

Entrenamiento por etapas basado en la web: el camino hacia el Eco Estrés 2020

Multi-step Web-based Training: the Road to Stress Echo 2020

CLARA CARPEGGIANI¹, QUIRINO CIAMPI², MARCO PATERNI¹, MICHELE DE NES¹, ANGELA ZAGATINA³, IANA SIMOVA⁴, ANA DJORDJEVIC-DIKIC⁵, RODOLFO CITRO⁶, PAOLO COLONNA⁷, EUGENIO PICANO¹; EN REPRESENTACIÓN DEL GRUPO DE ESTUDIO STRESS ECHO 2020 DE LA SOCIEDAD ITALIANA DE ECOCARDIOGRAFÍA E IMAGEN CARDIOVASCULAR (SIECVI)

RESUMEN

Introducción: Una plataforma de entrenamiento estandarizada ayuda a armonizar la lectura de la ecocardiografía de estrés (EE) más allá de las anomalías en la motilidad parietal regional (AMPR)

Objetivo: Armonizar los criterios de lectura del EE a través de diferentes laboratorios.

Métodos: El laboratorio central preparó para los lectores de ecocardiografía un módulo obligatorio de 5 parámetros basado en la web de 2 horas de duración: AMPR; líneas B, reserva de la velocidad de flujo coronario (RVFC) evaluada mediante la velocidad pico del flujo diastólico en la arteria coronaria descendente anterior; reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI, evaluada a partir de mediciones crudas del volumen de fin de sístole, VFS); y presión sistólica de la arteria pulmonar (basada en mediciones crudas de la velocidad del jet de regurgitación tricuspídea, VRT). La prueba de control de calidad consistió en 20 casos seleccionados por el centro coordinador. El umbral de aprobación determinado a priori fue de 18/20 ($\geq 90\%$) con un coeficiente de correlación intraclase entre el laboratorio coordinador y el lector periférico > 0.90 .

Resultados: Ochenta y cuatro lectores completaron la certificación para las AMPR, 65 para las líneas B, 30 para la RVFC, 24 para el VFS y 20 para la VRT. El tiempo de lectura medio por intento fue más corto para la VRT (9 ± 4 min), la RVFC (13 ± 6 min) y las líneas B (17 ± 3 min), intermedio para el VFS (24 ± 7 min), y más prolongado para las AMPR (29 ± 12 min, $p < 0.01$). La tasa de acierto del primer intento fue más alta para la RVFC (85%), intermedia para la VRT (75%) y las líneas B (43%), menor para el VFS (35%) y más baja para las AMPR (28%, $p < 0.01$).

Conclusiones: La plataforma de aprendizaje basada en la web mejora las habilidades de interpretación de imágenes sin necesidad de un equipamiento de imágenes costoso o de estudiar un paciente. El camino hacia la certificación es más largo para las AMPR, intermedio para el VFS y más corto para la VRT, la RVFC y las líneas B.

Palabras clave: Ecocardiografía de estrés - Plataforma basada en la web - Control de calidad

ABSTRACT

Background: A standardized training platform helps to achieve reading harmonization in stress echocardiography (SE) beyond regional wall motion abnormalities (RWMA).

Objective: To harmonize SE reading criteria across different laboratories.

Methods: The core lab prepared for readers an obligatory 2-hour web-based learning module for 5 parameters: RWMA; B-lines; coronary flow velocity reserve (CFVR) based on peak diastolic flow velocity on the left anterior descending coronary artery; left ventricular contractile reserve (LVCR, from raw measurements of end-systolic volume, ESV); systolic arterial pulmonary pressure (from raw measurements of peak tricuspid regurgitant jet velocity, TRV). The quality control test consisted of 20 cases selected by the coordinating center. The a priori determined pass threshold was 18/20 ($\geq 90\%$) with intra-class correlation coefficient between the coordinating lab and the peripheral reader > 0.90 .

Results: The certification was completed by 84 readers for RWMA, 65 for B-lines, 30 for CFVR, 24 for ESV and 20 for TRV. The mean reading time per attempt was shorter for TRV (9 ± 4 min), CFVR (13 ± 6 min) and B-lines (17 ± 3 min), intermediate for ESV (24 ± 7 min), and longer for RWMA (29 ± 12 min, $p < 0.01$). The success rate of the first attempt was higher for CFVR (85%), intermediate for TRV (75%) and B-lines (43%), lower for ESV (35%) and lowest for RWMA (28%, $p < 0.01$).

