

Implicancia pronóstica de los estudios gated-SPECT normales en pacientes mayores de 70 años

Dres. Silvia Noemi Caramés, Susana Molteni, Liliana Silvia Marelich, Víctor Martire

Resumen

Introducción: un resultado normal en la centellografía de perfusión miocárdica gatillada (gated-SPECT) tiene un alto valor predictivo negativo para enfermedad coronaria grave, existiendo un período de tiempo variable en que los pacientes permanecen con una tasa de eventos baja (menor a 1%). Sin embargo, algunas evidencias sugieren que este período de garantía (PG) no es el mismo en todos los grupos etarios.

Objetivo: establecer el período de tiempo en el cual los pacientes ancianos (mayores de 70 años) mantienen una tasa de eventos cardíacos por debajo de 1%.

Material y método: se estudiaron 554 pacientes mediante gated-SPECT, divididos en dos grupos: Grupo 1: (n=354) con gated-SPECT normal, y Grupo 2: (n=200) con gated-SPECT anormal. Definimos un gated-SPECT normal como aquel con score de suma en estrés (SSS) < 4 y parámetros funcionales normales. El seguimiento medio fue de 30,6 meses (rango: 12-62 meses) para la pesquisa de los eventos cardiovasculares (EC): muerte cardíaca (MC) e infarto agudo de miocardio no fatal (IAMNF), y eventos combinados (ECB): EC+ angioplastia coronaria, cirugía de revascularización miocárdica e implante de cardiodesfibrilador. Se utilizó prueba no paramétrica de Pearson y se calculó el estadístico χ^2 , con un valor de $p \leq 0,05$ para el rechazo de la hipótesis nula (IC: 95%).

Resultados: la comparación entre ambos grupos muestra diferencias en la aparición de EC en los primeros tres años ($p < 0,0001$), MC ($p < 0,0001$) y ECB ($p < 0,0001$). La tasa de EC en el Grupo 1 para cada año fue de 0,56%, 0,59% y 0,50%, respectivamente, con una tasa acumulada a tres años de 1,65%. La tasa en el Grupo 2 fue de 2,50%, 1,58% y 3,84%, respectivamente (tasa acumulada: 7,92%). El período de tiempo en el cual los pacientes del Grupo 1 mantuvieron un riesgo de EC por debajo de 1% fue de 18 meses.

Conclusión: el pronóstico de los pacientes ancianos que presentan un resultado normal en el gated-SPECT es muy bueno, con una tasa de EC menor a 1% con un PG de 18 meses.

Palabras clave: TOMOGRAFÍA COMPUTARIZADA POR EMISIÓN DE FOTÓN ÚNICO SINCRONIZADA CARDÍACA PRONÓSTICO ANCIANO

Pronostic implication of normal gated SPECT studies in patients over 70 years old

Summary

Introduction: a normal result in myocardial perfusion scintigraphy (gated-SPECT) has a high negative predictive value for severe coronary artery disease; there is a period of time in which patients remain with a low event rate (less than 1%). However, some evidence suggests that this guarantee period (GP) is not the same in all age groups.

Objectives: to establish the period of time in which elderly patients (older than 70 years) maintain a rate of cardiac events below 1%.

Material and methods: 554 patients were studied through gated-SPECT, divided into two groups: Group 1: (n = 354) with normal gated-SPECT, and Group 2: (n = 200) with abnormal gated-SPECT. We define a normal gated-SPECT as that with a stress sum score (SSS) <4 and normal functional parameters. The mean follow-up was 30.6 months (range:

Servicio de Medicina Nuclear, Imágenes Gamma, de Clínica Privada Monte Grande. Buenos Aires, Argentina

Declaración de conflictos de interés: los autores declaran que no tienen conflictos de interés respecto de esta publicación.

