

# VALOR PREDICTIVO DE LA PRUEBA ERGOMÉTRICA EN UN ESTUDIO DE PERFUSIÓN NORMAL EN FUNCIÓN DEL SEXO

## PREDICTIVE VALUE OF ERGOMETER TEST IN A NORMAL PERFUSION STUDY ACCORDING TO GENDER

NOELIA SAABY<sup>1</sup>, MÓNICA REDOLATTI<sup>2</sup>, LUIS CASTRO<sup>3</sup>, MARÍA LAURA PLASTINO<sup>4</sup>, GUSTAVO VIGO<sup>5</sup>, VÍCTOR ARREGUI<sup>5</sup>, JUAN ERRIEST<sup>5</sup>, JORGE CAMILETTI<sup>7</sup>

### RESUMEN

**Introducción:** El valor predictivo negativo de un estudio de perfusión miocárdica (EPM) normal es elevado. Sin embargo, con el paso del tiempo la incidencia de eventos se encuentra influenciada por las características clínicas del paciente, como la historia de enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus, el género y la edad. Actualmente, el valor adicional que tiene el resultado de la prueba ergométrica (PEG) en pacientes con un estudio de perfusión miocárdica normal es discutible. Aunque un EPM normal con PEG positiva es poco frecuente, la enfermedad coronaria, predominantemente en hombres, no puede ser descartada. **Objetivo:** Analizar el valor pronóstico de un test ergométrico en pacientes (P) con un estudio de perfusión miocárdica normal, en función del sexo.

**Métodos:** Se analizaron de manera retrospectiva 1.271 P remitidos a nuestro servicio de medicina nuclear a realizarse un EPM con sospecha o enfermedad coronaria conocida. Del total de la población, 560 P (46%) tuvieron un estudio de tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) normal (score de suma de stress=0), dicho subgrupo fue dividido en hombres, mujeres y en función del resultado de la PEG (positiva o negativa). Los P fueron seguidos por un período de tiempo de 2.592±362 días (7,1±0,99 años) en busca de eventos (muerte de origen cardiovascular, infarto no fatal, necesidad de revascularización y eventos combinados).

**Resultados:** De los 560 P con EPM normal, 280 (50%) eran mujeres y 280 (50%) hombres (p no significativa [NS]). La PEG fue positiva en 83 P (14,8%), 50 mujeres (60,3%) vs. 33 hombres (39,7%) (p=0,01). Tuvieron prueba ergométrica negativa 477 P (85,2%), de los cuales 230 eran mujeres (48,1%) vs. 247 hombres (51,9%) (p=NS). Durante el seguimiento no encontramos diferencias significativas en eventos combinados (6% vs. 6%), necesidad de revascularización (1,2% vs. 2,4%), infarto no fatal (2,4% vs. 0%) o muerte (0% vs. 0%) en P con PEG positivas, en mujeres y hombres, respectivamente. De las PEG negativas (477 P), 39 individuos (8,2%) presentaron eventos cardiovasculares combinados, 13 mujeres (5,6% del total de mujeres que tenían PEG negativa, es decir, 230) vs. 26 hombres (10,5% del total de hombres con PEG negativa, es decir, 247) (p=0,059); necesidad de revascularización (1,25% vs. 2,7%; p=NS); infarto no fatal (0,42% vs. 2,3%; p=0,02) y muerte cardiovascular (1% vs. 0,42%; p=NS), respectivamente.

**Conclusión:** La PEG positiva en pacientes con SPECT normal no resultó ser un predictor pronóstico de eventos en el seguimiento a largo plazo, independientemente del sexo.

**Palabras clave:** sexo; ergometría; SPECT; pronóstico.

### ABSTRACT

**Introduction:** The negative predictive value of a normal gated myocardial perfusion SPECT is high; however, with the passage of time, the incidence of events is influenced by the clinical characteristics of the patient, such as the history of previous coronary disease, diabetes mellitus, gender and age. Currently the additional value of the stress test results in patients with a normal myocardial perfusion gated SPECT is debatable. Although a normal SPECT with positive stress electrocardiogram is uncommon, coronary disease predominantly in men cannot be ruled out.

**Objective:** To analyze different prognoses in positive and negative stress test with a normal stress-rest gated myocardial perfusion SPECT, depending on gender.