REV ARGENT CARDIOL 2018;86:404-409. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v86.i6.14286>

Recibido: 28/09/2018 - Aceptado: 18/10/2018

Dirección para separatas: Eugenio Picano, MD, PhD CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa - Via Moruzzi, 1 - CNR Research Campus - 56124 - Pisa - Tel: +390503152398 - Twitter: [epic58](https://twitter.com/epic58) Fax: +390503152374 - e-mail: picano@ifc.cnr.it

¹ CNR Institute of Clinical Physiology, Pisa, Italy

² División de Cardiología, Fatebenefratelli Hospital, Benevento, Italy

³ Departamento de Cardiología, Saint Petersburg State University, Russian Federation

⁴ Acibadem City Clinic Cardiovascular Center, University Hospital, Sofia, Bulgaria

⁵ Clínica Cardiológica, Clinical Center of Serbia, Medical School, University of Belgrade, Serbia

⁶ Departamento de Cardiología y Laboratorio de Ecocardiografía, University Hospital "San Giovanni di Dio e Ruggi d'Aragona", Salerno, Italy

⁷ Hospital de Cardiología, Policlinico di Bari, Italy

Conclusions: A web-based learning platform improves image interpretation skills without need for expensive imaging equipment or a patient to scan. The road to certification is longer for RWMA, intermediate for ESV, and shorter for TRV, CFVR and B-lines.

Key words: Stress Echocardiography - Web-based Platform - Quality Control

Abreviaturas

EC	Enfermedad coronaria	RVFC	Reserva de la velocidad de flujo coronario
EE	Ecoestrés	VFS	Volumen de fin de sístole
AMPR	Anormalidades de la motilidad parietal regional	VI	Ventrículo izquierdo
PSAP	Presión sistólica de la arteria pulmonar	VRT	Velocidad de regurgitación tricuspídea
RCVI	Reserva contráctil ventricular izquierda		

INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía de estrés (EE) es una técnica costo-efectiva para el diagnóstico y estratificación del riesgo en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria (EC) o EC conocida. (1-3) En los últimos años, la técnica experimentó una transformación conceptual y metodológica y el enfoque clásico basado en las anomalías de la motilidad parietal regional (AMPR) ha pasado a ser una evaluación más abarcativa de distintas variables con interés fisiopatológico y pronóstico establecida no solo para la EC sino que se ha extendido a otros campos diagnósticos. (4, 5) Actualmente convergen de manera conceptual, lógica y metodológica cuatro parámetros en la cuádruple prueba integrada de EE. (6) Estos son: las AMPR, las líneas B en la ecografía pulmonar (7-11), la reserva contráctil ventricular izquierda (RCVI) evaluada mediante la relación estrés/strain de fuerza [presión arterial sistólica por medio de esfigmomanometría/volumen de fin de sístole, (VFS), mediante ecocardiografía 2D]; (12-15) y la reserva de la velocidad de flujo coronario (RVFC) sobre la arteria coronaria descendente anterior. (16-18). En conjunto, estos parámetros están fusionados en el llamado protocolo ABCD que permite una evaluación funcional sinóptica de la estenosis de las arterias coronarias epicárdicas (motilidad parietal), agua pulmonar (líneas B), función miocárdica (RCVI) y vasos coronarios de pequeño calibre (RVFC). En el protocolo "ABCD" A representa Asinergia; B las líneas B; C la reserva Contráctil (RCVI) y D la evaluación mediante Doppler de la RVFC. Asimismo, la evaluación rutinaria de la velocidad del jet de regurgitación tricuspídea también ofrece una visión de la hemodinamia pulmonar (19, 20) y se integra dentro de la cuádruple prueba central del protocolo de EE en presencia de insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada o reducida. (6)