Correspondencia: Dres. Silvia Caramés y Víctor Martire. Correo electrónico: scarames@intramed.net;

vdmartire@gmail.com

Recibido Ene 29, 2018; aceptado Mar 14, 2018

12-62 months), for the investigation of cardiovascular events (CE): cardiac death (CD) and nonfatal infarction (NFAMI), and combined events (CBE): CE + coronary angioplasty, myocardial revascularization surgery and implanted cardiode-fibrillator (ICD). Pearson's nonparametric test was used and the χ^2 statistic was calculated, with a value of $p < 0.05$ for the rejection of the null hypothesis (CI: 95%).

Results: the comparison between both groups shows differences for the appearance of CE: ($p < 0.0001$), CD: ($p < 0.0001$) and CBE: ($p < 0.0001$). The CE rate in Group 1 for each year was 0.56, 0.59 and 0.50%, respectively, with a cumulative 3-year rate of 1.65%. The rate in Group 2 was 2.5, 1.58 and 3.84%, respectively (cumulative rate: 7.92%). The period in which Group 1 patients maintained a risk of CD below 1% was 18 months.

Conclusion: the prognosis of elderly patients presenting a normal gated-SPECT result is very good, with a cardiac event rate of less than 1% for a GP of 18 months.

Key words: CARDIAC GATED SINGLE PHOTON EMISSION COMPUTER ASSISTED TOMOGRAPHY
PROGNOSIS
AGED

Introducción

Las técnicas de cardiología nuclear han crecido de tal forma que su información contribuye considerablemente a la toma de decisiones clínicas, diagnósticas y terapéuticas en el paciente con enfermedad coronaria sospechada o conocida⁽¹⁻⁵⁾.

Un estudio de perfusión miocárdica mediante tomografía de fotón único (SPECT) gatillado con resultado normal se asocia con un buen pronóstico⁽⁶⁻¹⁰⁾, esto es, una tasa anual de eventos cardíacos (EC) menor a 1% al menos durante dos a tres años. En este concepto influyen no solo el resultado de la perfusión en sí, sino tanto los parámetros clínicos^(11,12) como los funcionales que forman parte de un estudio gatillado: dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo (VI), delta de la fracción de eyección del VI (FEVI) posesfuerzo y comportamiento de los volúmenes del VI⁽¹³⁻¹⁶⁾. A partir de estos hallazgos, algunos autores han establecido el llamado "período de garantía" (PG)⁽¹⁷⁻¹⁹⁾, esto es, el período de tiempo variable durante el cual los pacientes mantienen una tasa anual de EC por debajo de 1%.

Sin embargo, existen ciertas limitaciones para aplicar este concepto a todos los pacientes por igual⁽²⁰⁻²⁴⁾. La edad constituye una variable de relevancia, ya que esta información ha sido obtenida de poblaciones con amplio rango etario, en su mayoría menores de 70 años. Por otro lado, la presencia de comorbilidades asociadas y diversos parámetros pronósticos obtenidos a partir del gated-SPECT han sido poco estudiados en pacientes de mayor edad, generando dudas sobre si estos datos serían extrapolables en mayores de 70 años. El presente estudio estuvo dirigido a estimar el período de tiempo en el cual los pacientes mayores de 70 años con un gated-SPECT normal mantienen una tasa de EC baja.

Principales aportes

- Un estudio centellográfico de perfusión miocárdica normal implica un elevado valor predictivo negativo y una baja tasa de eventos al año.
- En pacientes mayores de 70 años la implicancia pronóstica de un gated-SPECT normal es heterogénea en función de los antecedentes y las variables clínicas.
- El peor pronóstico lo presentan los pacientes mayores de 80 años con antecedentes coronarios y los que no pueden realizar estrés ergométrico.

Metodología

Población de estudio

De un muestreo inicial y consecutivo de 3.171 pacientes referidos para la realización de un gated-SPECT con fines diagnósticos o pronósticos, 570 (18%) tenían 70 años o más. Cumplieron con los requisitos de evaluación y seguimiento 554 pacientes (97,2%), 303 varones (54,7%) y 251 mujeres (45,3%), con edad de 76 ± 5 años (rango de 70 a 91 años). Los sujetos permanecieron estables clínicamente y sin ángor al momento de la evaluación funcional. En todos los casos se cumplimentó un consentimiento documentado para la realización del estudio. Se elevó el protocolo de investigación para su evaluación al comité de ética y calidad de la institución, siendo aprobado a la fecha de presentar este manuscrito.

