

Artículo Original de Investigación

Valor pronóstico de la ergometría positiva con spect de perfusión miocárdica normal. ¿existen diferencias en el análisis por sexo?

Prognostic value of positive ergometry with normal myocardial perfusion spect. Are there differences in the analysis by gender?

Julio D. Baez^{1,2}, Gerardo A. Moreno^{1,2}, Griselda B. Doxastakis¹, Augusto J. Lépori^{1,2}, Rubén E. Enriquez¹, Fernando Faccio³.

1 Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Posadas, Argentina; 2 Universidad Católica de las Misiones. Posadas, Argentina; 3 Sanatorio San Gerónimo, Santa Fe, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 13 de Octubre de 2022

Aceptado después de revisión el

19 de Diciembre de 2022

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave:

Perfusión normal, ergometría positiva, pronóstico.

Keywords:

Normal perfusion, positive ergometry, prognostic.

RESUMEN

La discordancia entre el resultado de la ergometría y el de las imágenes de perfusión plantea un escenario complejo. La presencia de signos de isquemia en la ergometría podría poner en jaque el valor predictivo negativo de una perfusión normal. El objetivo de este proyecto es determinar la incidencia de eventos cardiovasculares en el seguimiento de estos pacientes, y analizar comparativamente por sexo. Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva. Se incluyeron pacientes que habían presentado signos de isquemia en la ergometría, con imágenes de perfusión SPECT normal, que no tenían enfermedad coronaria conocida, u otra cardiopatía que pudiera operar como variable de confusión. Como variable de resultado se planteó un punto final combinado de muerte cardiovascular y/o infarto no fatal y/o revascularización coronaria. Se determinó la incidencia de eventos utilizando estadística descriptiva de tendencia central y dispersión, y curvas de sobrevida de Kaplan y Meier. Se analizaron 217 pacientes (mujeres 54%, 64±9 años), 78% presentaba hipertensión arterial y 22% diabetes. Tras un promedio de 3 años de seguimiento, 4 pacientes (1.8%) fallecieron por causa cardiovascular (2 hombres y 2 mujeres), y 6 (2.7%) presentaron infartos no fatales (3 hombres y 3 mujeres). Además, 37 pacientes (17% del total) recibieron revascularizaciones electivas (64% hombres). La sobrevida libre de infarto al año fue de 98.1%, y a los 3 años 95.7%, sin diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres. Conclusión: Los pacientes con ergometría positiva y SPECT de perfusión miocárdica normal presentan buena sobrevida a tres años de seguimiento, pero con una incidencia de infarto no fatal y revascularización coronaria electiva no despreciable. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de muerte cardiovascular e infarto no fatal en ambos sexos.

Prognostic value of positive ergometry with normal myocardial perfusion spect. Are there differences in the analysis by gender?**ABSTRACT**

The discrepancy between the result of stress test and perfusion imaging sets a complex scenario. The signs of ischemia in stress test could jeopardize the negative predictive value of a normal SPECT MPI. The aim of this project is to determine the incidence of events in the follow-up of these patients, and to analyze them comparatively by gender. A retrospective cohort study was performed, including patients who had presented signs of ischemia in ergometry, with normal perfusion. Those who had previous coronary artery disease or any other heart disease that could operate as a confounding variable, were excluded. The result variable was defined as a combined endpoint of non-fatal infarction and/or cardiovascular death and/or revascularization. The incidence of events was determined using descriptive statistics of central tendency and dispersion, and Kaplan and Meier survival curves. There were 217 patients (54% women, 64±9 years) analyzed. In relation to cardiovascular risk factors, 78% had high blood pressure and 22% diabetes. After an average of 3 years of follow-up, 4 patients (1.8%) died of cardiovascular causes (2 men

and 2 women), and 6 (2.7%) had non-fatal heart attacks (3 men and 3 women). In addition, 37 patients (17% of the total) received elective revascularizations (64% men). Infarction-free survival within 1 year was 98.1%, and within 3 years 95.7%, with no statistically significant difference between men and women. Conclusion: Patients with positive stress test and normal myocardial perfusion SPECT have good survival within three years of follow-up, but with a not minor incidence of non-fatal infarction and elective coronary revascularization. No significant differences were observed in the incidence of cardiovascular death and non-fatal infarction in both genders.