Aunque el nuevo protocolo de EE es promisorio y efectivo, necesita ser sustentado mediante grandes estudios multicéntricos y prospectivos de efectividad antes de su aceptación en gran escala en el ámbito clínico. Para llenar esta vacío se diseñó el estudio Stress Echo 2020 (SE2020) que recoge hasta el presente la experiencia de más de 50 laboratorios en

20 países. (21) Antes de incorporarse al estudio, el lector de cada centro debe hacer un curso en la web y aprobar una prueba de control de calidad específica como se describió anteriormente para las AMPR (22) y las líneas B. (23) En este estudio presentamos la experiencia extendida de los resultados de pruebas de control de calidad para las AMPR y las líneas B y los resultados iniciales obtenidos con tres etapas adicionales de control de calidad para el SE2020: el VFS (la medición cruda necesaria para evaluar la RCVI; la velocidad pico del flujo diastólico (la medición cruda necesaria para la RVFC); y la velocidad regurgitante tricuspídea [(VRT), la medición cruda necesaria para la evaluación de la presión sistólica de la arteria pulmonar (PSAP)].

MÉTODOS

El equipo de científicos en computación del estudio SE2020 en el IFC-CNR coordinó los procedimientos de la evaluación de control de calidad. El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética institucional como parte del estudio SE2020 (1487-CE Lazio, 20 de julio, 2016). El estudio fue financiado mediante fondos institucionales del Consejo Nacional de Investigación Italiano y con subsidios para viajes de la Sociedad Italiana de Ecocardiografía Cardiovascular para sesiones especiales durante congresos nacionales. No se recibió apoyo de la industria.

Se desarrolló una plataforma educativa basada en la web para facilitar el proceso de entrenamiento. Los cardiólogos participantes fueron invitados por correo electrónico a unirse a la plataforma, la cual estaba protegida mediante passwords específicos de los usuarios. La plataforma incluye archivos y videos con instrucciones detalladas sobre como comenzar el entrenamiento y permite cargar y descargar archivos externos, como se ha descrito en detalle previamente. (22, 23)

Población de lectores del estudio

Todos los participantes fueron cardiólogos clínicos y ecocardiografistas expertos, actualmente con gran volumen de actividad en EE (> 100 estudios por año).

Sesiones de lectura y umbral de aprobación

Para cada etapa, se seleccionaron 20 videoclips. La privacidad de los pacientes estuvo protegida durante la adquisición, almacenamiento y transmisión del estudio de EE. Todas las imágenes fueron anonimizadas y la identidad de los pacientes no fue divulgada a los lectores en ningún momento.

Módulo de aprendizaje basado en la web

Para cada etapa, el módulo de entrenamiento de 2 horas basado en la web consistió en cinco bloques secuenciales de aprendizaje: a- Lecturas seleccionadas de guías recientes; b- Un archivo power point de 25 a 50 diapositivas que resumía puntos clave y literatura específica apoyando la política de lectura propuesta con consejos y pistas; c- Una autoevaluación teórica con cinco preguntas, cada una con cuatro respuestas (una sola correcta) previa a la lectura del videoclip; d- Videoclips de estudios de EE cortos (< 15 seg) con el mismo formato que la prueba oficial de lectura. Luego de completar el módulo basado en la web el lector podía tomar la prueba (tres intentos como máximo). Luego del primer intento, se mezcló en los otros la secuencia de los videoclips.

Luego de acertar o errar la respuesta

La respuesta se consideró correcta ($\geq 90\%$ de exactitud) o errada. Con la aprobación, el lector recibía un certificado de acreditación y podía comenzar a reclutar pacientes con un consentimiento informado firmado por cada paciente y la aprobación previa del Comité de Ética local. Frente al fracaso, el lector podía volver a tomar a prueba un mes después, luego de participar del módulo basado en la web (esta vez en forma obligatoria). Luego de un segundo fracaso, el lector podía seguir el entrenamiento en un centro recomendado e intentar nuevamente después de un año.