Procesamiento e interpretación de las imágenes

Se realizó gated-SPECT con Sestamibi-99mTc en una gammacámara de cabezal único, adquiriéndose

32 proyecciones con matriz de 64 por 64 y órbita circular de 180°, utilizando un filtro Butterworth con frecuencia de corte de 0,16 y orden de 5. Para la reconstrucción de las imágenes se aplicó el método de retroproyección filtrada.

Las modalidades de estrés utilizadas fueron prueba ergométrica graduada en banda deslizante con protocolo de Bruce modificado en 79% de los pacientes y estrés farmacológico con dipiridamol en 21%. Los gated-SPECT con pruebas de sensibilización ergométrica positivas por aparición de ángor, o infradesnivel del segmento ST, o ambos, fueron incluidos dentro del grupo de normales sólo si la perfusión era inequívocamente normal.

La interpretación de las imágenes de perfusión fue visual semicuantitativa tanto para las imágenes de reposo como posestrés. Se utilizó un modelo de 17 segmentos con score de 4 puntos, donde 0: normal; 1: hipocaptación leve; 2: hipocaptación moderada; 3: hipocaptación marcada, y 4: ausencia de captación del radiofármaco. Aplicando esta escala se calculó el score de suma en estrés (SSS), definido como la sumatoria de los puntos asignados a cada uno de los 17 segmentos en que fue dividido el VI en las imágenes posestrés. Definimos como perfusión normal aquel estudio con un SSS < 4.

Todos los estudios fueron gatillados con el electrocardiograma (ECG). La motilidad parietal se analizó de forma semicuantitativa tanto en condiciones de reposo como posestrés en el modelo de 17 segmentos mediante un score de 4 puntos correspondiente a 0 puntos: motilidad normal; 1: hipoquinesia leve; 2: hipoquinesia moderada; 3: hipoquinesia marcada, y 4: ausencia de motilidad. Los gated-SPECT fueron considerados normales (Grupo 1) cuando, además, se comprobaba una FEVI basal > 55% o un descenso posestrés de hasta 7 puntos con respecto al reposo. La dilatación isquémica transitoria del VI o cualquier evidencia de hipertensión venocapilar pulmonar intraestrés fueron considerados parámetros patológicos de alto riesgo.

Definimos PG como el período de tiempo variable durante el cual los pacientes mantuvieron un riesgo de EC menor a 1%⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Seguimiento

Se realizó un seguimiento medio de 30,6 meses (rango: 12-62 meses) en forma personal o telefónica para la pesquisa de EC: muerte cardíaca (MC) o infarto agudo de miocardio no fatal (IAMNF) y eventos combinados (ECB): EC + angioplastia coronaria (ATC), cirugía de revascularización (CRM) e implante de cardiodesfibrilador (DAI) para prevención secundaria. Se excluyeron del tratamiento es-

tadístico los pacientes con causas documentadas de muerte no cardíaca.

Análisis estadístico

Las comparaciones de las variables continuas entre el Grupo 1 (gated-SPECT normal) y 2 (gated-SPECT anormal) se realizaron mediante test de "t" de Student (o no paramétrico de Mann-Whitney). Las variables continuas fueron expresadas como medias \pm desvío estándar (DE). Para determinar si las diferencias de proporciones eran significativamente distintas se aplicó la prueba de chi cuadrado de Pearson, intervalo de confianza (IC) al 95%, con una potencia de 80% y un grado de libertad. El análisis primario determinó la estimación resumida de la tasa de EC, IAM o MC después de una prueba de gated-SPECT. Se utilizó un valor de $p < 0,05$ para rechazar la hipótesis nula⁽²⁵⁻²⁷⁾. Las tasas de eventos anualizados agrupados se calcularon ponderando las estimaciones del estudio según el tamaño de la muestra.