INTRODUCCIÓN

Una gran proporción de las visitas ambulatorias de atención médica son para la evaluación de pacientes con dolor precordial y sospecha de enfermedad coronaria¹. Un diagnóstico temprano y preciso es importante para el inicio de un tratamiento apropiado². En pacientes de riesgo intermedio, la aplicación de test evocadores de isquemia como la SPECT de perfusión miocárdica permite objetivar la isquemia miocárdica y estratificar el riesgo de eventos cardiovasculares³. La información que aporta la ergometría, combinada con los parámetros de perfusión y función ventricular que brinda el SPECT gatillado, otorga un elevado rendimiento clínico a la prueba, tanto por su valor diagnóstico como por su valor pronóstico en el seguimiento. Los pacientes con buena capacidad funcional y ausencia de defectos de perfusión miocárdica presentan una baja tasa de eventos en el seguimiento^{4,5,6,7,8}.

Existe en este sentido un escenario particular, que son los estudios con resultados discordantes entre los hallazgos en la ergometría y las imágenes de perfusión (hallazgos positivos en la ergometría con imágenes de perfusión miocárdica normal, o viceversa). Por su mayor sensibilidad, resulta lógico aceptar como válido un resultado patológico en la perfusión en presencia de una ergometría sin signos de isquemia. Más difícil de interpretar resultan aquellos estudios en los que el test de esfuerzo presenta un resultado positivo para isquemia por síntomas o alteraciones electrocardiográficas en el esfuerzo, con imágenes de perfusión normales.

La implicancia pronóstica de una ergometría positiva con imágenes de perfusión normal no está bien definida y no hay en la actualidad una recomendación precisa acerca de qué conducta o estrategia se debe asumir frente a estos pacientes^{9,10,11,12,13,14}. Publicaciones previas sugieren que el sexo masculino, la edad avanzada y la presencia de enfermedad arterial coronaria conocida podrían asociarse a un mayor riesgo de eventos cardiovasculares^{9,15,16,17,18}.

El objetivo de este trabajo es determinar la incidencia de infarto, muerte y revascularización en pacientes con ergometría positiva para isquemia por síntomas y/o alteraciones del segmento ST-T, y estudio de perfusión normal, y analizar comparativamente por sexo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de cohorte retrospectiva, unicéntrico. Se incluyeron pacientes que hayan realizado SPECT de perfusión miocárdica entre el primero de mayo de 2013 y el 20 de marzo de 2020 en el

Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la ciudad de Posadas, que hubieran presentado síntomas o signos electrocardiográficos de isquemia durante la ergometría con criterios de riesgo intermedio en el score de Duke y perfusión miocárdica normal.

Las ergometrías se realizaron en cicloergómetro utilizando el protocolo Astrand o Astrand modificado a cargo de médico especialista en cardiología. La prueba se consideró positiva en presencia de una desviación de al menos 1mm del ST y/o angina típica inducida por el ejercicio. La angina se categorizó en leve, moderada o severa. El Score de Duke se calculó de acuerdo con la fórmula: minutos de ejercicio - (5 x descenso ST en mm) - (4 x intensidad de la angina). Un score de +5 es considerado bajo riesgo, entre +4 y -10 es riesgo intermedio, un puntaje de -11 o menos es alto riesgo. La prueba se consideró negativa cuando se alcanzó el 85% de FC sin angina ni cambios isquémicos del segmento ST¹⁹.

