

DEPARTAMENT DE MEDICINA

VALOR PRONÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA
CARDÍACA DE ESTRÉS CON DIPIRIDAMOL EN
PACIENTES CON DOLOR TORÁCICO.

MARÍA JOSÉ BOSCH CAMPOS

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
Servei de Publicacions
2012

Aquesta Tesi Doctoral va ser presentada a València el dia 2 de novembre de 2011 davant un tribunal format per:

- Dr. Francisco J. Chorro Gascó
- Dr. Juan Cinca Cusculola
- Dr. Arcadio García Alberola
- Dr. Alfredo Bardají Ruiz
- Dr. Juan Martínez Leon

Va ser dirigida per:

Dr. Vicente Bodí Peris

Dr. Juan Sanchis Forés

©Copyright: Servei de Publicacions
María José Bosch Campos

I.S.B.N.: 978-84-370-8841-9

Edita: Universitat de València
Servei de Publicacions
C/ Arts Gràfiques, 13 baix
46010 València
Spain
Telèfon:(0034)963864115

UNIVERSIDAD DE VALENCIA

Facultad de Medicina

Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Valor Pronóstico de la Resonancia Magnética
Cardiaca de estrés con Dipyridamol en Pacientes
con Dolor Torácico

Presentada por:

María José Bosch Campos

Dirigida por:

Prof. Vicente Bodí Peris

Prof. Juan Sanchis Forés

Valencia 2011

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis ha sido posible gracias al trabajo de muchas personas, que de forma directa o indirecta, han colaborado intensamente conmigo y a quienes siempre estaré agradecida.

A Samuel y a mis padres, por enseñarme el valor del trabajo constante y por su apoyo cuando más lo necesitaba. A mis hijos, Samuel e Isabel, de quienes espero que algún día estén orgullosos de este trabajo. A mis hermanos Ana y Vicente.

A Vicente y Juan por contar conmigo, por darme la oportunidad de trabajar con ellos (aunque fuese en la distancia) y por dirigir esta tesis. Vuestros consejos y tenacidad son un ejemplo a seguir.

A mis compañeros en el Hospital Clínico, compañeros de residencia y adjuntos. De todos vosotros he aprendido mucho y espero continuar haciéndolo.

A Cristina, Fabián, María José, Oliver y todas las personas que han puesto su granito de arena en este trabajo porque juntos formamos un gran equipo.

A mis compañeros del Hospital La Plana. A José, Eduardo, Mónica, Jorge, Javier Montoro, Gemma, Cristian, Javier Fernández, Cristina, Belén, M^a Carmen Segura, M^a Carmen Amer, Teresa... a friend in need is a friend indeed.

Gracias

ÍNDICE

Contenido

ÍNDICE	5
LISTA DE ABREVIATURAS	11
1. INTRODUCCIÓN	13
1.1. <i>Importancia de la cardiopatía isquémica.</i>	17
1.2. <i>Flujo coronario y fisiopatología de la isquemia coronaria.</i>	20
1.3. <i>Concepto de cascada isquémica.</i>	22
1.4. <i>Valoración inicial del paciente con dolor torácico.</i>	26
1.5. <i>Técnicas de imagen para detección de cardiopatía isquémica.</i>	29
1.5.1. <i>Prueba de esfuerzo y estrés farmacológico con isótopos.</i>	29
1.5.2. <i>Ecocardiografía de estrés.</i>	32
1.5.3. <i>Tomografía axial computerizada (TAC) de coronarias.</i>	34
1.6. <i>Resonancia Magnética Cardíaca.</i>	36
1.6.1. <i>Fundamentos de la RMC.</i>	37
1.6.2. <i>Aplicaciones de la RMC.</i>	39
1.6.3. <i>RMC de estrés.</i>	42
1.6.4. <i>Limitaciones de la RMC de estrés con vasodilatadores.</i>	47
2. HIPÓTESIS DE TRABAJO	49
3. OBJETIVOS	53
3.1. <i>Objetivo principal.</i>	55
3.2. <i>Objetivos secundarios.</i>	55
4. MATERIAL Y MÉTODOS	57
4.1. <i>Grupo de estudio.</i>	59
4.2. <i>Características basales.</i>	60
4.3. <i>Protocolo del estudio de RMC de estrés.</i>	60
4.4. <i>Análisis de los datos de la RMC.</i>	63
4.5. <i>Subanálisis en base a los parámetros de la cascada isquémica.</i>	70

4.6. <i>Cateterismo cardíaco y revascularización.</i>	72
4.7. <i>Seguimiento clínico.</i>	73
4.8. <i>Eventos cardíacos.</i>	73
4.9. <i>Análisis estadístico.</i>	74
4.9.1. <i>Cálculo del tamaño muestral.</i>	74
4.9.2. <i>Análisis estadístico de los resultados.</i>	74
5. RESULTADOS	77
5.1. <i>Grupo de estudio y razones para la realización de la RMC de estrés.</i>	79
5.2. <i>Características basales e índices de RMC de estrés de todo el grupo de estudio.</i>	80
5.3 <i>Valores de los índices de la RMC de estrés de todo el grupo de estudio y número de pacientes con alteraciones en dichos índices.</i>	82
5.4. <i>Características basales y valores de los índices de RMC del grupo de estudio según la presencia o no de eventos mayores.</i>	83
5.5. <i>Tasa de eventos mayores según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.</i>	86
5.6. <i>Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para eventos mayores según estuviesen o no alterados los índices de RMC.</i>	87
5.7. <i>Características basales y valores de los índices de RMC de estrés del grupo de estudio según la presencia o no de muerte de causa cardíaca.</i>	90
5.8. <i>Tasa de muerte cardíaca según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.</i>	93
5.9. <i>Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para muerte de causa cardíaca según estuviesen o no alterados los índices de RMC.</i>	94
5.10. <i>Características basales y valores de los índices de RMC de estrés del grupo de estudio según la presencia o no infarto agudo de miocardio no fatal.</i>	98
5.11. <i>Tasa de infarto agudo de miocardio no fatal según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.</i>	101
5.12. <i>Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para infarto agudo de miocardio no fatal según estuviesen o no alterados los índices de RMC.</i>	102

5.13. <i>Características basales y valores de los índices de RMC de estrés en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.</i>	106
5.14. <i>Tasa de eventos mayores en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.</i>	109
5.15. <i>Tasa de muertes cardiacas en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.</i>	110
5.16. <i>Tasa de infartos agudos de miocardio no fatales en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.</i>	111
5.17. <i>Análisis multivariado. Variables predictoras de eventos mayores.</i>	112
5.18. <i>Curvas de supervivencia ajustadas para eventos mayores en base a la cascada isquémica.</i>	114
6. DISCUSIÓN	115
6.1. <i>Técnicas de de imagen y estrés en la cardiopatía isquémica.</i>	117
6.1.1. <i>Bases para la utilización del dipiridamol en la RMC de estrés.</i>	118
6.2. <i>RMC de estrés con dipiridamol y pronóstico. Estudios previos.</i>	127
6.3. <i>RMC de estrés con dipiridamol y pronóstico. Nuestro estudio.</i>	136
6.3.1. <i>Variables clínicas clásicas y variables básicas de RMC y su relación con el pronóstico.</i>	136
6.3.2. <i>Valor pronóstico de la disfunción sistólica basal.</i>	138
6.3.3. <i>Valor pronóstico del defecto de perfusión.</i>	141
6.3.4. <i>Valor pronóstico de la disfunción sistólica inducida.</i>	146
6.3.5. <i>Valor pronóstico del realce tardío.</i>	148
6.3.7. <i>Cascada isquémica y RMC de estrés.</i>	152
6.3.8. <i>Análisis multivariado. Variables pronósticas independientes.</i>	155
6.4. <i>Importancia de la extensión de la isquemia miocárdica en el pronóstico de la cardiopatía isquémica estable.</i>	161
6.5. <i>Limitaciones.</i>	163
6.6. <i>Implicaciones clínicas del presente estudio.</i>	164
7. CONCLUSIONES	165
8. BIBLIOGRAFÍA	169

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RMC: resonancia magnética cardiaca.

SPECT: tomografía digital con emisores de fotón único.

TAC: tomografía axial computerizada.

ECG: electrocardiograma.

EC: enfermedad coronaria.

IAM: infarto agudo de miocardio.

SCA: síndrome coronario agudo.

ATP: trifosfato de adenosina.

VI: ventrículo izquierdo.

RM: resonancia magnética.

HR: hazard ratio.

IC: intervalo de confianza.

DS-B: disfunción sistólica basal.

DP: defectos de perfusión inducidos por estrés.

DS-I: disfunción sistólica inducida por el estrés.

RT: realce tardío de gadolinio.

BRIHH: bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética cardiaca (RMC) se ha incorporado en los últimos años a la práctica diaria como una técnica diagnóstica de imagen no invasiva en pacientes con enfermedad cardiaca isquémica. Es una técnica con una utilización cada vez más frecuente en nuestro medio, con pocas complicaciones y bien tolerada. De hecho en la Comunidad Valenciana y más concretamente en las provincias de Castellón y Valencia se ha pasado de los 219 procedimientos anuales en el 2004 a 3400 en el 2009 (datos cedidos por ERESA) (Figura 1). Si bien las evidencias en cuanto a su valor diagnóstico en la detección de enfermedad coronaria son abundantes¹⁻³, existen muy pocos estudios que evalúen el valor pronóstico de la RMC de estrés realizada con vasodilatadores⁴⁻⁹.

La RMC de estrés ofrece una delimitación excelente de los bordes miocárdicos, una representación de la motilidad del músculo cardiaco y una resolución espacial elevada sin exponer al paciente a radiaciones ionizantes, en comparación con otras técnicas de imagen utilizadas en el diagnóstico de enfermedad coronaria (EC) como la ecocardiografía de estrés con dobutamina, la tomografía digital con emisores de fotón único (SPECT) o la tomografía axial computarizada (TAC) con multidetectores.

Si se tienen en cuenta las indicaciones de las guías clínicas¹⁰ para remitir a un paciente para la realización de una RMC de estrés farmacológica (tanto con dobutamina como con vasodilatadores): 1. el diagnóstico de EC en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico con una probabilidad pretest intermedia en los cuales el electrocardiograma (ECG) no se puede interpretar o bien cuando el paciente no pueda realizar un ejercicio adecuado y 2. en la valoración tras realización de una angiografía por tomografía computarizada en la que se objetiven lesiones con una repercusión funcional dudosa, se puede comprobar que son indicaciones preferentemente diagnósticas.

Más allá del valor diagnóstico de una técnica de imagen determinada, también se puede estudiar el valor pronóstico que esa prueba aporta en cada paciente. En la RMC de estrés con vasodilatadores se pueden estudiar varios índices y parámetros que pueden ayudar en la estratificación de riesgo de los pacientes con EC conocida o de sospecha y por tanto ayudar en el manejo clínico en la práctica diaria y en una mejor planificación terapéutica de este tipo de pacientes.

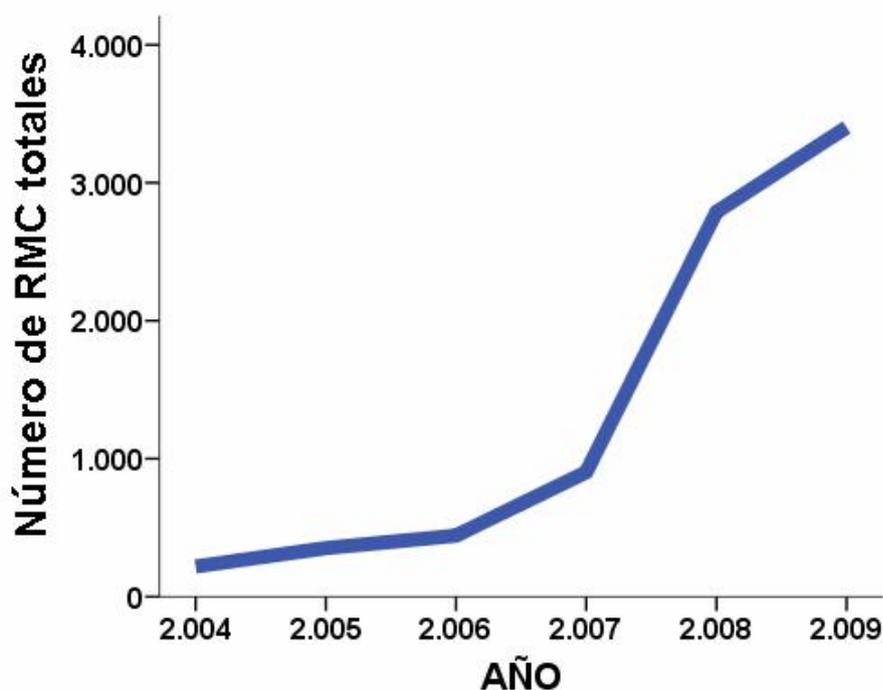


Figura 1. Progresión del número de RMC totales en las provincias de Valencia y Castellón en un total de 5 hospitales.

1.1. Importancia de la cardiopatía isquémica.

Uno de los principales problemas de salud a nivel mundial es la patología cardiovascular. Hoy en día las enfermedades cardiovasculares suponen la causa más frecuente de muerte en todo el mundo. El 40% de las muertes en países desarrollados y aproximadamente el 28% en países subdesarrollados o en vías de desarrollo se producen por enfermedades cardiovasculares^{11, 12}. En concreto en Europa el conjunto de la EC y el ictus suponen el 49% de los fallecimientos y en el año 2000 fueron responsables del 22% de los años de vida perdidos ajustados por discapacidad (Figura 2).

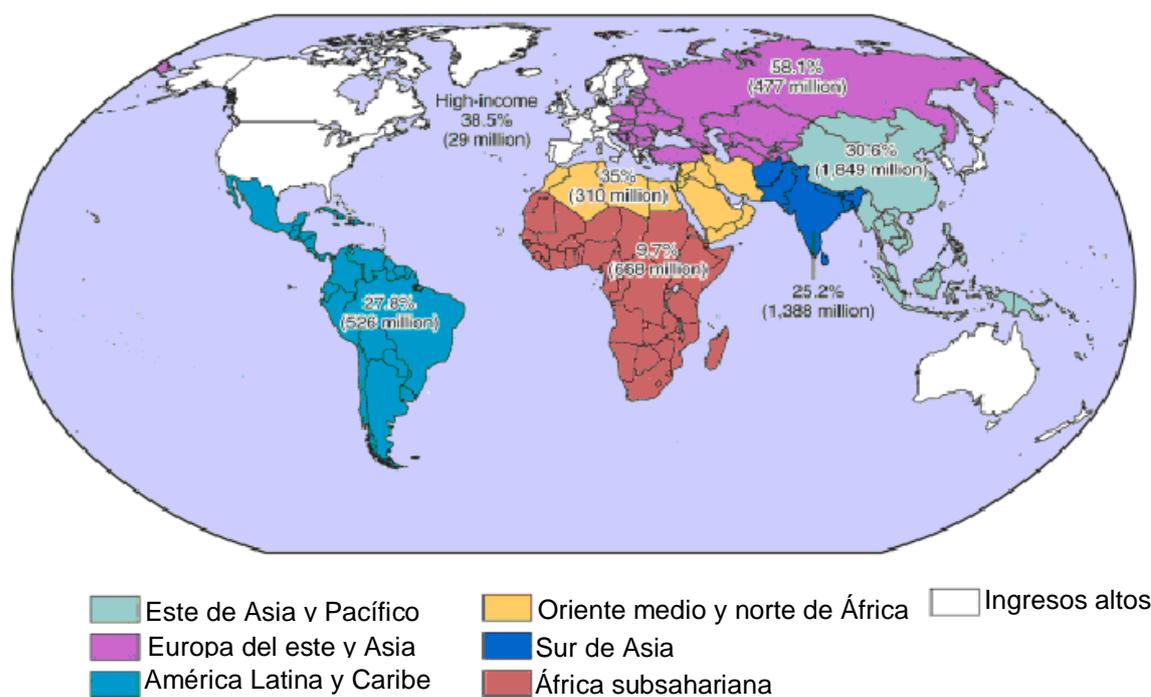


Figura 2. Muertes de causa cardiovascular expresadas como porcentaje de todas las muertes en cada región respecto a la población total de cada región, 2001¹³.

Una de las manifestaciones más importantes de las enfermedades cardiovasculares es la cardiopatía isquémica que además de tener unas tasas de incidencia y prevalencia muy elevadas se asocia a una mortalidad alta.

El dolor torácico es una de los síntomas por los que más se consulta en los servicios de Urgencias. En Estados Unidos el dolor torácico representa el 5% de las visitas a urgencias lo que supone alrededor de 7 millones de visitas al año¹⁴. En España existen pocos estudios donde se cuantifique la magnitud de este problema. En un estudio realizado en un hospital terciario en Murcia¹⁵ el número de consultas por dolor torácico en el servicio de urgencias en un período de 1 año fue de 1820, lo que equivale a un porcentaje de 1,9% de las visitas y una tasa de 7,5 casos/1.000 personas-año. Según datos de la Organización Mundial de la Salud, en España la cardiopatía isquémica supone la causa más importante de mortalidad en el total de la población^{12, 16} (Figura 2).

En cuanto a la EC estable, la prevalencia en la actualidad ha alcanzado casi tasas de epidemia. En Estados Unidos se estima que 13,20 millones de personas presentan *angor pectoris* o han tenido un infarto agudo de miocardio en algún momento de su vida¹⁷. Basándonos en datos tomados del estudio Framingham, el riesgo de desarrollar EC sintomática a lo largo de la vida es del 49% en hombres y del 32% en mujeres. En Europa la prevalencia de la angina de pecho alcanza la cifra de 30.000-40.000 por millón de habitantes¹⁸, 2-5 % en el grupo de edad de 45 a 54 años y hasta el 11-20% en el grupo de 65-74 años de edad.

En las últimas décadas se ha avanzado mucho en el tratamiento de la cardiopatía isquémica cuando ya se han iniciado los síntomas y complicaciones. Sin embargo se ha avanzado poco en la prevención primaria, por lo que la incidencia de la cardiopatía isquémica en todas sus manifestaciones (*angor estable*, infarto agudo de miocardio (IAM), insuficiencia cardiaca, etc.) lejos de disminuir sigue aumentando y con ella aumenta el número de enfermos con cardiopatía isquémica crónica¹⁹. La Organización Mundial de la Salud ha estimado que el número global de muertes por EC aumentará desde 7,2 millones en 2002 a 11,1 millones en 2020²⁰.

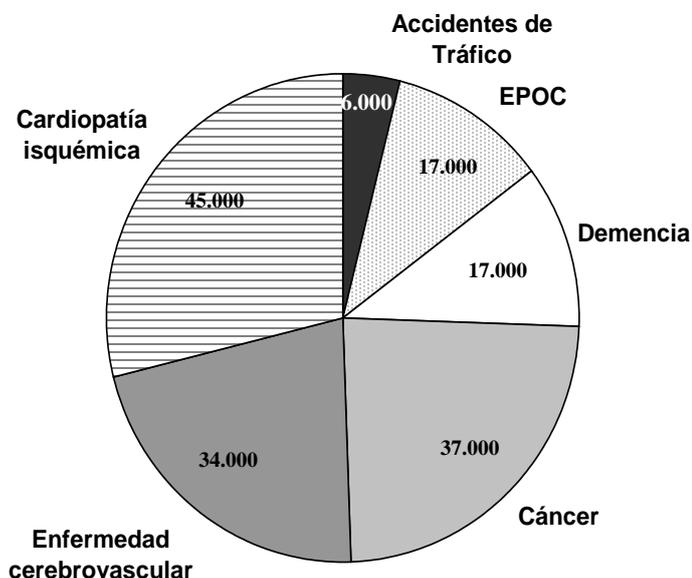


Figura 3. Distribución en España de las principales causas de mortalidad. Datos tomados de la Organización Mundial de la Salud. Las cifras corresponden a número de muertes en el año 2002 (datos actualizados en 2006) en España por cada causa. Abreviatura: EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica²¹.

De todo ello se deriva un gran impacto socio-sanitario que en los próximos años se verá incrementado por el envejecimiento de la población y los cambios en los estilos de vida (sedentarismo, obesidad y las enfermedades relacionadas con ella, dietas con alimentos de alto valor energético y estrés laboral)²². Por ello es muy interesante realizar estudios sobre estrategias que modifiquen la aparición de enfermedades cardiovasculares y sobre técnicas que detecten dichas patologías en fases muy precoces en las que los pacientes están asintomáticos o presentan mínimos síntomas y todavía no ha evolucionado la enfermedad a estadios en los que es difícil revertir los órganos dañados a su condición basal.

En los últimos años se ha avanzado en el uso de marcadores sanguíneos de daño miocárdico²³, scores^{24, 25} (sistemas de puntuación) para estratificar a los pacientes según el riesgo de complicaciones, se ha implementado el uso de unidades de dolor torácico con utilización de tests de esfuerzo precoces²⁶⁻²⁸ o técnicas diagnósticas de imagen que ayudan en el diagnóstico de los pacientes con dolor torácico y la existencia o no de enfermedad arteriosclerótica coronaria en

pacientes de bajo riesgo^{23, 29}. En apartados posteriores se explicarán con detalle en qué consisten estas técnicas y su precisión en el diagnóstico además del valor pronóstico observado que aportan las mismas y la ayuda en cuanto a la toma de decisiones en el manejo terapéutico.

1.2. Flujo coronario y fisiopatología de la isquemia coronaria.

Existen tres niveles de resistencia que influyen en el flujo sanguíneo coronario: la proporcionada por los grandes vasos epicárdicos de conductancia (R1), la resistencia de las arteriolas coronarias (R2), y la resistencia en el subendocardio secundaria a la tensión de pared desde la cavidad ventricular (R3) (Figura 4). En condiciones normales, la mayor parte de la resistencia en reposo es la proporcionada por R2 y la mayoría del aumento del flujo coronario cuando existe una mayor demanda, durante el estrés, se produce gracias a una reducción en la resistencia a dicho nivel.

Durante el ejercicio, el flujo coronario puede aumentar aproximadamente de 2 a 3 veces comparado con niveles en reposo. La magnitud del incremento en el flujo sanguíneo coronario secundario a cualquier tipo de estrés en comparación con los valores en reposo es lo que se conoce como *reserva del flujo coronario*³⁰. Durante el estrés farmacológico, cuando se utiliza un vasodilatador arteriolar intravenoso como el dipiridamol o la adenosina, el flujo coronario puede incrementarse de 4 a 5 veces sobre el nivel basal.

Cuando se producen estenosis coronarias discretas, el flujo coronario en reposo no se altera debido a una vasodilatación autorregulada en los vasos arteriulares de resistencia. Hasta que no se alcanzan estenosis del 80-90% este flujo basal no se ve comprometido. En este momento, se llega a la capacidad máxima de vasodilatación con lo que el flujo coronario disminuye incluso estando en reposo. Por el contrario, el flujo coronario máximo se ve comprometido mucho antes, cuando la estenosis coronaria ocupa ya el 50% del diámetro.

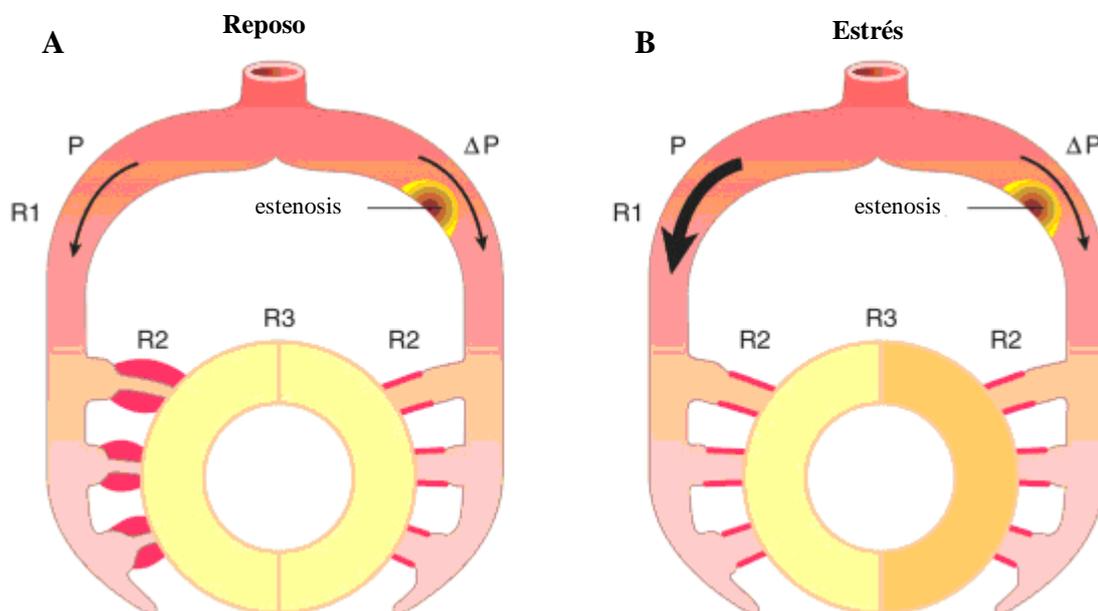


Figura 4. Efecto de la resistencia coronaria en la reserva de flujo coronario. **A: en reposo**, el flujo se dirige desde la zona de presión alta (P) hacia el final del sistema de conducción. R1: resistencia de los vasos epicárdicos. R2: resistencia de las arteriolas coronarias. R3: resistencia que genera la tensión de pared en el subendocardio. En reposo en el vaso normal (arteria izquierda), existe una pequeña vasoconstricción. En presencia de una estenosis coronaria (arteria derecha), el flujo sanguíneo en reposo puede mantenerse ya que la resistencia coronaria puede disminuirse en las arteriolas (R2). Gracias a esta disminución en la resistencia, el flujo en reposo se mantiene aunque la presión en la zona distal la estenosis en la arteria epicárdica sea menor. **B: durante el estrés**, la perfusión aumenta de forma importante en el área irrigada por la arteria epicárdica sana (izquierda) ya que la resistencia (R2) es mínima. Sin embargo, la reserva de flujo en el área irrigada por la arteria estenosada (derecha) está disminuida ya que la reserva vasodilatadora en las arteriolas ya ha sido utilizada para mantener el flujo en reposo³¹.

Mantener una capacidad de reserva es imprescindible en cualquier sistema u órgano para mantener un funcionamiento adecuado en diversas condiciones. El estudio de un paciente en reposo puede no demostrar la falta o la reducción de esta capacidad de reserva. Frecuentemente los síntomas de un paciente aparecen o se exacerban con el ejercicio o estrés porque existe una anomalía en la reserva cardiovascular.

Cuando existe una estenosis coronaria, en la cual se ha utilizado parte de la reserva vasodilatadora para mantener el flujo en reposo, queda una menor reserva para minimizar las resistencias durante el ejercicio o estrés. Por ello en un vaso con una estenosis moderada, el flujo coronario en el estrés está disminuido y esto puede

detectarse mediante un defecto o retraso en la llegada de contraste en la zona irrigada por el vaso coronario estenótico cuando se provoca un estrés.

1.3. Concepto de cascada isquémica.

Hace más de dos décadas, Nesto et al describieron la “cascada isquémica” como la secuencia de pasos que ocurren en cada episodio isquémico^{32, 33}, desde la aparición de alteraciones hemodinámicas hasta la aparición de alteraciones en la contractilidad ventricular, clínica anginosa y finalmente el síndrome coronario agudo (Figura 5).

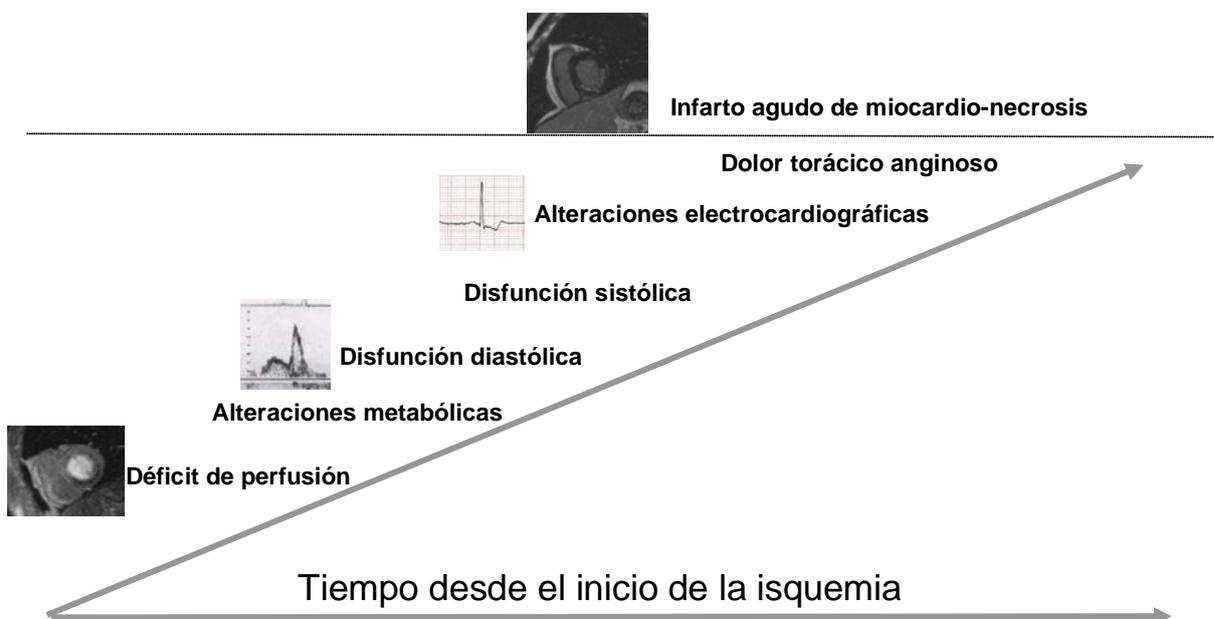


Figura 5. Representación gráfica de la cascada isquémica desde el inicio de la enfermedad arteriosclerótica hasta el infarto agudo de miocardio³³.

En el primer estadio de la cascada isquémica, la aterosclerosis produce una reducción del flujo sanguíneo que se manifiesta inicialmente como un defecto de perfusión en los tests diagnósticos de imagen. Como se ha mencionado anteriormente, el flujo coronario en reposo no se reduce hasta que la estenosis de las arterias coronarias es mayor del 90% de la luz habitual del vaso. Sin embargo, cuando se utiliza un agente que provoca estrés, el flujo coronario se reduce con tan solo estenosis del 50%. Por tanto, las imágenes de perfusión se realizan junto con un fármaco vasodilatador o similar para poder identificar estenosis coronarias

subcríticas. Este defecto se visualiza como una atenuación o una ausencia de brillo en el miocardio que puede ocupar sólo una zona subendocárdica o extenderse hacia el subepicardio hasta hacerse transmural, según sea la severidad de la isquemia.

En el segundo estadio de esta cascada aparecen alteraciones metabólicas. Éstas pueden estudiarse mediante la alteración en el metabolismo de los fosfatos de alta energía que son necesarios para la función miocárdica como la fosfocreatinquinasa y el trifosfato de adenosina (ATP). Existen métodos que sólo se utilizan por el momento de forma experimental como por ejemplo la espectroscopia con Fósforo-31 donde se estudia el ratio de la fosfocreatinquinasa y ATP que está disminuido en pacientes con EC o con alteraciones en la microcirculación coronaria^{34, 35}.

La disfunción diastólica es la siguiente alteración que acontece en la cascada isquémica y se estudia habitualmente valorando el flujo transmitral y sus ondas³⁶. La onda E se corresponde con el flujo de llenado durante la relajación ventricular y la onda A se corresponde al llenado ventricular que aporta la contracción auricular. El patrón de estas ondas se altera de forma secuencial conforme se altera la relajación miocárdica con predominio de la onda A sobre la onda E en estadios iniciales³⁶ (Figura 6) y aparición de una onda E muy prominente y una onda A casi inexistente en estadios finales cuando existe una dilatación y disfunción sistólica importantes. Además del flujo transmitral también se utiliza la velocidad de contracción en el anillo mitral en su zona medial o lateral mediante ecocardiografía doppler tisular³⁷. Cabe destacar que las alteraciones de la función diastólica no son exclusivas de la cardiopatía isquémica ya que aparecen en otras patologías como la miocardiopatía hipertensiva, miocardiopatía hipertrófica o miocardiopatía dilatada idiopática y habitualmente no son utilizadas en sí mismas en el diagnóstico de la EC.

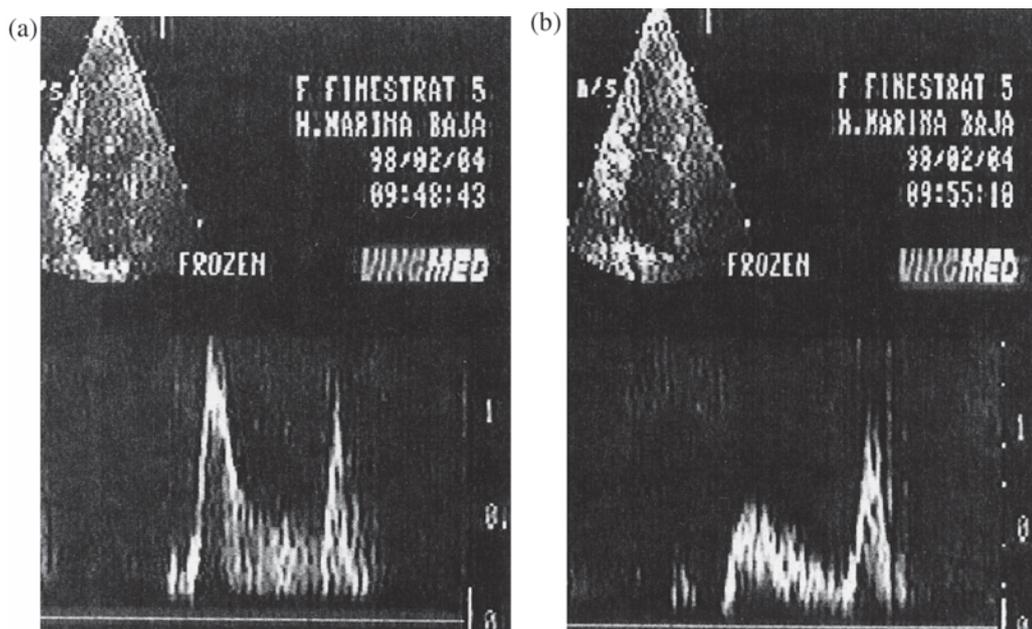


Figura 6. Imágenes de ecocardiografía Doppler de un paciente con isquémica miocárdica. Basalmente (a) se objetivó un patrón de llenado mitral normal. Tras infusión de dobutamina se objetivó un deterioro severo de la contractilidad de la pared anterior y un patrón de llenado con trastorno de la relajación (b)³⁶.

