

# El dilema clínico frente a los pacientes con ergometría positiva y prueba de perfusión miocárdica con SPECT normal

The clinical dilemma facing patients with positive stress test and normal SPECT myocardial perfusion imaging

Julio Diego Báez<sup>a,b</sup>

## Resumen

La evaluación de la perfusión miocárdica con SPECT combina una prueba de esfuerzo (ergometría o estrés farmacológico) junto a imágenes de perfusión con radioisótopos. Este estudio es útil para establecer el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria, estratificar el riesgo de infarto y tomar decisiones terapéuticas. Un resultado normal aporta un alto valor predictivo negativo, es decir, una muy baja probabilidad de que el paciente presente eventos cardiovasculares. El hallazgo de signos de isquemia en la ergometría podría poner en jaque el valor predictivo negativo de una perfusión normal. En presencia de este resultado, el paso siguiente es evaluar los predictores de riesgo en la ergometría, el riesgo propio del paciente en función de los antecedentes clínicos y el puntaje cálcico coronario, cuando este se encuentra disponible. Ante la presencia concomitante de otros marcadores de riesgo se sugiere completar la evaluación con un estudio anatómico. El uso de nuevas tecnologías podría mejorar la precisión en la predicción de eventos.

## Abstract

Assessment of myocardial perfusion with SPECT combines a stress test (ergometry or pharmacological stress) with radioisotope perfusion imaging. This test is helpful to diagnose coronary artery disease, stratify the risk of heart attack, and make therapeutic decisions. A normal result provides a high negative predictive value; therefore, the probability of cardiovascular events is very low. Signs of ischemia on an ergometry could jeopardize the negative predictive value of normal perfusion. In this clinical setting, the next step is to evaluate the risk predictors in the stress test, the individual risk based on the clinical history, and the coronary calcium score when available. Given the simultaneous presence of other risk markers, completing the evaluation with an anatomical study is suggested. The use of new technologies could improve the accuracy of event prediction.

Palabras clave: Imagen de Perfusión Miocárdica, Ergometría, Tomografía Computarizada de Emisión de Fotón Único. Keywords: Myocardial Perfusion Imaging, Ergometry, Emission-Computed Single-Photon, Tomography Emission-Computed Single-Photon.

Baez JD. El dilema clínico frente a los pacientes con ergometría positiva y prueba de perfusión miocárdica con SPECT normal. Evid Actual Pract Ambul. 2024;27(1):e007101. Available from: <https://dx.doi.org/10.51987/EVIDENCIA.V27I1.7101>.

## ¿Qué es un estudio de perfusión miocárdica SPECT y para qué se utiliza?

La tomo-gammagrafía de perfusión miocárdica de estrés y reposo, conocida como SPECT por sus iniciales en inglés, es un método no invasivo utilizado para obtener información funcional en la valoración de los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica. La evaluación combina una prueba de esfuerzo (ergometría o estrés farmacológico) junto a imágenes de perfusión con radioisótopos<sup>1</sup>.

Este estudio está indicado en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (EAC) y riesgo pre-test intermedio a alto, para establecer su diagnóstico, estratificar el riesgo de infarto y tomar decisiones terapéuticas. La prueba SPECT incrementa el valor pronóstico de la ergometría. Un estudio SPECT normal con respuesta electrocardiográfica normal durante la fase de esfuerzo implica un excelente pronóstico y supervivencia<sup>2-4</sup>.

## ¿Qué información brinda una prueba SPECT de perfusión miocárdica y cómo se interpretan sus resultados?

La ergometría brinda información acerca de la capacidad aeróbica funcional y permite registrar en forma sistemática la aparición de síntomas como dolor precordial o disnea, y/o de signos electrocardiográficos, estableciendo en forma precisa el nivel de esfuerzo en que estos se manifiestan.

Las imágenes de perfusión miocárdica obtenidas a partir de la administración intravenosa de un trazador radiactivo que se fija en el miocardio representan la integración del flujo sanguíneo miocárdico regional y la actividad metabólica de las células musculares cardíacas (imagen molecular), aumentando la sensibilidad para la detección de isquemia<sup>5</sup>.