En el pico de ejercicio se inyectaron en forma intravenosa 9- 15 mCi de metoxi isobutil isonitrilo-tecnecio99m (MI-BI-Tc99m) continuando con el apremio durante un minuto adicional. Las imágenes de perfusión de ejercicio fueron adquiridas dentro de los 15-20 minutos de completado el mismo en alguno de los dos equipos de cámara gamma: ADAC forte® con sistema de digitalización y procesamiento Philip QGS® o Elscint Apex SPX 4® con sistema de digitalización y procesamiento Vexwin de VECCSA®. Las exploraciones SPECT fueron evaluadas visualmente por dos médicos con formación en cardiología nuclear. Se consideró una captación miocárdica normal en ventrículo izquierdo aquella que no muestra defectos aparentes en el análisis visual y captación relativa superior o igual al 80% de la captación máxima en todos los segmentos miocárdicos, considerando además que tampoco hubiera signos indirectos de alto riesgo sugestivos de isquemia balanceada (captación pulmonar, dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo y/o caída de la fracción de eyección post esfuerzo)²⁰.

Criterios de exclusión: estudio con estrés farmacológico, revascularización coronaria previa (endovascular o quirúrgica) o enfermedad coronaria conocida, ECG con Bloqueo Completo de Rama Izquierda del Haz de His o ritmo de marcapasos con estimulación ventricular, cardiopatía conocida de otra etiología (valvular, miocardiopatía primaria, o hipertensiva severa).

Se evaluó como punto final combinado: muerte cardiovascular, infarto no fatal y/o revascularización. Para diag-

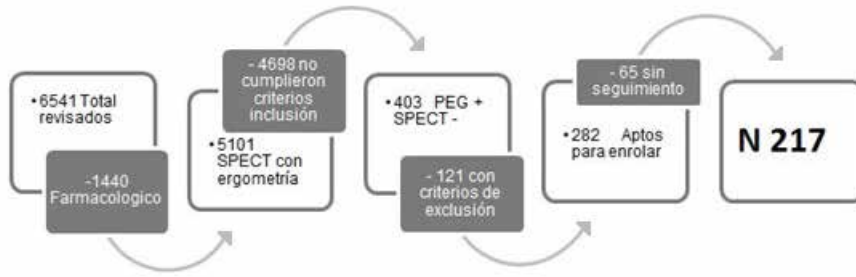


FIGURA 1
Diagrama de flujo del proceso de conformación de la muestra

nóstico de infarto se consideró la cuarta Definición Universal del Infarto de Miocardio²¹. Se definió como MINOCA: criterios de infarto (combinación de síntomas asociados a un biomarcador cardíaco positivo en el escenario clínico apropiado), ausencia de obstrucciones significativas en la angiografía coronaria, ausencia de un diagnóstico alternativo evidente (TEP, miocarditis, otro)²².

Se realizó una descripción de las variables numéricas a través de las medidas de tendencia central y de dispersión pertinentes (media y desvío estándar o mediana e intervalo intercuartilo según su distribución), y a las categóricas, mediante proporciones. Se realizó además una exploración gráfica de tipo Kaplan y Meier para representar el tiempo al evento de los diversos resultados.

RESULTADOS

Se revisaron 6541 estudios SPECT realizados en el Instituto de Cardiología de la ciudad de Posadas entre el primero de mayo de 2013 y el 20 de marzo de 2020. El proceso de revisión de estudios, enrolamiento y exclusión para la con-

formación definitiva de la muestra se observa en la *figura 1*.

La muestra quedó conformada por 217 pacientes, edad media 64 ± 9 , (54% mujeres). Las características basales se muestran en la *tabla 1*.

En relación con el motivo de derivación, un 69% de los pacientes fueron derivados por síntomas anginosos y/o por una ergometría positiva previa, mientras que los restantes fueron derivados por isquemia silente detectada en ECG o trastornos de la motilidad parietal en ecodoppler cardíaco (asintomáticos), arritmias con sospecha de etiología isquémica o para cribado de enfermedad coronaria por factores de riesgo.