En penúltimo lugar aparecen las alteraciones en la contractilidad miocárdica tras el estrés físico o farmacológico. El flujo coronario está tan disminuido que no es capaz de abastecer al miocardio con suficiente oxígeno como para mantener la contractilidad de las células miocárdicas cuando tienen que adaptarse a una situación de estrés. Habitualmente la zona que primero sufre las consecuencias es el subendocardio y esto se manifiesta en los tests diagnósticos como reducciones locales en la función contráctil cardiaca. Una forma de medir estas alteraciones locales o regionales sería la valoración del engrosamiento miocárdico. Existe una relación lineal entre las reducciones en el flujo subendocárdico y disminución del engrosamiento sistólico regional en reposo o durante un estrés^{38, 39} y de hecho este índice se utiliza como marcador de la severidad de la isquemia en los tests diagnósticos de imagen con sobrecarga.

Finalmente, en el último estadio de la cascada isquémica y antes de que acontezca un SCA, se objetivan alteraciones de la contractilidad regionales en reposo, sin necesidad de provocar estrés en el miocardio. Estos defectos en la contractilidad o en el engrosamiento sistólico pueden ser transitorios y se recuperan

tras restablecer un flujo coronario adecuado. Es lo que se conoce como fenómeno de miocardio hibernado.

En resumen, en el inicio de la EC y en un paciente en condiciones basales los tests diagnósticos pueden mostrar un corazón normofuncionante y sólo tras someter a un estrés el miocardio se objetivan signos, como una alteración en la perfusión miocárdica o alteración en la contractilidad, que indican que existe probablemente una estenosis significativa en una arteria coronaria. Para ello utilizamos distintas pruebas que ayudan a diagnosticar las alteraciones en el miocardio y su irrigación en estadios precoces de la arteriosclerosis coronaria ya que cuando se ven alteraciones en situación basal, estas suelen acompañarse de una enfermedad más avanzada o incluso de una necrosis miocárdica transmural en la que ya no es posible la recuperación del miocardio con métodos de revascularización convencionales.

Los pasos más estudiados de esta cascada isquémica en los test diagnósticos de imagen de estrés no invasivos son los defectos de perfusión y la disfunción sistólica o alteraciones de la contractilidad con el estrés.

Los defectos de perfusión se pueden identificar mediante diversas técnicas, como por ejemplo la ecocardiografía de estrés, la RMC, SPECT o la tomografía con emisores de positrones (PET), en las cuales se somete al paciente a un estrés, bien mediante ejercicio o bien con mayor frecuencia mediante fármacos inotrópicos que aumentan la frecuencia cardíaca y el inotropismo (dobutamina) o vasodilatadores que inducen una vasodilatación coronaria máxima generando así un fenómeno de "robo coronario" (adenosina, dipiridamol) y posteriormente se inyecta un contraste intravenoso específico según la técnica utilizada.

En cuanto a la disfunción sistólica, clásicamente, se ha utilizado la ecocardiografía de estrés para valorar las alteraciones de la contractilidad y para ello se utilizan diversos métodos de sobrecarga para inducir isquemia^{40, 41}. Se puede provocar una sobrecarga mediante ejercicio físico, pero las imágenes son más difíciles de obtener en el momento de máximo esfuerzo, por lo que en muchas ocasiones se utilizan fármacos como se ha mencionado anteriormente. Una de las limitaciones importantes que ofrece esta técnica es que la calidad del estudio depende en gran medida de la ventana ecocardiográfica que en muchos pacientes es deficiente. Por ello, en los últimos años se está utilizando la ecocardiografía de

estrés asociada a un contraste ecocardiográfico y cada vez en mayor medida la RMC de estrés dada la buena calidad y la alta resolución de las imágenes que aporta esta técnica^{42, 43}.

A continuación se explican con más detalle los principales tests diagnósticos utilizados en la EC y los datos que han aportado hasta el momento actual en cuánto al pronóstico.

1.4. Valoración inicial del paciente con dolor torácico.

Es los pacientes que presentan dolor torácico y sospecha de cardiopatía isquémica se realiza en primer lugar una valoración clínica en la cual se pregunta al paciente por las características del dolor y se investiga si cumple un perfil típico anginoso, aunque esto tiene sus limitaciones ya que hasta un 30% de los pacientes muestran una clínica atípica. Las presentaciones atípicas suelen darse en general en pacientes jóvenes (25-40 años) y ancianos (>75 años), en diabéticos y en mujeres⁴⁴⁻⁴⁶.

Además de las características de los síntomas, también los antecedentes familiares y los factores de riesgo cardiovascular asociados son importantes de cara a establecer la probabilidad de que un paciente determinado tenga o no EC. En relación a esto, Sanchis et al han realizado estudios en pacientes con dolor torácico fuera del contexto del síndrome coronario agudo en los que se da una gran importancia a la presentación clínica del dolor y los factores de riesgo asociados y han desarrollado un sistema de puntuación clínico que ayuda a estratificar a los pacientes según tengan más o menos probabilidad de sufrir un evento coronario a largo plazo^{23, 25, 26, 47}.

El ECG sigue siendo una herramienta de detección de isquemia importante y puede proporcionar datos que sugieran diagnósticos alternativos como la pericarditis, el embolismo pulmonar o miocardiopatías. Idealmente se debería registrar un ECG de 12 derivaciones en reposo, aunque pocas veces tiene valor diagnóstico. De hecho, el ECG de reposo es normal en más de la mitad de los casos y cuando es anormal, generalmente muestra alteraciones que no son lo

suficientemente específicas como para diagnosticar cardiopatía isquémica, ya que aparecen también en otros procesos. Sin embargo, el descenso del ST $>1\text{mm}$ en dos o más derivaciones contiguas durante el dolor torácico apoya fuertemente el diagnóstico de isquemia miocárdica. También sugieren este diagnóstico las ondas T invertidas ($>1\text{mm}$) en derivaciones con ondas R predominantes, pero este hallazgo es menos específico. La inversión profunda y simétrica de las ondas T ($\geq 0,2\text{mV}$) en las derivaciones precordiales anteriores muchas veces está relacionada con una estenosis crítica en el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior⁴⁸. Otro hallazgo sugestivo de cardiopatía isquémica es la presencia de ondas Q/QS patológicas en al menos dos derivaciones contiguas incluso en ausencia de antecedentes de IAM²².

Debido a que el ECG de 12 derivaciones se realiza habitualmente en reposo con el paciente asintomático, los hallazgos sugestivos de isquemia son muy poco frecuentes, como ya se ha mencionado anteriormente, y por ello se utiliza la prueba de esfuerzo electrocardiográfica que constituye la prueba de elección para diagnosticar isquemia miocárdica en la mayor parte de los pacientes, tanto por su simplicidad como por su alta rentabilidad⁴⁹. En ella se valoran los cambios en el segmento ST durante la realización de un esfuerzo sobre cinta sin fin o bicicleta ergométrica (Figura 7).

La sensibilidad y la especificidad de la ergometría es limitada (S: 68% y E: 75%)^{49, 50} y además varía ampliamente según las características basales de la población de pacientes a los que se les realiza la prueba, la localización del vaso afectado y el número total de vasos con lesiones coronarias⁵¹. A pesar de estas limitaciones, en pacientes con clínica de dolor torácico sugestiva de coronariopatía ya sea conocida previamente o no, el test de esfuerzo es una buena herramienta para el estudio diagnóstico inicial y para establecer el pronóstico. De hecho existen variables como el alcanzar una carga baja de ejercicio o presentar un episodio de taquicardia ventricular, que han demostrado valor predictivo de complicaciones y son consideradas como signos de alto riesgo⁵²⁻⁵⁴. Los pacientes con una buena tolerancia al ejercicio y un buen control de sus factores de riesgo cardiovascular presentan un pronóstico excelente, independientemente de la extensión de la aterosclerosis coronaria que presenten^{52, 55}.

Esta prueba tiene poco valor cuando existen alteraciones basales del ECG, como por ejemplo bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos, síndrome de Wolff-Parkinson-White, hipertrofia ventricular izquierda o se realiza bajo efectos farmacológicos como el de la digital, que impiden la correcta interpretación de las variaciones del segmento ST. Además, a esto se añade que no se puede realizar en pacientes con dificultades o con incapacidad para realizar ejercicio.

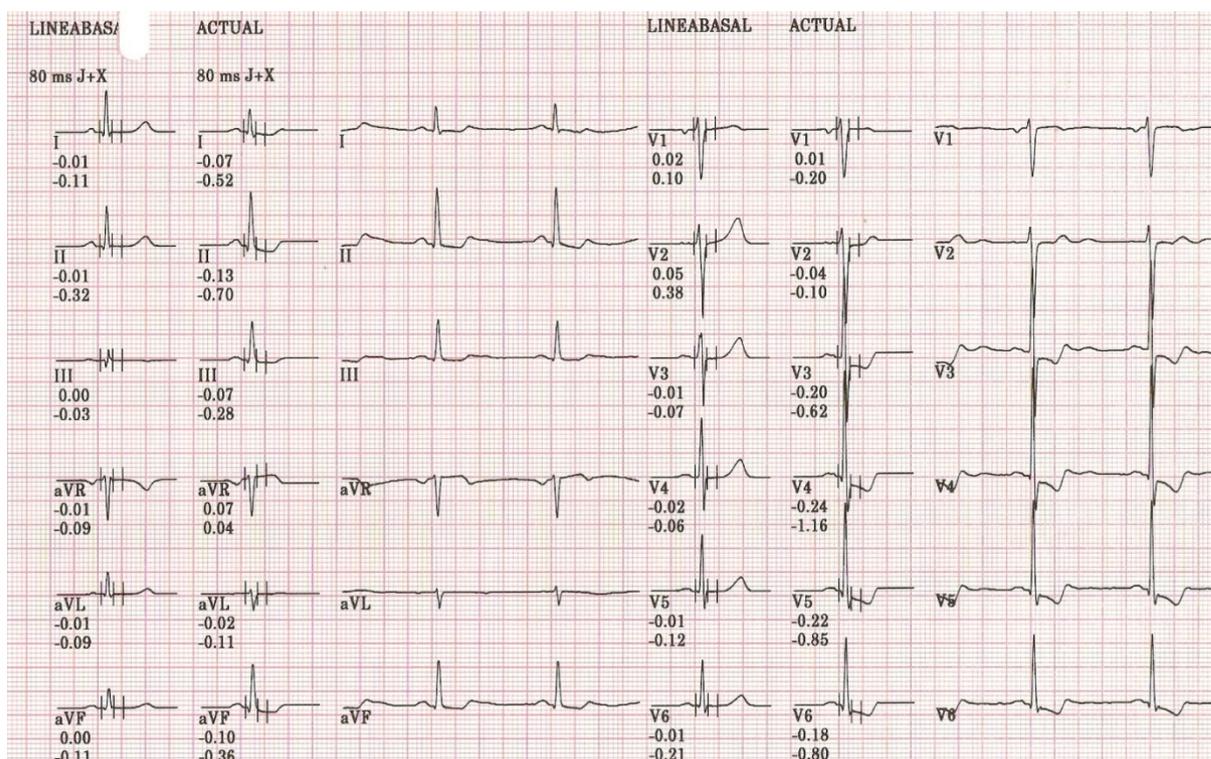


Figura 7. Registro de ergometría en el que se objetiva el resumen de todas las derivaciones en reposo (LÍNEA BASAL) y en ejercicio máximo (ACTUAL). Comparando el segmento ST basalmente y en ejercicio máximo se objetiva un descenso significativo del mismo en las derivaciones II, aVF, V3-V6 sugestivo de isquemia miocárdica.

Hoy en día, la ergometría es considerada útil en el diagnóstico inicial de paciente con dolor torácico y riesgo intermedio aunque su sensibilidad y especificidad no sean muy elevadas, además resulta ser una buena herramienta para estratificación de riesgo, planificar el tratamiento y seguimiento de pacientes con EC.

1.5. Técnicas de imagen para detección de cardiopatía isquémica.

Dado el limitado valor de la clínica, la baja sensibilidad del ECG en reposo y las dificultades ocasionales en la realización o interpretación en la prueba de esfuerzo, el papel de las técnicas de imagen de estrés no invasivas en la evaluación de los pacientes con dolor torácico y sospecha de EC o EC ya conocida cada vez es más importante. Las diferentes modalidades de estudio de esta patología se basan, bien en la visualización de las consecuencias funcionales de las estenosis coronarias (isquemia) que se objetivan de dos formas: inducción de defectos de perfusión o de anomalías en la contractilidad tras someter al miocardio a un estrés, o bien en la visualización anatómica de la aterosclerosis y la estenosis que provoca en las arterias coronarias. En este sentido las técnicas de imagen que se utilizan habitualmente para una valoración funcional son la ecocardiografía de estrés, las técnicas de imagen nuclear y la RMC de estrés. Las técnicas no invasivas para determinar la anatomía coronaria son el TAC y la RMC (aunque ésta última menos desarrollada) con el estudio de la presencia de calcio coronario o la angiografía coronaria no invasiva.

En los siguientes apartados se hace un pequeño resumen de las técnicas principales utilizadas en el estudio de la EC así como su valor diagnóstico y pronóstico.

1.5.1. Prueba de esfuerzo y estrés farmacológico con isótopos.

Mediante imágenes de SPECT se pueden calcular diferencias regionales en la captación de marcadores isotópicos. Habitualmente se utiliza Talio o Tecnecio 99m (sestamibi o tetrofosmín) y se comparan imágenes del miocardio en reposo y tras estrés. Cuando existe un defecto en la captación de estas sustancias se debe determinar si estas zonas representan zonas con flujo disminuido o por el contrario se trata de zonas necróticas. Aquellas regiones que tienen anomalías en la perfusión inducidas por el estrés y que tienen una perfusión normal en reposo representan zonas viables con un flujo coronario disminuido (Figura 8). Las zonas

que en reposo continúan sin captar el trazador isotópico se consideran zonas de necrosis.

En cuanto a la sensibilidad y especificidad de este tipo de test en pacientes con dolor torácico comparando con el patrón oro habitual que es la coronariografía, son del 87 % (71-97%) y del 73% (36-100%)⁵⁶ respectivamente.

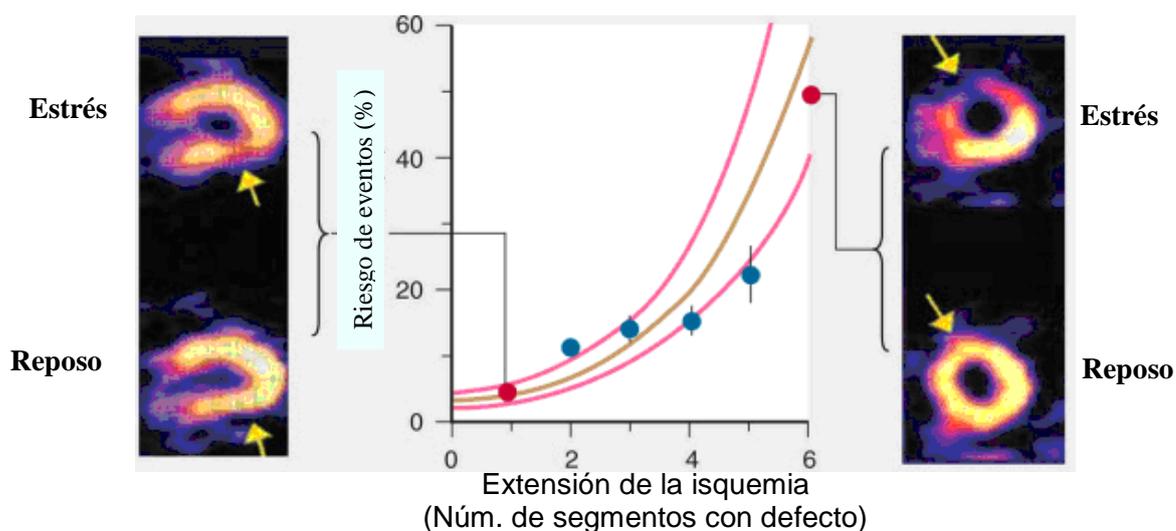


Figura 8. Diagnóstico y pronóstico de la enfermedad coronaria mediante SPECT. La gráfica en el centro muestra la tasa de eventos coronarios (riesgo de muerte cardíaca o IAM). Existe una relación exponencial entre la extensión de isquemia y el riesgo de eventos coronarios. **A** y **B**: SPECT de dos pacientes con clínica de angor estable. En A existe una pequeña área reversible de isquemia inferoapical lo cual confiere al paciente un riesgo bajo al trasladar los datos a la gráfica del centro. En B existe un defecto de perfusión reversible grande y severo en la pared anterior y septal lo que confiere un riesgo alto para eventos coronarios⁵⁷.

Cuando existe incapacidad para realizar ejercicio se pueden utilizar fármacos para producir una sobrecarga como ya se ha comentado en el apartado de cascada isquémica. Los fármacos utilizados para ello son la dobutamina (aumentan el consumo de oxígeno miocárdico de forma similar al ejercicio físico) y la adenosina o dipiridamol (vasodilatadores arteriolas que producen hipoperfusión en áreas estenóticas por robo de flujo sanguíneo hacia territorios sanos). La precisión diagnóstica cuando se utilizan fármacos es similar a la del ejercicio⁵⁸.

En cuanto al pronóstico que aporta esta técnica, en los años ochenta se realizaron varios estudios en los que se demostró que la extensión en los defectos de perfusión en los tests de estrés con isótopos estaba directamente relacionada

con la historia natural de la enfermedad y la probabilidad de padecer un evento cardiaco (muerte o IAM no fatal) (Figura 8)⁵⁷.

En un metanálisis de 31 estudios⁵⁹ con un número total de pacientes de 69.655 se objetivó que en aquellos pacientes con un SPECT normal, la tasa de eventos (IAM o muerte cardiaca) era de 0.85% por año, lo cual es comparable a la tasa de este tipo de eventos en la población general. Sin embargo, en aquellos pacientes con defectos de perfusión moderados o severos la tasa de eventos era de 5,9% por año. Cuando se compara el valor pronóstico del SPECT realizado con ejercicio o con fármacos se ha visto que aportan un valor similar⁶⁰ aunque la tasa total de eventos es mayor en el grupo de fármacos y esto se cree que es debido al tipo de paciente que se selecciona para estrés farmacológico: de edad más avanzada, mayor comorbilidad, dificultad para la deambulación y más antecedentes de IAM previo.

También nos gustaría remarcar el papel de la ventriculografía isotópica y su valor pronóstico. Es sabido que la función sistólica del ventrículo izquierdo y sus volúmenes (telediastólico y telesistólico) aportan una información pronóstica muy importante^{61, 62}. En un estudio publicado por Sharir et al.⁶³ se demostró por primera vez el valor pronóstico que aportaba el SPECT al combinar los datos de perfusión y de función ventricular izquierda y se objetivó que la perfusión era el mejor predictor para IAM no fatal y que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (VI) era el mejor predictor de muerte cardiaca, en paralelo a los acontecimientos de la cascada isquémica, ya que la disfunción sistólica se corresponde con un estadio más avanzado en los acontecimientos de isquemia miocárdica. También hay datos que demuestran que los volúmenes telediastólico y telesistólico ayudan en la estratificación pronóstica así como la dilatación isquémica transitoria del VI durante el estrés^{63, 64}.

Entre las limitaciones que presenta esta técnica se encuentran patologías o alteraciones que producen alteraciones en la perfusión miocárdica o defectos de perfusión reversibles en ausencia de estenosis coronarias significativas como por ejemplo los defectos de atenuación, el bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, la miocardiopatía hipertrófica, la hipertrofia ventricular izquierda, la miocardiopatía dilatada y la disfunción endotelial aislada¹⁷. Asimismo, en ocasiones

existe una infraestimación de la EC cuando existe una afectación multiconoronaria y una reducción generalizada de la reserva coronaria. Además a este tipo de prueba se añaden las limitaciones propias del ejercicio físico que ya hemos comentado en el apartado de ergometría, que es más cara, los protocolos de adquisición son largos por lo que su rentabilidad es menor y que se somete al paciente a radioactividad generada por los productos utilizados.

1.5.2. Ecocardiografía de estrés.

Resulta un método adecuado para identificar simultáneamente alteraciones cardiacas (contractilidad regional, perfusión miocárdica, gradientes de presión, presiones pulmonares, regurgitaciones valvulares, presiones de llenado) que no se presentan en reposo. En esta técnica, el estrés puede conseguirse mediante ejercicio o con fármacos y en los últimos años se ha incorporado a la técnica la utilización de un contraste ecocardiográfico para estudiar los defectos de perfusión durante la provocación de estrés.

El parámetro estudiado habitualmente para detectar isquemia miocárdica es la reducción del engrosamiento sistólico durante la sobrecarga. Los datos recogidos de 43 estudios en cuanto a la precisión diagnóstica muestran una sensibilidad del 84% y una especificidad del 82% para la ecocardiografía con provocación de estrés mediante ejercicio (15 estudios, n=1849 pacientes), mientras que en la ecocardiografía con dobutamina la sensibilidad y la especificidad fueron del 80% y del 84% respectivamente (28 estudios, n=2246 pacientes)⁶⁵. En un metaanálisis realizado en el 2008 se estableció que la precisión, sensibilidad y especificidad diagnósticas de la ecocardiografía de estrés realizada con dipiridamol son similares a las alcanzadas con dobutamina siendo sus valores de 84%, 86% y 86% respectivamente⁶⁶.

En los últimos años se utiliza la ecocardiografía con contraste para delinear mejor el miocardio, obtener imágenes de mejor calidad y además detectar defectos de perfusión durante el estrés (Figura 9). Los estudios realizados mediante esta técnica muestran una sensibilidad del 89% y una especificidad del 63%^{65, 67, 68}.

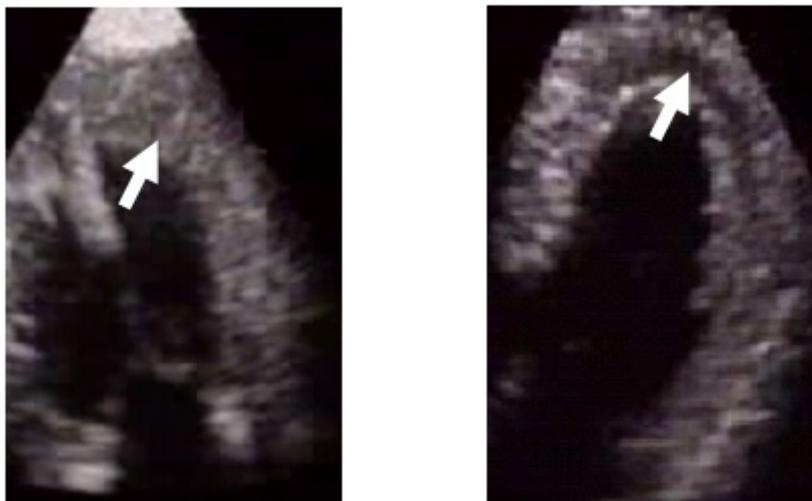


Figura 9. Ecocardiografía con contraste. A. Segmento apical septal y apical lateral sin defectos de perfusión. B. Segmento apical septal y apical lateral con defecto de perfusión.

La probabilidad de un evento cardíaco (muerte por causa cardíaca, IAM no fatal o revascularización coronaria) cuando la ecocardiografía durante el ejercicio no muestra ninguna alteración en la contractilidad, es del 0,5% por año⁶⁹. Cuando se objetiva algún defecto, la tasa de eventos cardíacos es de un 2,6% por persona-año⁷⁰⁻⁷². Los datos existentes en cuanto a la ecocardiografía de estrés con dobutamina muestran una tasa de eventos anual de 1,7% cuando no hay ninguna alteración y del 4,8% por año cuando existe algún defecto en la contractilidad miocárdica⁷³⁻⁷⁶. Así mismo, datos similares se han encontrado en estudios con dipiridamol, en los que se ha visto su utilidad para predecir eventos mayores en pacientes con sospecha de EC y en determinados subgrupos como pacientes mayores de 65 años y diabéticos^{77, 78}.

No hay datos sobre el valor pronóstico de la ecocardiografía de estrés y el uso asociado de un contraste ecocardiográfico en pacientes estudiados por dolor torácico, aunque sí existe información sobre el uso de esta técnica en pacientes que ya han tenido un IAM. En los estudios realizados en este tipo de pacientes se ha demostrado que los defectos de perfusión después de un IAM se correlacionan con un peor remodelado miocárdico y peor función ventricular a largo plazo, pero no hay datos por el momento sobre eventos cardíacos (muerte o reinfarcto) asociados a los defectos de perfusión^{79, 80}.

Las desventajas que tiene esta prueba comprenden la mala calidad de imagen que se presenta hasta en un 15% de los pacientes, la interpretación de las imágenes que es más dependiente del especialista que la realiza que en otras técnicas, la necesidad de formación especial para su correcta ejecución e interpretación, la dificultad para valorar la isquemia en presencia de las alteraciones basales de la contracción regional y la dificultad para obtener las imágenes en el momento de máximo esfuerzo cuando se utiliza el ejercicio para provocar sobrecarga.

1.5.3. Tomografía axial computarizada (TAC) de coronarias.

Se trata de una técnica de desarrollo reciente en la que se utilizan dos métodos diferentes para estudiar la presencia de EC. Por una parte, se utiliza la radiotomografía digital con haz de positrones para la detección y cuantificación de calcio en las arterias coronarias, que guarda relación con la gravedad de la enfermedad arterial coronaria. Por otra parte, la radiotomografía digital multicorte permite obtener una coronariografía incruenta mediante inyección periférica de contraste²².

En cuanto a la detección de calcio intracoronario los estudios muestran una sensibilidad entre el 83 y el 99% y una especificidad entre el 93 y el 98%, dependiendo del tipo de pacientes (sintomáticos o no), de los aparatos utilizados y de los protocolos de cuantificación¹⁷.

El uso del TAC multicorte para la valoración de placas ateroscleróticas no calcificadas está siendo objeto de estudios importantes en los últimos años. La sensibilidad y especificidad para detectar al menos una estenosis coronaria significativa mediante esta técnica son de 94%-100% y 54-100% respectivamente^{17, 81-86} (Figura 10).



Figura 10. Imagen de angiografía coronaria no invasiva con TAC multicorte. Imagen de una reconstrucción bidimensional de un paciente con una estenosis significativa en la arteria coronaria derecha (flecha).

Existen varios estudios que han analizado la relación existente entre la cantidad de calcio coronario y la probabilidad de sufrir un evento cardíaco en pacientes sintomáticos. Los datos muestran que los pacientes con mayor cantidad de calcio tienen una probabilidad entre 3,2 a 13,3 veces mayor de desarrollar un evento cardíaco⁸⁷⁻⁹⁰.

Recientemente se ha publicado un estudio donde se analizaron 541 pacientes con dolor torácico a los que se les realizaba un TAC multicorte y una prueba de perfusión con isótopos. La presencia de estenosis significativas en el TAC era un predictor independiente de eventos coronarios con una tasa de eventos al año del 1,8% en pacientes sin estenosis o con estenosis no significativas comparado con una tasa del 4,8% en pacientes que presentaron estenosis significativas, si bien los autores remarcan que la perfusión con isótopos aporta información adicional sobre la repercusión funcional en el miocardio de las lesiones halladas⁹¹.

La cantidad de calcio coronario se correlaciona intensamente con la “carga” de placas ateroscleróticas, sin embargo no todas las placas ateroscleróticas están calcificadas y además la presencia o ausencia de calcio en una placa no aporta información sobre la estabilidad de dicha placa, la probabilidad de ruptura, la severidad de la obstrucción coronaria o su repercusión hemodinámica⁹²⁻⁹⁴. Lo mismo

ocurre con el TAC multicorte, las imágenes obtenidas nos dan información anatómica del árbol coronario y de la severidad de las obstrucciones coronarias pero no sobre la repercusión hemodinámica que dichas lesiones tiene sobre el músculo cardiaco. De ello se deriva que sea necesario combinar esta técnica con otras que permitan el estudio de la perfusión miocárdica⁹¹.

A todo esto se añade que la radiación empleada es muy elevada y es necesario, en el caso del TAC multicorte, el uso de contrastes intravenosos nefrotóxicos. Además, en el subgrupo de pacientes que presentan insuficiencia renal en estadios avanzados, se produce una calcificación de la placa media arterial que no se corresponde con cambios arteroscleróticos propiamente dichos con lo que el valor diagnóstico del calcio coronario en estos enfermos es limitado⁹⁴.

1.6. Resonancia Magnética Cardíaca.

La RMC es una técnica que se ha implementado en la práctica diaria y en la investigación científica cardiovascular en los últimos años. Esta aceptación se explica por una serie de características, incluyendo avances técnicos como la velocidad en la adquisición de imágenes, fiabilidad, facilidad en el manejo, alta calidad y resolución espacial de las imágenes y alta reproducibilidad. Además se trata de una técnica en la que no se utilizan radiaciones en contraposición con los rayos X y la radiación gamma. Si bien es cierto que la RMC tiene una mejor calidad de imagen a expensas de un mayor coste en comparación con la ecocardiografía que es más rápida y con la posibilidad de realizarse en la cabecera del enfermo. Por los motivos mencionados anteriormente pensamos que la RMC podría convertirse en la técnica complementaria de la ecocardiografía.

1.6.1. Fundamentos de la RMC.

La interacción física que se requiere para la resonancia magnética (RM) ocurre a nivel de los núcleos atómicos y ondas de radio en presencia de un campo magnético. Dado que la RM no interacciona con los electrones de la capa atómica exterior, que son los responsables de las reacciones químicas, es muy segura comparándola con las radiaciones ionizantes, como los rayos X, que pueden provocar daños a moléculas como el ADN. La RM sólo ocurre en átomos con núcleos atómicos con un número impar de nucleones. En la práctica clínica fundamentalmente se utiliza el hidrógeno-1, que es abundante en el agua y en la grasa las cuales están presentes en gran cantidad en el cuerpo humano.

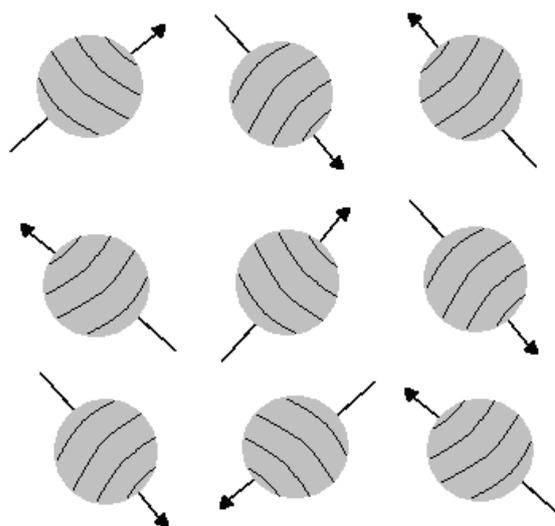


Figura 11. Los momentos magnéticos tienen orientación arbitraria en ausencia de campo magnético externo.

Los núcleos de hidrógeno se comportan como imanes y se alinean con un campo magnético externo. Basalmente, los núcleos precesionan de forma desordenada a una frecuencia de resonancia de 63 MHz en un campo magnético de 1,5 Teslas (Figura 11). Una parte del cuerpo puede ser excitada por un pulso de radioondas a esa frecuencia lo cual hace que todos los átomos de hidrógeno roten en dirección contraria al eje principal de campo magnético y precesionan de forma coordinada lo cual produce una red magnética. Cuando el impulso de magnetización

termina, la red magnética vuelve a su estado basal (relajación) y la energía liberada se transmite como una señal de radio. Esta señal se transforma en una radioonda por el scanner que la detecta y gracias a ello se puede detectar por una antena y transformar con el software adecuado en una imagen (Figura 12).



Figura 12. Esquema básico de la obtención de imágenes de RM.

El contraste entre diferentes tejidos en la imagen depende del retraso entre la excitación y aparición de la señal de radio y el tiempo entre las excitaciones repetidas de radioondas. Las diferentes formas de contraste se derivan de dos procesos principales de relajación que afectan la red de resonancia, relajación en el eje longitudinal (T1) y en el plano transversal (T2). Se pueden utilizar campos magnéticos adicionales (campos de gradiente) que pueden ser encendidos o apagados rápidamente para localizar radioondas del cuerpo. Una imagen de RM representa de esta forma un mapa espacial de señales de radio¹⁷.