**Methods:** We retrospectively analyzed 1271 patients referred to our nuclear medicine service to perform a gated myocardial perfusion SPECT with known suspicion or coronary disease. Of the total population, 560 patients (46%) had a normal SPECT study (summed stress score = 0); this subgroup was divided into men, women and according to the result of the stress test (positive or negative). Pts were followed for a time period of 2592±362 days (7.1±0.99 years) in search of hard events, non-fatal acute myocardial infarction or cardiac death, need for revascularization and hard events combined.

**Results:** Of the 560 patients with normal SPECT, 280 (50%) were women and 280 (50%) men, p NS. The stress electrocardiogram was positive in 83 pts (14.8%), 50 women (60.3%) vs. 33 men (39.7%) p=0.01. 477 patients (85.2%) had negative exercise test, of which 230 were women (48.1%), 247 men (51.9%) p=NS. During follow-up we didn't find significant differences (p=NS) in composite events 6% vs 6%, revascularization need 1.2% vs. 2.4%, non-fatal acute myocardial infarction 2.4% vs. 0%, death 0% vs 0% in pts with positive stress tests in women and men, respectively. Of the negative stress tests (477 patients), 13 women (5.6%) vs. 26 men (10.5%) had composite events p=0.059. Need for revascularization 1.25% vs. 2.7%; p=NS; nonfatal infarction 0.42% vs. 2.3%, p=0.02; and cardiac death 1% vs. 0.42%, p=NS, respectively.

**Conclusion:** A positive stress test in patients with normal SPECT did not prove to be a predictor of events in long-term follow-up regardless of gender.

**Keywords:** sex; ergometry; SPECT; prognosis.

REVISTA CONAREC 2017;33(142):302-306 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Jefa de Residentes de Cardiología.
2. Médica Cardióloga y especialista en Medicina Nuclear.
3. Jefe de internaciones de Unidad Coronaria.
4. Jefe de Servicio de Ecocardiografía.
5. Médico Cardiólogo de planta.
6. Jefe de Servicio de Medicina Nuclear.
7. Jefe de Servicio de Cardiología.

Hospital Italiano de La Plata. Provincia de Buenos Aires.

✉ **Correspondencia:** Dra. Noelia Saaby. Calle 42 n° 1774 - La Plata - CP 1900  
nsaaby@gmail.com

Los autores declaran no poseer conflictos de intereses.

Recibido: 13/04/2017 | Aceptado: 22/09/2017

## INTRODUCCIÓN

El estudio de perfusión miocárdica (EPM) es considerado un método de referencia para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial conocida o sospechada y ofrece la oportunidad de evitar procedimientos invasivos innecesarios. Luego de un estudio de perfusión normal se reporta una tasa menor a 1% de eventos duros al año de seguimiento. El valor predictivo negativo de un EPM normal es elevado; sin embargo con el paso del tiempo la incidencia de eventos se encuentra influenciada por las características clínicas del paciente, como la historia de enfermedad coronaria previa, diabetes mellitus, el género y edad<sup>1,2</sup>. Actualmente

el valor adicional que tiene el resultado de la prueba ergométrica (PEG) en pacientes con un EPM normal es discutible<sup>3</sup>. Aunque un EPM normal con PEG positiva es poco frecuente, la enfermedad coronaria, predominantemente en hombres, no puede ser descartada. Debido a las diferencias en cuanto a especificidad y sensibilidad según el género, el objetivo de nuestro trabajo es analizar el valor pronóstico de un *test* ergométrico en pacientes con un EPM normal, en función del sexo<sup>4</sup>.

## OBJETIVO

Analizar el valor pronóstico de un *test* ergométrico en pacientes con un EPM normal y evaluar la probabilidad de eventos cardiovasculares a largo plazo en función del sexo.