Todos los pacientes incluidos presentaron una ergometría positiva por síntomas y/o alteraciones del segmento ST-T, con un score de Duke (Duke Treadmill Score) de riesgo intermedio (puntaje entre -10 y +4) e imágenes de perfusión SPECT normal. La proporción de pacientes que alcanzó una frecuencia cardíaca teórica submáxima para la edad ($\geq 85\%$) fue mayor en los hombres que en las mujeres (80% vs. 68%, $p=0,04$). Las ergometrías fueron positivas por angor en el 33% de los pacientes (en el 22% de los hombres vs. 43% de las mujeres), por infradesnivel del ST en el 57%

TABLA 1.

Características basales de los pacientes, total y según sexo.

	N 217	Hombres (N 101)	Mujeres (N 116)	P
Edad (años)	64 ± 9	65 ± 10	64 ± 9	NS
IMC	28 ± 4	$27,5 \pm 3$	28 ± 5	NS
HTA, n (%)	170 (78%)	80 (79%)	90 (77%)	NS
Colesterol total en mg/dl	203 ± 51	205 ± 46	204 ± 57	NS
LDL en mg/dl	128 ± 45	131 ± 44	128 ± 46	NS
HDL en mg/dl	43 ± 12	45 ± 12	48 ± 14	NS
TG	173 ± 169	159 ± 87	189 ± 242	NS
Diabetes, n (%)	47 (22%)	16 (22%)	31 (26%)	NS
Tabaquismo, n (%)	13 (6%)	9 (22%)	4 (4%)	0.09
FEVI en %	66 ± 8	64 ± 7	68 ± 9	NS
Score Framingham ≥ 20 , n (%)	113 (52)	75 (74)	38 (33)	<0,001
Probabilidad pre test ≥ 50 , n (%)	105 (48)	79 (78)	26 (22)	<0,001

IMC: índice de masa corporal. HTA: hipertensión arterial, LDL: low density lipoprotein, HDL: high density lipoprotein, TG: triglicéridos, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

TABLA 2.

Características basales de las ergometrías, y clasificadas por sexo.

	N 217	Hombres (N 101)	Mujeres (N 116)	P
Ejercicio. Duración en min	$6,7 \pm 1,9$	$7,3 \pm 1,7$	$6,1 \pm 1,9$	NS
Carga de trabajo en METS	$6,5 \pm 1,4$	$6,9 \pm 1,6$	$5,7 \pm 1,5$	NS
Alcanzaron FCTM, n (%)	160 (75)	81 (80)	79 (68)	0.043
Doble producto alcanzado	24704 ± 4643	25030 ± 4878	24424 ± 4150	NS
Angor únicamente, n (%)	72 (33)	22 (22)	50 (43)	0.0006
Cambios ST únicamente, n (%)	124 (57)	69 (68)	55 (47)	0.0006
Angor + ST, n (%)	21 (10)	10 (10)	11 (9)	NS
Score Duke, mediana (P25-75)	2 (-1 / 4)	3 (0 / 4)	1 (-1 / 3)	NS

MET: equivalente metabólico. FCTM: frecuencia cardíaca teórica submáxima

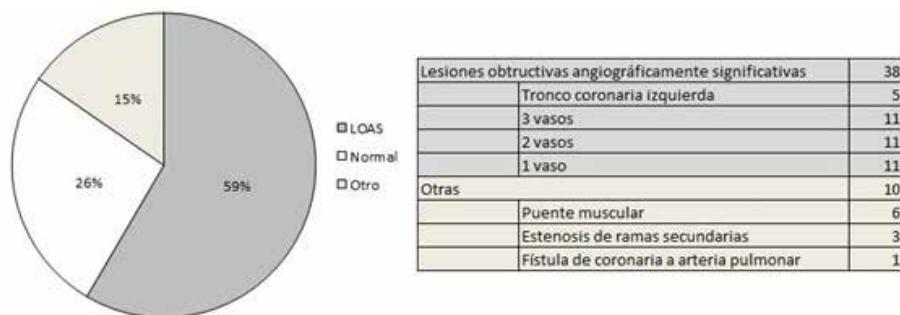


FIGURA 2
Hallazgos en las cinecoronariografías realizadas de manera electiva.
LOAS: lesiones obstructivas angiográficamente significativas.