Un scanner de RMC se compone de un imán superconductor que produce el campo magnético estático, el cual es homogéneo y estable en el tiempo y lo suficientemente grande como para abarcar todo el tórax. Habitualmente, la RMC se realiza a 1,5 Teslas y los campos de gradiente se generan por amplificadores con una capacidad ultrarrápida para conducir corrientes de alto voltaje a través de las

bobinas situadas en el centro del imán. El amplificador de radiofrecuencia genera los pulsos de excitación y la antena de radiofrecuencia recibe las señales de radio que generan los tejidos del paciente (Figura 13).

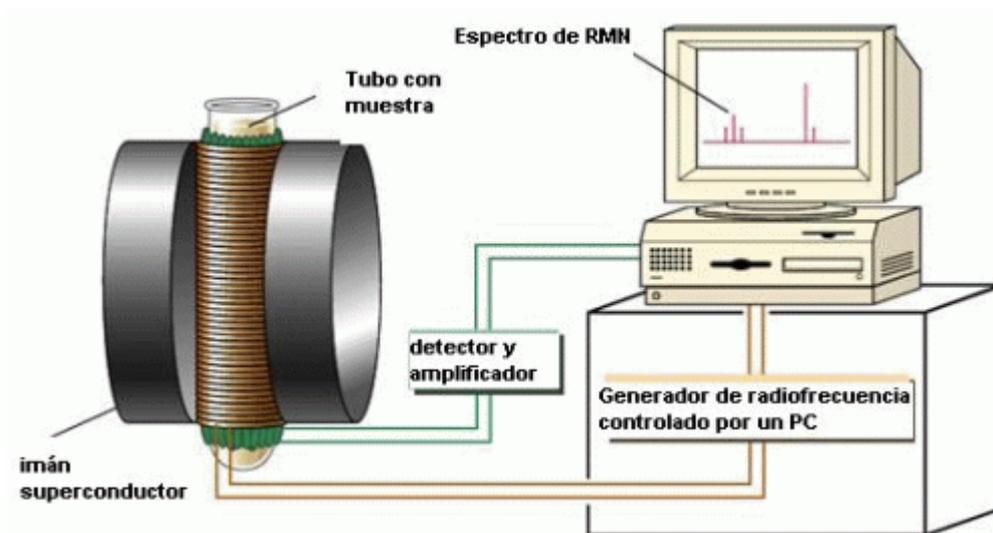


Figura 13. Componentes de un scanner de RMC.

1.6.2. Aplicaciones de la RMC.

La RMC se ha convertido en los últimos años en la técnica de referencia o patrón oro para el cálculo de volúmenes y masa ventricular dado que se trata de una técnica tridimensional que no se basa en asunciones geométricas para hacer los cálculos de estos parámetros. La fiabilidad y la reproducibilidad de la RMC hacen que sea útil en el seguimiento longitudinal de pacientes y en los estudios de hemodinámica y de remodelado utilizando pequeños grupos de pacientes. Además, recientemente los valores de masa miocárdica del VI han sido validados y normalizados para sexo, superficie corporal y edad⁹⁵.

La RMC también es útil para valorar la contractilidad regional. Esto se hace habitualmente valorando visualmente las imágenes de cine en los planos habituales (transversales y longitudinales). Pero esta cuantificación se puede realizar de una forma más exacta mediante la técnica de "tagging" en la cual se valora la

deformación (strain) del miocardio como una medida de contractilidad del mismo (Figura 14, véase también Figura 19 en material y métodos).

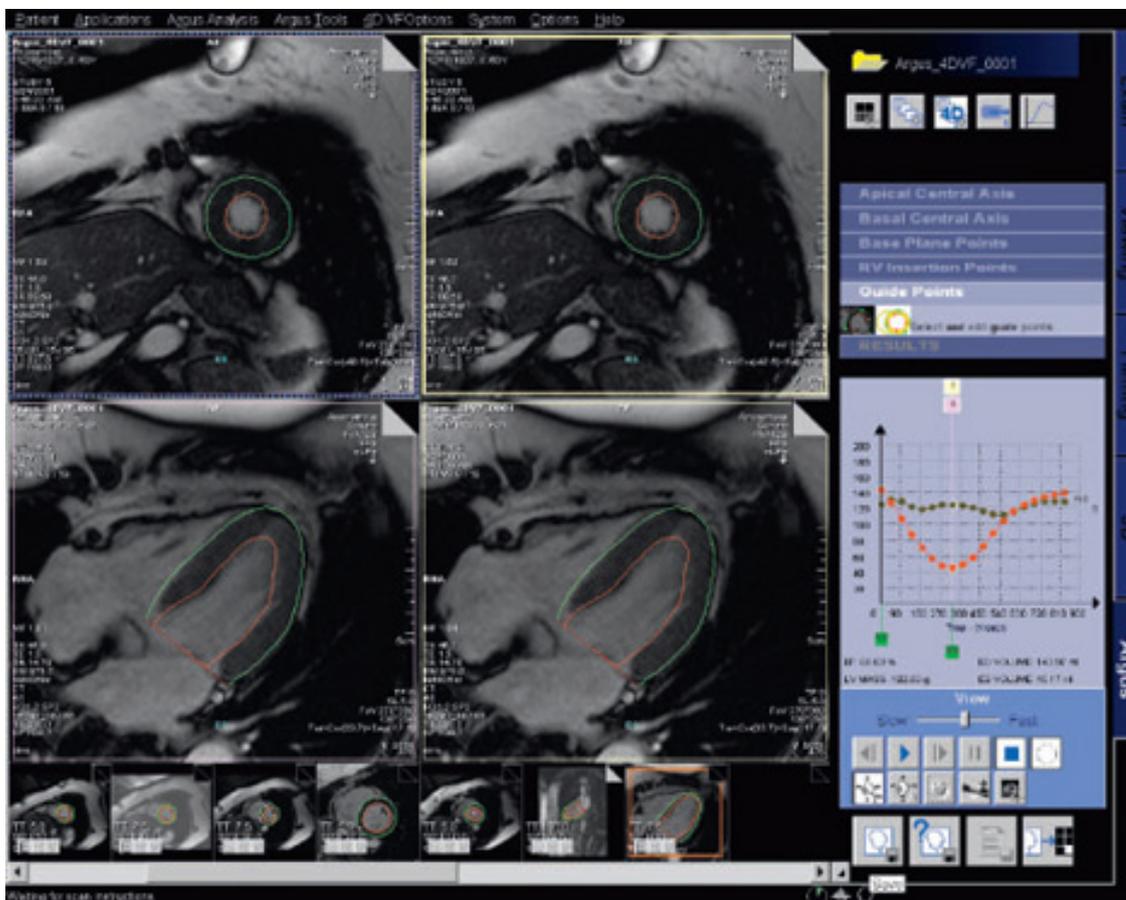


Figura 14. Cuantificación de volúmenes y masa ventricular izquierda mediante la delimitación de bordes endocárdico y epicárdico.

La RMC también permite la obtención de angiografías coronarias y valorar su flujo con buenos resultados para descartar lesiones multivaso proximales que requieran revascularización⁹⁶, pero esta técnica todavía presenta limitaciones dado que la resolución espacial todavía no es lo suficientemente buena como para valorar bien las coronarias y el movimiento constante de éstas en su recorrido epicárdico sólo permite valorar de forma grosera el diámetro de las estenosis.

Esta técnica ha demostrado ser la mejor para detectar anomalías anatómicas miocárdicas como diversas malformaciones congénitas, valvulopatías, anomalías en las arterias coronarias, como las fístulas hacia el sistema pulmonar y la presencia coronarias anómalas, gracias a que se puede estudiar el miocardio y el parénquima

pulmonar adyacente tridimensionalmente sin que se superpongan diferentes estructuras y a su capacidad para cuantificar flujos localizados y por tanto cortocircuitos .

Otras aplicaciones de la RMC las encontramos en el estudio de enfermedades de depósito como la miocardiopatía por depósito de hierro (siderótica/hemocromatosis), amiloidosis, sarcoidosis o en miocardiopatías (hipertrófica y dilatada) en las que el patrón de captación de gadolinio y la cantidad total de captación están relacionados con el pronóstico⁹⁷. Así mismo la RMC es útil en el estudio de valvulopatías cuando en la ecocardiografía no se obtienen imágenes adecuadas, permite caracterizar las alteraciones del pericardio y del espacio pericárdico, permite estudiar las pericarditis y miocarditis y además ayuda en la localización y caracterización de masas y tumores cardiacos. También sirve para el estudio de diversas enfermedades genéticas como la displasia arritmogénica del ventrículo derecho en la cual se obtienen imágenes de infiltración o transformación grasa de los miocardiocitos muy características¹⁸.

En cuanto a la RMC con provocación de estrés diremos que permite una valoración precisa de dos de los pasos importantes de la cascada isquémica: inducción de déficits de perfusión e inducción de alteraciones en la contractilidad del miocardio (véase Figura 4) que son los índices más comúnmente utilizados para identificar de forma no invasiva la presencia de lesiones coronarias fisiológicamente significativas⁹⁸. Además mediante la RMC también se puede evaluar la presencia de tejido necrótico o fibrosado y con ello la viabilidad del miocardio (Figura 15). La posibilidad de obtener simultáneamente toda esta información hace de esta técnica el método ideal para la valoración completa de forma no invasiva del paciente con sospecha de cardiopatía isquémica.

En el siguiente apartado se explica con detenimiento la RMC con provocación de estrés, los fármacos que se utilizan para ello, los parámetros e índices utilizados habitualmente en pacientes que se estudian por dolor torácico de perfil isquémico y los estudios pronósticos que hay al respecto.

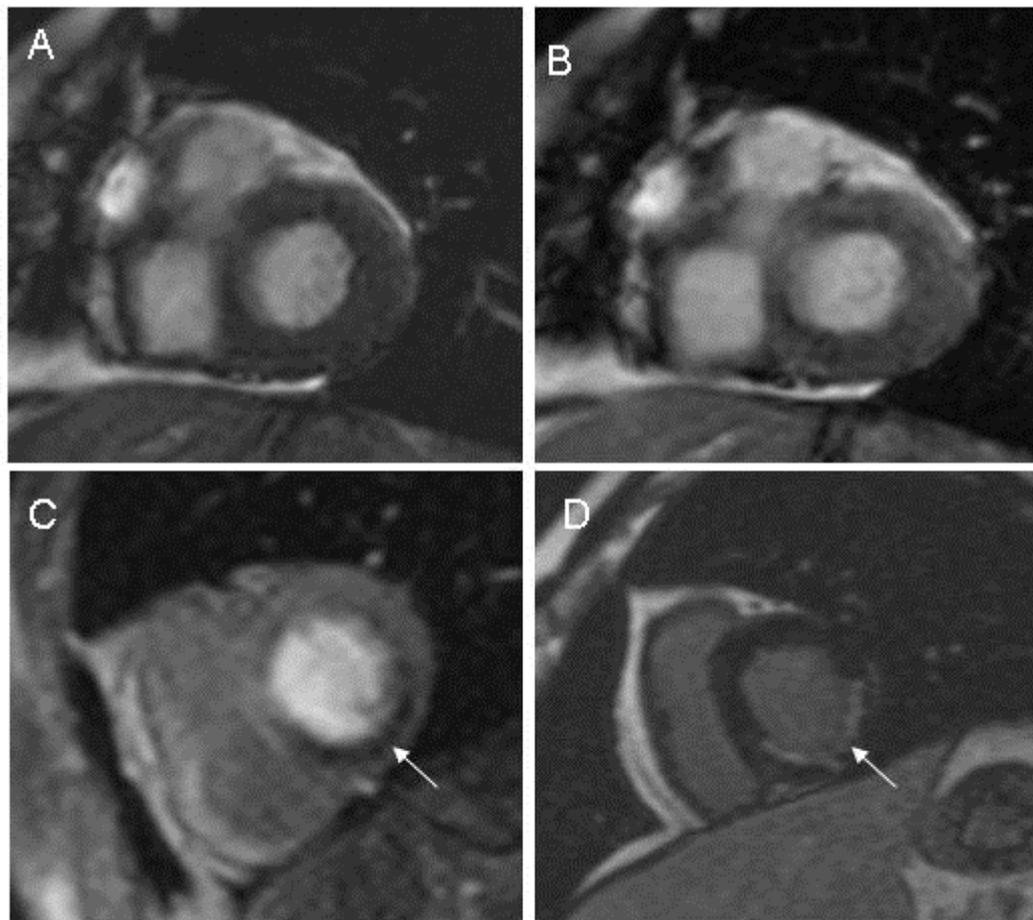


Figura 15. Imágenes de RMC en reposo (A), contractilidad tras inyectar dipiridamol (B), perfusión tras inyectar gadolinio (C) y secuencias de captación tardía de gadolinio (D). En C la flecha indica un defecto de perfusión en segmentos inferiores. En D la flecha señala una captación tardía de contraste (hiperreferencia) que indica la existencia de una necrosis subendocárdica que ocupa menos del 50% del grosor del miocardio y por ello se considera miocardio viable y susceptible de un beneficio si se revascularizase la arteria de la que depende la zona con el defecto de perfusión.

1.6.3. RMC de estrés.

El estrés en la RMC se induce con fármacos como la dobutamina, la adenosina o el dipiridamol, de forma similar que en otras técnicas comentadas anteriormente. La RMC con dobutamina es peor tolerada por los pacientes ya que provoca un estrés miocárdico más severo con un aumento importante de la frecuencia cardíaca por lo que se precisa una monitorización más estricta de los pacientes y las imágenes de perfusión son más difíciles de interpretar. Se ha

demostrado que la dobutamina, por los motivos mencionados, provoca una disfunción sistólica más extensa con lesiones coronarias menos severas por lo que se sobreestima la presencia de lesiones coronarias significativas⁹⁸. Mientras que el estrés provocado con vasodilatadores es mejor tolerado, se obtienen imágenes más fiables y la contractilidad regional y la perfusión se evalúan con mayor facilidad (por la menor taquicardización del paciente) lo cual es de gran interés para el estudio de los diferentes estadios de la cascada isquémica⁹⁹.

La adenosina administrada de forma exógena, actúa directamente en su receptor (R adenosina A2a) produciendo una vasodilatación arteriolar y con ello aumento el flujo sanguíneo miocárdico. El dipiridamol bloquea la recaptación intracelular de la adenosina e inhibe a la adenosina desaminasa, con el resultado final del aumento de los niveles de adenosina intracelulares y en el intersticio, lo cual provoca un aumento de la interacción de la adenosina con su receptor.

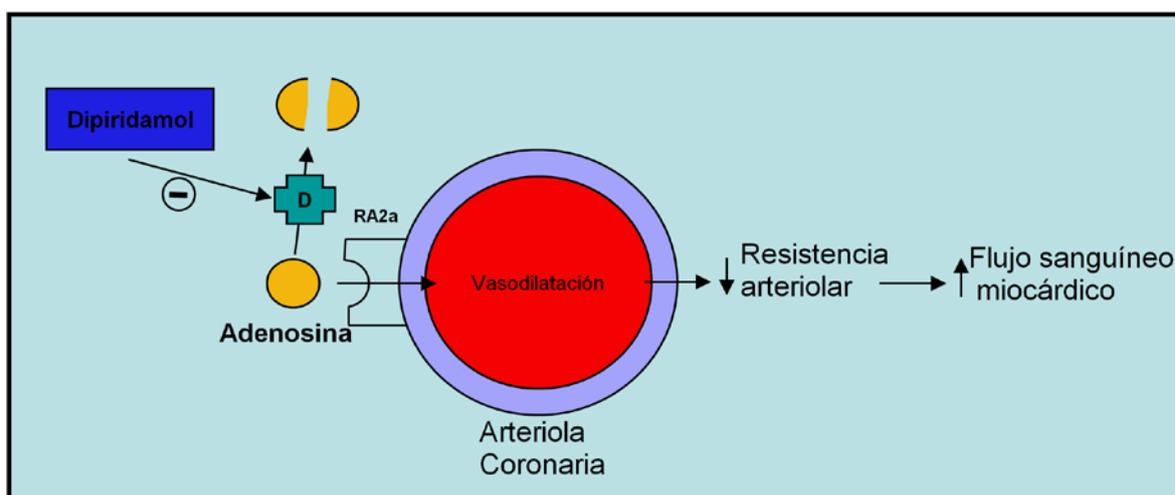


Figura 16. Esquema del mecanismo de acción del dipiridamol y adenosina. RA2a: receptor de adenosina arteriolar, D: adenosina deaminasa. (Adaptado de Follansbee WP: *Alternatives to leg exercise in the evaluation of patients with coronary artery disease: Functional and pharmacological stress modalities*³¹).

Los parámetros que se estudian en la RMC de estrés en relación con la cascada isquémica son los siguientes (Figura 16):

1. Extensión de la disfunción sistólica en reposo o basal: La función sistólica y regional del ventrículo izquierdo puede estudiarse de forma muy precisa con la RMC

dada su alta resolución espacial como ya hemos mencionado anteriormente y la elevada reproducibilidad con una variabilidad inter e intraobservador baja¹⁰⁰. La extensión de la disfunción se basa habitualmente en el recuento de segmentos con alteración de la contractilidad (hipocinesia o acinesia) en base a un modelo en el que se divide el miocardio en 17 segmentos¹⁰¹ (ver apartado de material y métodos). Según datos recopilados en 10 estudios con un total de 654 pacientes la sensibilidad y especificidad medias son del 89% y 84% respectivamente para la detección de EC⁶⁵.

2. Extensión del defecto de perfusión inducido por el estrés: La perfusión miocárdica es evaluada inyectando un bolo de contraste (habitualmente gadolinio) y adquiriendo imágenes secuenciales conforme el contraste pasa a través de las cámaras cardíacas y al miocardio a través de las arterias coronarias. Los déficits de perfusión se reconocen como zonas de menor intensidad de señal en el miocardio. Dado que la RMC tiene muy buena resolución espacial se diferencian muy bien los defectos de perfusión del subendocardio de los defectos transmurales (ver Figura 15-C). La sensibilidad y la especificidad medias obtenidas de datos recopilados de varios estudios con un total de 502 pacientes son 84% y 89% respectivamente⁶⁵.

3. Extensión de la disfunción sistólica inducida por el estrés: se evalúa la cantidad de miocardio en el que la motilidad regional empeora tras el estrés desde la normocinesia a la hipocinesia o desde la hipocinesia a la acinesia. En los estudios que hay al respecto se ha hallado una sensibilidad del 86,2% y una especificidad del 85,7%^{42, 43} para la presencia de EC significativa. Como se ha mencionado anteriormente en el apartado de SPECT, la dilatación transitoria y el empeoramiento de la función sistólica en el pico máximo de estrés son parámetros que indican una mayor severidad de la EC y un peor pronóstico⁶¹⁻⁶⁴ pero no existen estudios de RMC de estrés donde se haya estudiado el valor pronóstico de estos dos parámetros.

Atendiendo a los pasos descritos en el apartado de cascada isquémica, la extensión de los defectos de perfusión y la disfunción sistólica con el estrés serían dos alteraciones importantes que pueden estudiarse mediante la RMC de estrés y que se objetivan cuando existen lesiones coronarias significativas. En el caso de la

disfunción sistólica, este fenómeno aparece cuando existe una carga isquémica mayor que confiere una alteración de los fenómenos intracelulares de los miocardiocitos impidiendo su correcto funcionamiento y por tanto su contracción^{32, 33}.

4. Extensión de la necrosis miocárdica: el contraste utilizado habitualmente en la RMC es el gadolinio. Este contraste tiene la propiedad de unirse a la matriz extracelular a los pocos minutos de llegar al miocardio¹⁷. Esto se visualiza en las imágenes como un aumento de la refringencia de las zonas donde hay un aumento de la matriz extracelular (fibrosis, necrosis antiguas). El patrón de captación tardía que presentan las zonas necrosadas tras un IAM es específico y dada la alta resolución de imagen que aporta la RMC puede estudiarse bien la extensión de la necrosis (sólo subendocárdica o bien transmural) lo cual es interesante para determinar la viabilidad del miocardio (captación menor del 50% del espesor del miocardio) y la conveniencia o no de realizar una revascularización. La presencia de una captación tardía con el patrón característico de cardiopatía isquémica es indicativa de que ha habido un IAM, pero sólo evaluando este parámetro no se pueden establecer conclusiones sobre la presencia de EC significativa en el momento de la realización de la prueba.

Por todo lo expuesto anteriormente la RMC de estrés se utiliza como test diagnóstico en pacientes con dolor torácico y sospecha de EC con mayor frecuencia cada vez, pero existen pocos grupos de investigación que hayan estudiado la validación pronóstica de este test.

Los estudios publicados con dobutamina al respecto, son algo más numerosos. Recientemente en un estudio realizado en mujeres con EC de sospecha o conocida se ha visto que aquellas pacientes que presentaban alteraciones en la contractilidad inducidas tras administrar dobutamina presentaban una tasa de eventos del 63% en comparación con un 30% en aquellas pacientes sin alteraciones de la contractilidad inducibles¹⁰². En otro estudio publicado en el 2009¹⁰³ se objetivó una tasa de eventos del 0% en aquellos pacientes en los que no se detectó ninguna alteración de la contractilidad tras dobutamina pero no se analiza la tasa de eventos

en los pacientes con un test positivo, sólo se menciona que estos pacientes son remitidos a coronariografía y revascularización con mayor frecuencia.

En el momento actual existen pocos estudios que evalúen el valor pronóstico de la RMC con vasodilatadores en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico, ninguno es multicéntrico y en muchas ocasiones se contabilizan eventos menores o "blandos". Por tanto existe menos información sobre la tasa de mortalidad cardiaca o infarto de miocardio no fatal (eventos mayores) en pacientes a los que se les realiza una RMC de estrés con vasodiladores.

Ingkanisorn et al⁷ realizaron un estudio con 135 pacientes con dolor torácico en los que se estudiaban los defectos de perfusión tras administrar adenosina. En este estudio se encontró una mayor tasa de eventos combinados (mayor probabilidad de EC significativa en una coronariografía realizada en los meses posteriores o mayor probabilidad de sufrir un IAM no fatal o muerte cardiaca), hazard ratio (HR) de 207,33 (IC 95%: 28,43 - 26.397).

Jahnke et al⁵ realizaron un análisis de los datos obtenidos en 513 pacientes con dos modalidades de RMC de estrés, dobutamina o adenosina conjuntamente. Estos autores demostraron una mayor tasa de eventos en los pacientes con alteraciones en la motilidad regional en reposo (HR 4,43; IC 95%: 1,59-12,39), con aumento del volumen telesistólico del VI (HR 1,18; IC 95%: 1.08-1.29 por cada cambio en 10 ml), con alteraciones de la contractilidad inducidas tras estrés (HR 5,42; IC 95%: 2,18-13,50) y en los pacientes con defectos de perfusión tras estrés (HR 12,51; IC95%: 3,64-43,03).

En un estudio reciente realizado sólo con adenosina en un total de 103 pacientes⁸ se objetivó una tasa de mortalidad del 0% en aquellos sin ningún defecto de perfusión, sin alteraciones en la contractilidad en reposo o tras estrés. Dado que en este estudio sólo había 14 pacientes con una RMC anormal los autores no establecen conclusiones en cuánto al pronóstico en esta situación.

Nuestro grupo de investigación realizó un estudio piloto en el que se realizó un registro retrospectivo monocéntrico de pacientes a los que se les realizó una RMC de estrés con dipiridamol como estudio de pacientes con dolor torácico de perfil isquémico^{4, 104}. En este estudio se objetivó que el grupo de pacientes con mayor tasa de eventos era el que presentaba alteraciones de la contractilidad

inducibles con el estrés asociadas a las alteraciones de perfusión (HR 1,17 [IC 95%: 1,06-1,24] por cada segmento alterado, $p=0,0006$) y además se objetivó un beneficio en cuanto al reingreso por angor inestable si se revascularizaba a este subgrupo de pacientes en comparación con aquellos que no se revascularizaron (HR 0,2; IC 95%: 0,1-0,7).

En cuanto a la bibliografía publicada sobre el pronóstico y la captación de tardía de gadolinio, Kwon et al¹⁰⁵ publicaron un estudio con 199 pacientes con signos y síntomas de EC en el que se objetivó que el realce tardío de gadolinio era un predictor independiente de IAM y muerte cardiaca con una HR de 5,82 (IC 95%: 2,47-13,7). En aquellos pacientes que no presentaron ningún tipo de captación tardía pero sí alteraciones de la contractilidad miocárdica, la tasa de eventos fue menor que cuando sólo existía captación tardía sin alteraciones en la contractilidad.

Los hallazgos más recientemente publicados corresponden a Steel et al⁶. En este estudio se ha encontrado que en los pacientes sin defectos de perfusión y sin realce tardío la tasa de eventos anual era del 1,9% y en aquellos pacientes sin defectos de perfusión pero con realce tardío tenían una tasa de eventos (IAM/muerte) 11 veces mayor que los pacientes con RMC normal.

En otro estudio realizado por nuestro grupo en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación de ST y el valor pronóstico de la RMC de estrés realizada los primeros días después del IAM, se encontró que a los pacientes a los que se les realizaba una RMC de estrés con dobutamina, la extensión de la disfunción sistólica en reposo (HR 1,29 [IC 95%:1,11-1,49], por segmento, $p= 0,001$) y la extensión de la necrosis transmural (captación tardía de gadolinio en más del 50% del grosor del miocardio) (HR 1,30 [IC 95%: 1,12-1,51] por segmento, $p<0.001$) eran los marcadores pronósticos independientes para mortalidad de causa cardiaca, reinfarto e ingreso por insuficiencia cardiaca¹⁰⁶.

1.6.4. Limitaciones de la RMC de estrés con vasodilatadores.

Entre las limitaciones que encontramos para realizar este tipo de estudio debemos tener en cuenta que se precisa de aparatos especiales que no tienen una disponibilidad del 100% en nuestro sistema sanitario aunque cada vez es mayor y se

utiliza con mayor frecuencia para la valoración diagnóstica de este tipo de pacientes. El tiempo de realización también es un factor importante ya que en ocasiones un estudio completo de estas características es laborioso y por tanto con un coste mayor que otro tipo de técnicas. El dipiridamol no puede utilizarse en pacientes con hiperreactividad bronquial ya que su administración puede desencadenar broncoespasmo. Otro tipo de limitaciones serían la necesidad de realizar apneas adecuadas por parte del paciente y que no puede utilizarse el contraste de gadolinio si existe una insuficiencia renal avanzada ya que en los últimos años se ha visto que en este tipo de pacientes puede provocar fibrosis sistémica nefrogénica¹⁰⁷.

En resumen, la RMC con vasodilatadores, en concreto con dipiridamol, es una técnica adecuada para el estudio diagnóstico de pacientes con clínica de EC como ya se ha demostrado en estudios publicados con anterioridad. Esta técnica tiene una alta resolución lo cual permite estudiar de forma más precisa las cavidades cardiacas (volúmenes y función sistólica) además del miocardio (engrosamiento regional y extensión de los defectos encontrados, transmurales o no). Si bien cabe tener en cuenta que para validar una técnica diagnóstica es necesario que demuestre su valor pronóstico y en el caso de la RMC con dipiridamol los datos son escasos. Apenas existen estudios que utilicen todos los parámetros de la cascada isquémica en conjunto para estudiar el pronóstico en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico. Así mismo, los estudios publicados hasta el momento son monocéntricos y en algunos de ellos se contabilizan eventos menores o "blandos". Por tanto, existe poca información real sobre el valor pronóstico de la RMC de estrés con vasodilatadores y la presencia de eventos mayores durante el seguimiento de los pacientes con EC.

Por todo lo comentado anteriormente, son necesarios más estudios realizados en el ámbito de varios hospitales y que establezcan el valor pronóstico de la RMC con dipiridamol en cuanto a la predicción de eventos mayores, como la mortalidad cardiaca y el infarto agudo de miocardio no fatal, para recomendar su uso más generalizado en el estudio de pacientes con sospecha de EC.

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

2. HIPÓTESIS DE TRABAJO

La RMC de estrés con dipiridamol aporta información sobre el pronóstico en los pacientes con dolor torácico de posible origen coronario de perfil estable, remitidos para estudio desde la consulta externa. Los cuatro parámetros básicos que pueden estudiarse mediante RMC de estrés con dipiridamol (disfunción sistólica basal, defectos de perfusión, disfunción sistólica inducida y realce tardío de gadolinio) permiten la estratificación del riesgo de estos pacientes.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. Objetivo principal:

Estudiar la utilidad de la resonancia magnética cardíaca de estrés para predecir eventos mayores (muerte cardíaca e infarto agudo de miocardio no fatal) durante el seguimiento en pacientes remitidos para estudio de dolor torácico de perfil isquémico fuera del contexto de un síndrome coronario agudo. En concreto, se analizarán cuatro parámetros: disfunción sistólica basal, defecto de perfusión, disfunción sistólica inducida y realce tardío.

3.2. Objetivos secundarios:

3.2.1. Estudiar el valor pronóstico de la resonancia magnética de estrés para predecir mortalidad cardíaca durante el seguimiento en pacientes remitidos para estudio de dolor torácico de perfil isquémico.

3.2.2. Estudiar el valor pronóstico de la resonancia magnética de estrés para predecir infarto agudo de miocardio no fatal durante el seguimiento en pacientes remitidos para estudio de dolor torácico de perfil isquémico.

3.2.3. Estudiar la capacidad de la resonancia magnética cardíaca de estrés con dipiridamol, en base a la categorización de los pacientes según la cascada isquémica (pacientes sin defectos de perfusión y sin disfunción sistólica, pacientes con defectos de perfusión aislados y pacientes con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida con el estrés) para predecir eventos mayores (muerte cardíaca e infarto de miocardio no fatal) durante el seguimiento en paciente remitidos para estudio de dolor torácico de perfil isquémico.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. Grupo de estudio.

Se trata de un estudio prospectivo y multicéntrico en el que se incluyeron pacientes remitidos de forma consecutiva a las unidades de RMC durante los años 2007 y 2008 desde consultas externas de cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia, Hospital La Plana de Vila-Real y Hospital General de Castellón para realizarse una RMC de estrés con dipiridamol por presentar dolor torácico de posible origen coronario fuera del contexto de un SCA. Estos pacientes fueron remitidos para una RMC por varios motivos como la presencia de BCRIHH, incapacidad física para realizar un test de esfuerzo, test de esfuerzo no concluyente, como técnica primera elección o para la evaluación de lesiones coronarias intermedias.

Los criterios de exclusión fueron: historia de síndrome coronario agudo previo o revascularización coronaria los tres meses anteriores a la realización de la RMC, asma, contraindicación para realizar una RMC de estrés con dipiridamol y mala calidad de las imágenes obtenidas en la RMC.

Todos los datos fueron recogidos de forma prospectiva por un cardiólogo cuando el paciente se remitía a la unidad de RMC en una base de datos diseñada especialmente para este estudio. Los resultados de la RMC estaban disponibles para los cardiólogos responsables de los pacientes. El manejo y el tratamiento médico se dejaron a criterio de los cardiólogos responsables de los pacientes.

El protocolo de estudio fue aprobado por un comité ético y todos los pacientes dieron su consentimiento informado por escrito.

4.2. Características basales.

Se recogieron las siguientes características basales: clínicas y electrocardiográficas.

- Variables clínicas:
 - Edad
 - Sexo
 - Diabetes Mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Hipercolesterolemia
 - Tabaquismo
 - Antecedentes de IAM
 - Antecedentes de intervencionismo coronario
 - Antecedentes de cirugía de bypass aortocoronario

- Variables electrocardiográficas:
 - Desviación del segmento ST: ≥ 1 mm sobre la línea isoeletrica en más de dos derivaciones contiguas.
 - Inversión de la onda T: ≥ 3 mm sobre la línea isoeletrica en más de dos derivaciones contiguas.
 - Bloqueo completo de rama izquierda (BCRIHH)

4.3. Protocolo del estudio de RMC de estrés.

Los estudios fueron realizados por 2 cardiólogos expertos en RMC de estrés (10 años de experiencia). Se analizó a todos los sujetos mediante un equipo de 1,5

Teslas (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) de acuerdo con el protocolo de estudio habitual en nuestro grupo de trabajo¹⁰⁴ (Figura 17). Todas las imágenes se adquirieron utilizando una bobina de superficie acoplada en fase, en apnea y con sincronización electrocardiográfica.

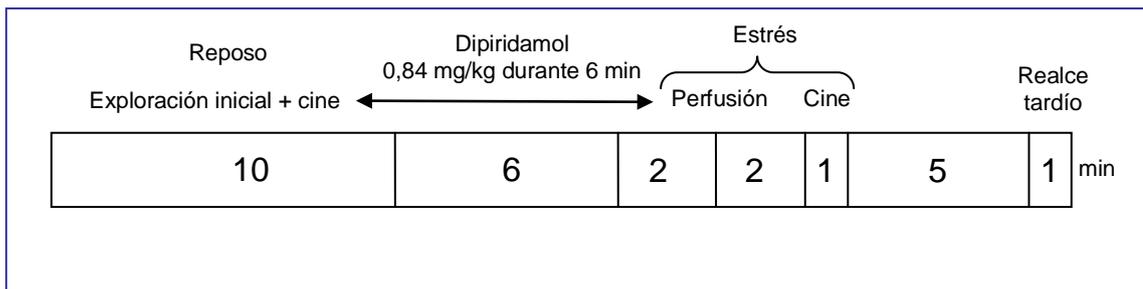


Figura 17. Protocolo de estudio de la resonancia magnética de estrés con dipiridamol.