Una prueba de ECG de esfuerzo o ergometría se considera positiva para isquemia si aparece una depresión del segmento ST con pendiente horizontal o descendente de al menos 1 mm. En relación con su valor pronóstico, la capacidad funcional y la depresión del segmento ST son los dos marcadores más importantes. La capacidad funcional es el marcador con mayor valor y, siguiendo un protocolo específico que integra el trabajo realizado con la duración del ejercicio, se estima mediante equivalentes metabólicos (EM), que se aproximan al consumo de O<sub>2</sub> durante el ejercicio (1 EM representa 3,5 mL/kg/min). En términos de precisión diagnóstica está comprobado que la sensibilidad de la ergometría ronda 68 % y su especificidad, 76 %<sup>6</sup>.

Los resultados considerados falsos positivos (infradesnivel del ST en ausencia de estenosis coronaria) suelen estar asociados principalmente con la hipertensión arterial mal controlada, la hipertrofia ventricular izquierda o la ingesta de fármacos con acción sobre el potencial de membrana de los cardiomiocitos. Existen otras condiciones clínicas en las que también se puede observar infradesnivel del ST en ausencia de estenosis coronaria

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Nuclear, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular, Posadas, Argentina.

<sup>b</sup> Cátedra de Fisiología y Biofísica, Universidad Católica de las Misiones, Posadas, Argentina.



significativa como la disfunción endotelial, la disfunción microvascular y los puentes miocárdicos, además de otras menos frecuentes, como las fistulas coronarias arterio-ventriculares u otras malformaciones vasculares en las que este tipo de resultado podría tratarse de un verdadero positivo ya que hablan de una reserva coronaria anormal<sup>7</sup>.

Las imágenes de perfusión miocárdica (IMP) obtenidas en la cámara gamma permiten evaluar la importancia fisiológica de la estenosis coronaria midiendo la heterogeneidad del flujo coronario. La absorción del trazador depende de la dinámica de flujo y de la integridad de la membrana del miocito. La cámara gamma detecta las emisiones radiantes del trazador que perfunde el miocardio. Las imágenes obtenidas, codificadas en una escala de colores de acuerdo a la diferencia en la magnitud del recuento de emisiones detectadas, antes y después del estrés, se generan en diferentes ejes, lo que permite evaluar la distribución del trazador en cada territorio coronario. La habilidad para mantener el flujo máximo (reserva de flujo coronario) se ve afectada cuando la estenosis coronaria es mayor a 50 %. La sensibilidad y especificidad de la prueba SPECT para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria está estimada en 82 y 77 %, respectivamente<sup>8-10</sup>.

La perfusión miocárdica normal se manifiesta por una distribución homogénea del radiotrazador, tanto en las imágenes durante el esfuerzo como en el reposo. En general, los defectos de perfusión en un territorio coronario durante el estrés pero conservando un flujo normal en reposo sugieren isquemia inducible; mientras que un defecto fijo en la perfusión, tanto en reposo como después del estrés sugiere un miocardio con cicatrices (infarto de miocardio previo) o un miocardio en hibernación (que puede mejorar su función si es revascularizado). El valor pronóstico del estudio de perfusión miocárdica aumenta significativamente al adicionar la valoración de otros parámetros que incorpora el SPECT gatillado y que no expresan de manera directa la perfusión: el comportamiento de la función sistólica del ventrículo izquierdo durante el esfuerzo, los volúmenes del ventrículo izquierdo, la captación pulmonar, el engrosamiento sistólico y la motilidad regional. La evaluación combinada de estas variables es más efectiva en la estratificación de riesgo que cada una de ellas en forma aislada<sup>11,12</sup>.

Si bien una prueba SPECT normal sugiere la ausencia de enfermedad coronaria obstructiva, no garantiza que exista una circulación coronaria normal. Diferentes condiciones patológicas como la aterosclerosis difusa y/o la disfunción microvascular limitan el incremento de flujo sanguíneo miocárdico durante el ejercicio, sin mostrar defectos de perfusión localizados. De manera excepcional, un estudio de perfusión miocárdica sin defectos segmentarios isquémicos puede corresponder a una enfermedad de múltiples vasos debido a la presencia de una isquemia balanceada en la cuantificación del flujo. Sin embargo, estos pacientes suelen presentar otros hallazgos (ergometría positiva para isquemia, comportamiento anómalo de la tensión arterial, antecedentes de diabetes mellitus o edad avanzada) y criterios de mal pronóstico en el SPECT-gatillado (dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, descenso de la fracción de eyección, captación pulmonar del radiotrazador y alteraciones de la motilidad regional o global)<sup>13,14</sup>.

