecuencia cardíaca pico/reposo). La última página resume la información ABCDE en un modelo de predicción de riesgo (tasa de muerte cardiovascular anual, abarcando desde riesgo bajo <1% hasta riesgo alto >3%).

Conclusión: El SIEE puede proporcionar una infraestructura adecuada para una aplicación clínica y de investigación avanzada, con un formato gráfico simple y opción de informe satisfactoria. Puede representar una solución intermedia entre la información exhaustiva requerida por los estándares científicos y la prioridad de un flujo de trabajo fluido de actividades relacionadas a la clínica con gran volumen de pacientes. Su validación en gran escala y la adaptación de acuerdo a la opinión de los usuarios es necesaria antes de su difusión a demanda.

Palabras clave: Ecocardiografía de Estrés - Programas informáticos

ABSTRACT

Background: Several specialized softwares are commercially available for the elective storage of stress echo (SE) data. State-of-the-art SE is based upon novel parameters in addition to regional wall motion.

Objective: To develop a novel software for SE data storage and reporting.

Methods: We developed the prototype of a SE Comprehensive Software (SECS) with a minimum data set eventually allowing standardized collection of data. The software runs with medium-low performance computers as well as with the most popular operating systems (Windows, MAC OS and Linux). The export functions towards widely accepted formats allow easy data sharing. The software is able to generate a customized report which can be expanded in PDF and comma-separated value formats.

Results: The program prototype data entry requires <2 min per study. The main pages focus on the 5 steps of ABCDE-SE: step A (regional wall motion); step B (B-lines with 4-site simplified scan); step C (contractile reserve with force derived from systolic blood pressure and end-systolic volume); step D (Doppler-based coronary flow velocity reserve in left anterior descending coronary artery); step E (EKG-based chronotropic reserve measured as peak/rest heart rate). The final page graphically summarizes the ABCDE information in a risk prediction model (cardiac death rate per year, from low risk <1% to high risk >3%).

Conclusion: SECS may provide a suitable infrastructure for an advanced clinical and research application, with simple graphic format and convenient reporting option. It may represent a trade-off between exhaustive information required by scientific standards and smooth workflow priority of busy, high volume, clinically-driven activities. Large scale validation and adaptation from users' feedback is necessary prior to dissemination on demand.

Key words: Echocardiography, Stress - Software

REV ARGENT CARDIOL 2019;87:478-484. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v87.i6.16647>

Dirección para separatas: Eugenio Picano, MD, PhD - Tel: +39050 3152246 - Fax: +390503152374 - e-mail: picano@ifc.cnr.it. **Coauthors' email:** marco.paterni@ifc.cnr.it, qciampi@gmail.com, claracarpeggiani@gmail.com, rodolfocitro@gmail.com, antonini.canterin@gmail.com, colonna@tiscali.it

¹ CNR, Instituto de Fisiología Clínica, Departamento de Biomedicina, Pisa, Italia

² División de Cardiología, Fatebenefratelli Hospital, Benevento, Italia

³ San Leonardo Hospital, Salerno, y Sociedad Italiana de Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular

⁴ Hospital de Alta Especialización en Rehabilitación Motta di Livenza, Unidad de Prevención y Rehabilitación Cardíaca, Treviso, y Sociedad Italiana de Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular

⁵ Hospital Universitario, Bari, y Sociedad Italiana de Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular

INTRODUCCIÓN

El progreso de la ciencia se facilita compartiendo datos. Esto se ha logrado con éxito en varias disciplinas (desde genómica hasta medicina de laboratorio) adoptando enfoques uniformes de adquisición, almacenamiento e informe que eventualmente conducen a la estandarización, trazabilidad y armonización de datos. (1) El mismo principio puede ser aplicado al eco estrés (EE). Idealmente, la misma técnica de adquisición, el mismo conjunto de parámetros y el mismo significado clínico atribuido a hallazgos observados deberían ser parte de la adquisición, interpretación e informe de imágenes. (2, 3) EL EE está evolucionando rápidamente y es cada vez más aplicado en la enfermedad coronaria (4, 5) y otras patologías cardíacas. (6, 7) En el protocolo ABCDE actual, el EE se ha enriquecido mediante la evaluación no sólo de la fase A (anomalías de la motilidad parietal regional, todavía el pilar reconocido de diagnóstico y estratificación de riesgo), sino también de la fase adicional B (líneas B de edema pulmonar), la fase C (reserva contráctil ventricular izquierda basada en fuerza), la fase D (evaluación Doppler de la microcirculación coronaria) y la fase E no derivada de imagen (reserva de frecuencia cardíaca a partir del electrocardiograma). (8, 9) Cada fase se focaliza en un objetivo fisiopatológico y en una ventana de vulnerabilidad del paciente diferente: estenosis coronaria obstructiva epicárdica en la fase A (10), congestión pulmonar en la fase B (11-15), fibrosis y/o necrosis miocárdica en la fase C (16, 17), microcirculación coronaria en la fase D (18-21) y función autonómica cardíaca en la fase E. (22) Todos presentan un valor incremental sobre las anomalías regionales de motilidad parietal para predecir la evolución. (15, 17-19) No obstante, la metodología, informe y significado clínico atribuidos a estos hallazgos se encuentran lejos de estar estandarizados.