Figura 18. Equipo de Resonancia magnética Sonata Magnetom.

a. Imágenes dinámicas de cine en reposo:

Se analizó la función del ventrículo izquierdo utilizando imágenes dinámicas de cine de las vistas de dos, tres y cuatro cámaras y eje corto utilizando una secuencia de precesión libre en el estado estacionario (tiempo de repetición/tiempo de eco: 2,8/1,2 ms; ángulo de excitación: 58°; matriz: 256 x 256; campo de visión: 320 x 270 mm; espesor de corte: 6 mm).

b. Imagen de perfusión de primer paso:

Se indujo la vasodilatación con dipiridamol (0,56 mg/kg de peso corporal durante 4 minutos y, si el paciente lo toleraba bien, se aumentaba hasta los 0,84 mg/kg administrado de forma intravenosa durante 6 minutos). Tras la infusión de dipiridamol, se inyectó también de forma intravenosa 0,1 mmol/kg de ácido de gadolinio-dietiltri Aminopentacético (Magnograf, Schering, Berlín, Alemania) a una velocidad de 5 ml/s. Después se adquiría, para la imagen de perfusión de primer paso con estrés y en ciclos alternos, al menos cuatro secciones equidistantes en la vista de eje corto y dos en las vistas de eje largo de dos y cuatro cámaras (secuencia de precesión libre en el estado estacionario con pulso de saturación; tiempo de inversión: 125 ms; tiempo de repetición/tiempos de eco: 202/1 ms; ángulo de excitación: 50°, matriz: 192 x 96; campo de visión: 350 x 220 mm; espesor de corte: 8 mm).

c. Imágenes de cine en estrés:

Con el fin de evaluar la función del VI en el pico de vasodilatación inducida por el dipiridamol (aproximadamente 2-3 minutos después de la infusión), una vez alcanzado el pico de realce en el miocardio, se utilizó una secuencia de adquisición rápida de imagen dinámica de precesión libre en el estado estacionario multicorte (tiempo de repetición/tiempo de eco: 35/1,1 ms; ángulo de excitación: 65°; matriz: 192 x 159; campo de visión: 350 x 304 mm; espesor de corte: 8 mm) adquiriendo durante un periodo de 14 s y en una única apnea cuatro cortes en la vista de eje corto y dos en la vista de eje largo, incluyendo las mismas tres localizaciones de referencia definidas en las imágenes dinámicas de cine en reposo.

d. Imagen de realce tardío:

La imagen de realce tardío se adquirió 10 minutos después de la inyección de contraste en las mismas localizaciones evaluadas para las imágenes de cine en reposo (secuencia de precesión libre en estado estacionario con recuperación de la inversión segmentada; tiempo de repetición/tiempo de eco: 700/1,26 ms; ángulo de excitación: 45°; matriz: 256 x 184; campo de visión: 340 x 235 mm; espesor de corte: 8 mm). El tiempo de inversión se ajustó para anular la señal del miocardio normal.

La adquisición de imágenes de perfusión de primer paso en reposo se dejó a discreción de los operadores. Sólo en caso de dudas en la perfusión de primer paso con el estrés, por ejemplo si existía un déficit de perfusión en el centro de un área necrótica o defectos de perfusión muy extensos no asociados a defectos de contractilidad inducibles, se obtenían imágenes de perfusión de primer paso en reposo al final del estudio con RMC utilizando el mismo método aplicado para las imágenes de estrés.

4.4. Análisis de los datos de la RMC.

Los estudios de RMC fueron analizados por 3 observadores con amplia experiencia utilizando un software estándar (Syngo, Siemens, Erlange, Germany). Los datos de los estudios de RMC fueron incluidos prospectivamente y registrados inmediatamente en la base de datos. Los casos dudosos se resolvieron por consenso.

La variabilidad intraobservador para la determinación de todos los parámetros estudiados mediante RMC de estrés fue estudiada en 100 casos elegidos al azar que fueron analizados por un observador. Se estudiaron los volúmenes y función sistólica del ventrículo izquierdo y los cuatro parámetros básicos que se obtienen en la RMC de estrés con dipiridamol (contractilidad en reposo, perfusión de primer paso, contractilidad con el estrés y realce tardío). Posteriormente, al menos tres meses después, se hizo un nuevo análisis de los 100 casos por el mismo observador obteniéndose una variabilidad intraobservador de menos del 5%. Estos datos son consistentes en todos los estudios realizados por nuestro grupo^{4, 99, 104, 108}.

Los volúmenes indexados telediástólico y telesistólico (ml/m^2), la fracción de eyección (%), y la masa ventricular izquierda (g/m^2) se cuantificaron con definición manual de los bordes endocárdico y epicárdico en todos los cortes de eje corto en las imágenes de cine (Figura 19).

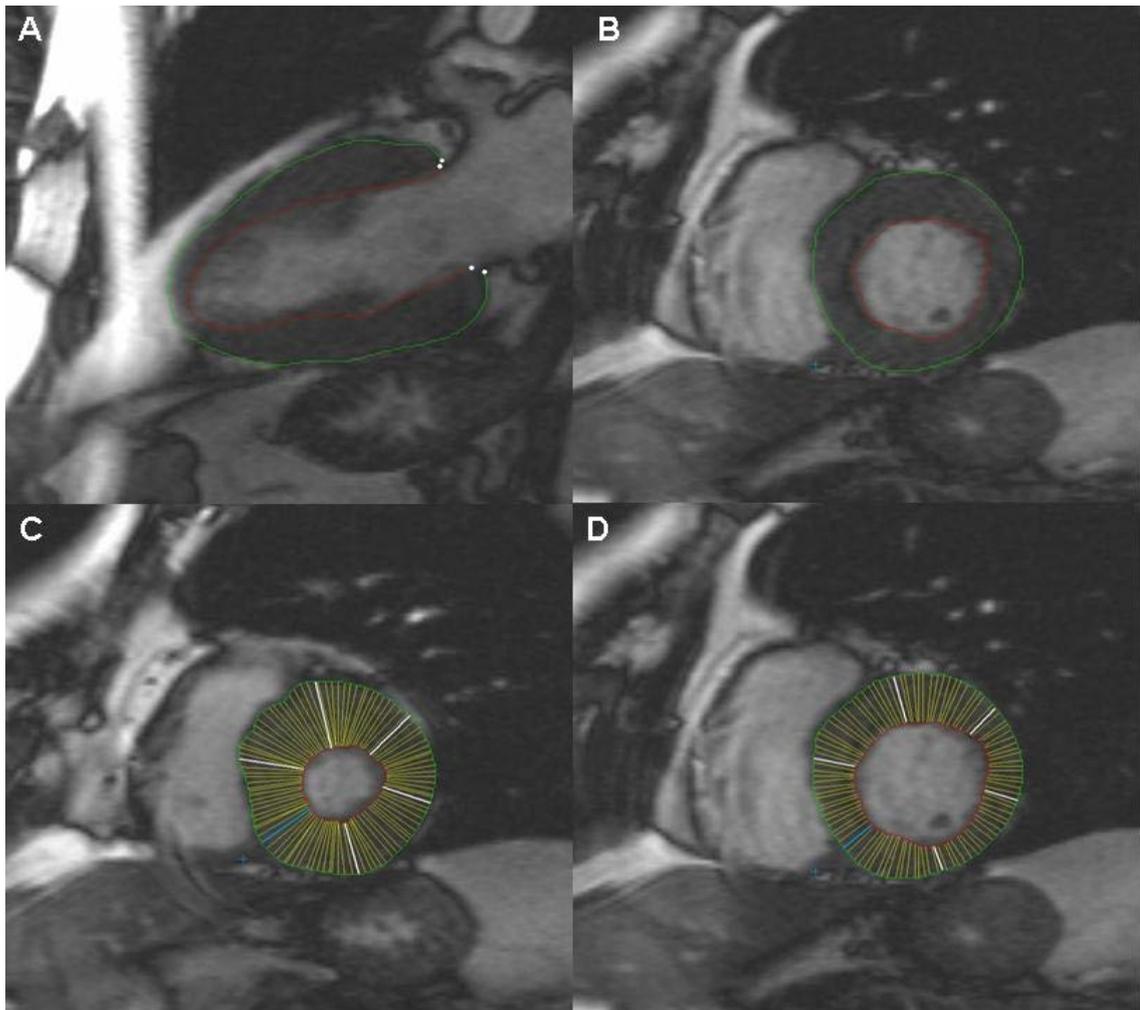


Figura 19. **A y B:** En rojo borde subendocárdico y en verde borde subepicárdico para cuantificar los volúmenes telediastólico y telesistólico. **C y D:** Imágenes en sístole y diástole en eje corto. Se definen manualmente los bordes subendocárdicos y subepicárdicos y se hace una estimación de la masa ventricular izquierda a partir de los diámetros que se obtienen.

Para la cuantificación de la extensión de la anomalía de cada uno de los índices estudiados de RMC en cada paciente incluido y en función de nuestra experiencia utilizamos el número de segmentos alterados según el modelo de 17 segmentos^{101, 109} (Figura 20).

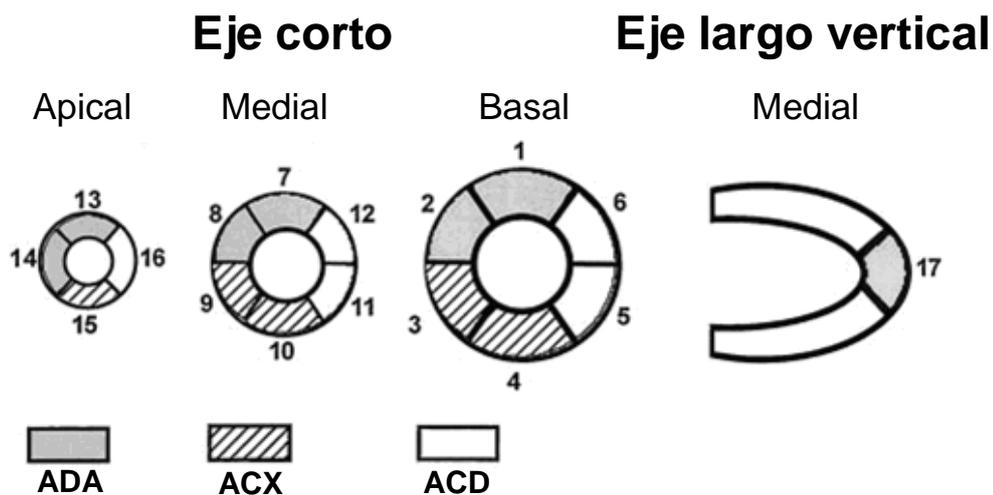


Figura 20. Modelo de 17 segmentos miocárdicos y asignación al territorio coronario correspondiente. ADA: arteria coronaria descendente anterior, ACX: arteria coronaria circunfleja, ACD: arteria coronaria derecha.

Esta aproximación, basada en la extensión de la anomalía de cada índice de RMC en función del número de segmentos alterados es sencilla, intuitiva, permite una estimación rápida de la extensión de la anomalía y ya ha sido validada por nuestro grupo anteriormente. En concreto se ha utilizado para predecir la mejoría de la función sistólica en los meses siguientes a un IAM¹⁰⁹ y para predecir eventos cardiacos en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico^{4, 104}, como ya se ha mencionado anteriormente.

En este estudio nos centramos en el análisis de 4 índices de RMC:

1) Extensión de la disfunción sistólica basal (DS-B): número de segmentos que mostraban hipocinesia, acinesia o discinesia en condiciones basales.

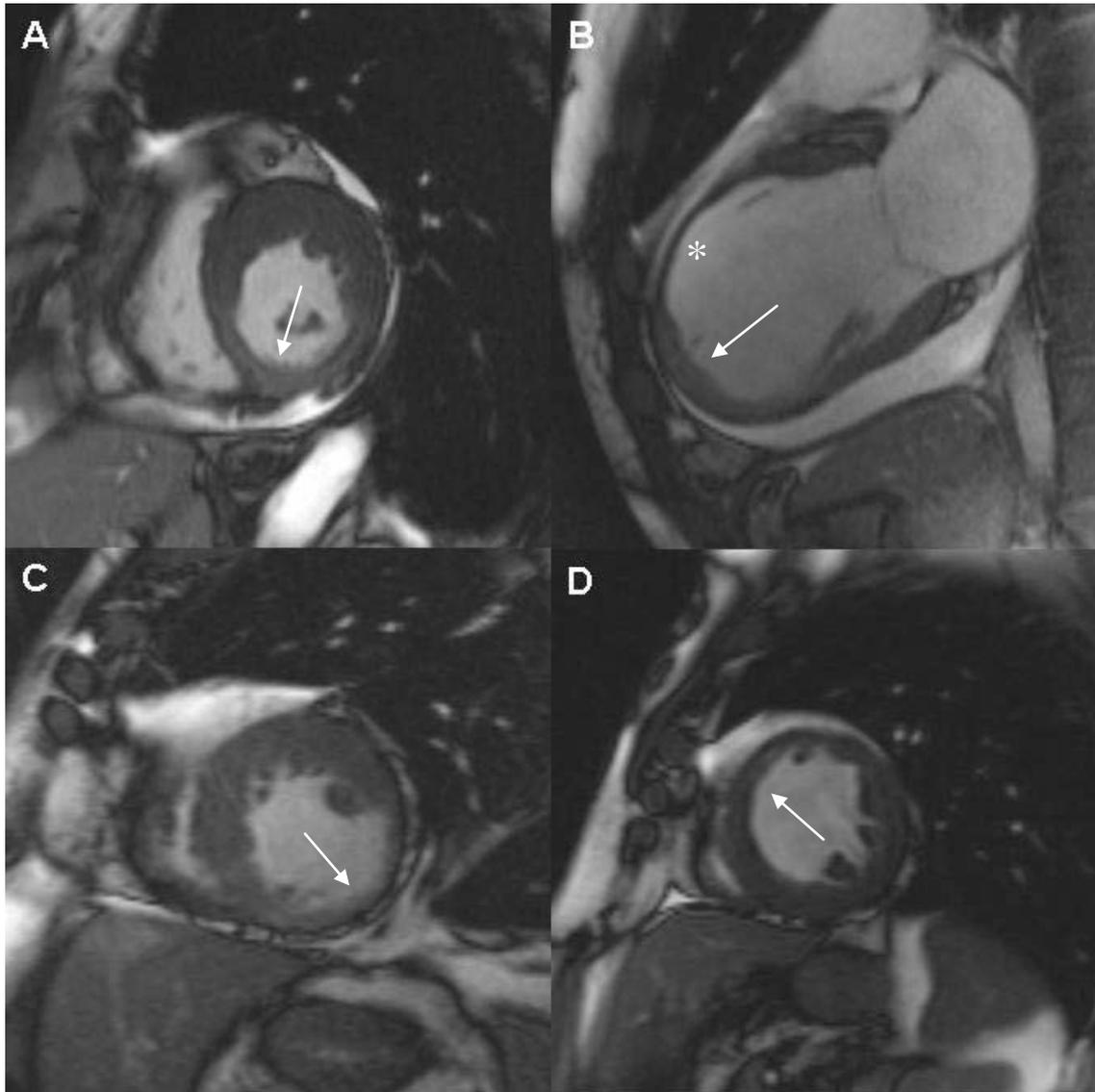


Figura 21. Imágenes de RMC en reposo. **A:** imagen eje corto transversal con alteración de la contractilidad basal en segmentos medial-lateral, medial-anterior y parte del medial-septal-anterior. **B:** Imagen de eje largo 2 cámaras en la que se objetiva una hipocinesia basal en segmentos apical-posterior y septo-apical (flecha), además se objetiva acinesia con adelgazamiento (asterisco) en segmento septal-medial-anterior lo cual se correspondería con una necrosis antigua transmural. **C:** Imagen de eje corto transversal con alteración de la contractilidad en segmentos medial-lateral y medial-anterior. **D:** Nuevamente imagen de eje corto con disfunción sistólica en reposo en segmentos medial-septal-posterior y parte del medial-septal-anterior y medial-inferior.

2) Extensión de los defectos de perfusión inducidos por el estrés (DP) número de segmentos que mostraban un retraso persistente (en al menos tres imágenes consecutivas en comparación con otros segmentos del mismo corte) en el análisis visual del primer paso del gadolinio.

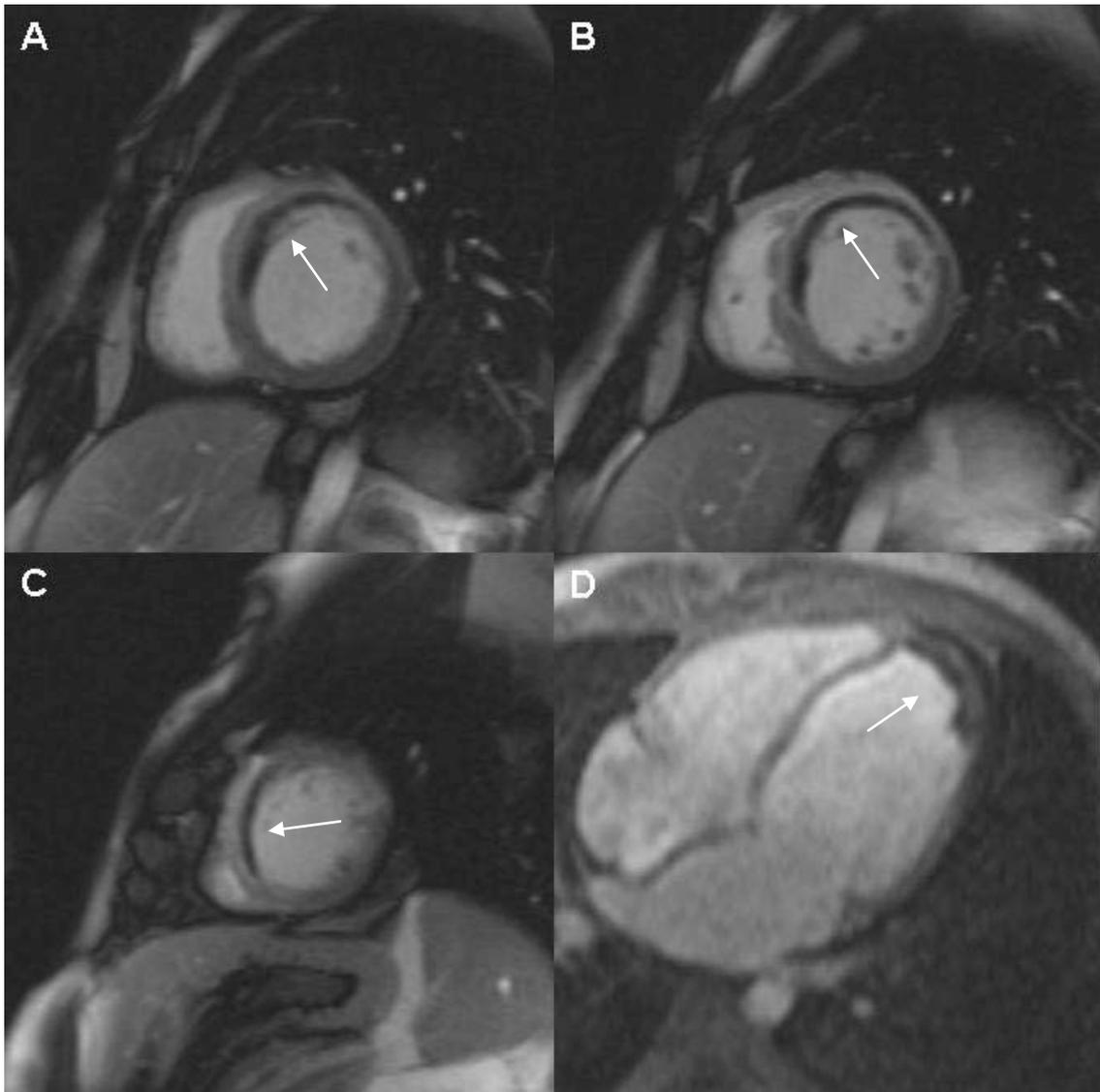


Figura 22. A, B y C muestran imágenes de eje corto desde cortes más basales a más apicales donde se objetiva un defecto de perfusión en segmentos medial-inferior, medial-septal-posterior y en la zona más apical también engloba al segmento medial-septal-anterior, lo cual se corresponde con el territorio de irrigación de la arteria coronaria descendente anterior. En D se objetiva una imagen de eje largo, 4 cámaras con un defecto de perfusión en el segmento apical estricto que también se corresponde con el territorio de la arteria descendente anterior.

3) Extensión de la disfunción sistólica inducida por el estrés (DS-I): número de segmentos en los cuales la motilidad de la pared miocárdica empeoraba con dipiridamol desde normocinesia a hipocinesia o desde hipocinesia a acinesia.

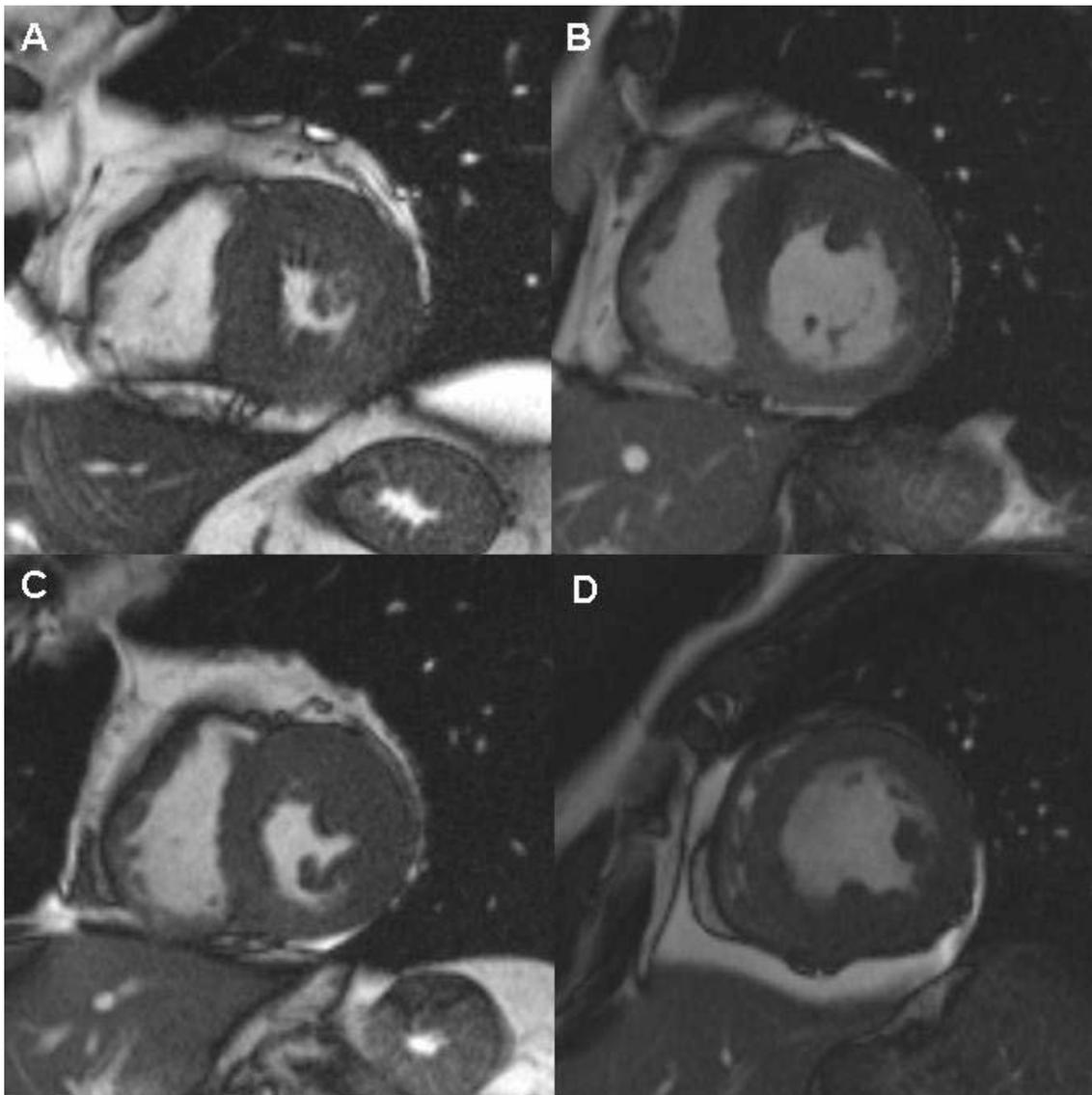


Figura 23. Imágenes de eje corto tras inducción de estrés con dipiridamol. **A:** no se objetiva ninguna hipocinesia-acinesia durante el estrés máximo en ninguno de los segmentos. **B:** hipocinesia en segmentos medial-lateral, medial-anterior y medio-septal-anterior (territorio de arteria descendente anterior). **C:** hipocinesia segmentos medial-anterior y medial-septal-anterior territorio de arteria descendente anterior). **D:** hipocinesia en segmentos medio-inferior, medial-septal-posterior y medial-septal-anterior (territorio de arteria coronaria derecha y descendente anterior).

4) Extensión del realce tardío de gadolinio (RT): número de segmentos que mostraban realce tardío en las imágenes obtenidas a los 10 minutos de la administración de gadolinio.

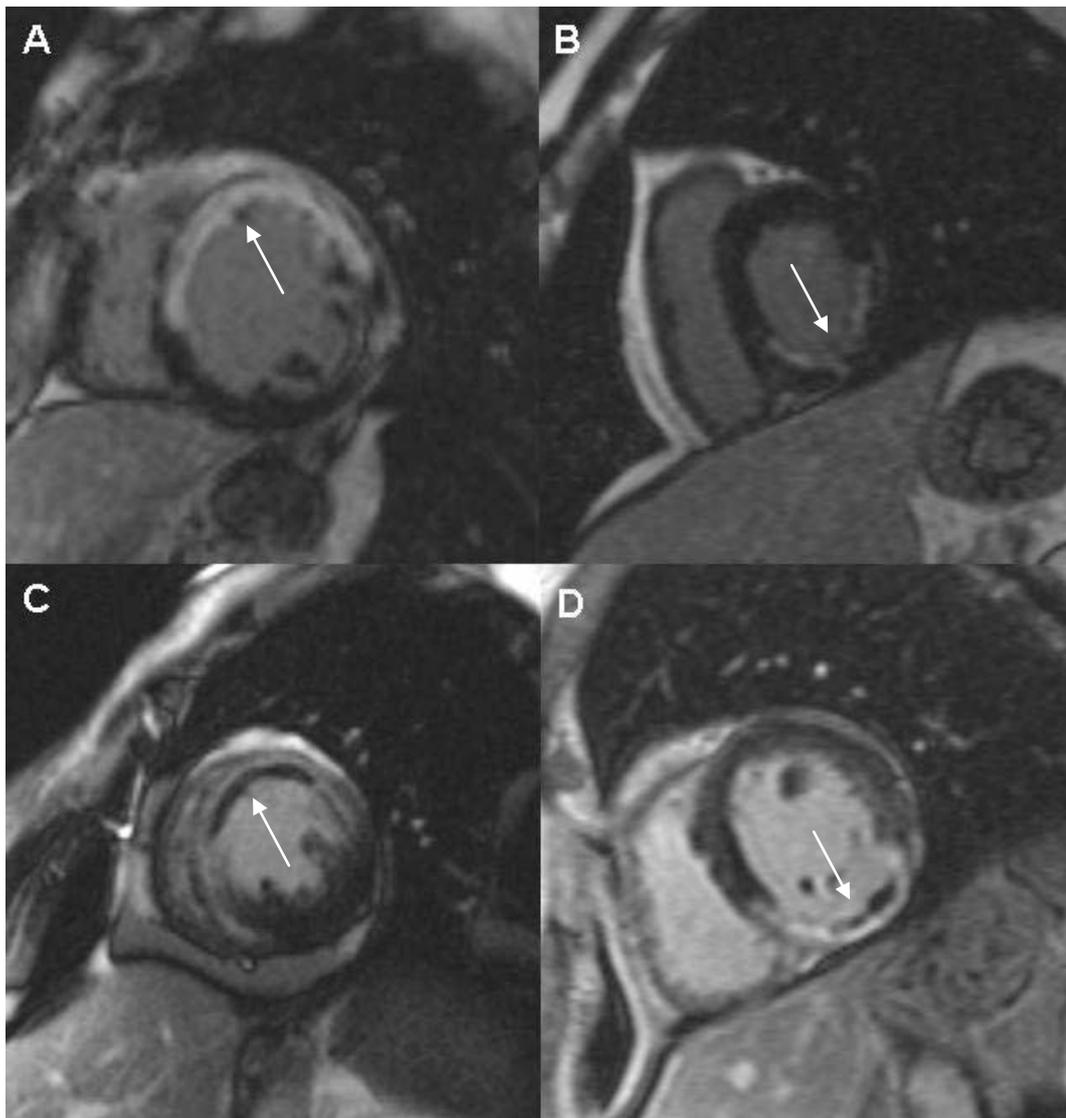


Figura 24. Imágenes de realce tardío a los diez minutos después de la inyección de gadolinio. **A:** Imagen de eje corto con captación tardía de gadolinio transmural en segmentos medial-posterior, medial-inferior, medial-septal-posterior y parte del medial-septal-anterior. **B:** Imagen de eje corto a un nivel más apical que en A, donde se objetiva realce tardío en la zona subendocárdica (necrosis no transmural) en los segmentos medial-lateral, medial-anterior y una pequeña parte del medial-septal-anterior. **C y D:** imágenes de eje corto con realce tardío de gadolinio en las que se objetiva una zona oscura en la zona central que se corresponde con una obstrucción microvascular lo cual responde a una necrosis extensa con poco miocardio viable.

Para evitar artefactos, las anomalías segmentarias debían ser confirmadas en proyecciones de eje corto y eje largo y debían estar presentes en más de un segmento. Por lo que los índices de RMC se consideraron como normales (0-1 segmento alterado) o anormales (>1 segmento alterado). En estudios previos realizados por nuestro grupo de investigación^{4, 104, 108} este era el mejor punto de corte para predecir eventos cardíacos durante el seguimiento.

En base a esto, para análisis dicotómicos, esto es, para definir si cada uno de estos 4 índices está o no alterado se consideró:

- Disfunción sistólica basal si había más de 1 segmento con DS-B,
- Defecto de perfusión si había más de segmento con DP,
- Disfunción sistólica inducida si había más de 1 segmento con DS-I y
- Realce tardío de gadolinio si había más de 1 segmento con RT.

La información resultante de los estudios de RMC estaba disponible para los cardiólogos responsables de los pacientes y la actitud terapéutica y de seguimiento se dejó a decisión de los mismos.

4.5. Subanálisis en base a los parámetros de la cascada isquémica.

Basándonos en el concepto de cascada isquémica^{32, 33} y una clasificación preestablecida derivada de un estudio piloto previo que se basaba en un registro retrospectivo monocéntrico¹⁰⁴, se categorizó el grupo de estudio en:

1. Subgrupo C1: sin evidencia de isquemia: ausencia de defecto de perfusión sin disfunción sistólica inducida.
2. Subgrupo C2: defecto de perfusión (>1 segmento) sin disfunción sistólica inducida.

3. Subgrupo C3: defecto de perfusión (>1 segmento) asociado a disfunción sistólica inducida (>1 segmento) (Figura 25).

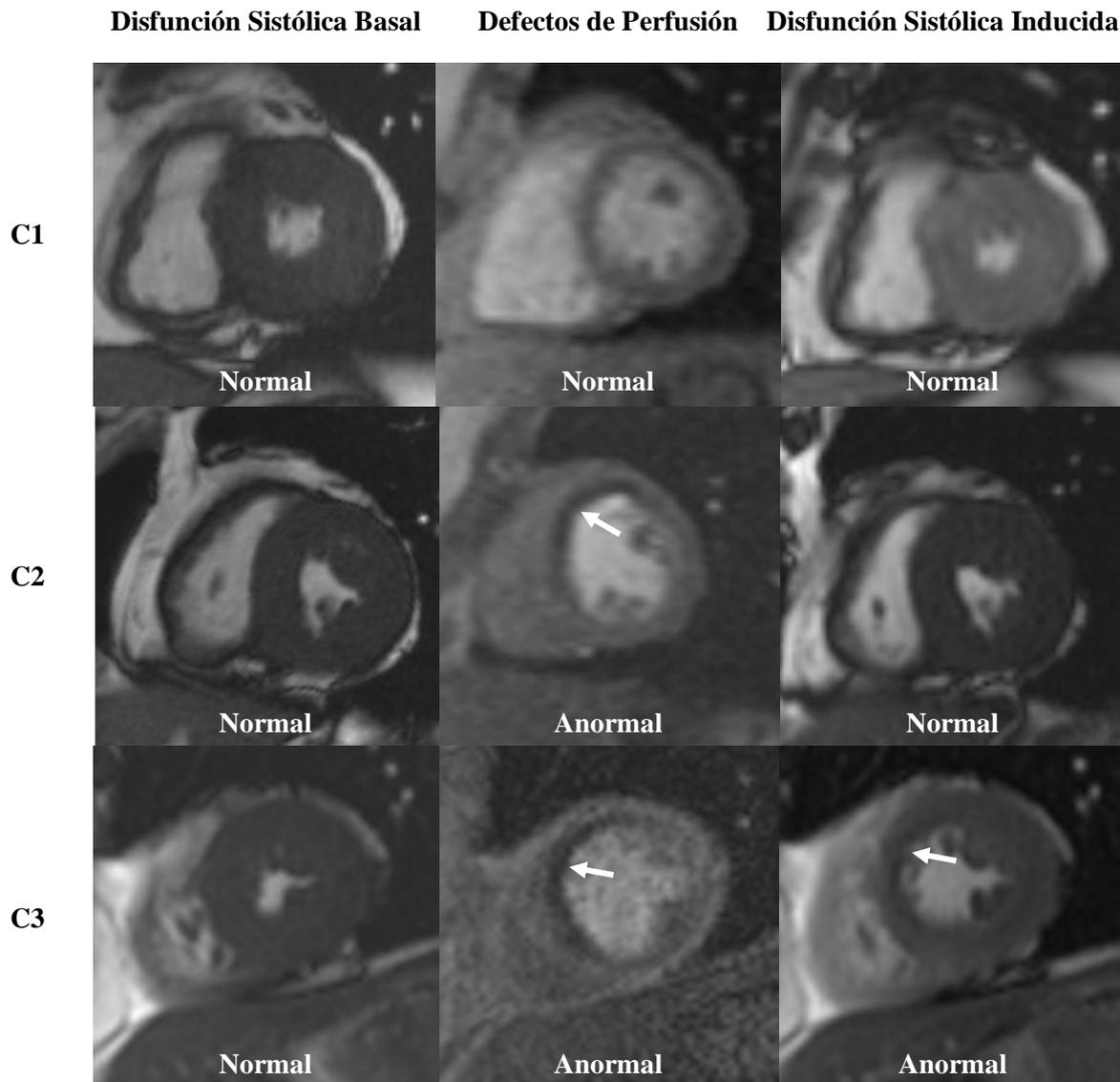


Figura 25. Imágenes de RMC de estrés que muestran los tres grupos en los que se dividieron los enfermos según la cascada isquémica. C1: sin isquemia, C2: con alteraciones aisladas de la perfusión (DP), C3: con defectos de perfusión (DP) asociados a disfunción sistólica inducida durante el estrés (DS-I). Las flechas muestran en C2 un DP en la zona del septo anterior y en C3 un DP en la zona septal y DS-I asociada en los mismos segmentos.