Resultados

Los factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y antecedentes relevantes que presentaron los 554 pacientes fueron: hipertensión arterial (HTA): 430 (77,6%); dislipemia: 315 (56,9%); tabaquismo: 155 (28%); diabetes (DBT): 107 (19,3%); obesidad (índice de masa corporal [IMC] > 30 kg/m²): 147 (26,5%); sedentarismo: 306 (55,2%); antecedentes de IAM previo (reperfundido o no): 113 (21%); ATC: 145 (26,1%), y CRM previa: 53 (9,5%).

Dentro de los 554 pacientes seguidos, 354 (63,9%) tuvieron un gated-SPECT de resultado normal (Grupo 1), (FEVI reposo: 66,80 \pm 8,4%; FEVI posestrés: 70,82 \pm 8,18%) y 200 pacientes (36,1%) tuvieron un gated-SPECT anormal (Grupo 2) (FEVI reposo: 53 \pm 16%; FEVI posestrés: 52 \pm 16%). Para los grupos 1 y 2: varones: 124 (35,03%)/150 (75,00%), $p < 0,002$, mujeres: 230 (64,97%)/50 (25,00%) $p < 0,001$; DBT: 64 (18,07%)/43 (21,50%) $p < 0,01$, IAM: 57 (16,10%)/46 (23,00%) $p < 0,01$; ATC: 61 (17,23%)/84 (42,10%) $p < 0,05$, CRM: 14 (3,95%)/39 (19,50%) $p < 0,001$, respectivamente. Por tanto, en el Grupo 2 predominaron los hombres y hubo más antecedentes de DBT, IAM, ATC y CRM.

La mortalidad total durante el seguimiento fue de 5,77% (n=32): 16 pacientes fallecieron por MC y 16 pacientes por muerte no cardíaca (MNC). Para el Grupo 1: 12 pacientes (3,39%); Grupo 2: 20 pacientes (10,00%) ($p < 0,001$; IC: 95%).

En el seguimiento del Grupo 1, 5 pacientes presentaron EC (1,4 %): 3 MC (0,84%) y 2 IAMNF (0,56%). Diez pacientes exhibieron un ECB

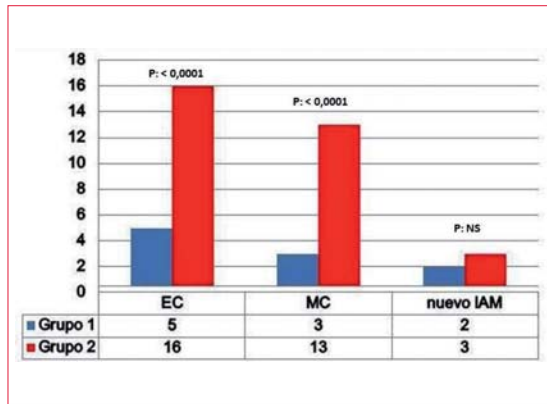


Figura 1. Eventos cardíacos para ambos grupos (1 y 2). EC: eventos cardíacos; MC: muerte cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio.

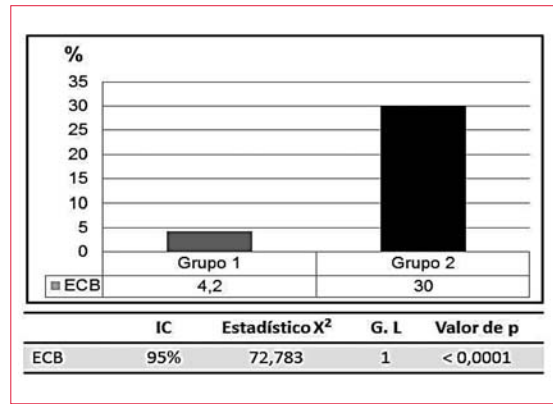


Figura 2. Incidencia de eventos cardíacos combinados (EC+ ATC-CRM-DAI). ECB: eventos cardíacos combinados; EC: eventos cardíacos; ATC: angioplastia coronaria; CRM: cirugía de revascularización; DAI: cardiodesfibrilador; IC: intervalo de confianza; X²: chi cuadrado. G.L: grados de libertad.