Presentamos el prototipo de Software Integral de Eco Estrés (SIEE) que es parte del estudio EE2020 promovido por el Consejo Nacional de Investigación Italiano y apoyado por la Sociedad Italiana de Ecocardiografía e Imagen Cardiovascular. (23) En este proyecto, el equipo de cardiología trabajó con expertos en tecnología informática durante años para producir un formato unificado de datos para el almacenamiento e informe de datos de EE, esencial para la implementación y difusión del estudio EE2020.

MÉTODOS

El estudio EE2020 comenzó en 2016 y actualmente existen 50 laboratorios acreditados de EE en red en 16 países con el objetivo de reclutar 10.000 pacientes dentro del año 2020, con diversas patologías que abarcan desde enfermedad coronaria a insuficiencia cardíaca, y desde cardiomiopatías a enfermedades congénitas. El prototipo SIEE se desarrolló con el fin de lograr el ingreso integral, estandarizado, flexible y múltiple de datos, mediante la incorporación de datos generales (paciente, enfermedad y datos específicos de estrés) y páginas diseñadas específicamente para el proyecto.

A partir de la integración de datos ingresados seleccionados, el programa calcula algunos puntajes de riesgo clínico, que incluyen la probabilidad pre-estudio de confirmar la patología en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria tomando en cuenta la edad, sexo y tipo de angina (ausente, típica o atípica) o disnea. (8)

RESULTADOS

El prototipo del programa se desarrolló como una plataforma de prueba entre usuarios seleccionados. El ingreso de datos requiere menos de 2 minutos por paciente. El software corre en computadoras con capacidad de trabajo mediana-baja y con los sistemas operativos más utilizados, como Windows, MAC OS y Linux, de modo de estar al alcance de la mayoría de los usuarios. Las funciones de exportación hacia formatos altamente aceptados permiten compartir los datos fácilmente. El software es capaz de generar un informe personalizado que se puede expandir en PDF y en formatos de valores separados por comas.

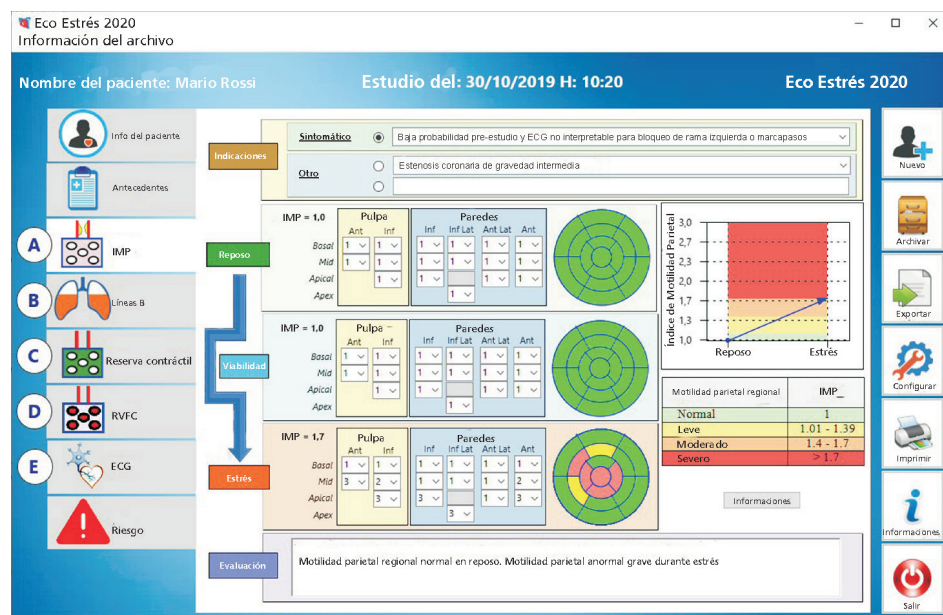
Una interfase de usuario gráfica simple abre distintas ventanas para ingresar datos clínicos e información de EE. Mediante funciones de entrada simples que incluyen datos demográficos, edad y sexo, el usuario selecciona de un menú predeterminado variables relacionadas al tipo de enfermedad y tipo de parámetro. La página de apertura incluye la principal información clínica. Las páginas subsiguientes están dedicadas a la fase A de motilidad regional (Figura 1), la fase B de líneas B por ecografía pulmonar (con escaneo simplificado de 4 sitios) (Figura 2), la fase C de reserva contráctil ventricular izquierda (Figura 3), la fase D de velocidad de flujo de reserva coronario en la arteria coronaria descendente anterior (Figura 4), y la fase E de reserva de frecuencia cardíaca a través del electrocardiograma (Figura 5). Una tabla comunica los rangos normales y los valores anormales para cada fase, descriptos mediante un código de color que abarca una respuesta anormal que va desde leve (amarillo), moderado (naranja) a grave (rojo). En la última página (Figura 6) se proporciona la misma información en un formato gráfico con el mismo código de color, que representa la respuesta reposo-estrés para cada parámetro específico, con el correspondiente valor de riesgo para eventos duros derivado de evidencias disponibles.