## MATERIALES Y MÉTODOS

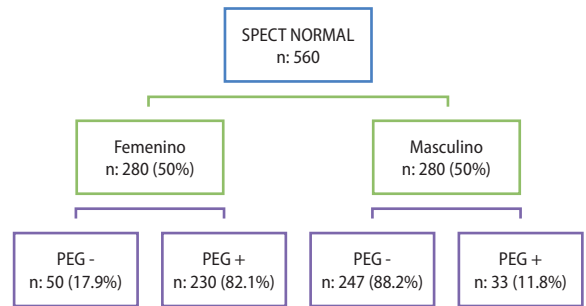
Se realizó un estudio analítico, retrospectivo de 1.271 pacientes consecutivos, con sospecha o enfermedad coronaria conocida, remitidos al servicio de Medicina Nuclear del Hospital Italiano de La Plata (Buenos Aires), para realizarse un EPM mediante tomografía computarizada por emisión de fotones individuales (SPECT) gatillado en esfuerzo y reposo. La medicación antianginosa (betabloqueantes, bloqueantes cálcicos y nitritos) fue suspendida 96 horas antes del estudio. La prueba de estrés se realizó en cicloergómetro en todos los pacientes. En el pico de ejercicio se inyectaron en forma intravenosa 10-12 mCi de metoxi isobutil isonitrilo-tecnecio99m (MIBI-Tc99m) continuando con el apremio durante un minuto adicional. Las imágenes de perfusión de ejercicio se adquirieron dentro de los 5-10 minutos de completado el mismo.

Se consideró PEG positiva a la presencia de infradesnivel del segmento ST con morfología horizontal  $\geq 2$  mm, infradesnivel del segmento ST con pendiente descendente y supradesnivel del segmento ST  $\geq 2$  mm, todos a 80 ms del punto J en ausencia de ondas Q, independientemente de la presencia de síntomas.

Las adquisiciones de las imágenes luego del estrés fueron obtenidas en posición supina para los pacientes de sexo femenino y en posición prona para los de sexo masculino. Dos horas después se inyectó una segunda dosis de MIBI-Tc 99m (25-35 mCi) para obtener las imágenes de reposo.

## ADQUISICIÓN Y PROCEDIMIENTO

Las imágenes se obtuvieron en una cámara gamma de doble cabezal marca Picker, modelo Prism 2000 XP. Se adquirieron 60 proyecciones, con una matriz de 64 por 64, en una órbita elíptica de 180°. El tiempo por proyección fue de 35 segundos en el estudio de esfuerzo y de 20 segundos para el reposo. Se utilizó una ventana de 20% de energía simétrica sobre el fotopico de 140 keV. En el prefiltrado se aplicó un filtro Butterworth, con un corte de 0.21 ciclos por pixel y un orden de 5. La reconstrucción de los cortes transversales fue de 2,5 mm con el método de retroproyección filtrada y un filtro de rampa. Las imágenes fueron adquiridas en forma sincronizada (gatillada) con la onda R del electrocardiograma del paciente. Los datos fueron procesados con el *software* QGS (*Quantitative Gated Spect*, Cedars Sinai Medical



**Figura 1.** Distribución de la población en función del género y resultados de la prueba ergométrica. SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones individuales. PEG +: prueba ergométrica positiva. PEG -: prueba ergométrica negativa. n: número de pacientes.

Center, Los Angeles, California). La fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), el volumen de fin de sístole (VFS) y el volumen de fin de diástole (VFD) fueron obtenidos automáticamente.

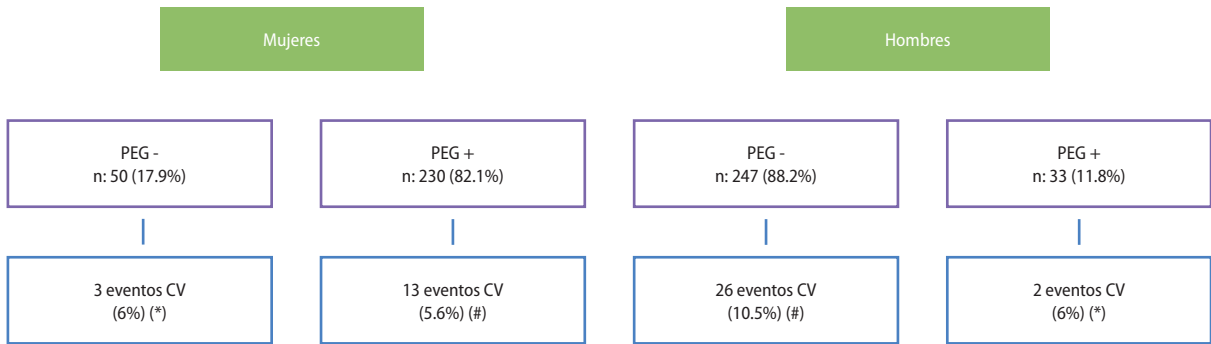
## ANÁLISIS DE LAS IMÁGENES DE PERFUSIÓN