Existe un escenario particular, en que los hallazgos de la ergometría y las imágenes de perfusión presentan resultados discordantes (hallazgos positivos en la ergometría con imágenes de perfusión miocárdica normales, 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. Sin embargo, resulta más difícil interpretar aquellos estudios en los que la prueba de esfuerzo presenta un resultado positivo para isquemia con imágenes de perfusión normales. Esta

desafiante tarea implica el dilema entre asumir un resultado falsamente negativo de la prueba de perfusión o bien, un resultado falsamente positivo de la ergometría.

### ¿Cuál es la implicancia pronóstica de una ergometría positiva con SPECT perfusión normal?

La implicancia pronóstica de este hallazgo 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: tratamiento conservador vs. estudio invasivo con eventual revascularización.

Entre el 4 y el 24 % de estudios SPECT presentan signos de isquemia en la ergometría a pesar de una perfusión miocárdica normal, y aunque el pronóstico en términos de sobrevida global es bueno, el riesgo de presentar infarto no fatal, de revascularización y de internación se encuentra ligeramente aumentado en estos pacientes<sup>15-19</sup>.

La presencia de un resultado no concluyente en un estudio SPECT podría representar una indicación de completar la evaluación con un estudio anatómico como la angiografía coronaria o la cinecoronariografía. Resulta clave identificar qué pacientes serán candidatos a continuar con la evaluación y en quienes se puede adoptar una conducta conservadora, tanto para evitar la exposición innecesaria a radiación ionizante como para reducir los costos en el sistema sanitario.

Al igual que ante otras situaciones clínicas, el rédito diagnóstico de los estudios no invasivos para enfermedad arterial coronaria depende no sólo de la sensibilidad y la especificidad de la prueba, sino también de su prevalencia en la población, lo que permitirá estimar las probabilidades pretest y postest de que el paciente presente la enfermedad<sup>20,21</sup>. Son estos factores los que guardan mayor relevancia para estratificar el riesgo. Los puntajes clínicos para determinar la probabilidad de EAC pretest incorporan variables como la edad, el sexo, los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipidemia, diabetes, antecedentes de tabaquismo, antecedentes familiares de EAC) y los síntomas que presenta el paciente.

Por lo expuesto hasta aquí, resulta claro que la interpretación de un resultado discordante en una prueba SPECT exige revisar e integrar información adicional del paciente. Los predictores más relevantes incluyen:

- **Predictores de riesgo en la ergometría.** El *Duke Treadmill Score* es una herramienta útil para predecir estenosis coronaria significativa a partir del resultado de la ergometría. El cálculo se realiza integrando la duración del ejercicio en minutos, la presencia e intensidad de la angina y/o los cambios en el segmento ST inducidos por el esfuerzo<sup>22-26</sup>
- **Predictores de riesgo en el paciente.** La probabilidad pretest u otros predictores, como el puntaje de riesgo de Framingham, diseñados para predecir el riesgo individual de presentar eventos coronarios a partir de la edad, el sexo, la presencia de factores de riesgo y los síntomas<sup>27-31</sup>
- **Puntaje o score cálcico coronario.** El calcio coronario es un signo precoz de aterosclerosis coronaria. Su presencia puede ser detectada, topografiada y cuantificada mediante una tomografía computada sin contraste, y en individuos asintomáticos tiene valor pronóstico adicional a los factores de riesgo convencionales<sup>32,33</sup>

### Enfermedad coronaria, infarto de miocardio y cardiopatía isquémica. Conceptos entrelazados.

La enfermedad arterial coronaria es un proceso patológico caracterizado por acumulación de placa aterosclerótica en las

arterias coronarias, ya sea obstructiva o no obstructiva. En este sentido, es importante diferenciar en forma conceptual la enfermedad arterial coronaria de la isquemia miocárdica, siendo el primero un concepto anatómico y el segundo, funcional. El término miocardiopatía isquémica hace referencia a la afectación del músculo cardíaco como consecuencia de la isquemia o la necrosis<sup>34,35</sup>.

La fisiopatología de la enfermedad coronaria y la cardiopatía isquémica es dinámica y compleja. Se trata de un proceso patológico inflamatorio, que comienza como vetas grasas en las capas íntimas de las arterias coronarias para luego progresar a la lesión aterosclerótica no obstructiva y luego, a placas obstructivas. En su desarrollo intervienen factores de riesgo cardiovasculares de origen genético y facilitadores ambientales<sup>34,36</sup>.