DISCUSIÓN

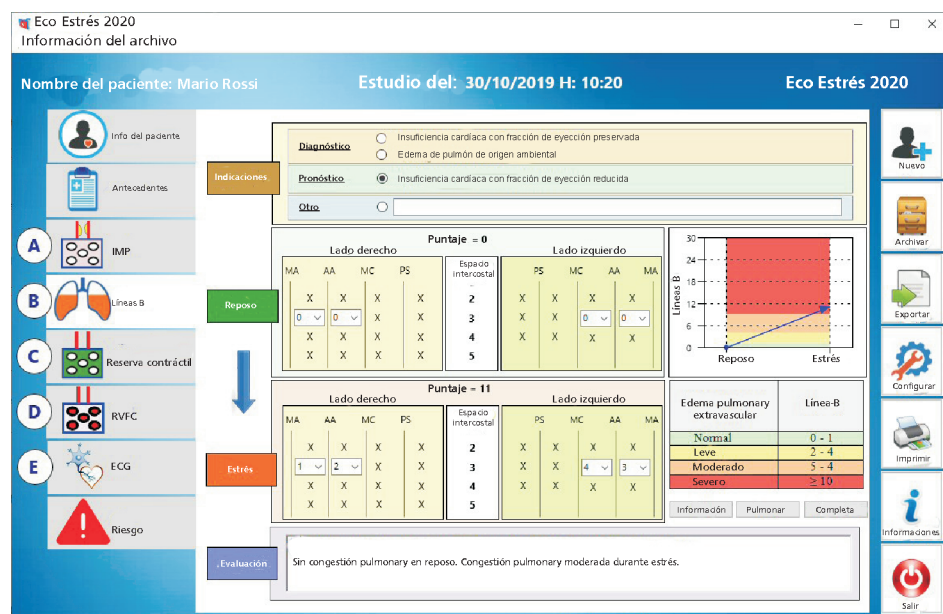
La implementación del SIEE en la red del estudio EE2020 tendrá un impacto beneficioso potencial sobre la interfase clínica, científica y de comunicación de las actividades clínicas diarias que tienen lugar en los laboratorios de EE.

El beneficio clínico

La implementación de un software específico juega un papel fundamental en el desarrollo de un formato estandarizado uniforme para el almacenamiento y



IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. Ant: Anterior. Inf: Inferior. Inf Lat: Inferolateral. Ant Lat: Anterolateral.



IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. MA: Medioaxilar. AA: Anteroaxilar. MC: Medioclavicular. PE: Paraesternal.

comunicación de datos clínicos y de ecocardiografía. Cualquier software desarrollado en un entorno ecocardiográfico debería mejorar la calidad y eficiencia, y la forma más fácil de empezar es con un conjunto de mediciones estandarizadas diseñadas para las indicaciones del examen. Dependiendo de los resultados, el software indica si los hallazgos son normales y también propone una gradación de la respuesta anormal como leve, moderada o grave. Como siempre ocurre en el

campo de la información tecnológica, el programa es actualizado continuamente y periódicamente sobre la base de la retroalimentación de los usuarios y los avances del conocimiento, incluyendo el generado dentro del estudio EE2020. Por ejemplo, el formato ABCDE se actualiza para la enfermedad valvular o la cardiomiopatía hipertrófica con las fases F y G, siendo la fase F la que describe los flujos regurgitantes (por ejemplo insuficiencia mitral) y la fase G los gradientes

Fig. 3. Formulario computarizado de un caso para reserva contráctil ventricular (fase C). Los valores de fuerza ventricular izquierda se derivan de datos crudos de presión sistólica de reposo y pico y de volumen de fin de sístole ventricular izquierda. La gradación de la respuesta se informa en formato tabular (panel derecho superior) y gráfico (panel izquierdo inferior), con el mismo código de colores de la Figura 1 (desde verde, normal, a rojo, anomalía grave).

Nombre del paciente: Mario Rossi **Estudio del:** 30/10/2019 H: 10:20 **Eco Estrés 2020**

Indicaciones:

Diagnóstico: ☐ Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Pronóstico: ☒ Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Otro: ☐

Mediciones:

	Reposo	Estrés
SBP (mmHg)	120	140
LVESV (ml)	55	45
GLS (%)		
Fuerza (SPB/ESV)	2.2	3.1

Reserva de fuerza (estrés/reposo) = 1.4

	Reserva de fuerza (estrés/reposo)
Normal	≥ 2.0
Leve	$1.7 - 1.99$
Moderado	$1.41 - 1.69$
Severo	≤ 1.40

Evaluación: Reducción moderada de la reserva contráctil ventricular izquierda durante estrés

IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. PAS: Presión arterial sistólica. VFSVI: Volumen de fin de sístole ventricular izquierdo. SLG: Strain longitudinal global. VFS: Volumen de fin de sístole.

Fig. 4. Formulario computarizado de un caso para velocidad de flujo de reserva coronaria (fase D). Los valores de flujo de reserva coronaria se derivan de datos crudos de velocidad de flujo diastólico coronario de reposo y pico. La gradación de la respuesta se informa en formato tabular (panel derecho superior) y gráfico (panel izquierdo inferior), con el mismo código de colores de la Figura 1 (desde verde, normal, a rojo, anomalía grave).

Nombre del paciente: Mario Rossi **Estudio del:** 30/10/2019 H: 10:20 **Eco Estrés 2020**

Indicaciones:

Diagnóstico: ☐ Dolor precordial y función ventricular izquierda basal normal

Pronóstico: ☒ Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida

Otro: ☐ CMH ☐

Mediciones:

	Reposo	Estrés
Velocidad de flujo de la ADA	25	35
Reserva coronaria		1.4

Índice de calificación coronaria: 1

	RVFC
Normal	> 2.0
Leve	$1.7 - 2.0$
Moderado	$1.4 - 1.69$
Severo	< 1.4

Evaluación: Reducción severa de la reserva de velocidad de flujo coronario en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior

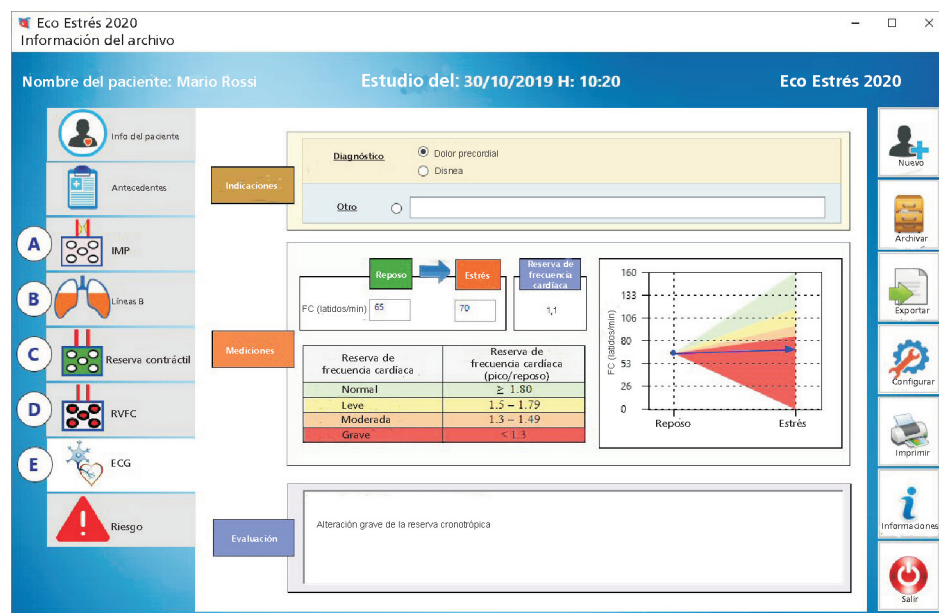
IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. CMH: cardiomiopatía hipertrófica. ADA: Arteria coronaria descendente anterior.