4.6. Cateterismo cardiaco y revascularización.

En los pacientes en los que el cardiólogo responsable lo consideró necesario se realizó un cateterismo cardiaco y la información derivada del mismo se recogió en la base de datos. Los pacientes a los que se les realizó una revascularización se les censuró (se les excluyó del seguimiento) a partir de ese momento ya que estos procedimientos pueden influenciar en la historia y evolución natural de la cardiopatía isquémica y por tanto ser un factor que alterase el número total de eventos durante el seguimiento.



Figura 26. Imagen de coronariografía, en proyección anteroposterior craneal, de la arteria coronaria izquierda con varias lesiones significativas en porción distal del tronco coronario izquierdo, arteria descendente anterior proximal y arteria circunfleja. El paciente mostró en la RMC de estrés un área de isquemia extensa con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida.

4.7. Seguimiento clínico.

Se realizó un seguimiento durante una mediana de 448 días (rango intercuartílico de 182-995 días). Los datos del seguimiento clínico se realizaron por dos cardiólogos y dos enfermeras entrenadas de manera centralizada cada tres meses y se obtuvieron por al menos una de las siguientes fuentes:

- a. visitas por cardiólogo en consultas externas
- b. una entrevista telefónica con el paciente o persona que conviviese diariamente con el paciente realizada por un cardiólogo,
- c. revisión de la historia clínica hospitalaria del paciente.

4.8. Eventos cardíacos.

Nuestro objetivo primario era analizar la relación entre los distintos parámetros de RMC (DS-B, DP, DS-I, RT) así como la relación de los tres subgrupos C1, C2 y C3 con la presencia de eventos mayores durante el seguimiento, definidos como muerte de causa cardíaca o infarto agudo de miocardio no fatal (se contabilizó cualquiera de ellos que ocurriese en primer lugar).

Se definió muerte cardíaca como la muerte causada por infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares potencialmente mortales o paro cardíaco. Las muertes que ocurrieron de forma súbita, inesperada y sin ninguna otra causa aparente, también se consideraron como muerte de causa cardíaca. El infarto de miocardio no fatal se definió según las recomendaciones de las guías de actuación clínica actuales: detección de biomarcadores cardíacos (preferentemente troponina) con evidencia de isquemia miocárdica por al menos uno de los siguientes: síntomas de isquemia, cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia (cambios recientes en segmento ST u onda T o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición), aparición de nuevas ondas Q en el electrocardiograma, evidencia mediante técnicas de imagen de pérdida reciente de miocardio viable o una nueva alteración en la motilidad regional miocárdica¹¹⁰.

Todos los eventos fueron revisados y se necesitó el consenso de dos cardiólogos para que finalmente se contabilizasen como evento.

Finalmente se analizó la relación entre los resultados de la RMC según los índices mencionados anteriormente (DS-B, DP, DS-I, RT) y la relación de los subgrupos C1, C2 y C3 con muerte cardiaca e infarto agudo de miocardio no fatal por separado.

4.9. Análisis estadístico.

4.9.1. Cálculo del tamaño muestral.

Se tuvo en cuenta la proporción de casos con alteración de los índices de RMC tras estrés con dipiridamol en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico y la probabilidad de sufrir un evento cardiaco mayor (muerte de causa cardiaca o infarto agudo de miocardio no fatal) cuando estos parámetros estaban alterados, según datos obtenidos en un estudio piloto previo realizado por nuestro grupo¹⁰⁴. Se consideró a partir de la fórmula para cálculo de tamaño muestral en función de la comparación de proporciones (con un error alfa=5% y un error beta=20%) que 1590 pacientes era un número suficiente para detectar diferencias entre los grupos con y sin alteración de todos los índices de RMC de estrés. Por seguridad se planeó incluir al menos 1700 pacientes en el grupo de estudio.

4.9.2. Análisis estadístico de los resultados.

Todos los datos fueron analizados para estudiar si seguían una distribución normal utilizando el test de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Las variables continuas se expresaron como la media \pm la desviación estándar (DE) y fueron comparadas con el test de la T de student para datos no pareados. El test de ANOVA de una vía se utilizó para comparar más de dos grupos y el test de Bonferroni para detectar diferencias entre ellos. Los porcentajes se compararon mediante el estadístico chi-cuadrado y el test exacto de Fischer se utilizó cuando

alguno de los valores esperados en una de las celdas era menor de 10. El test de chi-cuadrado (p para la tendencia) se utilizó para comparar más de dos grupos.

Las asociaciones multivariantes de las características basales y los índices de RMC con la presencia de eventos mayores durante el seguimiento se analizaron mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Todas las características basales fueron incluidas así como todos los índices de RMC. Las variables fueron seleccionadas con exclusión secuencial, paso a paso, con entrada e inclusión a un nivel de significación establecido de 0,2. Se determinaron las "Hazard Ratios" con su intervalo de confianza del 95% de las variables introducidas en el estudio multivariante para predecir eventos mayores. Las curvas de supervivencia en relación al tiempo y la aparición de un evento se estimaron utilizando el método de Kaplan-Meier y el test de rangos logarítmicos.

Se consideró significación estadística si $p < 0,05$. Se utilizó el paquete estadístico SPSS (versión 13.0, SPSS Inc, Chicago, Illinois, EEUU).

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1. Grupo de estudio y razones para la realización de la RMC de estrés.

Se reclutaron un total de 1800 pacientes de los cuales 75 fueron excluidos debido a:

- mala calidad de imagen (n=39),
- estudio incompleto (n=36),

Por tanto, el número final de pacientes incluidos en la base de datos fue de 1725. La mediana de seguimiento fue de 448 ± 308 días (rango 182-995 días). Se revascularizaron un total de 242 pacientes. En el momento de la revascularización de un paciente sin eventos previos, éste era excluido del seguimiento (figura 27).

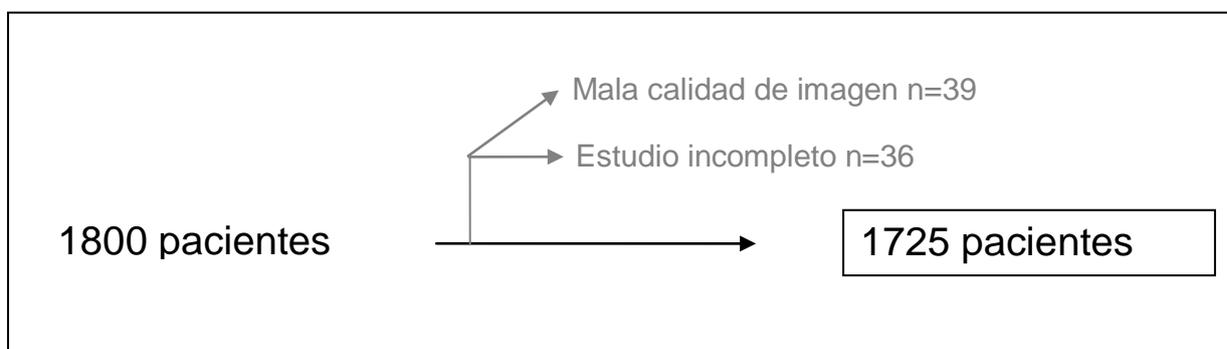


Figura 27. Número total de pacientes reclutados y número total de pacientes que se incluyeron en el análisis final.

Las razones por las que se remitieron a los pacientes para una RMC de estrés con dipiridamol fueron: test de esfuerzo no concluyente (n=397, 23%), alteraciones en ECG que hacían que no se pudiese interpretar correctamente una prueba de esfuerzo (n=379, 22%), incapacidad para realizar ejercicio (n=483, 28%), para evaluar la severidad de lesiones intermedias o moderadas que aparecían en una coronariografía (n=173, 10%) o como primera elección en el diagnóstico del paciente (n=293, 17%).

Tabla 1. Razones por las que se realizó la resonancia magnética de estrés.

Razones para realización de la RMC	n (%)
Incapacidad para realizar ejercicio	483 (28)
Test de esfuerzo no concluyente	397 (23)
ECG con alteraciones basales	379 (22)
Primera elección	293 (17)
Evaluación de lesiones coronarias intermedias	173 (10)

5.2. Características basales e índices de RMC de estrés de todo el grupo de estudio.

En la tabla 2 se muestran las características basales del grupo de estudio, tanto clínicas como electrocardiográficas. El grupo, como ya se ha referido anteriormente, se compuso finalmente de 1725 pacientes con una edad media de 64 ± 11 años y un 62% de hombres. Los pacientes mostraban un perfil cardiovascular de riesgo elevado en muchos casos: 28% eran diabéticos, 62% hipertensos y más de un 50% tenían hipercolesterolemia. Un 23% de los pacientes habían tenido un infarto de miocardio previo y alrededor de un 20% habían sido revascularizados anteriormente, bien mediante angioplastia percutánea (14%) o bien mediante cirugía de derivación aorto-coronaria (7%). En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos, sólo un 8% mostraron un descenso del ST y un 11% una inversión de la onda T.

Tabla 2. Características basales de todo el grupo de estudio.

	GRUPO DE ESTUDIO
Número de pacientes	1725
Edad (años)	64 ± 11
Sexo masculino (%)	1074 (62)
Diabetes Mellitus (%)	479 (28)
Hipertensión arterial (%)	1069 (62)
Hipercolesterolemia (%)	945 (55)
Tabaquismo actual (%)	387 (22)
ACTP previa (%)	244 (14)
CBAC previa (%)	119 (7)
Infarto de miocardio previo (%)	390 (23)
Descenso del segmento ST (%)	138 (8)
Inversión de la onda T (%)	191(11)
BRIHH (%)	48 (3)

ACTP: angioplastia coronaria percutánea, CBAC: cirugía de derivación aortocoronaria, BRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

5.3 Valores de los índices de la RMC de estrés de todo el grupo de estudio y número de pacientes con alteraciones en dichos índices.

En la tabla 3 se muestran los índices de RMC de todo el grupo de estudio. Nuestros pacientes mostraron una función sistólica global normal ($62 \pm 13\%$) con unos volúmenes de VI, tanto telediastólico como telesistólico, conservados, 72 ± 24 mL y 29 ± 21 mL respectivamente.

La media de segmentos con disfunción sistólica basal fue de $1,9 \pm 3,5$ segmentos, con defectos de perfusión fue de $2,5 \pm 3,5$ segmentos y la media de segmentos con realce tardío fue de $1,3 \pm 2,4$ segmentos. En cuanto a la media de segmentos que presentaron disfunción sistólica inducida con el estrés fue mucho menor, con un valor de $0,5 \pm 1,5$ segmentos.

Tabla 3. Índices de RMC de todo el grupo.

Índices de RMC	
Fracción de eyección VI (%)	62 ± 13
Volumen telediastólico VI (mL/m²)	72 ± 24
Volumen telesistólico VI (mL/m²)	29 ± 21
DS-B (segmentos)	$1,9 \pm 3,5$
DP (segmentos)	$2,5 \pm 3,5$
DS-I (segmentos)	$0,5 \pm 1,5$
RT (segmentos)	$1,3 \pm 2,4$

Abreviaciones: RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

Como ya se ha explicado en el apartado de material y métodos se tomó como punto de corte el tener más de 1 segmento alterado para cada uno de los índices estudiados. La figura 28 muestra el número total de pacientes y porcentaje que

tenían alteraciones en los 4 índices que se estudiaron en la RMC de estrés. Un 33% mostraron alteraciones de la contractilidad basalmente (DS-B), un 41% mostraron DP, sólo un 11% tuvieron DS-I con el estrés y casi un 30% tuvo captación tardía de gadolinio (RT).

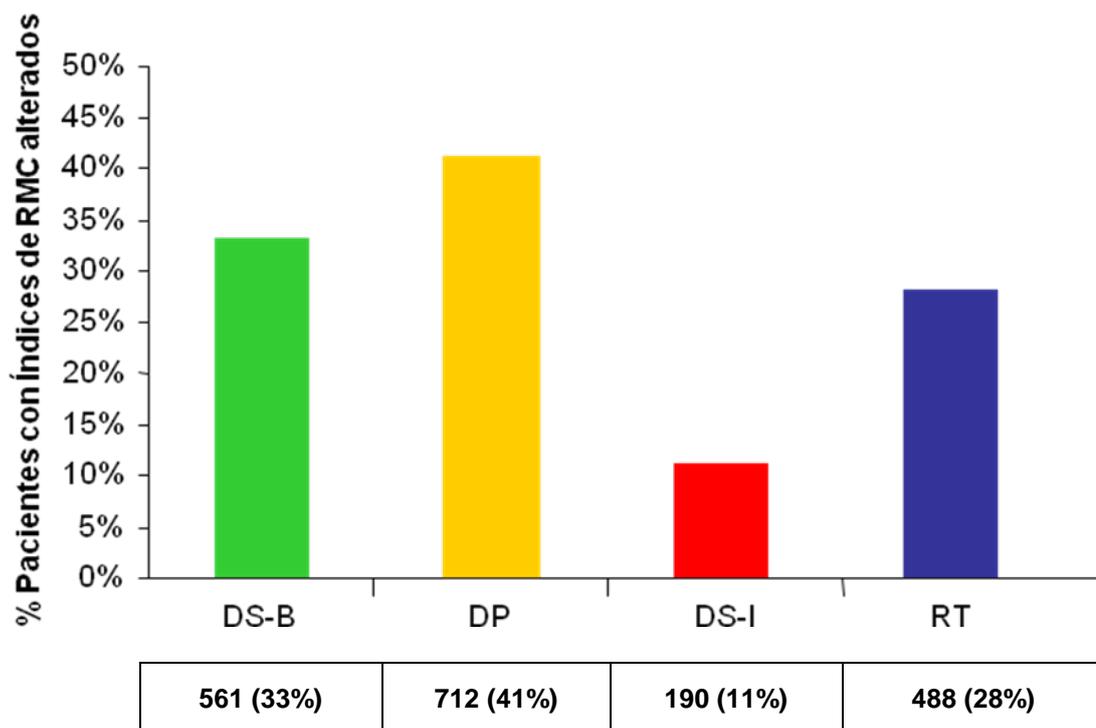


Figura 28. Número total de pacientes con alteraciones en los índices estudiados en RMC. DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.4. Características basales y valores de los índices de RMC del grupo de estudio según la presencia o no de eventos mayores.

En el total de los 1725 de pacientes se detectaron 64 eventos mayores (4%): 39 muertes cardiacas y 25 infartos agudos de miocardio no fatales durante el seguimiento.

Las características basales de los pacientes con y sin eventos mayores se muestran en la tabla 5. Los pacientes con eventos mayores tenían una edad mayor, con más frecuencia pertenecían al sexo masculino, además de presentar con mayor frecuencia diabetes mellitus, hipertensión arterial, infarto de miocardio previo y cirugía de derivación aortocoronaria. No hubo diferencias en cuanto al tabaquismo

actual, hipercolesteremia y revascularización mediante angioplastia previa. Así mismo no hubo ninguna diferencia en cuanto a los hallazgos electrocardiográficos en los dos grupos aunque había una tendencia, en el grupo de pacientes con eventos mayores, a presentar con mayor frecuencia un descenso del ST en el ECG basal que no alcanzó la significación estadística ($p=0,07$).

Tabla 5. Características basales de los pacientes según tuviesen o no eventos mayores.

Características Basales	Eventos mayores	Sin eventos mayores	p
Número de pacientes (%)	64 (4)	1661 (96)	
Edad (años)	69 ± 10	64 ± 11	<0,001*
Sexo masculino (%)	47/64 (73)	1027/1661 (62)	0,06*
Diabetes mellitus (%)	35/64 (55)	444/1661 (27)	<0,0001*
Hipertensión arterial (%)	47/64 (73)	1022/1661 (62)	0,05*
Hipercolesterolemia (%)	39/64 (61)	906/1661 (55)	0,3
Fumador actual (%)	10/64 (16)	377/1661 (23)	0,2*
ACTP previa (%)	13/64 (20)	231/1661 (14)	0,2*
CBAC previa (%)	10/64 (16)	109/1661 (7)	0,005*
Infarto de miocardio previo (%)	29/64 (45)	361/1661 (22)	<0,001*
Depresión del segmento ST (%)	9/64 (14)	129/1661 (8)	0,07*
Inversión de la onda T (%)	10/64 (16)	181/1661 (11)	0,2*
BRIHH (%)	3/64 (5)	45/1661 (3)	0,3

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin eventos mayores durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: ACTP: angioplastia coronaria percutánea, CBAC: cirugía de derivación aortocoronaria, BRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

En cuanto a los valores de los índices estudiados en la RMC de estrés (tabla 6), los pacientes con eventos mayores presentaron una fracción de eyección de VI significativamente más baja, con unos volúmenes telediastólico y telesistólico mayores. Los pacientes con eventos mayores presentaron una media mayor de segmentos con DS-B: $4,5 \pm 4,9$ frente a $1,8 \pm 3,4$ en aquellos que no tuvieron eventos mayores. Lo mismo ocurrió en los DP con el estrés ($5,0 \pm 4,3$ frente a $2,4 \pm 3,5$), con la DS-I ($1,3 \pm 1,9$ frente a $0,4 \pm 1,5$) y con la presencia de RT ($2,8 \pm 3,3$ frente a $1,3 \pm 2,4$) con una $p < 0,0001$ en cada uno de estos índices.

Tabla 6. Índices de RMC de los pacientes según tuviesen o no eventos mayores.

Índices de RMC	Eventos mayores	Sin eventos mayores	p
Fracción de eyección VI (%)	52 ± 18	62 ± 13	$<0,0001$
Volumen telediastólico VI (ml/m²)	85 ± 37	71 ± 24	$<0,0001$
Volumen telesistólico VI (ml/m²)	46 ± 37	29 ± 20	$<0,0001$
DS-B (segmentos)	$4,5 \pm 4,9$	$1,8 \pm 3,4$	$<0,0001$
DP (segmentos)	$5,0 \pm 4,3$	$2,4 \pm 3,5$	$<0,0001$
DS-I (segmentos)	$1,3 \pm 1,9$	$0,4 \pm 1,5$	$<0,0001$
RT (segmentos)	$2,8 \pm 3,3$	$1,3 \pm 2,4$	$<0,0001$

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin eventos mayores durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.5. Tasa de eventos mayores según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.

En la figura 29 se muestran el número de eventos mayores según estuviesen o no alterados cada uno de los 4 parámetros principales definidos de la RMC de estrés. Como se ha explicado anteriormente se tomó como punto de corte para considerar un parámetro alterado, cuando se veía la presencia de éste en más de un segmento. En el grupo de pacientes con DS-B hubo una tasa de eventos del 7% frente a una tasa del 2% en aquellos sin DS-B ($p < 0,001$). Se objetivaron tasas similares de eventos cuando los pacientes tenían defectos de perfusión (6%) o realce tardío de gadolinio (6%). La tasa mayor de eventos mayores se objetivó en el subgrupo de pacientes con alteraciones de la contractilidad inducidas con el estrés (DS-I) con una tasa del 13% en aquellos con que presentaron este índice alterado y una tasa del 3% en pacientes sin alteración del mismo ($p < 0,001$).

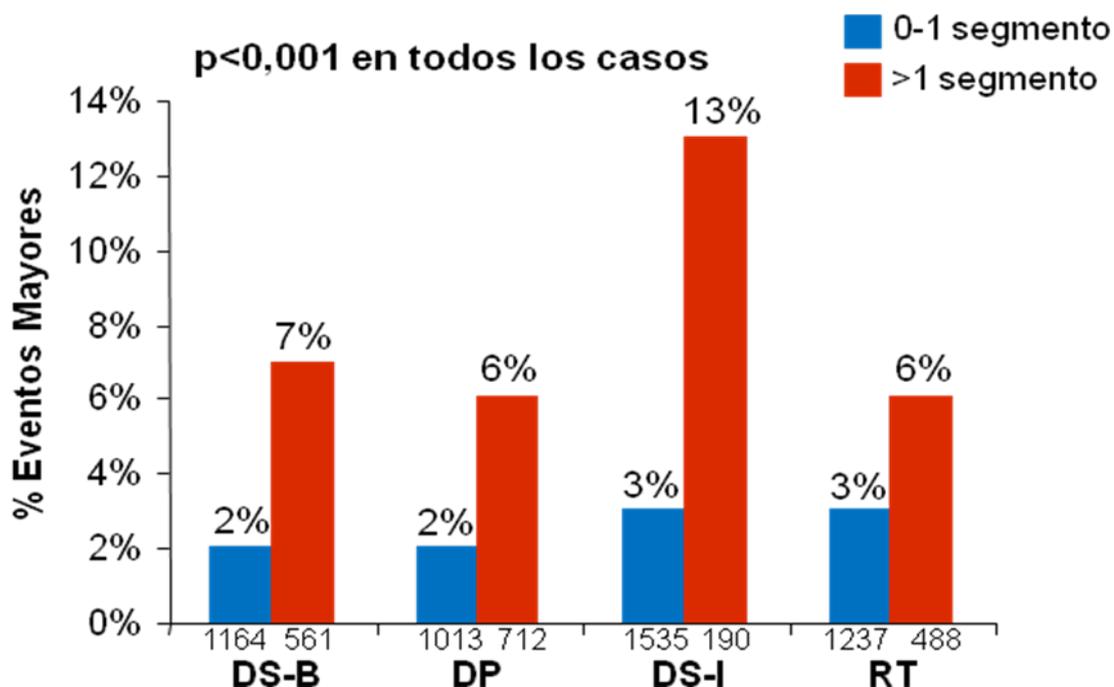


Figura 29. Diagrama de barras en el que se muestra el número de eventos mayores según estuviesen o no alterados cada uno de los índices de la RMC de estrés. DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.6. Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para eventos mayores según estuviesen o no alterados los índices de RMC.

En las figuras que se muestran a continuación se muestran las curvas que se obtuvieron con los pacientes libres de eventos mayores según estuviesen o no alterados cada uno de los 4 índices de RMC. Éstas se separan desde las primeras semanas de seguimiento y además estas diferencias son estadísticamente significativas con una $p < 0,0001$ para todos los índices estudiados.

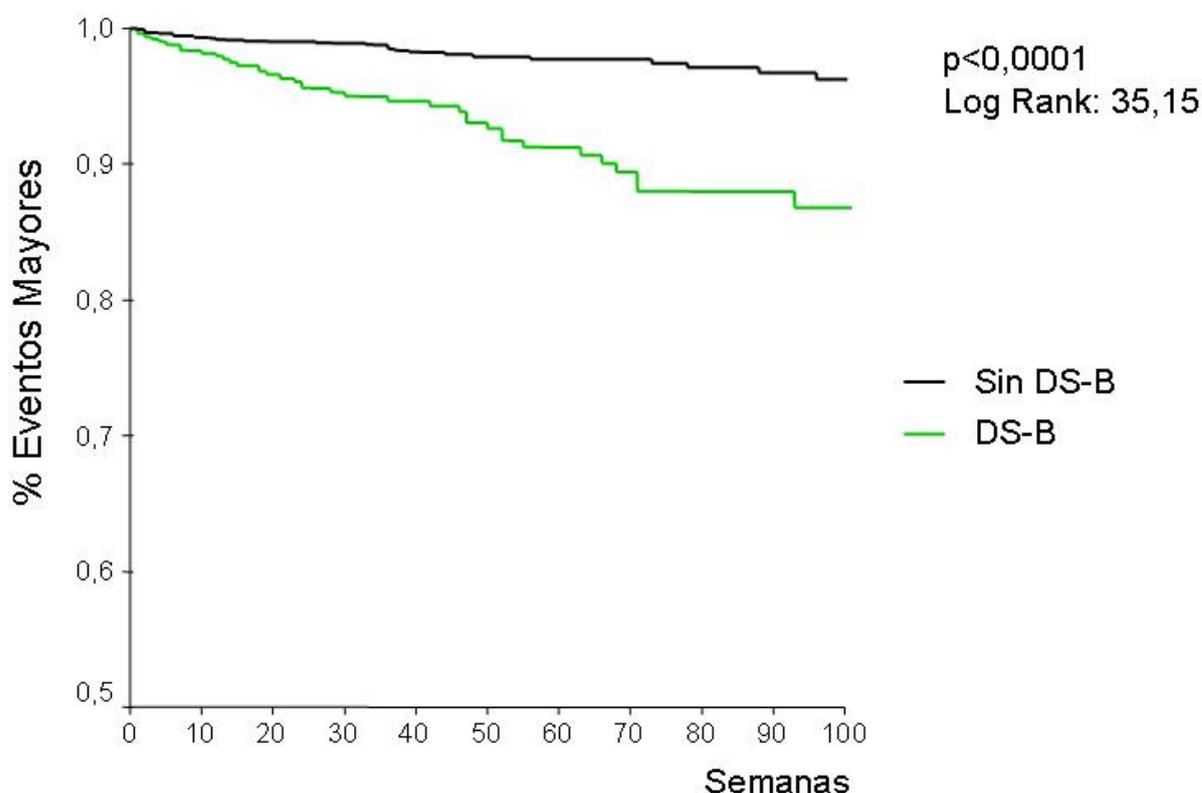


Figura 30. Curvas de supervivencia para eventos mayores según la presencia o no de disfunción sistólica basal (DS-B).

En las curvas de supervivencia libres de eventos mayores cuando se tiene en cuenta la presencia o no de defectos de perfusión (DP) (figura 31), también se objetivan las diferencias mencionadas anteriormente, con una curva de supervivencia libre de eventos mejor para aquellos pacientes que no presentaban DP ($p < 0,0001$).

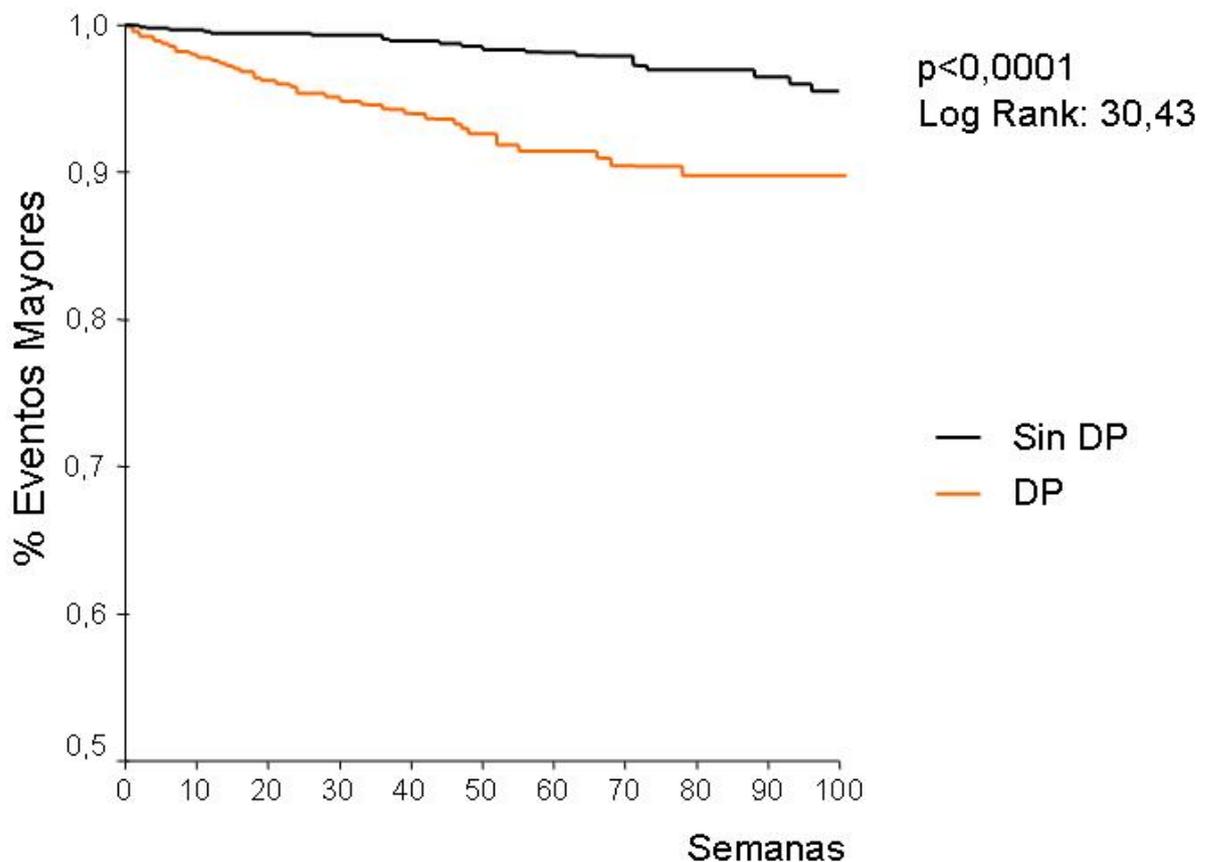


Figura 31. Curvas de supervivencia para eventos mayores según la presencia o no de defectos de perfusión tras dipiridamol (DP).

En la figura 32 se objetivan las curvas de supervivencia libres de eventos mayores para los pacientes sin y con DS-I también con una diferencia clara en cuanto a las dos curvas que se muestran y una $p < 0,0001$.

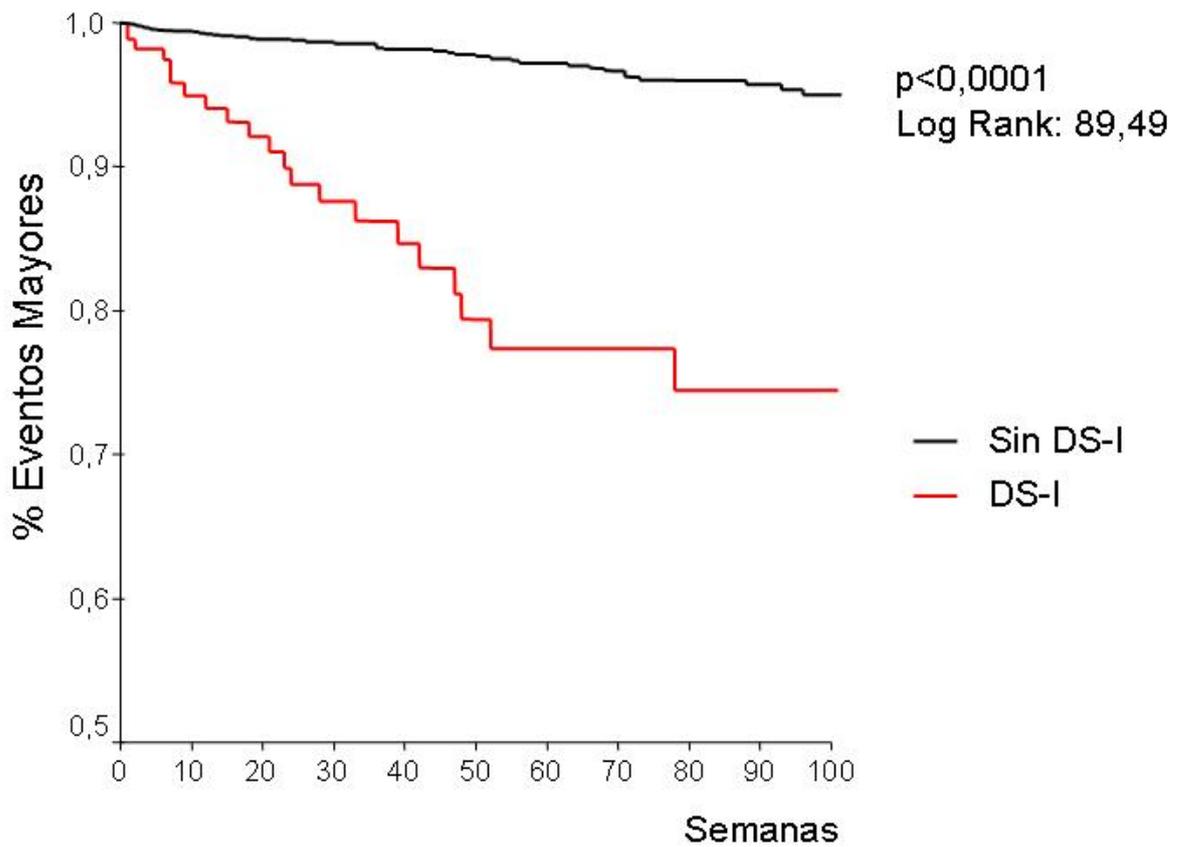


Figura 32. Curvas de supervivencia para eventos mayores según la presencia o no de disfunción sistólica inducida (DS-I).