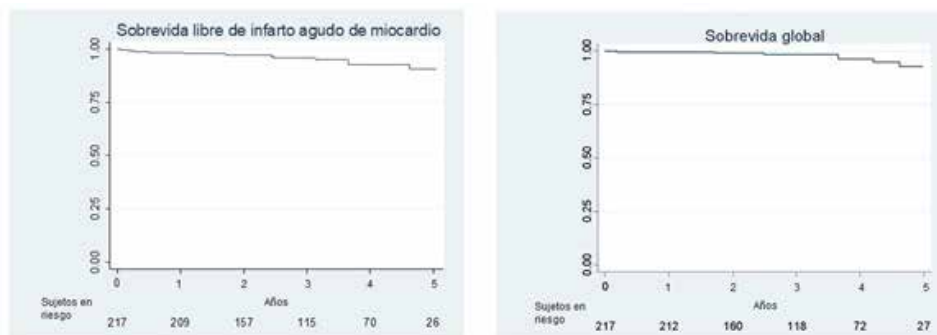


FIGURA 3
Curvas de supervivencia de Kaplan y Meier.

(en el 68% de los hombres vs. 47% de las mujeres), y por la asociación de angor e infradesnivel del ST en el 10% restante (en el 10% de los hombres vs. 9% de las mujeres), siendo esta diferencia entre sexos estadísticamente significativa ($p=0.0006$) (Tabla 2).

El seguimiento promedio fue de 3,2 años \pm 18 meses. Al cabo de este tiempo se registraron 47 eventos de interés y 4 muertes no cardiovasculares.

Los 4 pacientes fallecidos de causa no cardiovascular fueron hombres (neumonía intranosocomial, cáncer de próstata, cáncer de páncreas, y neumonía grave de la comunidad).

Entre los eventos mayores de interés se registraron 4 muertes por causa cardiovascular (2 hombres y 2 mujeres) y 6 infartos no fatales (3 hombres y 3 mujeres). En los hombres los infartos no fatales fueron: 2 infartos sin elevación del segmento ST y 1 infarto con elevación del segmento ST. Entre las mujeres los infartos no fatales fueron: 2 infartos sin lesiones coronarias obstructivas (MINOCA) y 1 infarto sin elevación del segmento ST.

Del total de la muestra, 65 pacientes (58% hombres) fueron derivados para cinecoronariografía electiva: el 58% presentó lesiones angiográficas significativas (38 pacientes), sólo el 26% presentaba coronarias epicárdicas normales (17 pacientes), el 17% restante presentaba alguna otra alteración anatómica o estenosis de ramos secundarios (10 pacientes) (Figura 2).

En los pacientes con lesiones angiográficas significativas no se realizó evaluación invasiva de la fisiología coronaria con iFR/FFR. De los 38 pacientes con lesiones angiográficas

significativas, 37 (64% hombres) recibieron tratamiento de revascularización (17% del total de la cohorte). La estrategia de revascularización fue: 30% derivados a cirugía de bypass coronario (11 pacientes) y el 70% restante (26 pacientes) a tratamiento endovascular con angioplastia e implante de stent.

Análisis de eventos por sexo

De los 101 hombres incluidos, el 3.9% falleció de causa no cardiovascular, el 1,9% falleció de causa cardiovascular, 2.9% presentó infarto no fatal, 37% fue derivado a CCG electiva, de los cuales el 63% recibió tratamiento de revascularización (23% de los hombres de la cohorte).

Entre las 116 mujeres incluidas, no se registraron muertes de causa no cardiovascular, el 1,7% falleció de causa cardiovascular, 2.5% presentó infarto no fatal, 23% fue derivada a CCG electiva, de las cuales el 48% recibió tratamiento de revascularización (11% de las mujeres de la cohorte). La supervivencia global al año fue de 99,5% y a los 3 años de 98,2%, mientras que la supervivencia libre de infarto al año fue de 98.1%, y a los 3 años 95,7%, sin diferencia estadísticamente significativa entre hombres y mujeres (Figura 3).