(valvulares e intravalvulares). En estos pacientes, la caracterización funcional, la estratificación del riesgo y la terapia se logran mejor con el enfoque ABCDEFG.

El beneficio científico

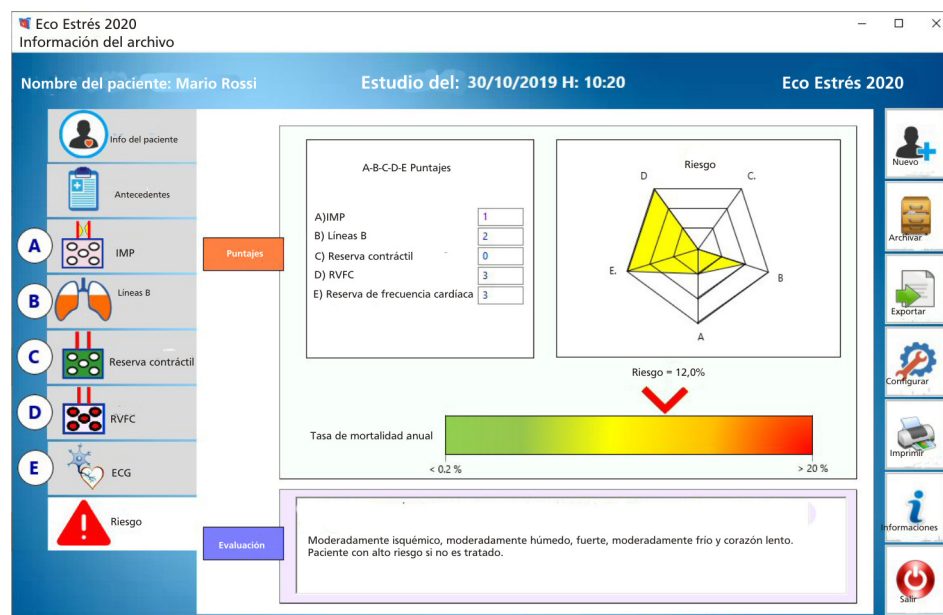
La necesidad de expandir la práctica basada en evidencia en los diversos campos del EE debe ser alimentada

con una gran cantidad de datos adquiridos en subconjuntos específicos por medio de una metodología intachable. Mediante la plataforma de software propuesta, todos los centros se ven amablemente forzados a buscar y almacenar el mismo conjunto de datos para cualquier patología, con un ingreso único para el almacenamiento de datos clínicos y el registro de datos científicos, evi-



IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. FC: Frecuencia cardíaca.

Fig. 5. Formulario computarizado de un caso para reserva cronotrópica (fase E) Los datos de frecuencia cardíaca se muestra en reposo y pico de estrés. La gradación de la respuesta se informa en formato tabular (panel derecho superior) y gráfico (panel izquierdo inferior), con el mismo código de colores de la Figura 1 (desde verde, normal, a rojo, anomalía grave).



IMP: Índice de motilidad parietal. RVFC: Reserva de velocidad de flujo coronario. ECG: Electrocardiograma. FC: Frecuencia cardíaca.

Fig. 6. Estratificación de riesgo sobre de parámetros A-B-C-D-E, desde riesgo bajo (todos los parámetros negativos) al riesgo más alto (todos los parámetros positivos).

tando así la pérdida de tiempo y exactitud inherente a la duplicación del ingreso de información. Además, los datos se congelan al momento del su ingreso en el banco centralizado de datos, con la posibilidad de actualizaciones periódicas de seguimiento. Esto solo puede incrementar la calidad de los datos, ingresados en un banco de datos central por investigadores no

involucrados en su adquisición y analizados por bioestadísticos que no conocen la identidad del paciente.