Se realizó una interpretación visual semicuantitativa de las imágenes de perfusión tomográficas, tanto en reposo como en esfuerzo, utilizando un modelo que divide al ventrículo izquierdo en 17 segmentos. A cada segmento se le asignó un puntaje, utilizando un *score* de 5 puntos: 0=normal; 1=reducción leve; 2=reducción moderada; 3=reducción severa y 4=ausencia de captación del trazador radioactivo.

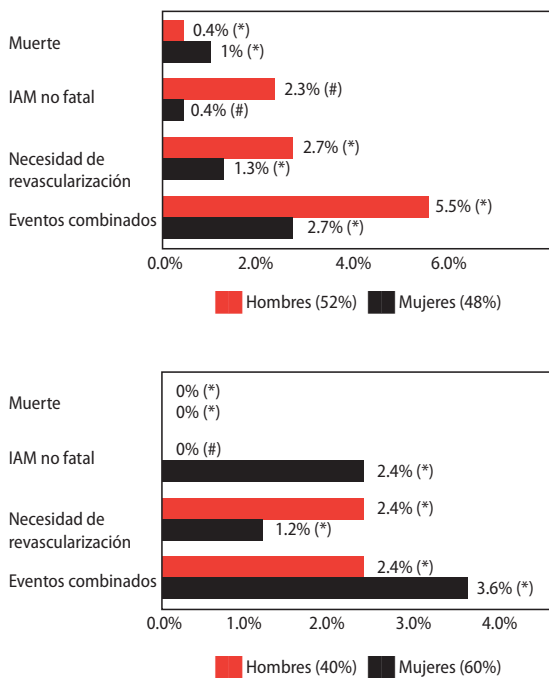
Se calculó *score* de suma de *stress* (SSS), definido como la sumatoria de los puntos que le fueron asignados a cada uno de los segmentos en que fue dividido el ventrículo izquierdo en las imágenes de *stress*, que representa la perfusión en el pico del ejercicio; el *score* de suma de reposo (SRS), definido como la sumatoria de los puntos asignados a los segmentos en las imágenes obtenidas en reposo, que representa la perfusión en esta condición; y el *score* de suma de diferencia (SDS), que expresa la diferencia entre el SSS y el SRS, y representa el grado de reversibilidad, y por ende, de isquemia miocárdica. Un estudio de perfusión que presenta un SSS menor de 4 puntos se considera normal o probablemente normal; de 4-8 levemente anormal; de 9-13 moderadamente anormal y mayor de 13 severamente anormal. Definimos que los pacientes presentaban un EPM normal cuando el SSS era de cero y un EPM de bajo riesgo cuando el SSS era menor de 8 y el SDS era menor de 4.

Del total de la población, 560 pacientes (46%) tuvieron un estudio de SPECT normal, dicho subgrupo fue dividido en 280 hombres (50%) y 280 mujeres (50%) ( $p=NS$ ), para luego diferenciar la cantidad de mujeres que tuvieron una ergometría positiva o negativa y lo mismo con el grupo de hombres (**Figura 1**).

Se realizó un seguimiento clínico por un período de tiempo de  $2592 \pm 362$  días ( $7,1 \pm 0,99$  años) mediante contacto telefónico con el paciente o familiar, evaluación de la historia clínica o contacto con el médico de cabecera, en busca de eventos, muerte de origen cardiovascular, infarto no fatal, necesidad de revascularización y eventos combinados.



**Figura 2.** Esquema de eventos cardiovasculares al seguimiento. (\*) y (#) p no significativa. PEG +: prueba ergométrica positiva. PEG -: prueba ergométrica negativa. Eventos CV: eventos cardiovasculares. n: número de pacientes.



**Figura 3.** Esquema de eventos cardiovasculares en función del sexo, en los test ergométricos negativos y positivos. (\*) p=NS. (#) p=0,02. IAM: infarto agudo de miocardio.

### ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables continuas fueron expresadas en medias y desvío estándar; las variables dicotómicas fueron presentadas como números o porcentajes. Las comparaciones entre los grupos fueron realizadas utilizando el test de t de Student para variables continuas; para las comparaciones de proporciones entre grupos se utilizó el test de comparaciones entre grupos. La significancia estadística aceptada fue p<0,05.

### RESULTADOS

Las características clínicas de la población se muestran en la **Tabla 1**. No se encontraron diferencias significativas en cuanto a edad, hipertensión arterial, diabetes, dislipemia, tabaquismo, obesidad y sedentarismo, al comparar el grupo de pacientes con PEG positiva vs. negativa. Los pacien-

**Tabla 1.** Características de la población en estudio.

| Características           | Global n=560 | PEG - n=477 | PEG + n=83 | Valor de p |
|---------------------------|--------------|-------------|------------|------------|
| Edad (años)               | 61,49±11,3   | 61,64±11,3  | 60,57±11,2 | NS         |
| Obesidad (%)              | 296 (52,86)  | 248 (51,99) | 48 (57,83) | NS         |
| Diabetes mellitus (%)     | 100 (17,8)   | 88 (18,44)  | 12 (14,45) | NS         |
| Hipertensión arterial (%) | 357 (63,75)  | 305 (63,94) | 52 (62,65) | NS         |
| Tabaquismo (%)            | 107 (19,11)  | 96 (20,12)  | 11 (13,25) | NS         |
| Dislipemia (%)            | 325 (58,04)  | 280 (58,7)  | 45 (54,21) | NS         |
| Sedentarismo (%)          | 320 (57,14)  | 270 (56,6)  | 50 (60,24) | NS         |
| Angina (%)                | 345 (61,61)  | 294 (61,64) | 51 (61,45) | NS         |
| Disnea (%)                | 125 (22,32)  | 98 (20,55)  | 27 (32,53) | NS         |

n: número de pacientes. PEG: prueba de esfuerzo graduado. NS: no significativa.

tes en el estudio fueron divididos en función del sexo y el resultado de la ergometría como muestra el esquema de la **Figura 1**.

La PEG fue positiva en 83 pacientes (14,8%), 50 mujeres (60,3%) vs. 33 hombres (39,7%) (p=0,01). Tuvieron PEG negativa 477 pacientes (85,2%), de los cuales 230 eran mujeres (48,1%) vs. 247 hombres (51,9%) (p=no significativa [NS]).

En la prueba de stress la media de METS fue 6,6±1,7, un promedio de doble producto de 28.590,9±5.110, el porcentaje de la frecuencia cardíaca alcanzada fue 91±9,8%. En el 56,6% (n:47) de las pruebas positivas los pacientes tuvieron síntomas (dolor precordial o disnea) y en el 55,4% (n:46) se evidenciaron alteraciones del segmento ST.

Del total de la población, al seguimiento de 7,1±0,99 años, se detectaron 44 (7,8%) eventos cardiovasculares. Cinco pacientes (6%) de los que tuvieron eventos cardiovasculares combinados presentaron una prueba de esfuerzo positiva y 39 pacientes (8,2%) negativa (p:NS) (**Tabla 2**).

Si se toman exclusivamente los pacientes que tuvieron PEG positiva y se comparan según sexo, durante el seguimiento no se encontraron diferencias significativas (p=NS) en eventos combinados (3 pacientes [6%] mujeres vs. 2 pacientes [6%] hombres) (**Figura 2**), ni en necesidad de revascularización (1 paciente [1,2%] vs. 2 pacientes [2,4%]), infarto no fatal (2 pacientes [2,4% vs. 0%]) o muerte (0% vs. 0%) (**Figura 3**).