En la figura 33 se muestran las curvas de supervivencia libres de eventos mayores según los pacientes tuviesen RT o no, nuevamente con diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,0001$).

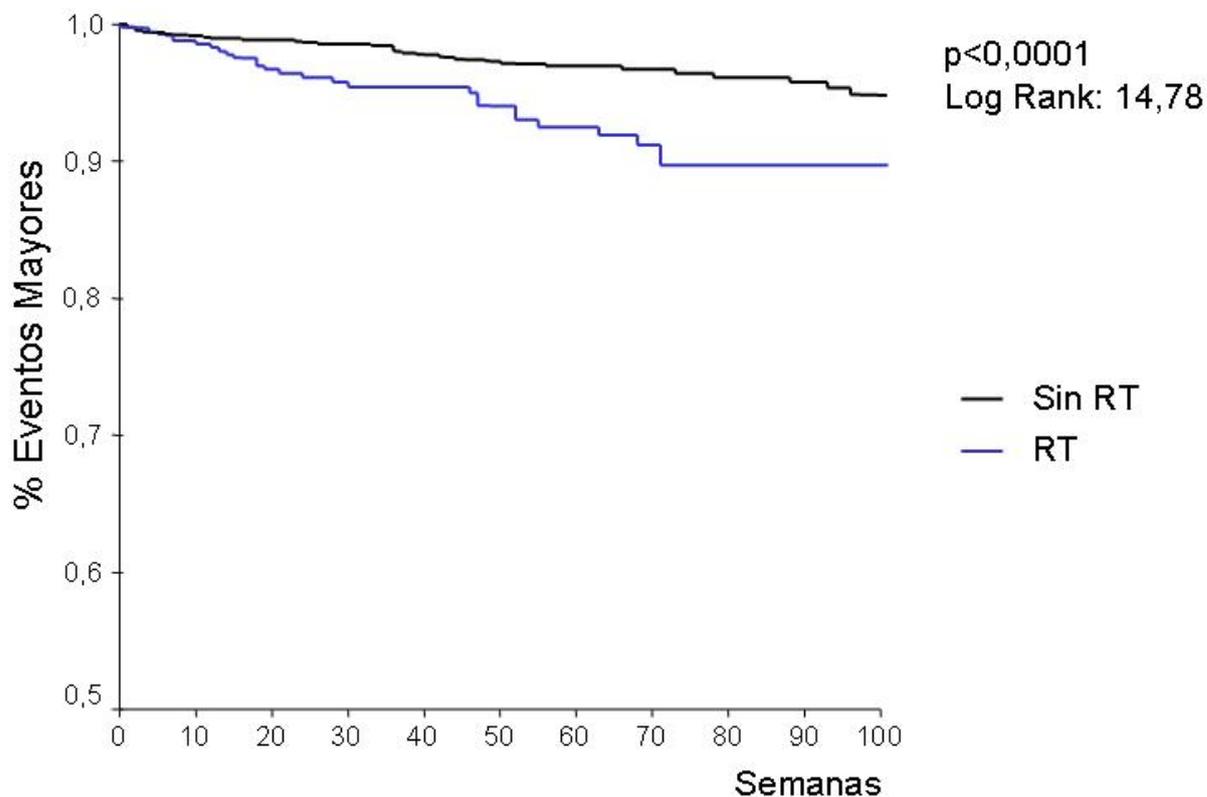


Figura 33. Curvas de supervivencia para eventos mayores según la presencia o no de realce tardío (RT).

5.7. Características basales y valores de los índices de RMC de estrés del grupo de estudio según la presencia o no de muerte de causa cardíaca.

Durante el seguimiento se objetivaron 39 muertes de causa cardíaca (2,3%) en el total de 1725 pacientes.

Los pacientes que sufrieron una muerte de causa cardíaca presentaron una edad mayor y con mayor frecuencia pertenecían al sexo masculino (tabla 7). Estos pacientes además presentaron una tasa mayor de diabetes mellitus, infarto de

miocardio previo, revascularización por cirugía de derivación aortocoronaria y descenso del ST en el electrocardiograma basal. No hubo diferencias en comparación con los pacientes que no presentaron muerte cardiaca en cuanto a las tasas de hipertensión arterial, hipercolesterolemia, tabaquismo actual, angioplastia previa e inversión de la onda T y BRIHH en el electrocardiograma basal.

Tabla 7. Características basales de los pacientes según sufriesen una muerte cardiaca o no.

Características Basales	Muerte cardiaca	Sin Muerte cardiaca	p
Número de pacientes (%)	39 (2,3)	1686 (97,7)	
Edad (años)	70 ± 10	64 ± 11	0,002*
Sexo masculino (%)	30/39 (77)	1044/1686 (62)	0,06*
Diabetes mellitus (%)	26/39 (67)	453/1686 (27)	<0,0001*
Hipertensión arterial (%)	26/39 (67)	1043/1686 (62)	0,5
Hipercolesterolemia (%)	21/39 (54)	924/1686 (55)	0,9
Fumador actual (%)	6/39 (15)	381/1686 (23)	0,3
ACTP previa (%)	3/39 (8)	241/1686 (14)	0,2*
CBAC previa (%)	8/39 (21)	111/1686 (7)	0,001*
Infarto de miocardio previo (%)	14/39 (36)	376/1686 (22)	0,05*
Depresión del segmento ST (%)	6/39 (15)	132/1686 (8)	0,09*
Inversión de la onda T (%)	6/39 (15)	185/1686 (11)	0,4
BRIHH (%)	1/39 (3)	47/1686 (3)	0,9

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin muerte de causa cardiaca durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de p ≤0,2 que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: ACTP: angioplastia coronaria percutánea, CBAC: cirugía de derivación aortocoronaria, BRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

En la tabla 8 se muestran los valores de los índices de RMC según la presencia o no de muerte de cardiaca. En ella se puede ver que los pacientes con muerte cardiaca tenían una función sistólica de VI en el momento del estudio menor, incluso presentaban valores que se consideran como disfunción sistólica de grado leve ($49\% \pm 18$ frente a $62\% \pm 13$, $p < 0,0001$) y unos volúmenes, tanto telediastólico (85 ± 42 frente a 71 ± 24 , $p < 0,0001$) como telesistólico (50 ± 43 frente a 29 ± 21 , $p = 0,004$) significativamente mayores. Así mismo, la media del número de segmentos alterados en cada uno de los cuatro índices estudiados en la RMC de estrés fue significativamente más grande ($p < 0,0001$).

Tabla 8. Índices de RMC en pacientes con y sin muerte de causa cardiaca.

Índices de RMC	Muerte cardiaca	Sin muerte cardiaca	p
Fracción de eyección VI (%)	49 ± 18	62 ± 13	<0,0001*
Volumen telediastólico VI (ml/m2)	85 ± 42	71 ± 24	<0,0001*
Volumen telesistólico VI (ml/m2)	50 ± 43	29 ± 21	0,004*
DS-B (segmentos)	5,2 ± 5,1	1,8 ± 3,4	<0,0001*
DP (segmentos)	5,4 ± 4,2	2,4 ± 3,5	<0,0001*
DS-I (segmentos)	1,4 ± 1,8	0,5 ± 1,5	<0,0001*
RT (segmentos)	3,0 ± 3,3	1,3 ± 2,4	<0,0001*

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin muerte de causa cardiaca durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defecto de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.8. Tasa de muerte cardiaca según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.

En la figura 34 se muestran las tasas de muerte por causa cardiaca según estuviesen o no alterados los índices de RMC de estrés (DS-B, DP, DS-I, RT). Como se puede apreciar existe un mayor porcentaje de muertes cardiacas en los pacientes con los parámetros alterados. Aquellos pacientes que presentaron más de un segmento con DS-B presentaron una tasa de eventos del 5% frente aquellos sin DS-B que tuvieron una tasa de eventos muy pequeña (1%). La tasa de eventos para los pacientes con DP fue del 4% frente a un 1% en los pacientes que no presentaron DP. La mayor diferencia en cuanto a la tasa de eventos se objetivó nuevamente cuando los pacientes presentaron DS-I con un 8% de mortalidad de causa cardiaca frente a un 2% en aquellos pacientes sin DS-I. Cuando existía captación tardía de gadolinio (RT), también se demostró una tasa mayor de muerte cardiaca (4%) que cuando no se objetivaba esta alteración (2%).

Estas diferencias en cuanto al porcentaje de mortalidad cardiaca fueron significativas para cada uno de los parámetros mencionados anteriormente con una $p < 0,001$ en todos los casos.

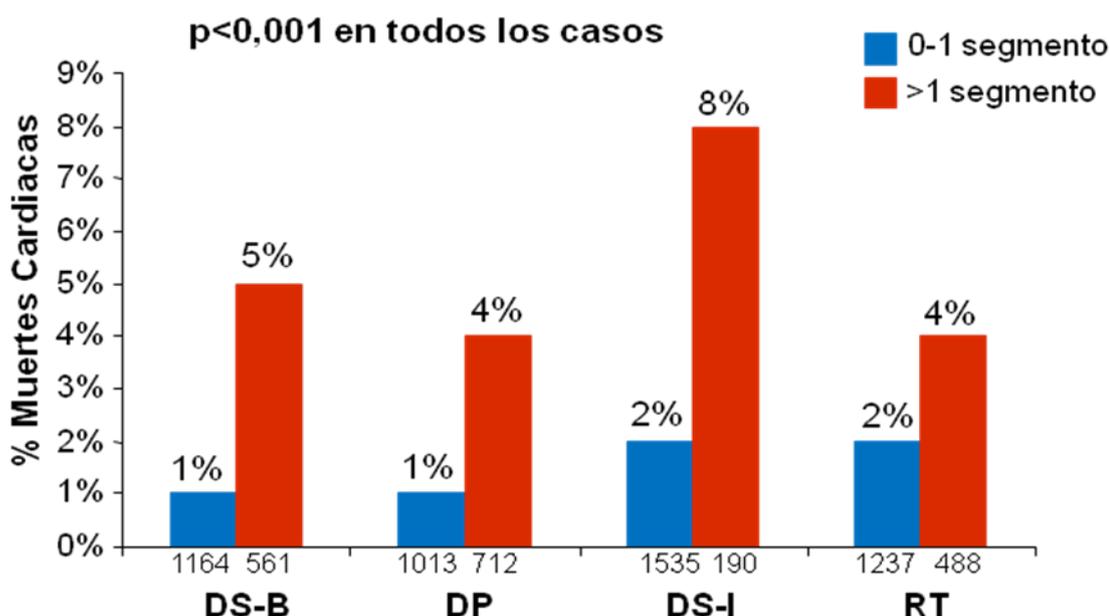


Figura 34. Diagrama de barras en el que se muestra el número de muertes de causa cardiaca según estuviesen o no alterados cada uno de los índices de la RMC. DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.9. Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para muerte de causa cardíaca según estuviesen o no alterados los índices de RMC.

En este apartado se muestran las curvas de supervivencia libres de muerte de causa cardíaca durante el seguimiento.

Cuando existía DS-B (figura 35) la curva de supervivencia se separa de la de los pacientes que no tenían esta alteración a las pocas semanas de seguimiento y estas diferencias se mantienen a lo largo de todo el tiempo con una $p < 0,0001$.

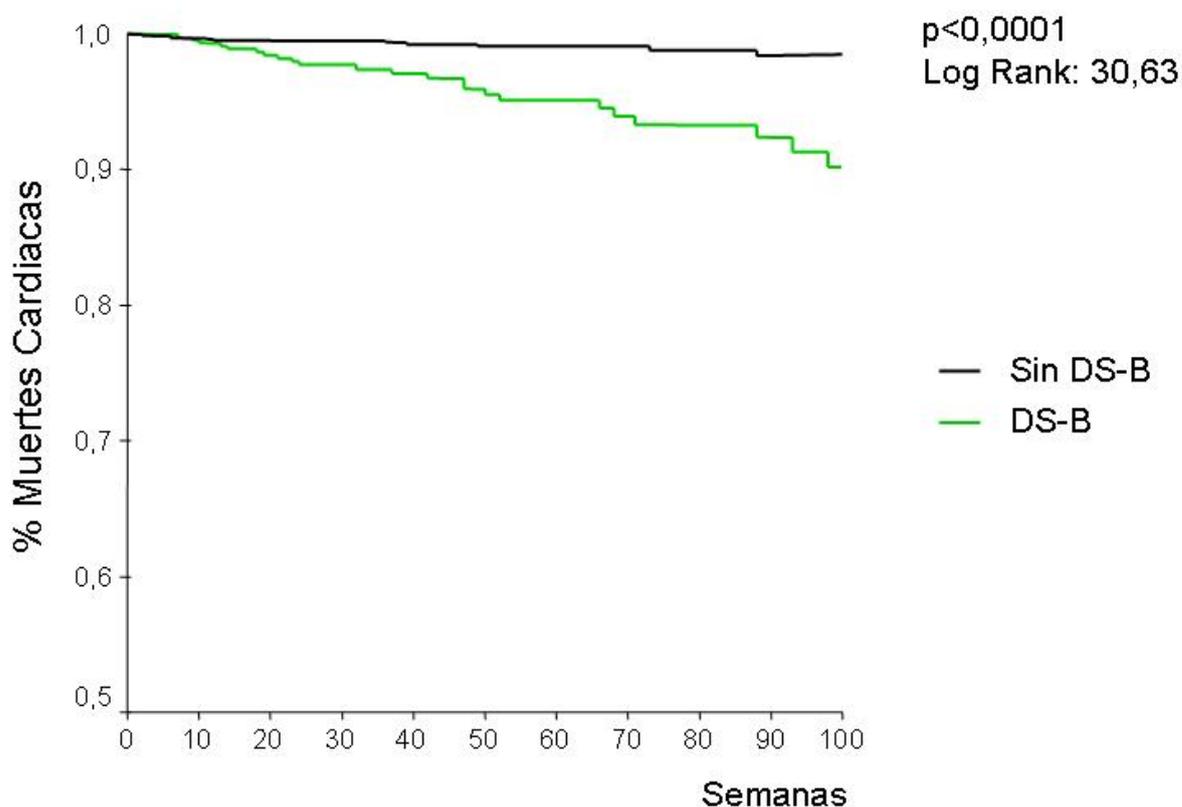


Figura 35. Curvas de supervivencia para muertes de causa cardíaca según la presencia o no de disfunción sistólica basal (DS-B).

En las siguientes dos figuras (36 y 37) se muestran las curvas de supervivencia según existiese o no DP o DS-I. Para estos dos parámetros las curvas libres de muertes de causa cardíaca son peores en los pacientes con estos parámetros alterados de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$).

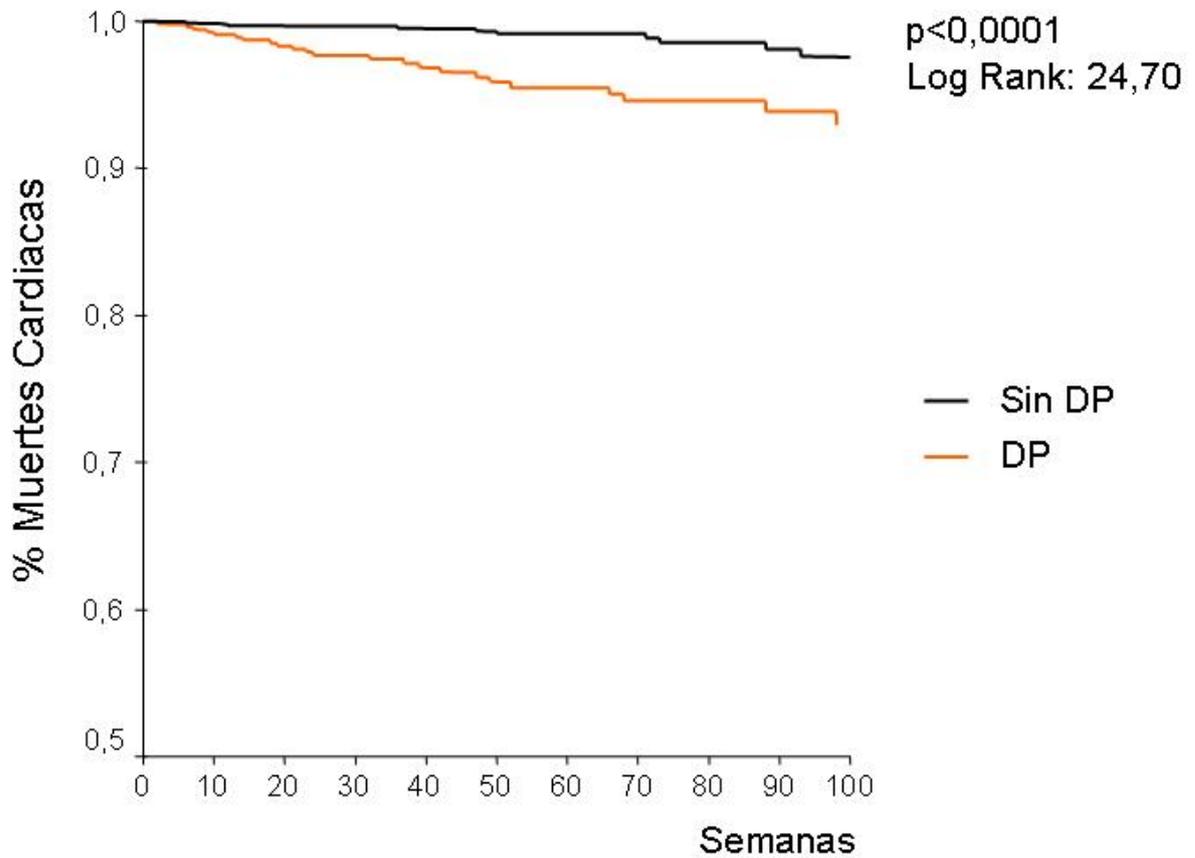


Figura 36. Curvas de supervivencia para muertes de causa cardíaca según la presencia o no de defectos de perfusión (DP).

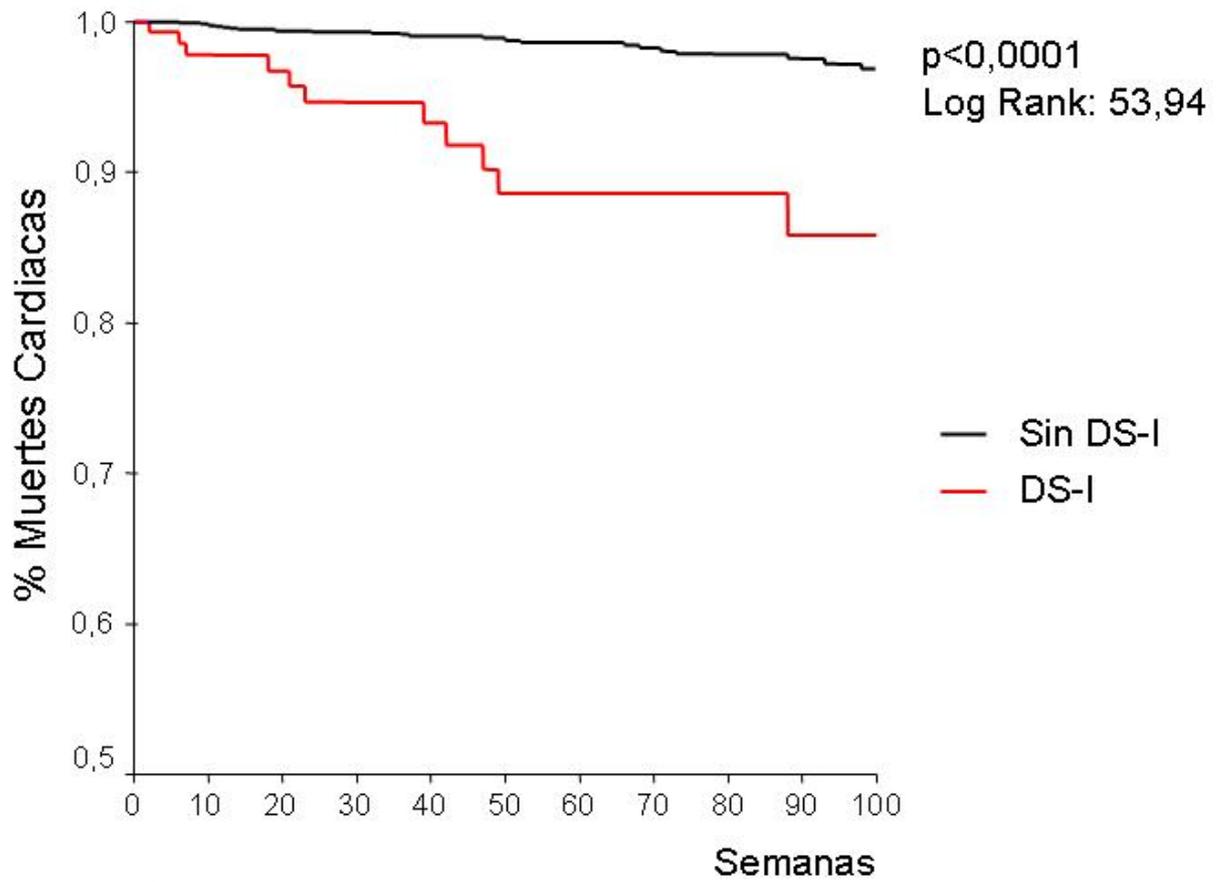


Figura 37. Curvas de supervivencia para muertes de causa cardíaca según la presencia o no de disfunción sistólica inducida (DS-I).

En cuanto a las curvas de supervivencia para mortalidad cardiaca que se obtienen según la presencia de RT o no (figura 38), éstas se separan algo más tardíamente, como ocurría con la DS-B. Aunque a las pocas semanas se objetiva una divergencia y esta diferencia se mantiene a lo largo de todo el seguimiento ($p < 0,0001$).

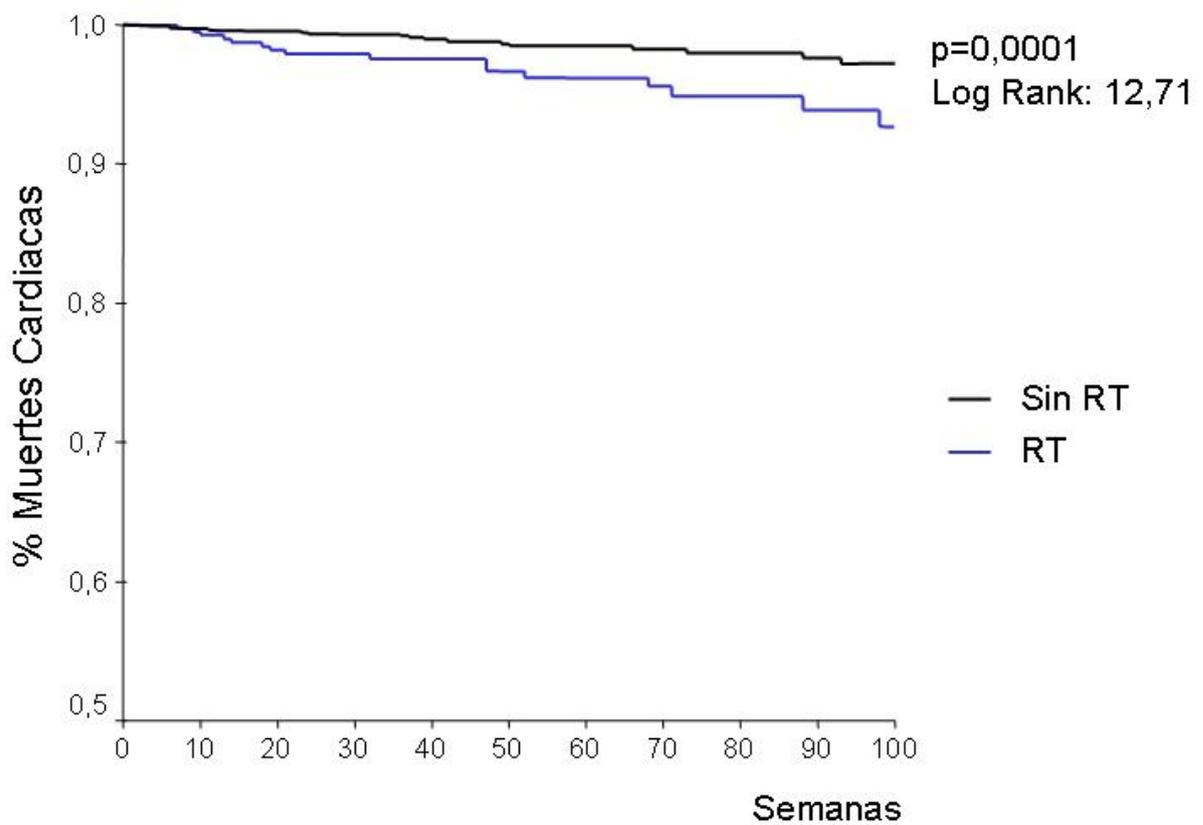


Figura 38. Curvas de supervivencia para muertes de causa cardiaca según la presencia o no de realce tardío (RT).

5.10. Características basales y valores de los índices de RMC de estrés del grupo de estudio según la presencia o no infarto agudo de miocardio no fatal.

Finalmente durante el seguimiento se objetivaron 25 infartos agudos de miocardio no fatales (1,4%). En cuanto a las características basales del grupo de estudio según hubiesen presentado o no un infarto de miocardio no fatal, se observa en la tabla 9 que no hubo diferencias estadísticamente significativas respecto a la edad media aunque había una tendencia a una mayor edad en los pacientes que presentaron infartos no fatales durante el seguimiento. Tampoco hubo diferencias en cuanto al porcentaje de hombres en cada uno de los grupos, ni en la tasa de diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hábito tabáquico, cirugía de derivación aortocoronaria previa ni en los hallazgos electrocardiográficos. Sin embargo, sí hubo una mayor tasa de antecedentes de hipertensión arterial, angioplastia previa e infarto previo en los pacientes que sufrieron un infarto no fatal en el seguimiento.

Como se puede observar, las características basales de este tipo de pacientes eran diferentes a las de los pacientes que presentaron muerte cardiaca, los cuales presentaron una edad media algo mayor, mayor tasa de diabetes y de cirugía de derivación aortocoronaria (tablas 7 y 9).

Tabla 9. Características basales de pacientes con y sin infarto agudo de miocardio no fatal.

Características basales	Infarto agudo de miocardio no fatal	Sin infarto agudo de miocardio no fatal	p
Número de pacientes (%)	25 (2)	1700 (98)	
Edad (años)	68 ± 11	64 ± 11	0,07*
Sexo masculino (%)	17/25 (68)	1057/1700 (62)	0,6
Diabetes Mellitus(%)	9/25 (36)	470/1700 (28)	0,4
Hipertensión arterial (%)	21/25 (84)	1048/1700 (62)	0,02*
Hipercolesterolemia (%)	18/25 (72)	927/1700 (55)	0,08*
Fumador actual (%)	4/25 (16)	383/1700 (23)	0,4
ACTP previa (%)	10/25 (40)	234/1700 (14)	<0,0001*
CBAC previa (%)	2/25 (8)	117/1700 (7)	0,8
Infarto de miocardio previo (%)	15/25 (60)	375/1700 (22)	<0,0001*
Depresión del segmento ST (%)	3/25 (13)	135/1700 (8)	0,5
Inversión de la onda T (%)	4/25 (16)	187/1700 (11)	0,4
BRIHH (%)	2/25 (8)	46/1700 (3)	0,1*

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin infarto de miocardio no fatal durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: ACTP: angioplastia coronaria percutánea, CBAC: cirugía de derivación aortocoronaria, BRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

Los pacientes con infarto agudo de miocardio no fatal presentaron una fracción de eyección del VI menor que aquellos que no lo presentaron y además tuvieron un volumen telediastólico y telesistólico significativamente mayor. Así mismo, se objetivó una media mayor de segmentos con índices alterados en los pacientes con infarto no fatal en el seguimiento. Esto se objetivó para cada uno de los parámetros: DS-B, DP, DS-I y RT (tabla 10).

Tabla 10. Valores de los índices de RMC en los pacientes según tuviesen o no infarto agudo de miocardio no fatal.

Índices RMC	Infarto agudo de miocardio no fatal	Sin infarto agudo de miocardio no fatal	p
Fracción de eyección VI (%)	57 ± 16	62 ± 13	0,07*
Volumen telediastólico VI (ml/m²)	85 ± 27	71 ± 24	0,006*
Volumen telesistólico VI (ml/m²)	39 ± 25	29 ± 21	0,03*
DS-B (segmentos)	3,4 ± 4,4	1,9 ± 3,4	0,03*
DP (segmentos)	4,3 ± 4,4	2,5 ± 3,5	0,01*
DS-I (segmentos)	1,2 ± 2,0	0,5 ± 1,5	0,01*
RT (segmentos)	2,5 ± 3,3	1,3 ± 2,4	0,02*

Los valores de p son para la comparación de pacientes con y sin infarto de miocardio no fatal durante el seguimiento, se utilizó el test de la T de student para los datos numéricos y el test de chi cuadrado para los porcentajes. * Identifica las variables con valor de $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis multivariado mediante regresión de Cox para predecir el tiempo hasta aparición de un evento. Abreviaciones: RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defecto de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío.

5.11. Tasa de infarto agudo de miocardio no fatal según la presencia o no de alteración en los índices de RMC de estrés.

En el figura 39 se objetivan las tasas de infarto agudo de miocardio no fatal según estuviese o no alterado cada uno de los parámetros de RMC. Cabe destacar que a diferencia de lo que ocurría con las tasas de muerte por causa cardiaca, no hubo diferencias en cuanto a la presencia o no de RT, si bien existía una tendencia a que los pacientes que presentaban estos parámetros alterados (en rojo) tuviesen una tasa mayor de infartos no fatales, esta tendencia no fue estadísticamente significativa ($p=0,1$). Como se puede observar los pacientes que presentaron más de 1 segmento con DS-B, DP y DS-I presentaron una tasa mayor de infarto de miocardio no fatal, siendo las diferencias más importantes en los pacientes que presentaron DS-I ($p<0,0001$). La tasa de infarto no fatal en estos casos fue del 1% si no había DS-I o sólo se objetivaba éste en un segmento, frente a un 5% si había más de 1 segmento con DS-I.

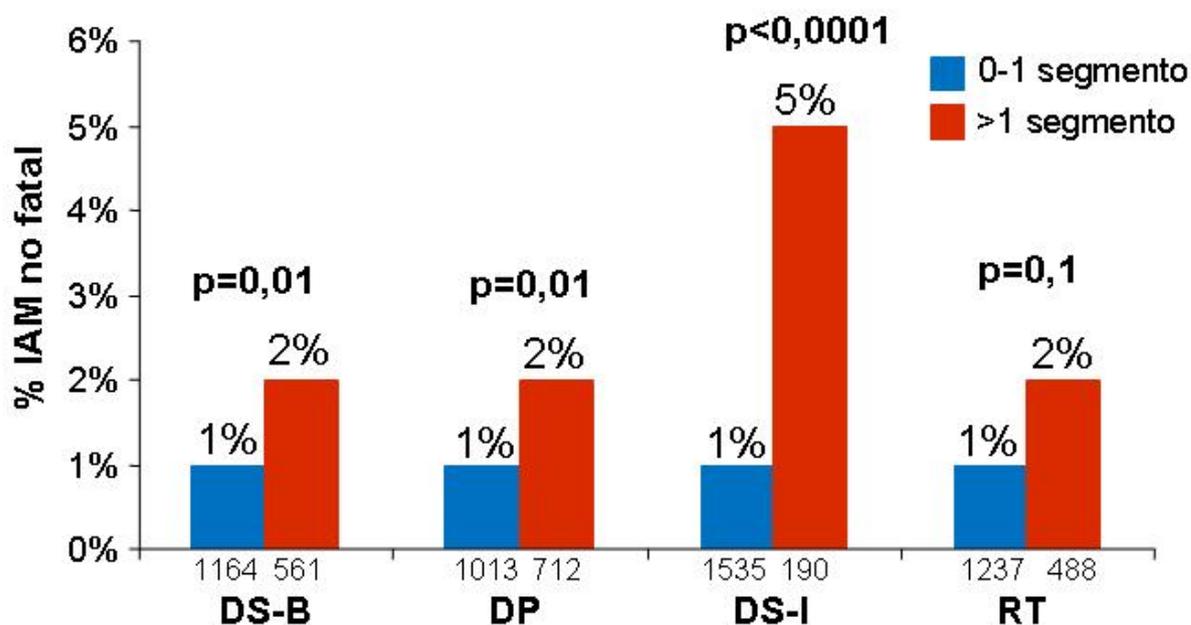


Figura 39. Diagrama de barras en el que se muestra en número de eventos mayores según estuviesen o no alterados cada uno de los índices de la RMC estudiados en base a la cascada isquémica.

5.12. Valor pronóstico de la RMC de estrés. Curvas de supervivencia para infarto agudo de miocardio no fatal según estuviesen o no alterados los índices de RMC.

En cuanto a las curvas de supervivencia para infarto agudo de miocardio no fatal vemos las principales diferencias comparándolas con lo que ocurría para eventos mayores y muertes de causa cardiaca. Para los parámetros de DS-B, DP y DS-I se objetivan diferencias estadísticamente significativas con una $p < 0,01$ en los tres casos. En el caso del RT las curvas son prácticamente superponibles en el inicio del seguimiento y las curvas se separan al final sin alcanzar la significación estadística ($p=0,1$).