El beneficio de la comunicación

La comunicación es de extrema importancia para un uso efectivo de un método novedoso o establecido, y la calidad del informe es primordial para asegurar pre-

cisión y consistencia. Con la difusión del SIEE todos los laboratorios podrían adoptar el mismo formato de informe mediante información escrita acoplada a la proporcionada mediante tabla e imagen, que puede ayudar al médico de referencia y al paciente a capturar de una mirada la esencia del informe, evitando así la comunicación descriptiva, clínicamente evasiva que afecta el quehacer cotidiano del EE. Como consecuencia, existe hoy una Torre de Babel metodológica en la que cada laboratorio emplea sus propios enfoques, formas de archivar e informar los resultados y criterios de interpretación de nuevos o viejos parámetros establecidos aplicados a nuevas patologías. El diccionario de Esperanto del EE es un software común, que deberá compartir algunos rasgos básicos; ser amigable para el usuario (claro e informativo, y que requiera pocos minutos para archivar datos); específico para la enfermedad y para el tipo de parámetro ecocardiográfico (ya que sabemos que lo que es bueno e importante para un paciente valvular no es necesariamente relevante para un paciente isquémico); con una interfase gráfica intuitiva; y adecuado para la integración y el análisis de datos sin procesamiento adicional de datos ingresados.

Limitaciones del estudio

El software solamente se focaliza en el EE, y un enfoque similar podría ser útil en otras áreas, tales como la ecocardiografía transtorácica y transesofágica de reposo o la ecocardiografía pediátrica. La estructura de la base de datos implica la necesidad de agregar alguna información clínica y de antecedentes para completar el informe. Esto es esencial para el uso científico del programa, pero puede resultar en un tiempo adicional para el flujo de trabajo en un laboratorio muy atareado que no esté interesado en el almacenamiento sistemático y en el manejo científico de datos acumulados.

Alcances clínicos

El SIEE puede proporcionar una infraestructura adecuada para el estudio multicéntrico EE2020, con una interfase intuitiva, un formato gráfico atractivo y una opción de informe satisfactoria. Puede así representar una solución intermedia entre la recolección integral de información requerida por los estándares científicos y la prioridad de un flujo de trabajo fluido de actividades relacionadas a la clínica con gran volumen de pacientes. Este prototipo puede ahora ser validado, implementado y luego difundido, como ya se ha hecho con un software para el cálculo amigable de riesgo cardiológico en exámenes cardiovasculares, y tenerlo como una herramienta de cabecera para una evaluación simple del balance riesgo-beneficio de estudios de imágenes cardiovasculares, (25) como recomiendan las principales sociedades científicas de cardiología. (26, 27)

El propósito final es construir la próxima generación de laboratorios de eco estrés sin muros, con enfoques comunes y compartidos para diferentes enfermedades por distintos laboratorios, donde todos hablen el mismo

idioma que reemplace la desregulación que hace que la comunicación sea a menudo difícil.

Contribución de los autores y agradecimientos

Marco Paterni es el científico en computación que desarrolló el software, modificándolo de acuerdo a las críticas y sugerencias de los usuarios. Quirino Ciampi contribuyó al desarrollo del software y a su evaluación en la fase inicial, prueba beta, previa a su difusión; también revisó el manuscrito con contribución intelectual crítica. Clara Carpeggiani, Rodolfo Citro, Francesco Antonini-Canterin y Paolo Colonna revisaron críticamente el contenido intelectual del manuscrito. Eugenio Picano tuvo la idea original y redactó el manuscrito.