De las PEG negativas (477 pacientes), 39 individuos (8,2%) presentaron eventos cardiovasculares combinados, 13 mujeres (5,6% del

**Tabla 2.** Seguimiento de los pacientes con SPECT normal en función de los resultados de la prueba ergométrica.

| PEG                            | Positiva n=83 | Negativa n=477 | p  |
|--------------------------------|---------------|----------------|----|
| Eventos combinados             | 5 (6%)        | 39 (8,2%)      | NS |
| Necesidad de revascularización | 3 (3,6%)      | 19 (3,9%)      | NS |
| IAM no fatal                   | 2 (2,4%)      | 13 (2,7%)      | NS |
| Muerte                         | 0 (0%)        | 7 (1,5%)       | NS |

PEG: prueba ergométrica. IAM: infarto agudo de miocardio. NS: no significativo.

total de mujeres que tenían PEG negativa, es decir, 230) vs. 26 hombres (10,5% del total de hombres con PEG negativa, es decir, 247) ( $p=0,059$ ). Del total de las ergometrías negativas, 6 (1,25%) mujeres vs. 13 (2,7%) hombres tuvieron necesidad de revascularización ( $p=NS$ ), 5 (1%) mujeres vs. 2 (0,42%) hombres presentaron muerte de causa cardiovascular ( $p=NS$ ). Cuando se compararon casos de infarto no fatal en los dos grupos, las mujeres tuvieron 2 (0,42%) vs. 11 (2,3%) los hombres ( $p=0,02$ ), diferencia estadísticamente significativa (**Figura 3**).

El número de eventos combinados por año de la población con SPECT normal es de 1,1% por cada año de seguimiento. Con respecto al infarto agudo de miocardio no fatal y muerte, los eventos por año fueron 0,55%; siendo el primer evento (IAM no fatal) a los 4 años del seguimiento.

## DISCUSIÓN

Schinkel et al. han demostrado que, además de los datos clínicos que se pueden extraer del paciente, existen parámetros en el test de ejercicio que se pueden utilizar para identificar los pacientes con mayor riesgo de presentar un evento adverso<sup>1</sup>. Los autores informaron que luego de 15 años de seguimiento de pacientes con SPECT normal, los predictores de eventos adversos cardíacos fueron la edad, el sexo masculino, la diabetes, la presión diastólica en reposo, la frecuencia cardíaca máxima y los cambios en el segmento ST en el ejercicio<sup>1</sup>. Se debe destacar que las causas de alteraciones del segmento ST son múltiples (hipertrofia ventricular izquierda, valvulopatía, miocardiopatías, género femenino, etc.), no siempre relacionadas a enfermedad coronaria. En publicaciones de Romero-Farina et al. se evidencia que los hom-

bres con PEG positiva y SPECT normal tienen un pronóstico más desfavorable que los que tienen una PEG negativa (eventos duros 6,5% vs. 2,3%;  $p=0,005$ ), no observándose estas diferencias en las mujeres<sup>4</sup>.

En esta serie de 1271 pacientes, de los 560 pacientes con EPM normal, el hallazgo de alteración del electrocardiograma en esfuerzo y perfusión negativa resultó ser del 14,8% (83 pacientes), un valor de mayor magnitud en comparación a lo publicado por Del Val Gómez et al<sup>5,6</sup>.

He et al. hallaron que en un grupo de pacientes con estas características, el 80% de los hombres tenían lesiones coronarias angiográficamente significativas, frente al 24% de mujeres ( $p<0,0001$ )<sup>7</sup>. Una de las posibles causas de falsos negativos de la perfusión es la presencia de enfermedad coronaria difusa con isquemia balanceada, en donde no es posible diferenciar territorios más hipocaptantes<sup>8,9</sup>.

En nuestra población, como es de esperar, los pacientes con SPECT normal fueron considerados de bajo riesgo de eventos cardíacos. De 560 pacientes, 23 (4,1%) requirieron revascularización, sin ser el resultado de la prueba de esfuerzo un factor significativo.

En nuestra serie, tanto hombres como mujeres, no presentaron diferencias significativas en cuanto a los eventos cardiovasculares según el resultado de la prueba ergométrica que realizaron. Esta disparidad de resultados podría deberse a un tamaño de muestra insuficiente.

Más allá de la duda razonable que genera la presencia de una alteración del segmento ST durante la ergometría, un SPECT normal, por su alto valor predictivo negativo continúa definiendo poblaciones de bajo riesgo<sup>10,11</sup>. Es necesario interpretar el resultado en el contexto clínico individual, considerar la edad, antecedentes personales, otros estudios complementarios y analizar cuidadosamente todos los elementos del estudio de perfusión miocárdica<sup>12-15</sup>. El buen pronóstico observado, permite seguir clínicamente a estos pacientes detectando quienes evolucionarán en forma asintomática y aquellos que requerirán una angiografía<sup>16,17</sup>.