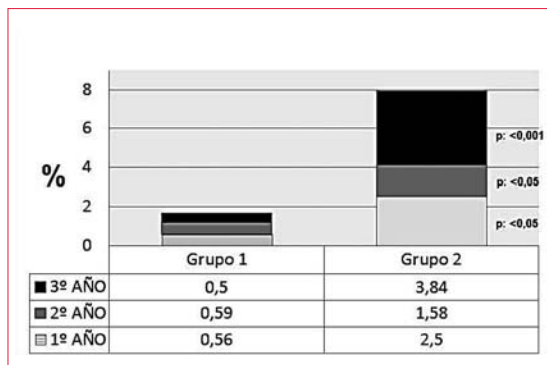


Figura 3. Tasa de eventos cardíacos acumulados a tres años.

(2,83%): 8 ATC y 2 CRM. En el Grupo 2, 16 pacientes presentaron EC (8%): 13 MC (6,5%) y 3 IAM (1,5%). En este grupo se computaron 55 ECB (27,5%): 37 ATC, 12 CRM, 6 DAI.

Las comparaciones entre ambos grupos mostraron diferencias significativas para EC ($p < 0,0001$, IC: 95%) y MC: ($p < 0,0001$, IC: 95%), que no se demostraron para IAMNF (p : NS) (figura 1). Para ECB: Grupo 1 ($n=15$, 4,2 %) y Grupo 2 ($n=60$, 30%): ($p < 0,0001$, IC: 95%) (figura 2).

La tasa de EC por año del Grupo 1 fue de 0,56 % (2/354) en el primer año, de 0,59 (2/337) en el segundo año y de 0,50% (1/198) en el tercer año. La tasa acumulada de EC a tres años fue de 1,65% (0,50+0,59+0,50%) (figura 3). Para el Grupo 2, la tasa de EC en el primer año fue de 2,5% (5/200), para el segundo año fue de 1,58% (3/189) y para el tercer año de 3,84% (6/156), con una tasa acumulada a tres años de 7,92% (figura 3). Al considerar los pacientes del Grupo 1 se observa que la tasa de EC en el primer año fue menor a 1%, superándose este porcentaje al promediar el segundo año y definiendo un PG de 18 meses. En los pacientes del

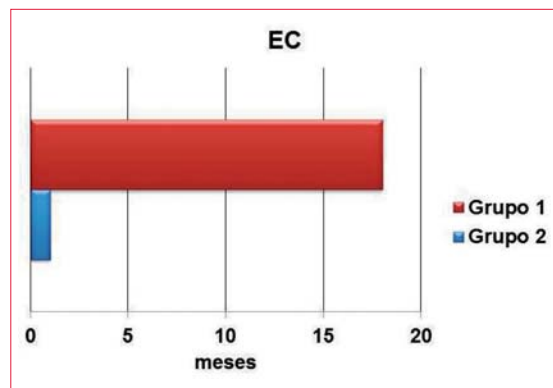


Figura 4. Tiempo en meses hasta superar el 1% de tasa de eventos cardíacos para cada grupo (1 y 2). EC: eventos cardíacos.

Grupo 2, en cambio, esta tasa supera el 2% desde el primer año (figuras 3 y 4).

En ambos grupos la ocurrencia de EC fue mayor en aquellos pacientes mayores de 80 años, en los que fueron derivados a una prueba con fines pronósticos, en pacientes con capacidad funcional limitada (< 4 METS) y en aquellos sometidos a un estrés farmacológico (tabla 1).

Discusión

Un resultado normal de un gated-SPECT implica un buen pronóstico clínico, presentando una tasa de EC <1% durante el primer año. Las guías del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA) consideran que una mortalidad cardíaca anual <1% identificaría a una población de riesgo bajo, mientras que una tasa > 3% define una población de riesgo elevado.

Tabla 1. Eventos cardíacos.