Etapa 1: Análisis de la motilidad parietal regional

Las AMPR ausentes o de menor grado en reposo fueron el criterio de positividad basado en la evaluación del puntaje del índice de motilidad parietal con un modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo (VI). (24) El umbral de aprobación fue una concordancia $\geq 90\%$ entre el lector periférico y la lectura del centro de coordinación. (22, 23)

Etapa 2: Líneas B

La líneas B se contaron en cada videoclip (desde 0 a 10). La respuesta se consideró correcta si era concordante con la lectura de referencia estándar ± 1 . El umbral de aprobación fue una concordancia $\geq 90\%$ entre el lector periférico y la lectura del centro de coordinación con un coeficiente de correlación intraclase ≥ 0.90 y un coeficiente de variabilidad < 10%. (23)

Etapa 3- Volumen de fin de sístole del ventrículo izquierdo

El VFS del VI se midió desde vistas apicales de cuatro y dos cámaras, usando el método de Simpson biplano. (24) Se trazó el borde endocárdico, excluyendo los músculos papilares. Se consideró como fin de sístole al *frame* con la menor silueta ventricular izquierda. Para cada videoclip, la medición del área planimétrica en cada proyección se consideró concordante cuando la lectura fue $\pm 20\%$ del patrón de referencia. Los límites de tolerancia más amplios aceptados en comparación con otros parámetros se deben a la reconocida variabilidad de la medición de este parámetro aún entre observadores experimentados. (25, 26) El umbral de aprobación fue una concordancia de la medida del área $\geq 90\%$ entre el lector periférico y la lectura del centro de coordinación con un coeficiente de correlación intraclase ≥ 0.90 y un coeficiente de variabilidad < 20%. (23)

Etapa 4: Velocidad pico del flujo diastólico

La RVFC se define como la razón entre las velocidades de flujo coronario diastólico hiperhémico pico y basal pico. En cada videoclip, se midieron las velocidades pico de flujo diastólico por Doppler, y se consideró que la medición era concordante cuando la lectura era $\pm 10\%$ del patrón de referencia. El umbral de aprobación fue una concordancia $\geq 90\%$ de la medición

del flujo diastólico pico entre el lector periférico y la lectura del centro de coordinación con un coeficiente de correlación intraclase ≥ 0.90 y un coeficiente de variabilidad < 10%.

Etapa 5- Velocidad del jet de regurgitación tricuspídea

La PSAP se calcula a través de la ecuación simplificada de Bernouilli (con la VRT en m/seg cuando se sustituye en la fórmula): $PSAP = 4VRT^2 +$ presión estimada de la aurícula derecha. En cada videoclip, la VRT se derivó de la aplicación de la onda de Doppler continuo sobre el jet de regurgitación tricuspídea, desde la vista apical de cuatro cámaras o desde la vista paraesternal del flujo de entrada del ventrículo derecho, eligiéndose finalmente el valor de VRT medido más alto. La velocidad pico se midió en cm/seg.

El patrón de referencia fue la lectura promedio de la VRT pico de dos observadores experimentados de los centros de coordinación (EB y FF). Para cada videoclip, la medida se consideró concordante cuando la lectura fue $\pm 10\%$ del patrón de referencia. El umbral de aprobación fue una concordancia $\geq 90\%$ con coeficiente de correlación intraclase > 0.90 y coeficiente de variabilidad < 10%.

Análisis estadístico

Los valores se expresaron como porcentajes o media y desvío estándar. Para las comparaciones entre las diferentes etapas se utilizó análisis de la varianza y la prueba de Newman-Keuls para comparaciones intergrupo. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Un total de 112 lectores de 54 centros en 17 países (Argentina, Bosnia-Herzegovina, Brasil, Bulgaria, Costa Rica, Hungría, Italia, Lituania, Méjico, Polonia, Portugal, Rumania, Qatar, Rusia, Serbia, Reino Unido y EE.UU) participaron del entrenamiento basado en la web hasta el 20 de octubre de 2018. Ochenta y cuatro lectores completaron la certificación para AMPR, 65 para las líneas B, 30 para la RVFC, 24 para el VFS y 20 para la VRT. El tiempo medio de lectura por intento acertado fue más corto para la VRT (9 ± 4 min), la RVFC (13 ± 6 min) y las líneas B (17 ± 3 min), intermedio para el VFS (24 ± 7 min), y más largo para las AMPR (29 ± 12 min, $p < 0.01$ vs. todos los demás grupos) (Figura 1). La tasa de primer intento acertado fue más alta para la RVFC (85%), intermedia para la VRT (75%) y las líneas B (43 %), menor para el VFS (35%) y más baja para las AMPR (28%, $p < 0.01$ vs. todos los demás grupos) (Figura 2).