Al evaluar el punto final combinado (muerte, infarto y/o revascularización), la tasa de eventos fue máxima durante el primer año, alcanzando al 17% de los pacientes (en su mayoría revascularizaciones electivas); llegando al 21% a los 3 años, y al 28% a los 5 años.

En el análisis por sexo la supervivencia libre de cualquier evento al año fue de 78% vs. 87%, a los 3 años 70% vs. 86%, y a los 5 años 58% vs. 82% para hombres y mujeres respec-

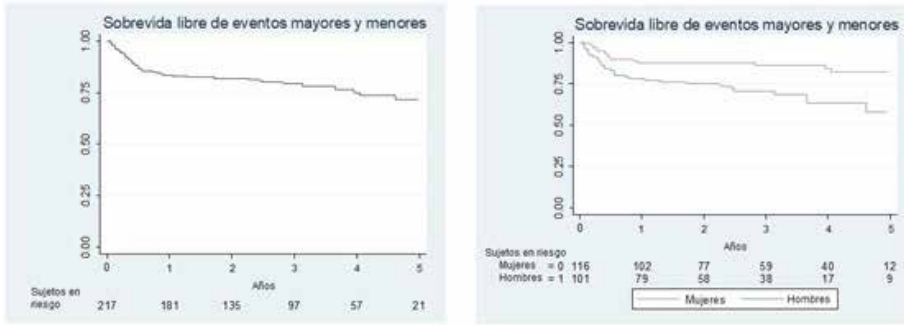


FIGURA 4

Curva de Kaplan y Meier con función de sobrevida libre de cualquier evento. A la izquierda total de pacientes. A la derecha comparación por sexo.

tivamente (Log-rank test for equality of survivor functions χ^2 9.85, $p=0.001$) (Figura 4).

DISCUSIÓN

La discordancia entre los hallazgos de la ergometría y las imágenes de perfusión ha sido tratada en muchas publicaciones, no obstante, pocos han centrado el foco en las diferencias por sexo^{9,10,11,12,13,14}. Si bien los registros epidemiológicos muestran que la enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte en ambos sexos, se ha descrito que en las mujeres el fenotipo de cardiopatía isquémica se presenta con menor proporción de lesiones calcificadas, mayor presencia de placas no obstructivas y una mayor prevalencia de enfermedad microvascular en comparación con los hombres, lo que podría explicar en parte, por qué los modelos de riesgo actuales para detectar la enfermedad arterial coronaria obstructiva no funcionan con igual precisión en mujeres que en hombres. Los estudios SPECT, por su parte, presentan menor precisión en las mujeres en comparación con los hombres, debido a que las mujeres presentan un corazón más pequeño con FEVI más alta, lo que se traduce en una imagen más borrosa con menor sensibilidad para la detección de enfermedad arterial coronaria²³.

En una comunicación breve publicada por Candell-Riera et al en el año 2004, los autores concluyeron que el patrón «SPECT negativa con ECG positivo» es infrecuente y se observa un predominio en mujeres con coronarias angiográficamente normales⁹. Esta comunicación no describe la edad de los pacientes que integran la cohorte, ni tampoco considera la presencia de síntomas anginosos en esfuerzo. Tampoco evalúa la ocurrencia de eventos en el seguimiento, sino el correlato de los estudios discordantes con la angiografía. No obstante, fue el primer grupo en documentar una diferencia pronóstica entre sexos, que fue retomada posteriormente por otros autores.

Romero Farinha et al, en una publicación del año 2014, se propusieron como objetivo analizar diferencias pronóstica entre mujeres y hombres con SPECT normal¹⁵. En modelos de regresión multivariante, los eventos duros (IM no fatal o muerte cardíaca) y combinados fueron más frecuentes en hombres con una prueba de esfuerzo positiva (HR: 3,3

y HR: 4,2, respectivamente) que en mujeres con una prueba de esfuerzo positiva. Este estudio incluyó un 15% de apremios farmacológicos, y no se describe el riesgo ergométrico por DTS.