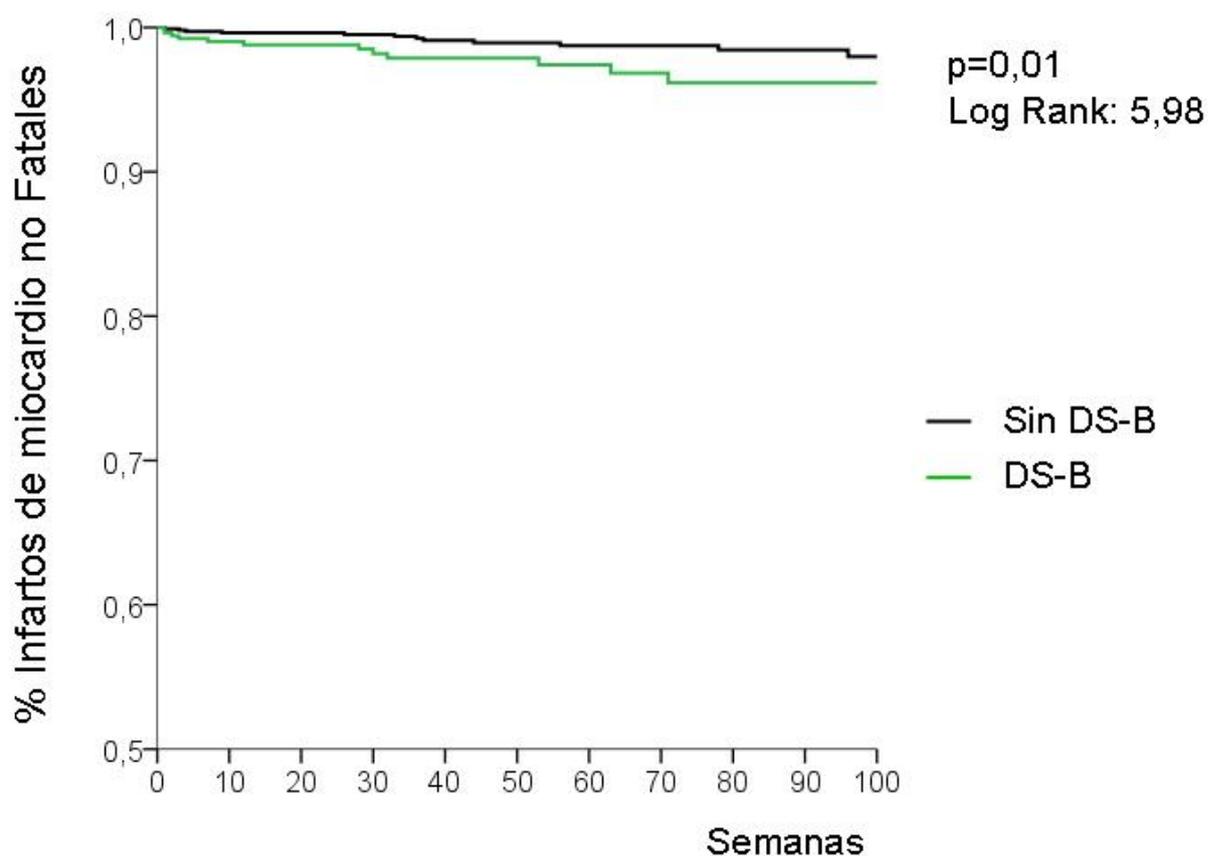


Figura 40. Curvas de supervivencia para infartos agudos de miocardio no fatales según la presencia o no de disfunción sistólica basal (DS-B).

En las figuras 41 y 42 objetivamos diferencias estadísticamente significativas en las curvas de supervivencia de DP y DS-I. Estas diferencias son mayores cuando existe DS-I al igual que ocurría en la curvas de supervivencia para eventos mayores y muerte de causa cardiaca.

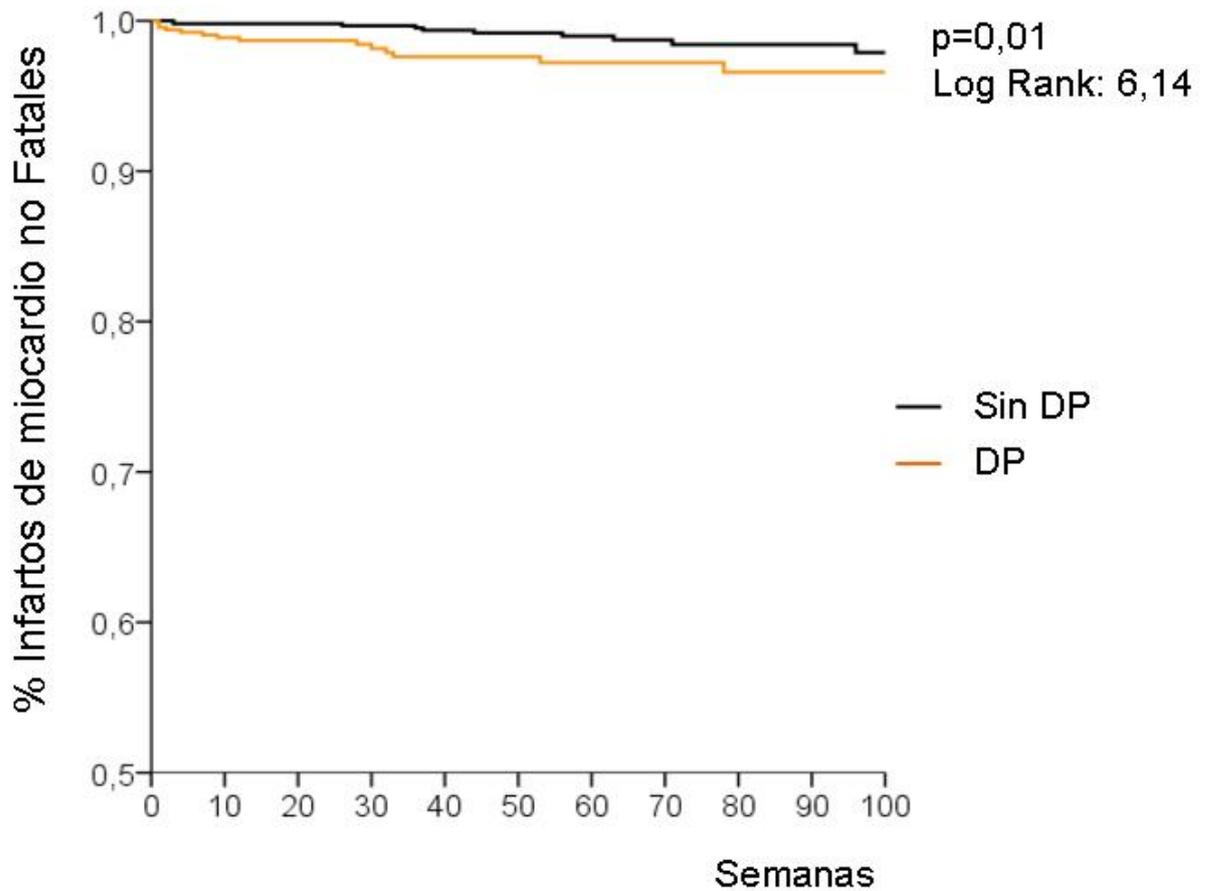


Figura 41. Curvas de supervivencia para infartos agudos de miocardio no fatales según la presencia o no de defectos de perfusión (DP).

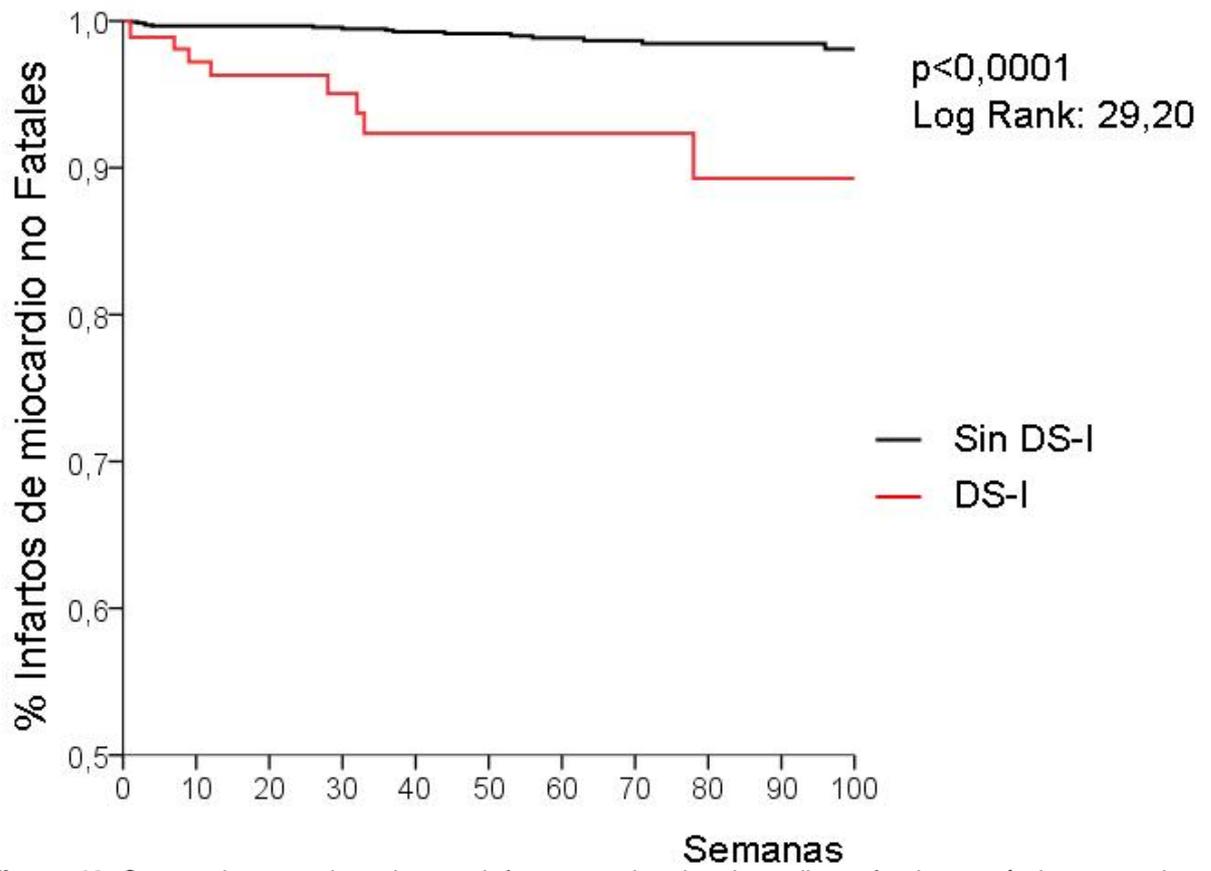


Figura 42. Curvas de supervivencia para infartos agudos de miocardio no fatales según la presencia o no de disfunción sistólica inducida (DS-I).

Como habíamos explicado anteriormente, en las curvas de supervivencia libres de infarto agudo no fatal no se objetivan diferencias entre los pacientes que presentaron RT y los que no lo presentaron ($p=0,1$) (Figura 43).

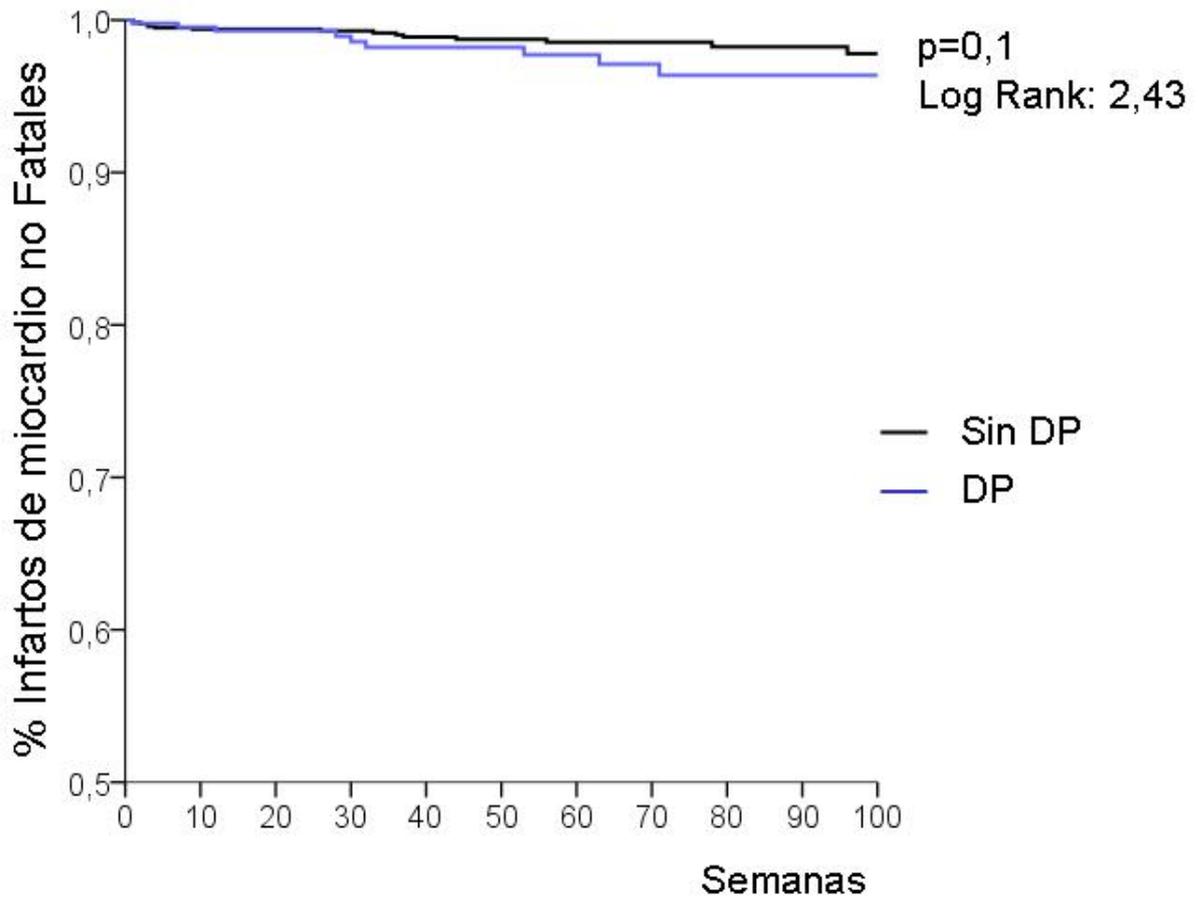


Figura 43. Curvas de supervivencia para infartos agudos de miocardio no fatales según la presencia o no de realce tardío (RT).

5.13. Características basales y valores de los índices de RMC de estrés en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.

Como ya se explicó en el apartado de material y métodos, se dividió a los pacientes en tres subgrupos (véase figura 25):

- C1: sin defectos de perfusión ni disfunción sistólica inducida,
- C2: con defectos de perfusión aislados, sin disfunción sistólica inducida,
- C3: con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida.

Esta división se realizó en base a los pasos que acontecen en la cascada isquémica y tomando como referencia un estudio piloto que se realizó con anterioridad por nuestro grupo¹⁰⁴.

C1 estaba compuesto por 1013 pacientes (59%) sin isquemia, con una edad menor (63 ± 12 años), menor porcentaje de hombres, menor presencia de diabetes mellitus, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, infarto previo y revascularización previa en comparación con el grupo C2 y C3 (tabla 11).

El grupo C2 con déficit de perfusión aislado constaba de 520 pacientes (30%) con una edad media intermedia entre C1 y C3 (66 ± 11 años) y con unos porcentajes del resto de antecedentes personales y características basales, también con valores intermedios entre C1 y C3 excepto por los antecedentes de infarto previo que fueron mayores en el grupo C2 en comparación con los otros dos grupos.

El grupo C3, con déficit de perfusión asociado a alteración de la contractilidad inducida con el estrés, era el más reducido, con 192 pacientes del total (11%). Los pacientes de este grupo tenían una edad mayor (67 ± 10 años), había un mayor porcentaje de hombres, más diabéticos, hipertensos, mayor porcentaje de hipercolesterolemia y angioplastia percutánea previa.

Para los tres grupos no hubo diferencias en cuanto el tabaquismo actual y la presencia de inversión de la onda T o presencia de bloqueo de rama izquierda en el electrocardiograma basal (tabla 11).

Tabla 11. Características basales en los subgrupos C1, C2 y C3 de pacientes no revascularizados.

	C1	C2	C3	p
Número de pacientes (%)	1013 (59)	520 (30)	192 (11)	
Edad (años)	63±12	66±11*	67±10*	<0,0001
Sexo masculino (%)	577 (57)	370 (71)*	127 (66)*	<0,0001
Diabetes Mellitus (%)	218 (22)	175 (34)*	86 (45)* †	<0,0001
Hipertensión Arterial (%)	556 (55)	369 (71)*	144 (75)*	<0,0001
Hipercolesterolemia (%)	493 (49)	321 (62)*	131 (68)*	<0,0001
Fumador actual (%)	226 (22)	121 (23)	40 (21)	0,8
ACTP previa (%)	108 (11)	104 (20)*	32 (17)*	<0,0001
CBAC previa (%)	19 (2)	78 (15)*	22 (12)*	<0,0001
Infarto de miocardio previo (%)	132 (13)	209 (40)*	49 (26)* †	<0,0001
Depresión del segmento ST (%)	67 (7)	53 (10)*	18 (9)	0,04
Inversión de la onda T (%)	101 (10)	70 (14)*	20 (10)	0,1
BRIHH (%)	24 (2)	18 (4)	6 (3)	0,5

* p<0,05 vs.C1. † p<0,05 vs. C2. Abreviaciones: C1: pacientes sin evidencia de isquemia, C2: pacientes con déficit de perfusión aislado, C3: pacientes con déficit de perfusión asociado simultáneamente a disfunción sistólica inducida, ACTP: angioplastia coronaria percutánea, CBAC: cirugía de derivación aortocoronaria, BRIHH: bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His.

En la tabla 12 se muestran los valores de los índices de RMC estudiados para cada uno de los tres subgrupos definidos en base a la cascada isquémica. El grupo con menor fracción de eyección fue C2. Igualmente en este grupo se detectaron los

volúmenes telediastólico y telesistólico mayores. En cuanto al valor medio de segmentos con DS-B, el valor mayor lo tuvo nuevamente C2, siguiéndole el grupo C3 ($p < 0,001$). El grupo con mayor número de segmentos con DP lo presentó C3, $7,7 \pm 3,2$ segmentos frente a $5,2 \pm 2,8$ segmentos en C2 y $0,1 \pm 0,2$ en C1. El grupo C1 presentó un valor medio de segmentos con RT muy bajo ($0,4 \pm 1,4$ segmentos), seguido por C3 ($1,7 \pm 2,5$ segmentos) y finalmente por C2 ($2,9 \pm 3,1$), ($p < 0,001$).

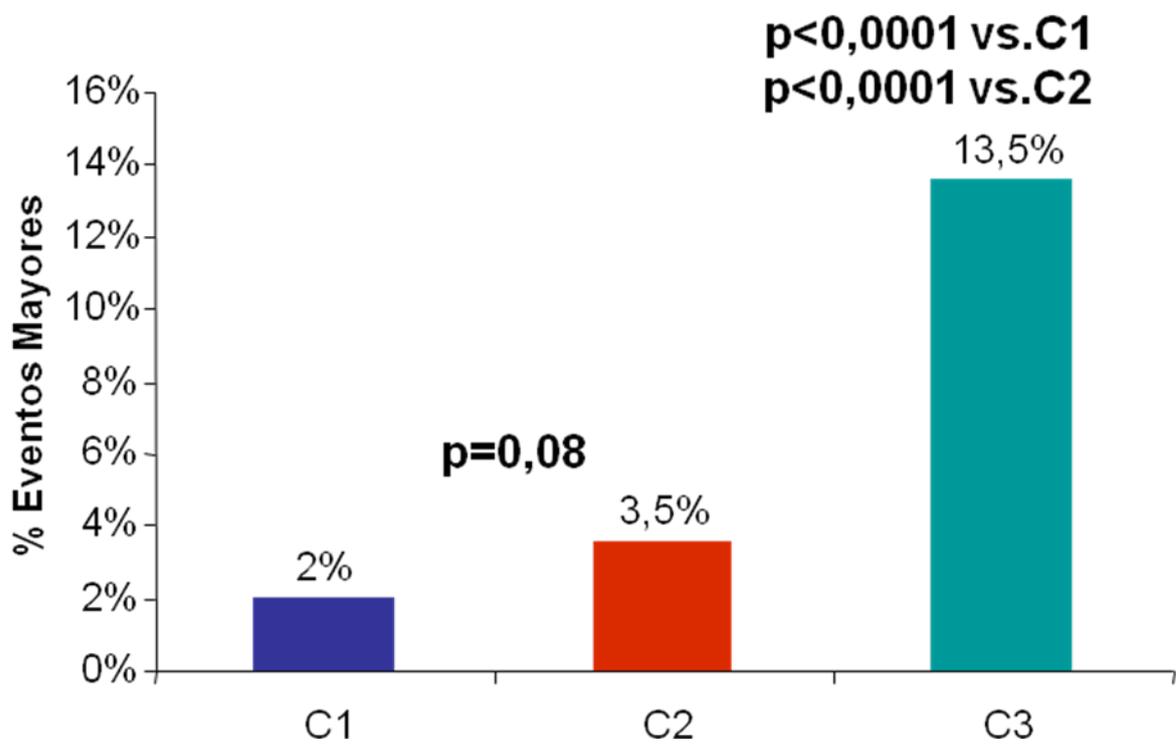
Tabla 12. Índices de RMC en los subgrupos C1, C2 y C3 de total de pacientes.

Índices RMC	C1	C2	C3	p
Fracción de eyección VI (%)	64 ± 12	$56 \pm 14^*$	$63 \pm 12^\dagger$	$<0,07$
Volumen telediastólico VI (ml/m²)	69 ± 24	$78 \pm 26^*$	$65 \pm 18^\dagger$	$<0,2$
Volumen telesistólico VI (ml/m²)	26 ± 20	$37 \pm 25^*$	25 ± 13	$<0,001$
DS - B (segmentos)	$1,0 \pm 2,8$	$3,8 \pm 4,1^*$	$1,8 \pm 2,4^*\dagger$	$<0,0001$
DP (segmentos)	$0,1 \pm 0,2$	$5,2 \pm 2,8^*$	$7,7 \pm 3,2^*\dagger$	$<0,0001$
DS - I (segmentos)	0	$0,1 \pm 0,9$	$3,9 \pm 2,3^*\dagger$	$<0,0001$
RT (segmentos)	$0,5 \pm 1,4$	$2,9 \pm 3,1^*$	$1,7 \pm 2,5^*\dagger$	$<0,0001$

* $p < 0,05$ vs. C1. † $p < 0,05$ vs. C2. Abreviaciones: RMC: resonancia magnética cardiaca, VI: ventrículo izquierdo, C1: pacientes sin evidencia de isquemia, C2: pacientes con déficit de perfusión aislado. C3: pacientes con déficit de perfusión asociado simultáneamente a disfunción sistólica inducida.

5.14. Tasa de eventos mayores en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.

La tasa de eventos mayores fue del 2% (20 pacientes del total de 1013 sin isquemia) en C1; 3,5% (18 pacientes del total de 520 con DP) en C2 y del 13,5% (26 pacientes del total de 192 con DP y DS-I) en C3. Podemos ver que, aunque la tasa de eventos es mucho mayor en el último grupo, las diferencias en la tasa de eventos mayores son estadísticamente significativas entre los diferentes grupos (ver figura 44).



Número total de eventos (%)	20 (2%)	18 (3,5%)	26 (13,5%)
-----------------------------	----------------	------------------	-------------------

Figura 44. Número total y porcentaje de eventos mayores en cada uno de los grupos C1, C2 y C3.

5.15. Tasa de muertes cardiacas en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.

La tasa de muertes de causa cardiaca fue del 1% (10 pacientes) en C1, 2,3% (12 pacientes) en C2 y del 8,9% (17 pacientes) en C3. La mayor diferencia en cuanto a tasa de mortalidad se objetiva nuevamente en C3, pero las diferencias entre los tres grupos siguen siendo estadísticamente significativas (ver figura 45).

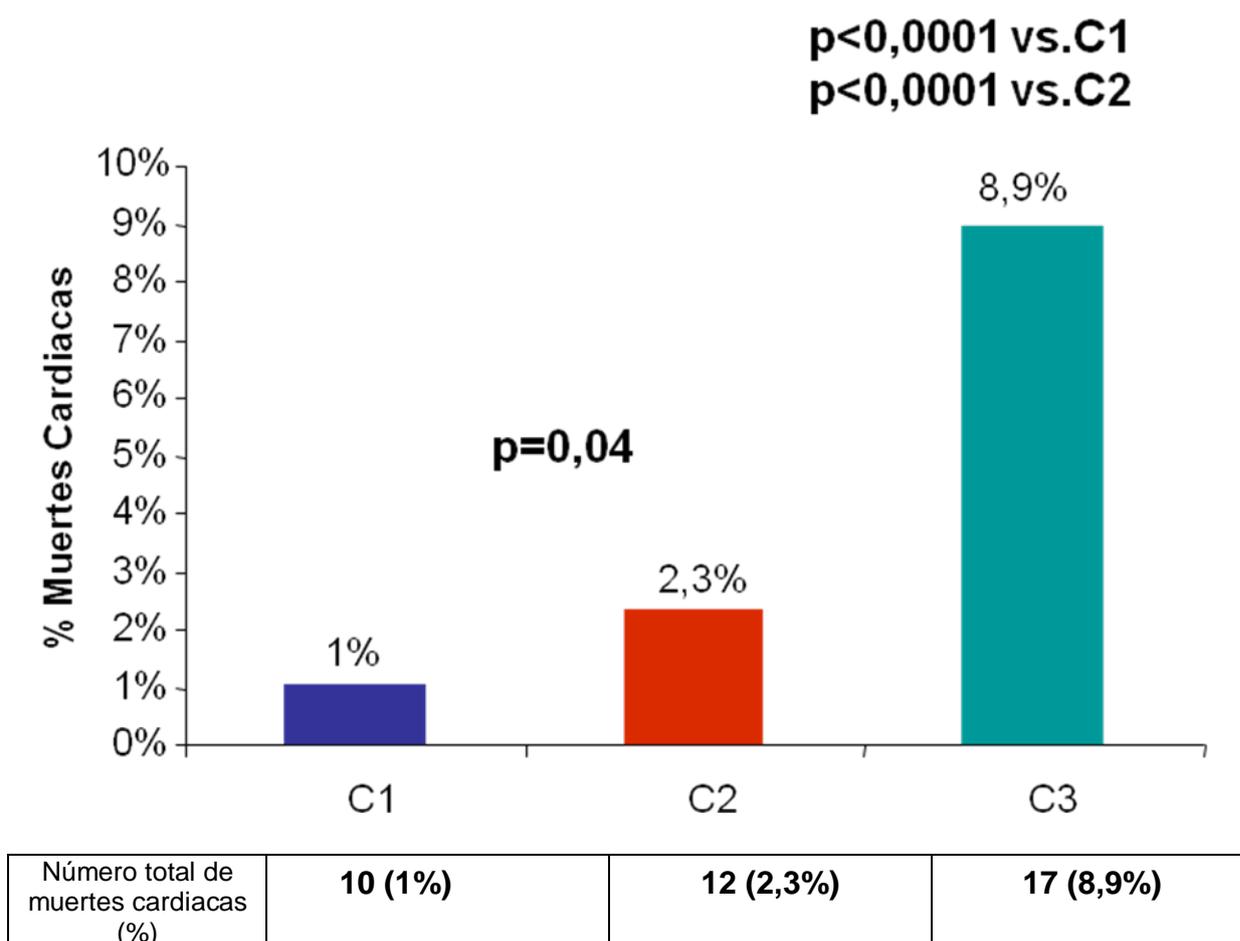


Figura 45. Número total de muertes de causa cardiaca y porcentajes en cada uno de los grupos C1, C2 y C3.

5.16. Tasa de infartos agudos de miocardio no fatales en base a la categorización de los pacientes según los pasos de la cascada isquémica.

En la figura 46 se pueden observar las tasas de infarto no fatal. En el grupo C1 la tasa de infarto agudo de miocardio no fatal fue del 1% (10 pacientes), en C2 la tasa fue del 1,2% (6 pacientes) y en C3 la tasa fue del 4,7% (9 pacientes). Aquí observamos la mayor diferencia, ya que en C1 y C2 no existen diferencias en cuanto a infartos no fatales y sí las hubo en C3 en comparación con los otros dos grupos ($p < 0,001$ en ambos casos).

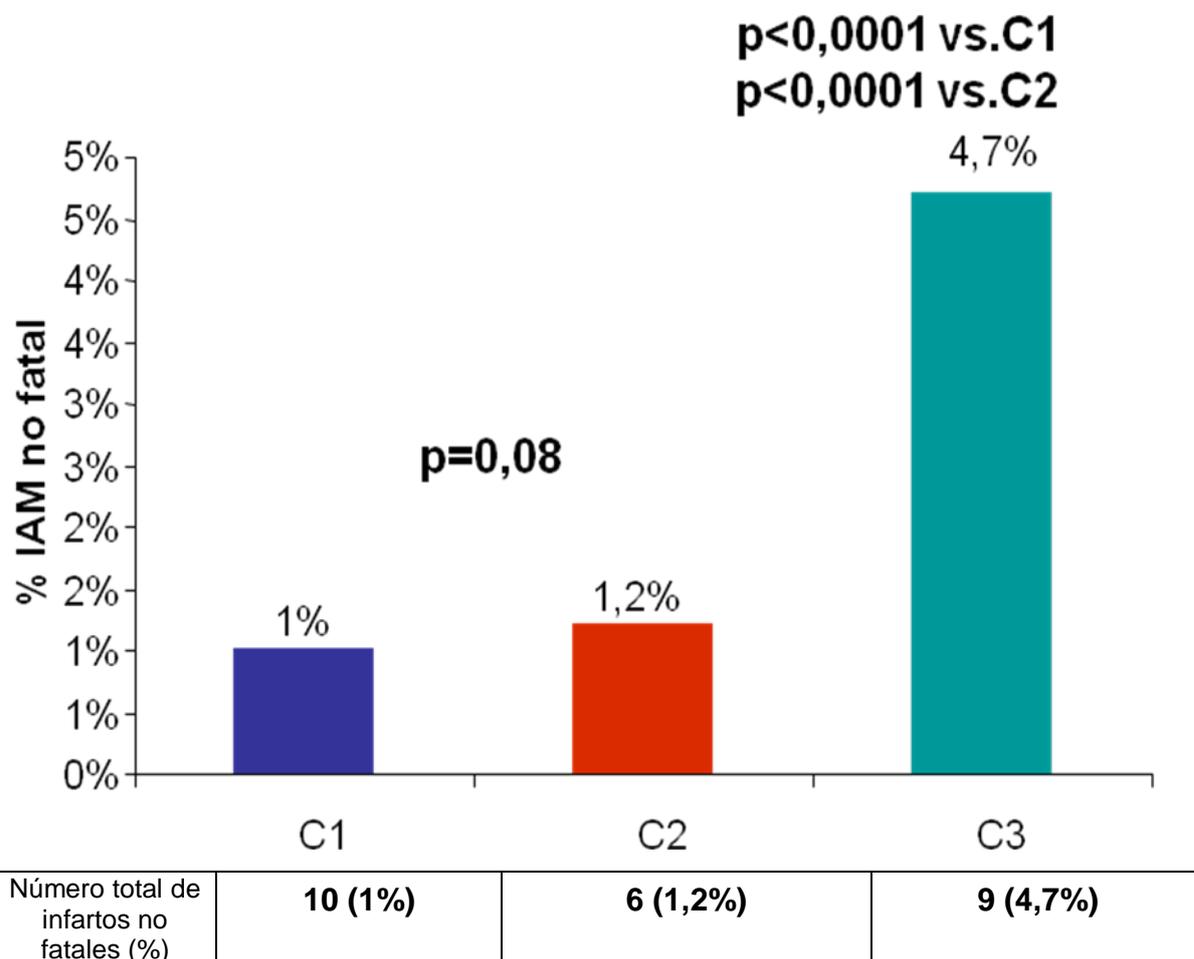


Figura 46. Número total de infartos agudos de miocardio no fatales y porcentajes en cada uno de los grupos C1, C2 y C3.

5.17. Análisis multivariado. Variables predictoras de eventos mayores.

Se realizó un primer análisis multivariado en el que se incluyeron todas las características basales con una $p \leq 0,2$ y todos los índices de RMC estudiados incluyendo los cuatro principales parámetros de RMC de estrés (DS-B, DP, DS-I y RT) por separado (tabla 13). Se observó que la edad con una HR de 1,04 ($p=0,008$; incremento por cada año), el sexo masculino con una HR de 1,81 ($p=0,05$), la presencia de diabetes mellitus con una HR de 1,93 ($p=0,01$) y el antecedente de infarto de miocardio previo con una HR de 1,99 ($p=0,009$), eran las variables clínicas independientes para predecir eventos mayores. En cuanto a los parámetros obtenidos mediante el estudio con RMC de estrés, el volumen telesistólico con una HR de 1,02 ($p<0,0001$; incremento por cada 1 mL/m²), la presencia de defectos de perfusión con una HR de 1,09 ($p=0,009$, por cada segmento alterado) y la disfunción sistólica inducida con el estrés con una HR de 1,17 ($p<0,0001$, por cada segmento alterado) fueron las variables independientes predictoras de eventos mayores.