## CONCLUSIÓN

Una prueba ergométrica positiva en pacientes con SPECT normal, no resultó ser un predictor pronóstico de eventos en el seguimiento a largo plazo, independientemente del sexo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Schinkel AF, Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, Sijbrands EJ, Valkema R, et al. 15-Year outcome after normal exercise 99mTc-sestamibi myocardial perfusion imaging: What is the duration of low risk after a normal scan? *J Nucl Cardiol*. 2012;19(5):901-6.
2. Camiletti J, Erriest J. Evaluación de la Enfermedad Coronaria en la Mujer, Rol de los Estudios de Perfusión Miocárdica SPECT. 8vo Congreso Internacional de Cardiología por Internet. FAC 2013.
3. Hominal M, Zapata G, Llanes P, Lopez J. Significado clínico de estudios de perfusión miocárdica normal por spect con electrocardiograma de estrés positivo. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2013;42(3):195-199.
4. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Ferreira-González I, Aguadé-Bruix S, Pizzi N, García-Dorado D. Normal Myocardial Perfusion Gated SPECT and positive stress test: Different Prognoses in woman and men. *J Nucl Cardiol*. 2015;22(3):453-65.
5. Del Val Gómez M, Gallardo FG, Salazar ML, Terol I. Valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica con Tl-201 normal en pacientes con ergometría positiva. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(9):991-4.
6. Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, Cuberas-Borrás G, Pizzi MN, Santos A, et al. Variables that influence the indication of a second myocardial perfusion gated-SPECT after a normal stress-rest gated SPECT. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2014;33(2):72-78.
7. He ZX, Dakik HA, Vaduganathan P, Qureshi U, Mahmarian JJ, Verani MS. Clinical and angiographic significance of a normal thallium-201 tomographic study in patients with a strongly positive exercise electrocardiogram. *Am J Cardiol*. 1996;78(6):638-41.
8. Ragosta M, Bishop AH, Lipson LC, Watson DD, Gimble LW, Sarembock IJ, et al. Comparison between angiography and fractional flow reserve versus single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging for determining lesion significance in patients with multivessel coronary disease. *Am J Cardiol*. 2007;99(7):896-902.

9. Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(4):521-8.
10. Candell-Riera J, Fernández C, Escudero F, de León G, Aguadé-Bruix S, Castell-Conesa J. Prevalencia y significado angiográfico de la SPECT de perfusión miocárdica normal con electrocardiograma de esfuerzo positivo. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57(9):894-7.
11. Bourque JM, Holland BH, Watson DD, Beller GA. Achieving an exercise workload of  $\geq 10$  metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(6):538-45.
12. Valdiviezo C, Motivala AA, Hachamovitch R, Chamrath M, Navarro PC, Ostfeld RJ, et al. The significance of transient ischemic dilation in the setting of otherwise normal SPECT radionuclide myocardial perfusion images. *J Nucl Cardiol.* 2011;18(2):220-9.
13. Uthamalingam S, Zheng H, Leavitt M, Pomerantsev E, Ahmado I, Gurm GS, et al. Exercise-induced ST-segment elevation in ECG lead aVR is a useful indicator of significant left main or ostial LAD coronary artery stenosis. *J Am Coll Cardiol Imaging.* 2011;4(2):176-86.
14. Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Friedman JD, Hachamovitch R, Berman DS. Comparison of long-term mortality risk following normal exercise vs adenosine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(6):999-1008.
15. Abbott BG, Afshar M, Berger AK, Wackers FJ. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during adenosine infusion in patients with normal myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(1):9-16.
16. Klodas E, Miller TD, Christian TF, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic significance of ischemic electrocardiographic changes during vasodilator stress testing in patients with normal SPECT images. *J Nucl Cardiol.* 2003;10(1):4-8.
17. Carryer DJ, Askew JW, Hodge DO, Miller TD, Gibbons RJ. The timing and impact of follow-up studies after normal stress singlephoton emission computed tomography sestamibi studies. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3(5):520-6.