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

- Greenberg N. Update on current concepts and meanings in laboratory medicine --Standardization, traceability and harmonization. *Clin Chim Acta* 2014;432:49-54. <http://doi.org/f59k8m>
- Pelikka PA, Arruda-Olson A, Chaudhry FA, Chen MH, Marshall JE, Porter TR, et al. Guidelines for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography in Ischemic Heart Disease: From the American Society of Echocardiography [published online ahead of print, 2019 Nov 15]. *J Am Soc Echocardiogr* 2019;S0894-7317(19)30825-9. <http://doi.org/dhm3>
- 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>
- Picano E. Stress echocardiography: from pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation* 1992;85:1604-12. <http://doi.org/bkgp>
- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2019; *Eur Heart J* 2019. pii: ehz425.
- Picano E, Pelikka PA Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1033-40. <http://doi.org/bkgp>
- Lancellotti P, Pelikka PA, Budts W, Chaudry F, Donal E, Dulgheru R, et al. The Clinical Use of Stress Echocardiography in Non-Ischaemic Heart Disease: Recommendations from the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2017;30:101-38. <http://doi.org/dfft>
- Picano E, Ciampi Q, Wierzbowska-Drabik K, Urluescu ML, Morrone D, Carpeggiani C. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiov Ultrasound* 2018;16:22. <http://doi.org/cv9d>
- Picano E, Scali MC. Stress echo, carotid arteries and more: Its versatility for our imaging times. *JACC Cardiovasc Imaging* 2018;11:181-3. <http://doi.org/dffv>
- Cortigiani L, Urluescu M, Coltelli M, Carpeggiani C, Bovenzi F, Picano E. Apparent declining prognostic value of a negative stress echocardiography based on regional wall motion abnormalities in patients with normal resting left ventricular function due to the changing referral profile of the population under study. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2019; 12:e008564. <http://doi.org/dffw>
- Picano E, Pelikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a

new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;14:2091-104. <http://doi.org/f8wbv4>

12. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. *JACC CV Imaging* 2018;12:381-90. <http://doi.org/dfjx>

13. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterni Met, al. B-lines with Lung Ultrasound: The Optimal Scan Technique at Rest and During Stress. *Ultrasound Med Biol* 2017;43:2558-66. <http://doi.org/gck4z8>

14. Scali MC, Cortigiani L, Simionuc A, Gregori D, Marzilli M, Picano E. Exercise-induced B-lines identify worse functional and prognostic stage in heart failure patients with depressed left ventricular function. *Eur J Heart Fail* 2017;19:1468-78. <http://doi.org/f9qch4>

15. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, Cortigiani L, D'Andrea A, Djordjevic-Dikic A. The functional meaning of B-profile during Stress Lung ultrasound. *JACC Cardiovasc Imaging* 2019;12:928-30. <http://doi.org/dfjz>

16. Bombardini T, Gherardi S, Arpesella G, Maccherini M, Serra W, Magnani G et al. Favorable short-term outcome of transplanted hearts selected from marginal donors by pharmacological stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2011;24:353-62. <http://doi.org/b2bbcw>

17. Cortigiani L, Huqi A, Ciampi Q, Bombardini T, Bovenzi F, Picano E, et al. Integration of Wall Motion, Coronary Flow Velocity, and Left Ventricular Contractile Reserve in a Single Test: Prognostic Value of Vasodilator Stress Echocardiography in Patients with Diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:692-701. <http://doi.org/gdpq83>

18. 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. *J Am Soc Echocardiogr* 2003;16:607-13. <http://doi.org/d2g25c>

19. Lowenstein J. The assessment of coronary flow reserve should be an integral part of stress echo. *Agonist. Rev Argent Cardiol* 2010;7:432-5.

20. 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>

21. Ciampi Q, Zagatina A, Cortigiani L, Gaibazzi N, Borguezan Daros C, Zhuravskaya N, et al. Functional, Coronary Anatomic and Prognostic Correlates of Coronary Flow Velocity Reserve during Stress Echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2019; 74:2280-93. <http://doi.org/dfj2>

22. Cortigiani L, Carpeggiani C, Landi P, Raciti M, Bovenzi F, Picano E. Usefulness of blunted heart rate reserve as an imaging-independent prognostic predictor during dipyridamole-echocardiography test. *Am J Cardiol* 2019;124: 972-7. <http://doi.org/dfj3>

23. Picano E, Ciampi Q, Citro R, D'Andrea A, Scali MC, Cortigiani L, et al. Stress echo 2020: The international Stress Echo study in ischemic and non-ischemic heart disease. *Cardiovasc Ultrasound* 2017;15-3.

24. 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;6:325-37. <http://doi.org/bkgf>

25. Carpeggiani C, Paterni M, Caramella D, Vano E, Semelka R, Picano E, et al. A novel tool for user-friendly estimation of natural, diagnostic and professional radiation risk: Radio-Risk software. *Eur J Radiol*. 2012;81:3563-7. <http://doi.org/dtvj48>

26. 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>

27. 2018 ACC/HRS/NASCI/SCAI/SCCT Expert Consensus Document on Optimal Use of Ionizing Radiation in Cardiovascular Imaging: Best Practices for Safety and Effectiveness: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways. *J Am Coll Cardiol* 2018;71:e283-e351.