Si bien los conceptos de isquemia y estenosis coronaria se encuentran relacionados, esta relación no siempre es lineal. La isquemia ocurre cuando la placa aterosclerótica coronaria se vuelve severamente estenótica u obstructiva. Pero existen otros factores, además del grado de obstrucción, que pueden establecer si una estenosis determinada resulta significativa desde una perspectiva funcional. Entre ellos destacan la existencia de circulación colateral y el fenómeno del vasoespasmo arterial, mecanismo funcional que puede superponerse a una lesión fija de grado leve para ocasionar una obstrucción significativa. Finalmente, una placa aterosclerótica puede desestabilizarse y causar una obstrucción coronaria grave o incluso total. La pérdida aguda del flujo sanguíneo conduce al infarto de miocardio, definido como la elevación de la troponina sérica, con evidencia clínica de isquemia miocárdica aguda que puede manifestarse mediante síntomas, alteraciones en el ECG y/o de las imágenes<sup>37-39</sup>.

La presencia concomitante de disfunción endotelial y de enfermedad microvascular puede causar desbalance entre la oferta y la demanda, aún en ausencia de estenosis coronaria significativa. La injuria miocárdica también puede ocurrir en ausencia de enfermedad obstructiva. Este conjunto de enfermedades se conoce como MINOCA (del acrónimo en inglés: infarto miocárdico sin lesiones coronarias obstructivas), entre las que se encuentran el síndrome de Takotsubo (corazón roto), la disección coronaria espontánea, la miocarditis, entre otras<sup>40-43</sup>.

La EAC puede tener períodos prolongados y estables, pero también puede volverse inestable. La naturaleza dinámica del proceso resulta en un espectro de presentaciones clínicas que pueden ser categorizadas como síndromes coronarios agudos o crónicos. La adopción de un estilo de vida saludable y el adecuado control de los factores de riesgo modificables cuando están presentes, son la forma más eficaz de prevenir tanto el desarrollo como la agudización de la enfermedad. El beneficio de la revascularización coronaria es, junto con el tratamiento antitrombótico, la piedra angular en los síndromes coronarios agudos, limitándose en los pacientes crónicos estables al alivio de los síntomas anginosos<sup>44,45</sup>.

### **Precisión diagnóstica y modelos de predicción. ¿Dónde estamos y hacia dónde vamos?**

En el ejercicio de la medicina nos vemos en la necesidad habitual de presumir un diagnóstico, estimar un pronóstico y tomar decisiones clínicas en el pantanoso terreno de la incertidumbre. Predecir la ocurrencia de infarto o muerte en pacientes con cardiopatía isquémica crónica es un gran desafío en la práctica habitual.

Vale destacar que, al igual que otros sistemas fisiológicos, la circulación coronaria puede ser entendida como un sistema abier-

to y complejo en el que las relaciones entre los componentes dan lugar a un comportamiento emergente, no del todo previsible. Resta mucho aún por comprender acerca de las intrincadas relaciones entre individuo-anatomía-función y las complejas interacciones entre la multiplicidad de elementos que favorecen el desarrollo de la enfermedad. Los elementos que modelan el sistema pueden ordenarse en capas según los niveles de interacción<sup>46,47</sup>: social/ambiental (noxas, agentes estresores, carga laboral, factores geopolíticos, nivel socioeconómico, vínculos sociales, sistema de salud, políticas de salud), individual (estilo de vida: dieta, actividad física, tabaquismo, personalidad, ansiedad, angustia, depresión, resiliencia), bioquímico/factores de riesgo tradicionales (hipercolesterolemia, diabetes, hipertensión arterial, estados inflamatorios, protrombóticos, descarga adrenérgica, sistema renina angiotensina, aldosterona, cortisol), tisular (ateromatosis, disfunción endotelial, autorregulación coronaria, circulación colateral) y ciencias ómicas (GWAS, epigenómica, transcriptómica, proteómica, metabolómica, etc.).

Una concepción más amplia de la enfermedad coronaria y el riesgo cardiovascular exige abarcar las múltiples dimensiones del problema y pensar el proceso de salud-enfermedad como un estado emergente, resultado de respuestas adaptativas/desadaptativas entre el sistema y el medio que lo modela, dejando de lado el binario sano/enfermo<sup>48,49</sup>.