	<i>Diagn.</i>	<i>Pron.</i>	<i><80 años</i>	<i>≥80 años</i>	<i>PEG</i>	<i><4 METS</i>	<i>≥4 METS</i>	<i>SF</i>
Grupo 1 (n: 354)	(n: 254)	(n: 100)	(n: 262)	(n: 92)	(n: 302)	(n: 42)	(n: 312)	(n: 52)
	3 EC	2 EC	2 EC	3 EC	5 EC	1 EC	4 EC	0 EC
	1,18%	2,00%	0,76%	3,26 %	1,65%	2,38%	1,28%	0%
Grupo 2 (n: 200)	(n: 70)	(n: 130)	(n: 158)	(n: 43)	(n: 166)	(n: 36)	(n: 130)	(n: 35)
	4 EC	12 EC	10 EC	6 EC	12 EC	3 EC	9 EC	4 EC
	5,71%	9,23%	6,33%	13,95%	7,23%	8,33%	6,92%	11,43%

DIAGN: pruebas diagnósticas; PRON: pruebas pronósticas; PEG: ergometría; SF: estrés farmacológico; EC: eventos cardíacos.

Iskandrian y colaboradores⁽⁴⁾, ya en su trabajo publicado en 1998, planteaban que la tasa de EC anuales promedio era 12 veces mayor en los pacientes que exhibían imágenes anormales que en aquellos con imágenes normales (7,4% vs. 0,6%). En el grupo estudiado por J. Vitola y colaboradores⁽²⁴⁾, con enfermedad coronaria conocida y SPECT normal, la tasa de eventos se incrementó en función del tiempo de seguimiento en forma similar a lo observado en nuestro trabajo (figura 3).

El término PG ha sido definido como un lapso de tiempo variable durante el cual los pacientes con SPECT catalogados como normales permanecen en bajo riesgo de EC. En una serie de 7.376 pacientes (edad: 61 ± 13 años) con SPECT de estrés normal seguidos durante dos años, Hachamovitch y colaboradores⁽¹¹⁾ detectaron un riesgo anual de muerte e IAM de 0,4%. Sin embargo, este riesgo se acrecentaba en presencia de DBT, disnea, mayor edad, enfermedad coronaria conocida y en sujetos sin antecedentes de enfermedad coronaria a los que se realizaba sensibilización farmacológica. Los autores concluyen que aunque el subgrupo de pacientes > 75 años representa una población muy heterogénea, aquellos con ECG basal normal, que pueden realizar esfuerzo físico y no tienen antecedentes coronarios, tendrían un riesgo algo menor.

Romero-Farina y colaboradores⁽¹⁸⁾ demuestran una tasa anual de EC de 0,6% en una serie de 2.922 pacientes consecutivos (62,9 ± 13 años) con SPECT normal que fueron seguidos durante 5 ± 3,3 años. En este estudio se observó una significativa reducción del PG en pacientes que realizaron dipiridamol en lugar de estrés físico (8,2 y 34,8 meses, respectivamente).

Se considera que los pacientes derivados a SPECT con estrés farmacológico son habitualmente mayores y poseen comorbilidades múltiples que se asocian con un pronóstico diferente. Por tanto, el PG de un SPECT normal será diferente al de aque-

llos con estudios normales que pudieron ser sometidos a un estrés físico.

El estudio de Carvalho y colaboradores⁽¹⁶⁾ agrega a esta información, que un delta FEVI mayor al 10 % adiciona valor pronóstico, aun en aquellos pacientes con perfusión normal.

Nuestros hallazgos en la población anciana (> 70 años) nos muestran que si bien un estudio gated-SPECT normal (Grupo 1) se diferencia claramente en cuanto al pronóstico de los que tuvieron un estudio anormal (Grupo 2), la ventana de tiempo en que el riesgo de EC permanece por debajo de 1% fue solo de 18 meses, bastante menor que la referida en la bibliografía para diferentes rangos etarios. Esto podría sugerir que las estrategias de seguimiento y reevaluación clínico-funcional de los pacientes deberían replantearse en algunos rangos etarios, posiblemente indicando estudios funcionales en períodos más cortos.

En total acuerdo con varios autores, debemos subrayar que existen características de la población y del tipo de estudio realizado que agregan información de valor pronóstico más allá del resultado de la perfusión miocárdica. En nuestro caso, la edad >80 años, los antecedentes de HTA y CRM, la indicación pronóstica de la prueba y la imposibilidad de realizar un estrés ergométrico fueron todos determinantes pronósticos (tabla 1).