DISCUSIÓN

Un sistema modular de entrenamiento y acreditación basado en la web es una opción factible de bajo costo y alta eficiencia para obtener la acreditación de lectores de ecocardiografía, estandarizar métodos de ejecución y análisis y armonizar los criterios de lectura con una consistencia aceptable, lo que permite recoger datos con un propósito científico en un estudio de efectividad.

Comparación con estudios previos

Nuestro estudio confirma y expande los hallazgos de estudios previos que muestran la factibilidad del

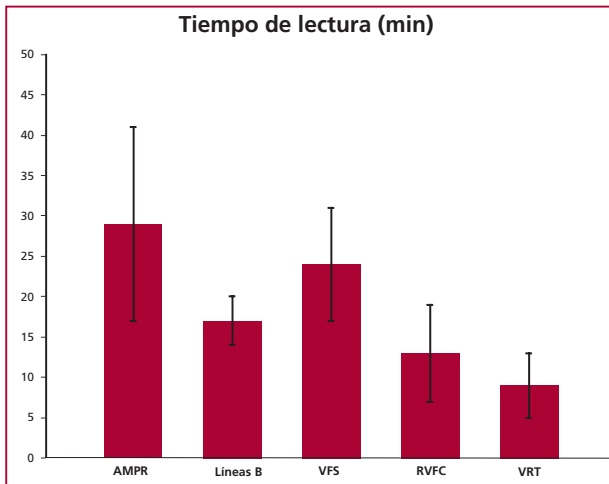


Fig. 1. Tiempo de lectura medio para cada uno de los 5 parámetros. AMPR: Anormalidades de la motilidad parietal regional; VFS: Volumen de fin de sístole; RVFC: Reserva de la velocidad de flujo coronario; VRT: Velocidad regurgitante tricuspídea.

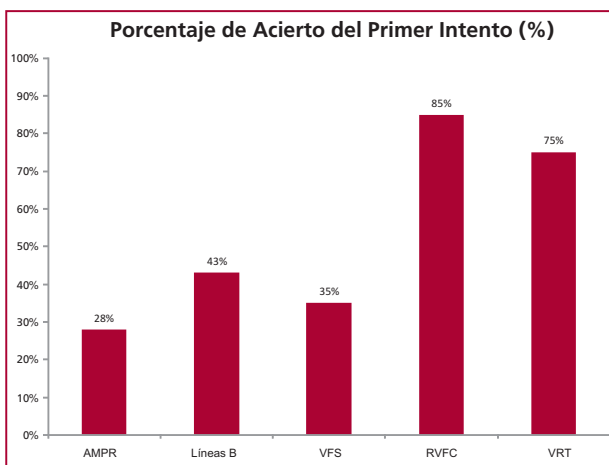


Fig. 2. Porcentaje medio de intentos acertados en la primera lectura para cada uno de los 5 parámetros. Abreviaturas como en la Fig.1.

entrenamiento basado en la web y el control de calidad para las etapas esenciales de lectura del EE. Ya hemos informado separadamente la experiencia con el análisis de la motilidad parietal regional (en 63 lectores) y las líneas B (en 60 lectores). El presente estudio muestra la experiencia actualizada sobre las AMPR y las líneas B, y por primera vez se presenta la experiencia obtenida con la VRT, el VFS y la RVFC. Aceptamos a priori (y hallamos a posteriori) una gran variabilidad para el VFS en comparación con otros parámetros. Este hallazgo es consistente con la literatura previa que muestra que el coeficiente de variabilidad para el VFS es sustancialmente más bajo que para el volumen de fin de diástole, (25, 26) pero aún más alto que otros índices ecocardiográficos utilizados en EE.