Adquirir y procesar esta cantidad de datos resulta a primera vista abrumador e incompatible con la práctica clínica habitual. Asimismo, no se han desarrollado aún herramientas que permitan ajustar el riesgo cardiovascular del paciente considerando, por ejemplo, si está atravesando una situación de estrés o angustia como una separación conyugal, la pérdida de un ser querido o dificultades económicas; así como tampoco hemos podido volcar aún los avances de la genética y epigenética a la toma de decisiones clínicas como parte del cuidado habitual<sup>50-52</sup>.

La inteligencia artificial y la minería de datos son tecnologías que están revolucionando el campo de la salud. La capacidad de recopilar y analizar grandes cantidades de datos ha abierto nuevas posibilidades para la investigación, la atención médica personalizada y la prevención de enfermedades. El aprendizaje profundo puede ayudar a los médicos a identificar patrones de enfermedades, evaluar la efectividad de los tratamientos y predecir resultados para pacientes individuales. Es posible que estas nuevas tecnologías en un futuro cercano puedan ayudar a mejorar la precisión del diagnóstico y seleccionar tratamientos personalizados<sup>53,54</sup>.

### **Conclusiones finales**

Una interpretación adecuada y racional de una ergometría positiva con imágenes de perfusión miocárdica normales exige revisar e integrar los resultados del estudio con los antecedentes del paciente. En presencia de esta discordancia en los resultados, el paso lógico siguiente es evaluar los predictores de riesgo en la ergometría, el riesgo propio del paciente en función de los antecedentes clínicos y el puntaje de calcio coronario, cuando esta prueba se encuentra disponible. En el futuro, el uso de nuevas tecnologías que permiten procesar, analizar e integrar grandes cantidades de datos, abarcando otras dimensiones del paciente, podría mejorar la precisión y la individualización en la predicción de los eventos cardiovasculares.

Recibido el 06/11/2023 Aceptado el 20/12/2023  
y Publicado el 07/02/2024.

## Referencias

- Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye OO, American Society of Nuclear Cardiology, et al. Myocardial perfusion and function: single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2007;14(6):e39–60.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 2003;107(23):2900–7. Available from: 0.1161/01.CIR.0000072790.23090.41.
- Sharir T, Germano G, Kang X, et al. Prediction of myocardial infarction versus cardiac death by gated myocardial perfusion SPECT: risk stratification by the amount of stress-induced ischemia and the poststress ejection fraction. *J Nucl Med.* 2001;42(6):831–7.
- Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, et al. Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2014;22(1):44–54.
- Malek MH. Chapter 9 - Nuclear Cardiology. In: Maleki M, Alizadehasl A, Haghjoo M, editors. *Practical Cardiology.* Elsevier; 2018. p. 167–172.
- Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol.* 2002;40(8):1531–40.
- Angelino A, Brion G, Esper R, Consejo de Ergometría Rehabilitación Cardiovascular y Cardiología del Deporte Área de Normas y Consensos Sociedad Argentina de Cardiología, et al. Consenso Argentino de Pruebas Ergométricas; 2010. Available from: <https://www.sac.org.ar/wp-content/uploads/2016/06/consenso-argentino-de-prueba-ergometrica-version-completa.pdf>.
- Dorbala S, Ananthasubramaniam K, Armstrong IS, et al. Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging guidelines: Instrumentation, acquisition, processing, and interpretation. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(5):1784–1846.
- Hansen CL, Goldstein RA, Akinboboye OO, American Society of Nuclear Cardiology, et al. American Society of Nuclear Cardiology review of the ACCF/ASNC appropriateness criteria for single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging (SPECT MPI). *J Nucl Cardiol.* 2007;14(6):26–38.
- Hachamovitch R, Berman DS, Shaw LJ, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation.* 1998;97(6):535–43.
- Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, et al. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol.* 2022;80(3):202–215. Available from: 0.1016/j.jacc.2022.04.052.
- 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(3):261–266.
- Bom MJ, Manders JM, Uijlings R, et al. 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.
- 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(2):227–37.
- 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(10):761–8.
- 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(6):965–71.
- Hominal M, Zapata G, Llanes P, Lopez J. Clinical Value of Normal Myocardial Perfusion SPECT with Positive Stress Exercise. *Rev Fed Arg Cardiol.* 2013;42(3):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(7).
- Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322–30.
- 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(9):894–7.
- Şen NPK, Bekiş R, Ceylan A, et al. The use of pre-test and post-test probability values as criteria before selecting patients to undergo coronary angiography in patients who have ischemic findings on myocardial perfusion scintigraphy. *Anatol J Cardiol.* 2016;16(7):512–9.
- Mark DB, Shaw L, Harrell FE, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1991;325(12):849–53.
- Dzenkeviciute V, Sapoka V, Kasiulevicius V, et al. Value of Duke treadmill score in predicting coronary artery lesion and the need for revascularisation. *Kardiol Pol.* 2017;75(5):439–44.
- Vítola JV, Wanderley MR, Cerci RJ, et al. Outcome of patients with high-risk Duke treadmill score and normal myocardial perfusion imaging on spect. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(6):1291–300.
- Zaman MU, Fatima N, Zaman A, et al. Higher event rate in patients with high-risk Duke Treadmill Score despite normal exercise-gated myocardial perfusion imaging. *World J Nucl Med.* 2018;17(3):166–70.
- Gibbons RJ, Hodge RO, 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(21):2140–5.
- Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ.* 2012;344:e3485.
- Nakanishi R, Gransar H, Slomka P, et al. Predictors of high-risk coronary artery disease in subjects with normal SPECT myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol.* 2016;23(3):530–41.
- Wilson PW, agostino D, Levy RB, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation.* 1998;97(18):1837–47.
- Agostino RBD, Vasan RS, Pencina MJ, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation.* 2008;117(6):743–53.
- Jang JJ, Krishnaswami A, Hung YY. Predictive values of Framingham risk and coronary artery calcium scores in the detection of obstructive CAD in patients with normal SPECT. *Angiology.* 2012;63(4):275–81.
- Lluberas N. Score de calcio coronario en la estratificación de riesgo cardiovascular. *Rev Urug Cardiol.* 2019;34(3):346–53.
- Gupta A, Lau E, Varshney R, et al. The identification of calcified coronary plaque is associated with initiation and continuation of pharmacological and lifestyle preventive therapies: a systematic review and meta-analysis. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(8):833–42.
- Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111:3481–88.
- Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis. *Circulation.* 1995;92(5):1355–74.
- Dzau VJ, Antman EM, Black HR, et al. The cardiovascular disease continuum validated: clinical evidence of improved patient outcomes: part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). *Circulation.* 2006;114(25):2850–70.