Por otro lado, nuestros resultados reafirman que los pacientes >70 años que presentan un estudio gated-SPECT anormal prácticamente carecen del llamado PG, ya que superan la tasa de 1% de EC precozmente, antes del primer semestre de seguimiento (figura 4).

En la actualidad, la optimización de los tratamientos médicos y las técnicas de revascularización han mejorado sustancialmente la sobrevida de los pacientes coronarios ancianos. Para sostener esta mejoría en el tiempo debe adquirirse un conocimiento fisiopatológico profundo de la enfermedad coronaria y comprender cabalmente los aportes

provistos por las pruebas funcionales no invasivas. Ante la escasa información disponible en estos grupos etarios, los hallazgos descritos podrían ser de utilidad práctica para el cardiólogo clínico.

Limitaciones

El escaso número de pacientes reclutados y la baja tasa de eventos impidieron analizar los determinantes pronósticos para cada característica poblacional, lo que hubiese mejorado la potencia estadística. Sin embargo, el aumento sostenido en la expectativa de vida de la enfermedad coronaria determina que este tipo de pacientes sea cada vez más frecuentemente estudiado en los laboratorios de medicina nuclear. Este escenario permite planificar estudios extensos con un seguimiento a más largo plazo aplicando un análisis de sobrevida más consistente.

La determinación de un criterio de “no normalidad” del gated-SPECT, como el delta FEVI de 7%, nos impidió valorar la diferencia pronóstica en forma equivalente al grupo de Carvalho y colaboradores⁽¹⁶⁾. Finalmente, los volúmenes ventriculares no fueron considerados ante la ausencia de evidencias que definan una línea de corte razonable, tal como ocurre en otras áreas de la patología miocárdica isquémico-necrótica.

Conclusiones

En una muestra de pacientes mayores de 70 años con enfermedad coronaria conocida o sospechada, un gated-SPECT con resultado normal reafirma el alto valor predictivo negativo y establece un período de tiempo de 18 meses con un riesgo de EC por debajo de 1%, diferenciándose claramente de los pacientes del mismo grupo etario con un gated-SPECT anormal, quienes carecen de un PG, ya que a partir del primer año de seguimiento superan el 2% anual de eventos.

Este PG para pacientes mayores de 70 años es menor al referido en la bibliografía para la población general. Los pacientes mayores de 80 años, con indicación pronóstica de la prueba o que no pudieron realizar un estrés ergométrico, asociaron una mayor tasa de EC. Estos datos aportan información clínica válida a la hora de seleccionar la estrategia de evaluación y seguimiento más acorde a cada paciente, previniendo la ocurrencia de eventos mayores a mediano plazo.

Bibliografía

1. **Holly TA, Abbott BG, Al-Mallah M, Calnon DA, Cohen MC, DiFilippo FP, et al.** ASNC imaging

guidelines for nuclear cardiology procedures: single photon-emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2010; 17(5):941-73.