En el análisis de esta cohorte, se observa que, durante los test de esfuerzo, entre las mujeres fue más frecuente la presencia de ángor, aun cuando el porcentaje de mujeres que alcanzó la frecuencia cardíaca teórica máxima fue menor que entre los hombres. La sobrevida libre de eventos (punto final combinado) fue mayor en las mujeres. Se advierte, sin embargo, que no se observaron diferencias significativas en la incidencia de muerte cardiovascular y/o infarto no fatal entre hombres y mujeres (4.9 y 4.3% respectivamente, $p=NS$). La diferencia en el punto final combinado fue dada por una mayor proporción de revascularización coronaria electiva en hombres (23% vs. 11%, $p=0.039$). En relación con las diferentes presentaciones de la enfermedad coronaria, entre las mujeres fue más frecuente el MINOCA, y entre los hombres el IAMSEST.

En el análisis secundario de los datos, se destaca otro hallazgo importante en relación con la estrategia de manejo clínico: luego de un resultado discordante entre la ergometría y las imágenes de perfusión SPECT, la proporción de hombres derivados a cinecoronariografía es significativamente mayor que la de las mujeres (37% vs. 23%, OR 1.6, $p=0.021$). Esta diferencia podría explicar la mayor tasa de revascularización coronaria en hombres, poniendo de manifiesto, por otro lado, una posible subestimación del riesgo cardiovascular en las mujeres, por parte de los médicos tratantes. En publicaciones previas ya se ha documentado que las mujeres que consultan por dolor de pecho tienen menos probabilidades de recibir tratamiento antiisquémico adecuado y/o ser derivada a estudios diagnósticos invasivos, y que esta disparidad no pareciera explicarse por diferencias en la edad, la raza o el riesgo cardíaco subyacente^{24,25,26}.

En resumen, los hallazgos en este estudio demuestran que, el patrón "ergometría positiva con perfusión SPECT normal", aunque presenta baja tasa de mortalidad, se acompaña de un riesgo ligeramente aumentado de infarto no fatal tanto en hombres como en mujeres (mayor proporción de MINOCA en estas últimas). A criterio de los autores, el manejo clínico

de estos pacientes debería basarse en la integración de datos proveniente de la historia clínica, la ergometría y el SPECT gatillado, evaluados de manera individual, evitando subestimar el riesgo cardiovascular en las mujeres.

LIMITACIONES

En relación con la temporalidad del estudio, se reconoce como principal limitación el carácter retrospectivo del mismo. Dentro de esta cohorte los pacientes fueron asignados a diversas estrategias terapéuticas, y no se cuenta con datos acerca del grado de adherencia a los tratamientos propuestos ni del control efectivo de los factores de riesgo.

En relación con la composición muestral, se trata de una muestra conveniente, proveniente de un sólo centro, de tamaño relativamente pequeño. El tiempo de seguimiento fue heterogéneo: si bien el promedio fue 3,2 años, el rango fue amplio (1 - 6,9 años en pacientes sin eventos).

CONCLUSIONES

Los pacientes con ergometría positiva y SPECT de perfusión miocárdica normal presentan buena sobrevida a tres años de seguimiento, pero con una incidencia de infarto no fatal y revascularización coronaria electiva no despreciable. No se observaron diferencias significativas en la incidencia de muerte cardiovascular e infarto no fatal en ambos sexos.