37. Naghavi M, Libby P, Falk E, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation*. 2003;108(15):1772–80.
38. Gutstein DE, Fuster V. Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture. *Cardiovasc Res*. 1999;41(2):323–56.
39. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, 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(18):30153967–30153967.
40. Ang DTY, Berry C. What an Interventionalist Needs to Know About INOCA. *Interv Cardiol*. 2021;16:e32.
41. Vancheri F, Longo G, Vancheri S, et al. Coronary Microvascular Dysfunction. *J Clin Med*. 2020;9(9):2880–2880.
42. Münzel T, Sinning C, Post F, et al. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med*. 2008;40(3):180–96.
43. Davies MJ. A macro and micro view of coronary vascular insult in ischemic heart disease. *Circulation*. 1990;82((3 Suppl)):II38–46.
44. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, ESC Scientific Document Group, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020;41(3):407–77.
45. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines, 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. *Circulation*. 2021;144(22):e368–e454.
46. Morin E. Introducción al pensamiento complejo. Gedisa; 1998.
47. Sammut-Bonnici T. Complexity Theory. vol. 12 of Wiley Encyclopedia of Management; 2015.
48. Báez JD, Doxastakis-Florida GB, Lépori GB, et al. Enfermedad coronaria. Nuevo enfoque para un viejo problema: ¿qué nos aporta el paradigma de la complejidad. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2022;51(4):143–6. Available from: <https://revistafac.org.ar/ojs/index.php/revistafac/article/view/410>.
49. Trzeciakowski J, Chilian WM. Chaotic behavior of the coronary circulation. *Med Biol Eng Comput*. 2008;46(5):433–475.
50. Sturmborg JP, Picard M, Aron DC, et al. Health and Disease-Emergent States Resulting From Adaptive Social and Biological Network Interactions. *Front Med (Lausanne)*. 2019;6:59.
51. Corazza GR, Formagnana P, Lenti MV. Bringing complexity into clinical practice: An internistic approach. *Eur J Intern Med*. 2018;61:9–14.
52. Pjanic M, Miller CL, Wirka R, et al. Genetics and Genomics of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2016;18(10):102–102.
53. Greener JG, Kandathil SM, Moffat L, et al. A guide to machine learning for biologists. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2021;23(1):40–55.
54. Zhan T. DL 101: Basic introduction to deep learning with its application in biomedical related fields. *Stat Med*. 2022;101(26):5365–5378.