Un enfoque factible para lograr la difícil tarea del control de calidad de la recolección de datos ecar-

diográficos es el uso de un laboratorio central que analice las imágenes enviadas desde todos los centros de reclutamiento. Esta visión es típicamente la elección preferida en un ensayo clínico y minimiza las fuentes probables de variabilidad en las medidas, pero requiere recursos económicos y humanos dedicados y es más adecuada para un estudio de eficacia que para un análisis de efectividad destinado a evaluar el funcionamiento de una prueba en la práctica clínica. (27, 28) Otro enfoque es incluir todos los datos sin un control de calidad previo. Esto lleva a la recolección de una gran cantidad de datos en un tiempo relativamente corto, pero puede ser muy riesgoso para una técnica como el EE, la cual es operador dependiente, provocando una variabilidad importante, aún entre lectores experimentados, en ausencia de un acuerdo previo de criterios de lectura y estandarización estricta de ejecución, adquisición de imágenes y criterios de interpretación. (29, 30)

Implicaciones clínicas

El entrenamiento basado en la web es un enfoque factible y flexible para la educación continua, estandarización metodológica y armonización de la lectura del EE. Permite explicar en detalle criterios de lectura y discutir previamente los ajustes en el diseño del proyecto con un enfoque de abajo hacia arriba más fructífero que un enfoque de arriba hacia abajo que puede presentar importantes limitaciones. Por ejemplo, el enfoque original del estudio de las líneas B consistía en el análisis clásico de 28 sitios (9) que requería 3 minutos de tiempo, provocando que muchos centros lo abandonaran por problemas de factibilidad. Esto condujo a una reevaluación del método con validación intrared de diferentes protocolos, adoptándose finalmente el análisis simplificado de 4 sitios como el mejor compromiso entre complejidad y factibilidad. (31) A lo largo de la red, la información e innovación no proviene verticalmente e unidireccionalmente desde el centro coordinador a los centros de reclutamiento, sino que fluye horizontalmente a través de los centros. Esto fue posible debido a la gran experiencia, sólida motivación y generosidad intelectual de los miembros de la red. El banco de imágenes para control de calidad provino de 19 centros diferentes que envían casos representativos para seleccionar. De esta manera, las muestras recolectadas para control de calidad fueron representativas del conjunto de diversas tecnologías, pacientes y estreses hallados en el mundo real.

Limitaciones

Nuestro estudio basado en la web se restringió a 5 elementos clave, lo cual no incluye obviamente todo el espectro de parámetros necesario para un examen exhaustivo en cualquier paciente bajo cualquier condición. El cumplimiento total del camino hacia el SE2020 incluirá otras etapas, actualmente en construcción, que tratarán parámetros específicos tales como función diastólica (tasa E/e' y tiempo de desaceleración de la