2. **Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, Heidenreich PA, Henkin RE, Pellikka PA, et al.** Appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(23):2201-29.
3. **Hendel RC, Abbott BG, Bateman TM, Blankstein R, Calnon DA, Leppo JA, et al.** The role of radionuclide myocardial perfusion imaging for asymptomatic individuals. *J Nucl Cardiol* 2011; 18(1):3-15.
4. **Iskander S, Iskandrian AE.** Risk assessment using single-photon emission computed tomographic technetium-99m sestamibi imaging. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32(1):57-62.
5. **Cadavid L, García CE.** Resultados de SPECT miocárdico y eventos cardiovasculares en dos servicios de Medicina nuclear de Bogotá durante 2011 a 2012. *Rev Colomb Cardiol* 2014; 21(2):86-94.
6. **Elhendy A, Schinkel A, Bax JJ, van Domburg RT, Poldermans D.** Long term prognosis after a normal stress ^{99m}Tc sestamibi SPECT study. *J Nucl Cardiol* 2003; 10(3):261-6.
7. **Bom MJ, Manders JM, Uijlings R, Badings EA, Martens FM.** Negative predictive value of SPECT for the occurrence of MACE in a medium-sized clinic in the Netherlands. *Neth Heart J* 2014; 22(4):151-7.
8. **Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE.** The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(2):227-37.
9. **Schinkel A, Boiten H, van der Sijde J, Ruitinga P, Sijbrands E, Valkema R, et al.** 15-Year outcome after normal exercise ^{99m}Tc-sestamibi myocardial perfusion imaging: what is the duration of low risk after a normal scan? *J Nucl Cardiol* 2012; 19(5):901-6.
10. **Simonsen JA, Gerke O, Rask CK, Tamadoni M, Thomassen A, Hess S, et al.** Prognosis in patients with suspected or known ischemic heart disease and normal myocardial perfusion: long-term outcome and temporal risk variations. *J Nucl Cardiol* 2013; 20(3):347-57.
11. **Hachamovitch R, Hayes S, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al.** Determinants of risk and its temporal variation in patients

- with normal stress myocardial perfusion scans: what is the warranty period of a normal scan? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(8):1329-40.
12. **Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al.** Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009; 120(22):2197-206.
 13. **Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al.** Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100(10):1035-42.
 14. **Jeong HJ, Lee DS, Lee HY, Choi S, Han YH, Chung JK.** Prognostic value of normal perfusion but impaired left ventricular function in the diabetic heart on quantitative gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Mol Imaging* 2013; 47(3):151-7.
 15. **Travin MI, Heller GV, Johnson LL, Katten D, Ahlberg AW, Isasi CR, et al.** The prognostic value of ECG-gated SPECT imaging in patients undergoing stress Tc-99m sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(3):253-62.
 16. **Carvalho PA, Aguiar PM, Grossman GB, Moraes JF, Baptista IS, Hiraakata VN, et al.** Prognostic implications of the difference between left ventricular ejection fractions after stress and at rest in addition to the quantification of myocardial perfusion abnormalities obtained with gated SPECT. *Clin Nucl Med* 2012; 37(8):748-54.
 17. **Kottam A, Williams KA Sr.** Single-photon emission computed tomography perfusion imaging: is using a "warranty period" warranted? *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3(5):505-6.
 18. **Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, Ferreira-González I, Cuberas-Borrós G, Pizzi N, et al.** Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol* 2015; 22(1):44-54.
 19. **Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer MS, Alazraki N, Burnette J, et al.** Prognostic value of normal exercise and adenosine (99m)Tc-tetrofosmin SPECT imaging: results from the multicenter registry of 4,728 patients. *J Nucl Med* 2003; 44(2):134-9. Erratum in: *J Nucl Med* 2003; 44(4):648.
 20. **Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV.** Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(5):551-61.
 21. **Shaw LJ, Hage FG, Berman DS, Hachamovitch R, Iskandrian A.** Prognosis in the era of comparative effectiveness research: where is nuclear cardiology now and where should it be? *J Nucl Cardiol* 2012; 19(5):1026-43.
 22. **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.
 23. **Shaw LJ, Iskandrian AE.** Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2004; 11(2):171-85.
 24. **Vitola JV, Mastrocella LE, Delveke D.** Procedimiento de estrés farmacológico en cardiología nuclear. En: JM Castro-Beiras. *Cardiología nuclear y otras técnicas no invasivas de imágenes en cardiología*. Madrid: Mediteca, 2005:249-58.
 25. **Harrell FE Jr, Lee KL, Mark DB.** Multivariable prognostic models: issues in developing models, evaluating assumptions and adequacy, and measuring and reducing errors. *Stat Med* 1996; 15(4):361-87.
 26. **Peña Sánchez de Rivera D.** Estadística: modelos y métodos. Volumen 2. Madrid: Alianza, 1987.
 27. **Steyerberg EW, Harrell FE Jr, Borsboom GJ, Eijkemans MJ, Vergouwe Y, Habbema JD.** Internal validation of predictive models: efficiency of some procedures for logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 2001; 54(8):774-81.