BIBLIOGRAFÍA

- Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation* 2021; 144: e368 - e454. Erratum in: *Circulation* 2021; 144: e455.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American College of Physicians, American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: e44- e164.
- Tilkemeier PL, Bourque J, Doukky R, et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures: Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol* 2017; 24: 2064 - 2128.
- Patel MR, Bailey SR, Bonow RO, et al. ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 1995 - 2027.
- Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905 - 914.
- Iskander S, Iskandrian AE. Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 57 - 62.
- Elhendy A, Schinkel A, Bax JJ, et al. Long-term prognosis after a normal exercise stress Tc-99m sestamibi SPECT study. *J Nucl Cardiol* 2003; 10: 261 - 266.
- Metz LD, Beattie M, Hom R, et al. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 227 - 237.
- Candell-Riera J, Fernández C, Escudero F, et al. Prevalencia y significado angiográfico de la SPECT de perfusión miocárdica normal con electrocardiograma de esfuerzo positivo [Prevalence and angiographic significance of normal myocardial perfusion SPECT with positive exercise electrocardiogram]. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 894 - 897.
- Raposeiras-Roubin S, Garrido-Pumar M, Pubul-Nuñez V, et al. Discrepancy between stress electrocardiographic changes and nuclear myocardial perfusion defects in the prognostic assessment of patients with chest pain. *Rev Port Cardiol* 2013; 32: 761 - 768.
- Saaby N, Redolatti M, Castro L, et al. Valor predictivo de la prueba ergométrica en un SPECT normal. *Revista CONAREC* 2017; 33: 302 - 306.
- Kowalczyk E, Filipiak-Strzecka D, Hamala P, et al. Prognostic Implications of Discordant Results of Myocardial Perfusion Single-Photon Emission Computed Tomography and Exercise ECG Test in Patients with Stable Angina. *Adv Clin Exp Med* 2015; 24: 965 - 971.
- Gibbons RJ, Hodge DO, Berman DS, et al. Long-term outcome of patients with intermediate-risk exercise electrocardiograms who do not have myocardial perfusion defects on radionuclide imaging. *Circulation* 1999; 100: 2140 - 2145.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Agudé-Bruix S, et al. Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol* 2015; 22: 44 - 54.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Ferreira-González I, et al. Normal Myocardial Perfusion Gated SPECT and Positive Stress Test: Different Prognoses in Women and Men. *J Nucl Cardiol* 2015; 22: 453 - 465.
- Hominal M, Zapata G, Llanos P, et al. Clinical Value of Normal Myocardial Perfusion SPECT with Positive Stress Exercise. *Rev Fed Arg Cardiol* 2013; 42: 195 - 199.
- Liu CJ, Wu YW, Ko KY, et al. Incremental Diagnostic Performance of Combined Parameters in the Detection of Severe Coronary Artery Disease Using Exercise Gated Myocardial Perfusion Imaging. *PLoS One* 2015; 10: e0134485.
- Faccio FF, Strada BN. ¿Cuál es el verdadero valor de la perfusión miocárdica SPECT normal, con electrocardiograma de stress positivo? *Rev Fed Arg Cardiol* 2013; 42: 163 - 165.
- Angelino A, Brion G, Esper R et al. Consenso argentino de pruebas ergométricas. Consejo de Ergometría Rehabilitación Cardiovascular y Cardiología del Deporte Área de Normas y Consensos. Sociedad Argentina de Cardiología. Edimed Producción Editorial. 2010. Distribuido por laboratorios Bagó.
- Henzlava MJ, Duvall WL, Einstein AJ, et al. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 606 - 639. Erratum in: *J Nucl Cardiol* 2016; 23: 640 - 642.
- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology (ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol* 2018; 72: 2231 - 2264.
- Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J* 2017; 38: 143 - 153.
- Rodríguez Lozano PF, Rrapo Kaso E, Bourque JM, et al. Cardiovascular Imaging for Ischemic Heart Disease in Women: Time for a Paradigm Shift. *JACC Cardiovasc Imaging* 2022; S1936-878X(22)00049-3.
- Meisel ZF, Armstrong K, Mechem CC, et al. Influence of sex on the out-of-hospital management of chest pain. *Acad Emerg Med* 2010; 17: 80 - 87.
- Roger VL, Farkouh ME, Weston SA, et al. Sex differences in evaluation and outcome of unstable angina. *JAMA* 2000; 283: 646 - 652.
- Chang AM, Mumma B, Sease KL, et al. Gender bias in cardiovascular testing persists after adjustment for presenting characteristics and cardiac risk. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 599 -605.