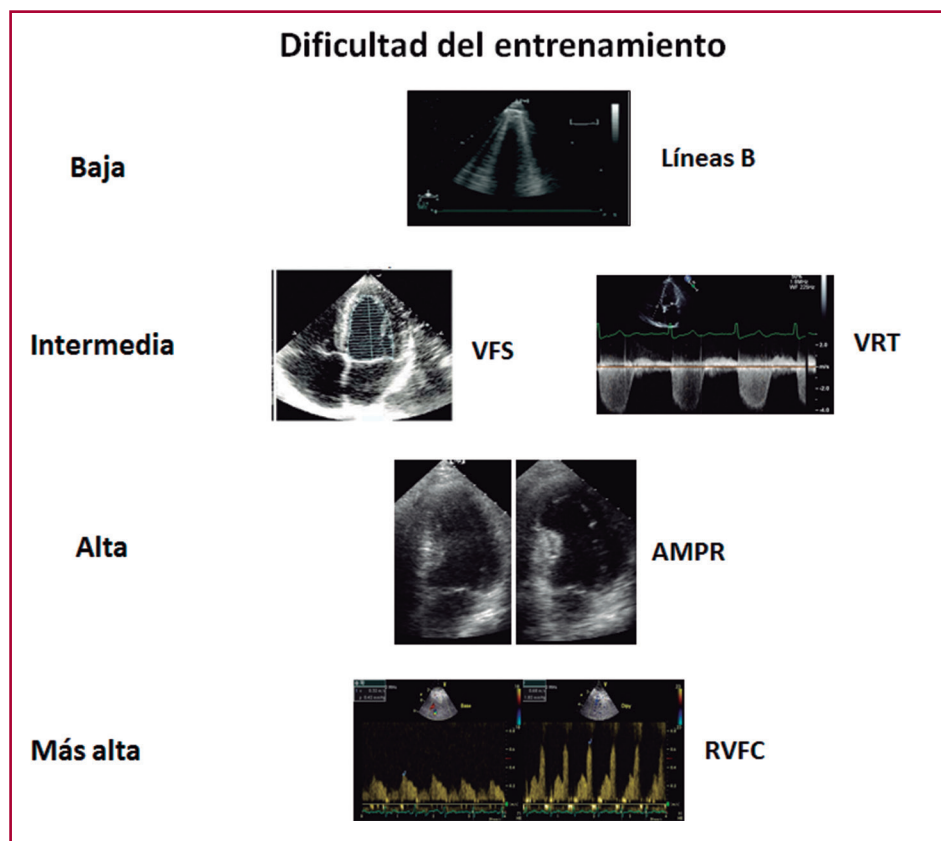


Fig. 3. Dificultad en el entrenamiento de los 5 parámetros. Más baja para las líneas B, intermedia para el VFS y la VRT, más alta para las AMPR y mayor (para adquisición, pero no para lectura) para la RVFC. Abreviaturas como en la Fig.1.

onda E); la función ventricular derecha [excursión sistólica del anillo tricúspideo (TAPSE, por sus siglas en inglés)]; el índice de volumen auricular izquierdo; la regurgitación mitral; y la cuantificación de la estenosis mitral. Más que la certificación de cada etapa, es importante que la comunidad del SE2020 haya aceptado el principio subyacente: aquellos con más experiencia en un determinado campo compartirán sus conocimientos y trazarán el camino para otros, evitando así impartir amable información académica sin un claro correlato clínico.

CONCLUSIONES

El entrenamiento basado en la web es un prerequisite para la certificación en aspectos específicos de la lectura del EE, necesario para lograr entre los centros la estandarización metodológica y la armonización de lectura requeridas para construir un laboratorio de EE sin fronteras. La plataforma de aprendizaje es adecuada para mejorar la habilidad de interpretación de imágenes independientemente del tiempo y espacio, sin necesidad de equipamiento de imágenes costoso o del estudio de un paciente. El camino hacia la certificaciones es más largo y difícil para las AMPR (“la universidad de la educación del EE”), intermedio para el VFS (“la escuela primaria” para su adquisición, pero la “escuela secundaria” para su análisis) y la VRT (“la escuela primaria” para el análisis, pero la “escuela secundaria” para su adquisición), y más simple para

las líneas B (“el jardín de infantes”) (Figura 3). La RVFC es elemental de medir pero puede ser difícil de adquirir, requiere un mayor estándar de tecnología que otros parámetros y, por lo tanto, podría denominarse el Doctorado del *cursus studiorum* del EE.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores no poseen conflicto de intereses.

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

BIBLIOGRAFÍA

- Picano E. Stress echocardiography. From pathophysiological toy to diagnostic tool. Point of view. *Circulation* 1992;85:1604-612. <http://doi.org/bkgp>
- Pelikka 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/bn7jfk>
- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al; on behalf of the 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/dvxvq8>
- Picano E. Stress echocardiography: a historical perspective. Special article. *Am J Med* 2003; 114:126-30. <http://doi.org/dkdbrv>
- Picano E, Pelikka PA. Stress echo applications beyond coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2014;35:1033-40. <http://doi.org/cv9d>
- Picano E, Ciampi Q, Wierzbowska-Drabik K, Urluescu L-M,

- Morrone D, Carpeggiani C. The new clinical standard of integrated quadruple stress echocardiography with ABCD protocol. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16:22. <http://doi.org/cv9d>
7. Agricola E, Picano E, Oppizzi M, Pisani M, Meris A, Fragasso G, Margonato A. Assessment of stress-induced pulmonary interstitial edema by chest ultrasound during exercise echocardiography and its correlation with left ventricular function. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19:457-63. <http://doi.org/drwhcn>
 8. Picano E, Pellikka PA. Ultrasound of extravascular lung water: a new standard for pulmonary congestion. *Eur Heart J* 2016;14:2091-104. <http://doi.org/f8wbv4>
 9. 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>
 10. Picano E, Scali MC, Ciampi Q, Lichtenstein D. Lung ultrasound for the cardiologist. *JACC imaging* 2018;12:381-90.
 11. Scali MC, Zagatina A, Ciampi Q, Cortigiani L, D'Andrea A, Djordjevic-Dikic A, et al, on behalf of the Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Cardiovascular Imaging. The Functional Meaning of B-profile During Stress Lung Ultrasound *JACC imaging*. 2019;13. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2018.10.017>
 12. Bombardini T, Correia MJ, Cicerone C, Agricola E, Ripoli A, Picano E. Force-frequency relationship in the echo lab: a non invasive assessment of Bowditch Treppe? *J Am Soc Echo* 2003;17:832-41.
 13. Bombardini T, Agrusta M, Natsvlishvili N, Solimene F, Papp R, Coltorti F, et al. Noninvasive assessment of left ventricular contractility by pacemaker stress echocardiography. *Eur J Heart Fail* 2005;7:173-81. <http://doi.org/dk2wj7>
 14. 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/cmhxr6>
 15. Rigo F, Richieri M, Pasanisi E, Cutaia 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/cmhxr6>
 16. Lowenstein J, Tiano C, Marquez G, Presti C, Quiroz CI. 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 Echo* 2003; 16:607-13. <http://doi.org/d2g25c>
 17. 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;5:1079-85. <http://doi.org/bkgh>
 18. Lowenstein JA, Caniggia C, Rouse 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>
 19. Lancellotti P, Pellikka PA, Budts W, Chaudhry FA, 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. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2016;17:1191-229. <http://doi.org/chnn>
 20. Rudski LG, Gargani L, Armstrong WF, Lancellotti P, Lester SJ, Grünig E, et al. Stressing the cardiopulmonary vascular system: the role of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2018;31:527-50. <http://doi.org/gdj86r>
 21. 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. <http://doi.org/f9sst5>
 22. Ciampi Q, Picano E, Paterni M, Daros CB, Simova I, de Castro, et al; on behalf of Stress Echo 2020. Quality control of regional wall motion analysis in Stress Echo 2020. *Int J Cardiol* 2017;249:479-85. <http://doi.org/gckch9>
 23. Scali MC, Ciampi Q, Picano E, Bossone E, Ferrara F, Citro R, et al; Stress Echo 2020 study group of the Italian Society of Echocardiography and Cardiovascular Imaging (SIECVI). Quality control of B-lines analysis in Stress Echo 2020. *Cardiovasc Ultrasound* 2018;16-20.
 24. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantitation by echocardiography: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2015;28:1-39. <http://doi.org/bhj5>
 25. Kataoka A, Scherrer-Crosbie M, Senior R, Gosselin G, Phaneuf D, Guzman G, et al. The value of core lab stress echocardiography interpretation: observations from the ISCHEMIA trial. *Cardiovasc Ultrasound* 2015;18:13:47
 26. Crowley AL, Yow E, Barnhart HX, Daubert MA, Bigelow R, Sullivan DC. Critical review of current approaches for echocardiographic reproducibility and reliability assessment in clinical research. *J Am Soc Echocardiogr* 2016;29:1144-54. <http://doi.org/f9g52m>
 27. Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al; American Society of Echocardiography. American Society of Echocardiography recommendations for use of echocardiography in clinical trials. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17:1086-119. <http://doi.org/b2b34m>
 28. Galderisi M, Henein MY, D'hooge J, Sicari R, Badano LP, Zamorano JL, et al. Recommendations of the European Association of Echocardiography. How to use echo-Doppler in clinical trials: different modalities for different purposes. *Eur J Echocardiogr* 2011;12:339-53. <http://doi.org/fq4957>
 29. Scali MC, Zagatina A, Simova I, Zhuravskaya N, Ciampi Q, Paterni M, et al. B-lines with Lung Ultrasound: the optimal scan technique at rest and during stress *Ultrasound Med Biol* 2017;43:2558-63. <http://doi.org/gck4z8>
 30. Varga A, Picano E, Dodi C, Barbieri A, Pratali L, Gaddi O. Madness and method in stress echo reading. 1999;20: 1271-5.
 31. Picano E, Lattanzi A, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:666-9. <http://doi.org/b67k5n>