Tabla 13. Predictores independientes de eventos mayores.

Eventos mayores	HR [IC 95%]	p
Edad (incremento por cada año)	1,04 [1,01-1,07]	0,01
Sexo masculino	1,81 [1,01-3,21]	0,05
Diabetes Mellitus	1,93 [1,20-3,24]	0,01
Infarto de miocardio previo	1,99 [1,20-3,35]	0,01
Volumen telesistólico VI (por cada 1 ml/m²)	1,02 [1,01-1,02]	<0,0001
DP (por segmento)	1,09 [1,02-1,16]	0,01
DS-I (por segmento)	1,17 [1,08-1,26]	<0,0001

Todas las variables con una $p \leq 0,2$ en la tabla 5 (Edad, sexo masculino, diabetes, HTA, tabaquismo activo, angioplastia previa, CBAC previa, IAM previo, descenso del ST, inversión de la onda T) y todos los índices de RMC se incluyeron como cofactores en el análisis multivariado. VI= ventrículo izquierdo. DP= defecto de perfusión. DS-I= disfunción sistólica inducida. HR [IC 95%]= hazard ratio [intervalo de confianza del 95%].

Se realizó un segundo análisis multivariado en el que se incluyeron los tres grupos obtenidos mediante la categorización basada en la cascada isquémica. Las variables clínicas independientes para predecir eventos mayores fueron la edad con una HR de 1,03 ($p=0,02$, incremento por cada año), la diabetes mellitus con una HR de 1,75 ($p=0,04$) y el infarto de miocardio previo con una HR de 2,33 ($p=0,001$). En cuanto a los parámetros estudiados mediante RMC de estrés, el volumen telesistólico de VI demostró ser una variable independiente para predecir eventos mayores con una HR de 1,02 ($p<0,0001$, incremento por cada 1 ml/m²). Finalmente, se objetivó que únicamente pertenecer al grupo C3 incrementaba independientemente el riesgo de sufrir eventos mayores. Pertenecer al grupo C3 suponía un incremento de riesgo para sufrir un evento mayor de 9,51 veces ($p<0,0001$), sin embargo los pacientes que pertenecían al grupo C2 no presentaron diferencias estadísticamente significativas en su evolución en comparación con el grupo C1 (HR: 1,13; $p=0,7$).

Tabla 14. Predictores independientes de eventos mayores incluyendo los grupos de la cascada isquémica.

Eventos mayores	HR [IC 95%]	p
Edad (incremento por cada año)	1,03 [1,0004-1,059]	0,02
Diabetes Mellitus	1,75 [1,04-2,97]	0,04
Infarto de miocardio previo	2,33 [1,40-3,88]	0,001
Volumen telesistólico VI (por cada 1 ml/m²)	1,02 [1,01-1,02]	<0,0001
C1	1	
C2	1,13 [0,58-2,20]	0,7
C3	9,51 [4,96-18,24]	<0,0001

Todas las variables con una $p \leq 0,2$ en la tabla 5 (Edad, sexo masculino, diabetes, HTA, tabaquismo activo, angioplastia previa, CBAC previa, IAM previo, descenso del ST, inversión de la onda T) y todos los índices de RMC se incluyeron como cofactores en el análisis multivariado. VI= ventrículo izquierdo. C1= pacientes sin evidencia de isquemia. C2= pacientes con déficit de perfusión aislado. C3= pacientes con déficit de perfusión y disfunción sistólica inducida simultáneamente. HR [IC 95%]= hazard ratio [intervalo de confianza del 95%].

5.18. Curvas de supervivencia ajustadas para eventos mayores en base a la cascada isquémica.

En la figura 47 podemos ver las curvas de supervivencia ajustadas libres de eventos mayores para C1, C2 y C3. En esta gráfica observamos como las curvas de los grupos C1 y C2 se solapan y no existe ninguna separación a lo largo del seguimiento ($p=0,7$). Sin embargo el grupo C3 se separa precozmente de las curvas de supervivencia de C1 y C2 y se mantiene esta divergencia a lo largo de todo el seguimiento ($p<0,0001$).

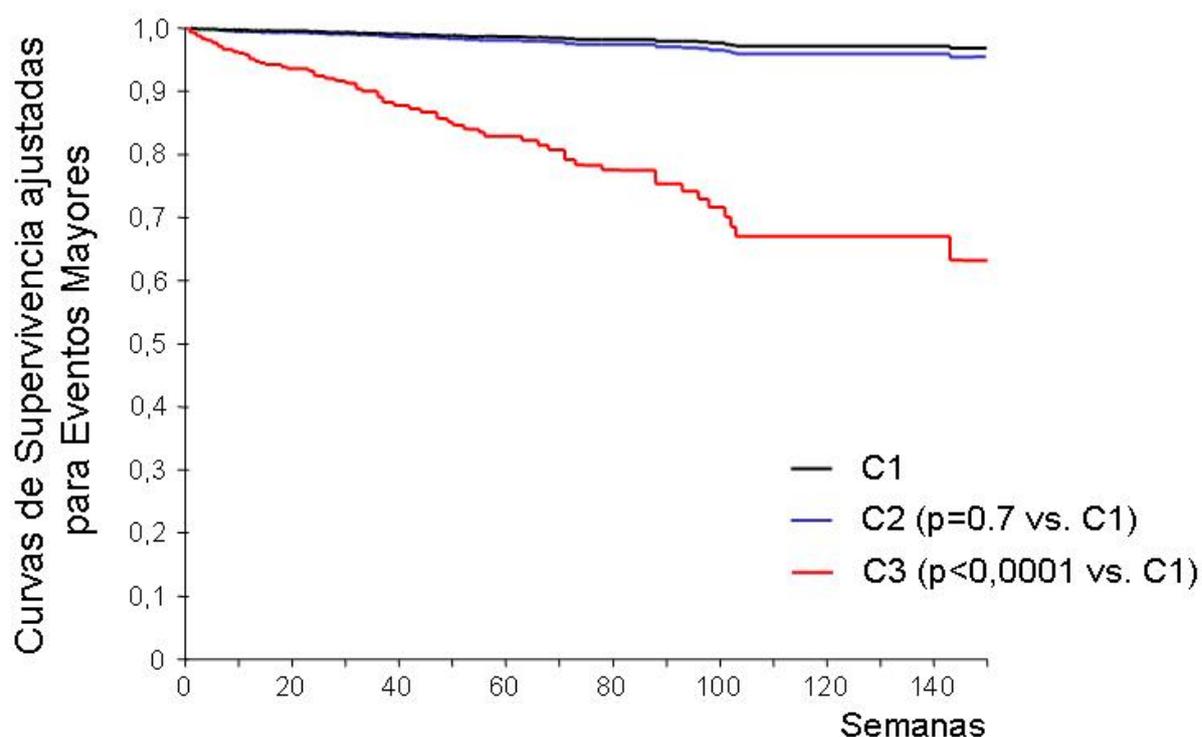


Figura 48. Curvas de supervivencia ajustada para eventos mayores en cada uno de los grupos C1, C2 y C3.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El principal hallazgo de nuestro estudio fue que en los pacientes con dolor torácico de perfil isquémico en fase estable, la RMC de estrés con dipiridamol tiene valor pronóstico. Cada uno de los índices estudiados: disfunción sistólica en reposo, defectos de perfusión, disfunción sistólica inducida y realce tardío predijeron la presencia de eventos mayores durante el seguimiento. Además, tomando como referencia la cascada isquémica se puede dividir los pacientes de una manera rápida y sencilla y cada uno de estos grupos (C1, C2, C3) nos aporta información sobre el pronóstico y eventos mayores durante el seguimiento. De hecho, el subgrupo de pacientes que tienen una isquemia más severa (C3: DP asociado a DS-I) presenta el riesgo más elevado y estos pacientes podrían beneficiarse en mayor medida de un tratamiento precoz y más invasivo.

6.1. Técnicas de de imagen y estrés en la cardiopatía isquémica.

La elección de una técnica adecuada para evaluar a los pacientes con dolor torácico incluye considerar las características del test, así como los riesgos inherentes al test en sí mismo. Una alta sensibilidad y un alto valor predictivo negativo como se ha demostrado en varios estudios^{9, 111} son esenciales.

En comparación con la RMC de estrés con dipiridamol, el test de esfuerzo puede llegar a tener una sensibilidad tan baja como del 29%¹¹² según la extensión de las lesiones coronarias y el tipo de paciente al que se le realiza la prueba¹¹³. Cuando se añaden isótopos a los protocolos de ejercicio o de estrés farmacológico, se aumenta la sensibilidad para diagnosticar EC significativa, pero a costa de exponer al paciente a radiaciones ionizantes. Igualmente ocurre con el TAC multicorte que se ha utilizado como técnica para descartar EC en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico¹¹⁴⁻¹¹⁷ pero que también incluye exposición a radiación y la administración de contrastes yodados potencialmente nefrotóxicos.

La ecocardiografía de estrés es una alternativa atractiva para la evaluación de pacientes con sospecha de EC ya que evita la exposición a radiación o a agentes de contraste nefrotóxicos e incluye la evaluación de la estructura cardíaca y función. Sin embargo, la sensibilidad de la ecocardiografía de estrés con dobutamina con el análisis de alteraciones de la contractilidad regional para detectar EC significativa ha sido cuestionada ya que se precisa una amplia experiencia para interpretar las imágenes y una buena ventana ecocardiográfica además de que los riesgos de inducir una arritmia o IAM con dobutamina no son despreciables^{118, 119}.

En relación a lo mencionado en el último párrafo, Tsutsui et al¹²⁰ y otros autores¹²¹ sugieren que el uso de contraste en la ecocardiografía de estrés y análisis de la perfusión miocárdica es necesario para alcanzar la sensibilidad necesaria para excluir EC de forma segura. En contraposición a estos autores, Bedetti et al¹²² demostraron que una ecocardiografía de estrés, realizada con fármacos, con resultado normal podía excluir de forma fiable EC significativa en una población de bajo riesgo con dolor torácico en la que se observó una tasa de eventos de 1,2% durante un seguimiento de 13 meses. Todavía faltan estudios que comparen la ecocardiografía de estrés con otras modalidades diagnósticas. Pero incluso aunque haya demostrado su utilidad, se estima que el 8% de las ecocardiografías de estrés con dobutamina no son concluyentes por mala calidad debida a una ventana ecogénica deficiente¹²³ y por tanto en muchos casos es necesaria una prueba adicional para descartar o confirmar la presencia de EC.

6.1.1. Bases para la utilización del dipiridamol en la RMC de estrés.

La RMC de estrés con vasodilatadores tiene una precisión diagnóstica elevada y un valor predictivo negativo alto además de ser segura y bien tolerada con un mínimo riesgo para el enfermo.

Una de las principales críticas que se han hecho de la RMC con vasodilatadores es que la precisión diagnóstica comparada con la dobutamina es menor y presenta una sensibilidad y especificidad más bajas¹²⁴. Esto se basa principalmente en un estudio realizado por Paetsch et al⁹⁸ en el que se incluyeron 79 pacientes a los que se les realizó una RMC de estrés con adenosina, seguida de

una provocación de estrés con dobutamina y posteriormente a estos pacientes se les realizó una coronariografía. El objetivo del estudio era determinar el poder diagnóstico de cada tipo de estrés farmacológico en la RMC para detectar una lesión coronaria >50%. Una lesión coronaria menor del 70% se considera en muchos casos no significativa y habitualmente no se revasculariza a no ser que el paciente presente clínica clara de angor y esa sea su única lesión, que la lesión tenga signos de ser una placa inestable o que exista un test de estrés positivo para isquemia severa en el territorio donde se objetiva la lesión.

La RMC con adenosina probablemente no detecta lesiones coronarias de esa magnitud (50%) ya que provoca un estrés menor que el que provoca la dobutamina. Del estudio de Paetsch et al⁹⁸ se deriva que posiblemente el estrés con dobutamina sobreestima la capacidad funcional que una lesión tiene para provocar un déficit de riego coronario significativo. Como prueba de ello podemos ver que en la figura 48 los segmentos miocárdicos con alteración de la contratilidad con dobutamina mostraron alteraciones de la perfusión con una transmuralidad variable, mientras que las alteraciones de la contractilidad con adenosina ocurrieron cuando el déficit de perfusión ocupaba >75% de la pared miocárdica. Asimismo, la dobutamina en ocasiones, provocaba un área más extensa de alteración de la contractilidad que el área con déficits de perfusión pero la adenosina mostró déficits de perfusión en todos los casos en los que la dobutamina provocó alteraciones de la contractilidad.

Finalmente cuando se les realizó un cateterismo a estos pacientes y se realizó el análisis mediante curvas ROC. Se objetivó que las alteraciones de la contractilidad con adenosina detectaban con mejor precisión lesiones coronarias mayores del 75% mientras que las alteraciones de la contractilidad con dobutamina predecían mejor la presencia de lesiones que ocupan igual o más del 50% de la luz coronaria. Por lo que podríamos concluir de este estudio que la RMC con vasodilatadores presenta una menor sensibilidad para detectar lesiones no significativas, pero esto resultaría ser una ventaja respecto a la RMC con dobutamina ya que evitaríamos tests diagnósticos invasivos como la coronariografía que se realizaría de forma innecesaria en muchos de los casos con RMC positiva para isquemia con dobutamina.

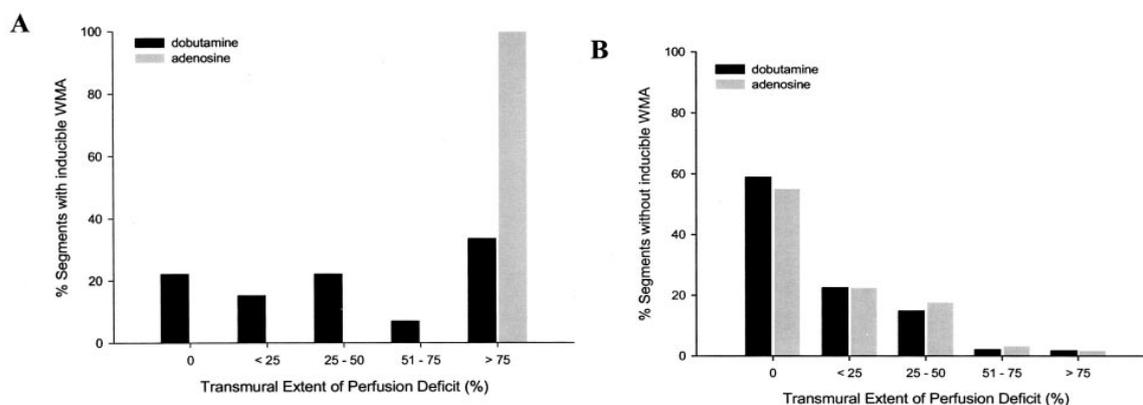


Figura 48. Diagrama de barras en los que se objetiva en **A**: que sólo se detectaron alteraciones de la contractilidad inducibles (inducible WMA) con adenosina en aquellos pacientes con un déficit de perfusión que ocupaba más del 75% de la pared miocárdica. En **B**: se muestra que el porcentaje de segmentos sin alteraciones inducibles de la contractilidad fue similar para ambos tipo de estrés (dobutamina y adenosina)⁹⁸.

En un metaanálisis reciente publicado en el 2010¹²⁵ que incluyó 26 estudios y un total de 2125 pacientes se ha visto que la visualización de defectos de perfusión para detectar enfermedad coronaria bien con adenosina o con dipiridamol tiene una sensibilidad elevada (89%, CI: 88-91%) y una especificidad algo menor 80% (CI: 78-83%). En es este estudio no se valora la inducción de alteraciones de la contractilidad, solamente la presencia de defectos de perfusión y su correlación con la presencia de lesiones mayores del 50% en una coronariografía. Quizá el punto de corte para considerar enfermedad coronaria significativa con una oclusión del 50% de la luz fue demasiado bajo y por eso la especificidad de las RMC con vasodilatadores fue menor. Lo cual no debería considerarse una desventaja porque una lesión se considera que es fisiológicamente significativa cuando ocupa más del 70% de la luz coronaria.

También en relación a la precisión diagnóstica de esta técnica nuestro grupo de investigación demostró el valor diagnóstico de la RMC de estrés con dipiridamol en un registro retrospectivo de 166 pacientes con dolor torácico de perfil isquémico a los que se les realizó una RMC con dipiridamol y una coronariografía⁹⁹. En este estudio se demostró que la presencia de defectos de perfusión tenía una sensibilidad del 92% y una especificidad del 62% para demostrar enfermedad

coronaria significativa. La presencia de disfunción sistólica inducida mediante dipiridamol se asoció a la presencia de DP en un 96% de los pacientes. La presencia de este parámetro (DS-I) alterado era poco sensible (43%) pero muy específico (96%) y con un alto valor predictivo positivo (96%) para la detección de enfermedad coronaria (figura 50). De hecho tras el análisis multivariado los pacientes con DS-I presentaron una probabilidad dos veces mayor de tener una enfermedad coronaria significativa que los pacientes que sólo presentaron una perfusión anormal (figuras 49 y 50).

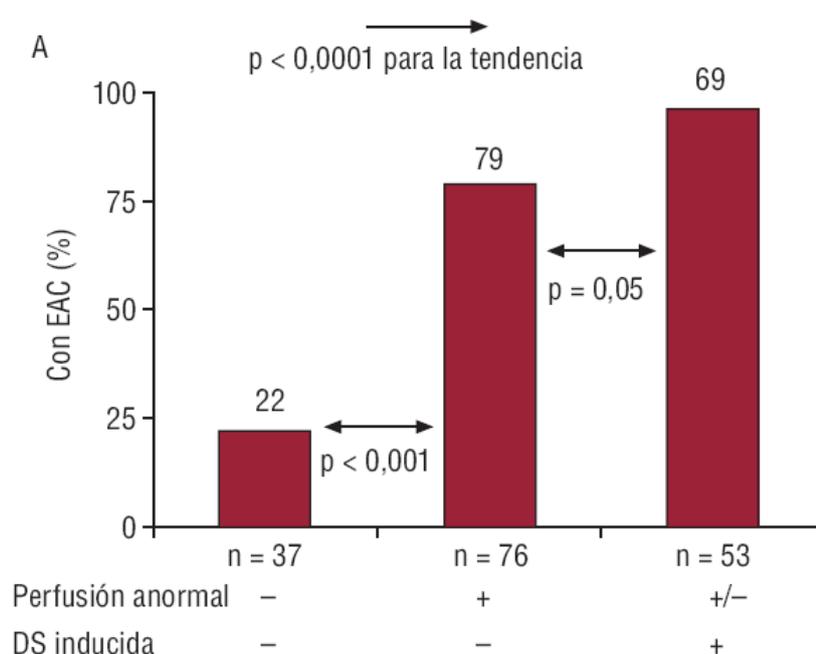


Figura 49. Porcentaje de pacientes con enfermedad arterial coronaria y extensión de la isquemia para los tres grupos. -: ausencia de índice; +/-: el índice puede estar presente o ausente; +: presencia del índice; DP: déficit de perfusión; DS: disfunción sistólica; EAC: enfermedad de las arterias coronarias⁹⁹.

Esa menor sensibilidad podría deberse a que los pacientes con una RMC negativa no son remitidos en la práctica diaria habitualmente para la realización de una coronariografía que confirme que no hay enfermedad coronaria significativa y por lo tanto no se suele comprobar que los pacientes con una RMC sin alteraciones sugestivas de isquemia miocárdica realmente no tienen EC.

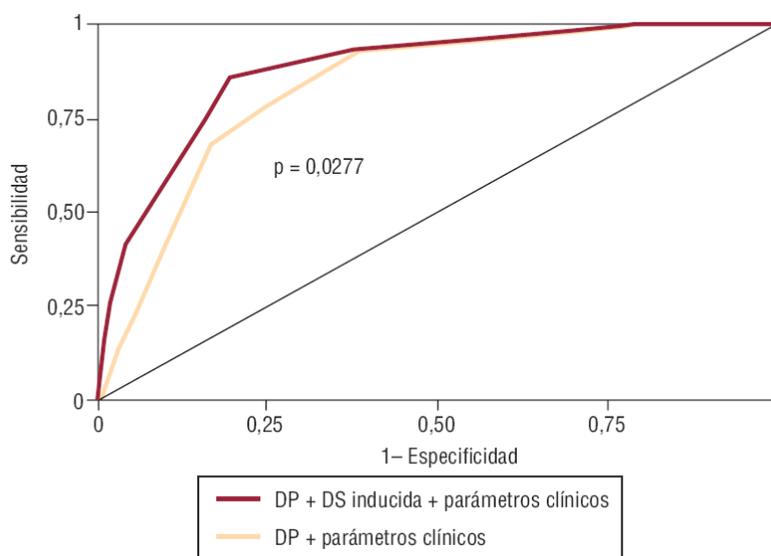


Figura 50. Test estadístico C de la precisión diagnóstica para la detección de la enfermedad de las arterias coronarias utilizando una perfusión anormal y la disfunción sistólica inducida. Las variables clínicas introducidas en el modelo de regresión logística fueron el sexo, hipertensión arterial y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. De los parámetros clínicos, sólo el sexo permaneció en el modelo final. El modelo que incluía el déficit de perfusión y los parámetros clínicos proporcionó un test estadístico de 0,829. La adición de la disfunción sistólica inducida (en más de un segmento) proporcionó un valor diagnóstico superior, incrementando el test estadístico C hasta 0,876 ($p=0,028$). DP: déficit de perfusión; DS: disfunción sistólica⁹⁹.

Mientras que la RMC ofrece una excelente resolución espacial para el estudio de alteraciones sutiles en la contractilidad miocárdica, desde el inicio de la utilización de imágenes de perfusión miocárdica de estrés provocado con vasodilatadores, los estudios se han focalizado en los defectos de perfusión, dejando de un lado las alteraciones de la contractilidad provocadas por el estrés. Los DS-I que se provocan con vasodilatadores son infrecuentes y se relacionan con isquemia severa⁹⁹. Hemos observado que este hallazgo se detecta en un número reducido de pacientes (alrededor del 10%) que presentan una carga isquémica más severa.

Esto podría explicarse porque las alteraciones de la contractilidad inducidas mediante dobutamina parecen depender más de una demanda miocárdica incrementada^{98, 126} que de un déficit de perfusión inducido. Esta diferencia en el mecanismo fisiopatológico probablemente explica porqué Elhendy et al¹²⁶, en un estudio en el que utilizaron dobutamina e imágenes de SPECT, no encontraron una asociación entre la presencia de alteraciones inducibles de la contractilidad y la extensión de los defectos de perfusión. De forma similar al grupo de Paetsch et al⁹⁸,

nosotros hemos observado que la extensión de los defectos de perfusión era mayor en los pacientes con disfunción sistólica inducida con dipiridamol que en aquellos pacientes con defectos de perfusión aislada (véase tabla 12).

Aunque el dipiridamol no provoca un estrés tan potente y produce con menor frecuencia DS-I que la dobutamina⁵, esta menor potencia puede ser ventajosa por dos motivos: 1) por cuestiones técnicas, en comparación con la dobutamina, el dipiridamol se tolera mejor y no provoca una taquicardización significativa, esto permite una reconstrucción más fiable de las imágenes de perfusión y un manejo más cómodo de los pacientes durante el período de obtención de imágenes. 2) para la estratificación pronóstica porque en base a ello se puede detectar un pequeño grupo de pacientes con un riesgo muy alto ya que presentan una isquemia severa y clínicamente significativa (aquellos con DP asociada a DS-I).

En cuanto al tipo de fármaco vasodilatador utilizado para provocar el estrés podemos decir que el dipiridamol tiene una vida media corta y puede contrarrestarse con teofilina por lo que cualquier efecto secundario puede tratarse administrando este antídoto. En el laboratorio de RMC donde se realizan nuestros estudios la tasa global de efectos secundarios menores es de 1,8%. Estos datos están calculados sobre más de 3.000 RMC realizadas entre el 2004 y 2009 en 6 hospitales de la Comunidad Valenciana (datos facilitados por ERESA). No se detectó ningún caso de muerte o IAM como consecuencia de la realización de la RMC de estrés. Asimismo se observa una tasa de efectos secundarios relativa mayor en los pacientes a los que se les provocó el estrés con dobutamina (5,5%) en comparación con los pacientes a los que se les provocó el estrés con dipiridamol (1,6%) (figura 51).

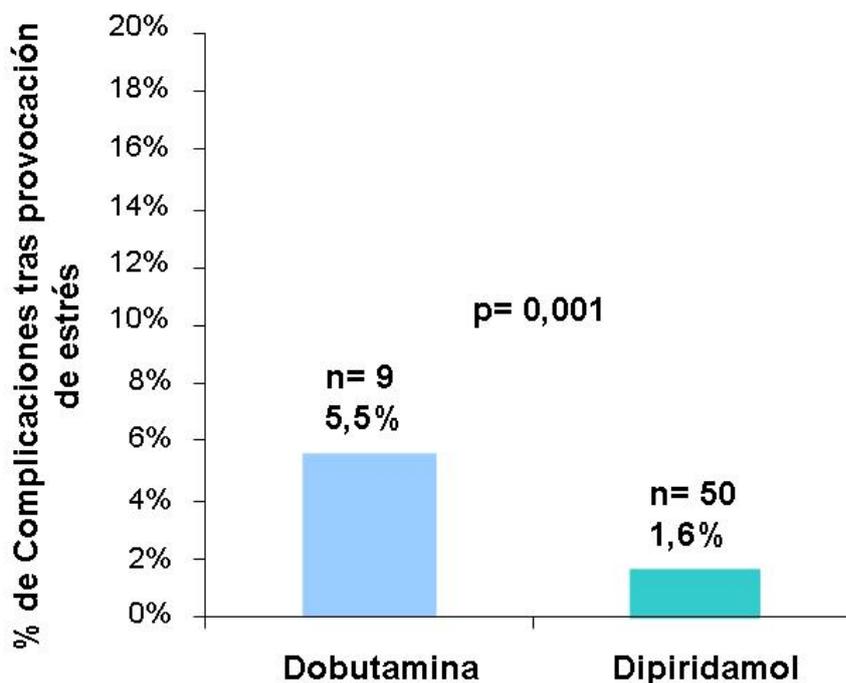


Figura 51. Tasas de complicaciones menores en el total de RMC de estrés con dobutamina y dipiridamol en nuestro laboratorio de RMC desde 2004 a 2009.

El contraste utilizado habitualmente en RMC es gadopentato de dimeglumina (gadolinio). El gadolinio tiene una tasa muy baja de fibrosis sistémica nefrogénica (0,17% en la población general¹²⁷), excepto en pacientes con enfermedad renal avanzada (tasa de entre el 2-5%^{128, 129}) en los que no debería realizarse este tipo de prueba si el filtrado glomerular es menor de 30 ml por minuto. En nuestros pacientes el protocolo de estudio fue relativamente fácil de aplicar por diversos técnicos con una calidad de imagen excelente y todos los estudios se completaron en 45 minutos. De hecho, de los 1800 seleccionados inicialmente sólo hubo 36 pacientes que no toleraron la prueba y ésta se detuvo precozmente y en 39 pacientes no se obtuvo una buena calidad de imagen y se excluyeron finalmente del registro. La RMC de estrés con dipiridamol se pudo completar y fue de buena calidad por tanto en el 97,5% de los pacientes.

La RMC con dipiridamol, de hecho, es la técnica de RMC más utilizada en nuestra comunidad para estudio de EC mediante RMC. En la figura 52 se muestran los datos desglosados por años y por tipo de estrés utilizado en las provincias de Castellón y Valencia. En ella se objetiva un porcentaje muy pequeño de RMC realizadas con dobutamina.

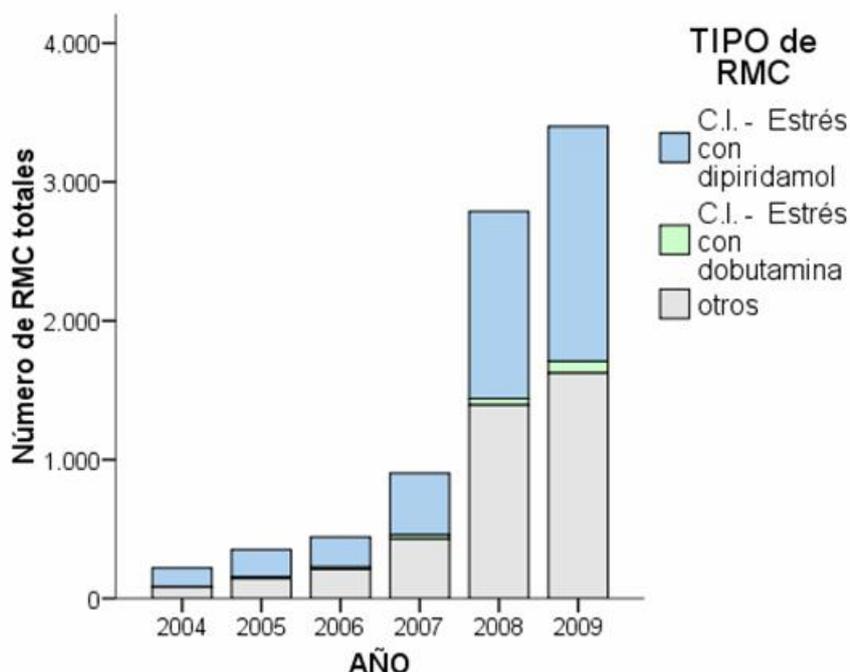


Figura 52. Número de RMC totales durante los años 2004 al 2009. Desglose según el tipo de RMC y el fármaco de provoción de estrés.

En definitiva podemos concluir que la RMC de estrés con dipiridamol tiene ventajas específicas en comparación con otras modalidades de técnicas de imagen para detectar enfermedad coronaria significativa. Además de evitar la radiación, los contrastes yodados y los efectos secundarios de la dobutamina, la calidad de imagen no se ve afectada por la configuración corporal y además existen muy pocos falsos positivos. Otra de las ventajas es que pueden estudiarse otras causas de dolor torácico entre las que se incluyen la disección aórtica, pericarditis y miocarditis. Es más, la RMC se ha convertido en el patrón oro para determinar/cuantificar la fracción de eyección ventricular además de la función valvular. Finalmente, las imágenes de RMC se obtienen instantáneamente y pueden tomarse decisiones clínicas de forma rápida.

Tabla 16. Tabla resumen en el que se muestra la precisión diagnóstica, sensibilidad y especificidad, de las principales técnicas de estrés con imagen disponibles para el estudio de la enfermedad coronaria.

PRUEBA	DIAGNÓSTICO		
	S	E	
TEST DE ESFUERZO ¹¹³	25-86%	53-85%	
PRUEBAS ISOTÓPICAS ¹³⁰	71-97%	36-100%	
ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS ^{131, 132}	58-94%	61-94%	
TAC CORONARIAS ⁸⁴	83-99%	54-98%	
RESONANCIA MAGNÉTICA	Dobutamina ¹³³	87%	84%
	Dipiridamol ¹³⁴⁻¹³⁶	85-91%	67-78%

S: sensibilidad, E: especificidad, TAC: tomografía axial computerizada.

6.2. RMC de estrés con dipiridamol y pronóstico. Estudios previos.

La RMC de estrés permite una valoración global y no invasiva de los pacientes con enfermedad cardiaca isquémica^{4, 6, 137}. Sin embargo, aparte del valor diagnóstico, la validación pronóstica de una técnica es un paso imprescindible para que esta técnica pueda implementarse en la práctica diaria y nos ayude en la toma de decisiones terapéuticas en los pacientes de estas características¹.

En el momento actual sólo se han realizado estudios pequeños monocéntricos que estudien las implicaciones pronósticas de la RMC de estrés con una tasa pequeña de eventos mayores⁴⁻⁶ (ver tabla 17) en pacientes con dolor torácico estable de perfil isquémico.

El primer estudio relacionado fue publicado por Ingkanisorn et al⁷ en el cual se reclutaron 135 pacientes con dolor torácico y sin un SCA que acudieron a un servicio de urgencias. El objetivo de este estudio era detectar en la evolución de estos pacientes la presencia de enfermedad coronaria significativa, durante un seguimiento de un año, después de realizarse una RMC de estrés con adenosina. La enfermedad coronaria significativa se definió como: presencia de una estenosis coronaria >50% en una angiografía, presencia de un test de provocación de isquemia positivo al año, sufrir un infarto agudo de miocardio no fatal o muerte durante el seguimiento. Los parámetros estudiados mediante RMC de estrés fueron: imágenes de cine en reposo, defectos de perfusión tras adenosina y realce tardío. La tasa de eventos combinados que incluían desde eventos clínicos hasta técnicas diagnósticas fue del 14,8%. Se detectó una tasa de eventos combinados mayor en aquellos pacientes que tuvieron alguno de los tres parámetros de RMC de estrés alterados, bien fuesen alteraciones de la contractilidad basal, defectos de perfusión o presencia de realce tardío, aisladas o combinadas. Así mismo, la presencia de una RMC de estrés anormal predijo mejor estos eventos que una combinación de factores de riesgo cardiovasculares tales como la historia de tabaquismo, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, etc.

Este estudio tiene una tasa de eventos combinados mayor (14,8%) que otros publicados posteriormente y también mayor que nuestro estudio debido probablemente a que se utiliza un evento combinado con end-points "blandos" como

la presencia de una lesión significativa en un cateterismo, independientemente de la clínica evolutiva del paciente, o la presencia de un test de isquemia con isótopos positivo. Además se definió la presencia de realce tardío de gadolinio como un test de RMC de estrés positivo para isquemia lo cual no es académicamente correcto ya que el realce tardío marca la presencia de una escara necrótica en el miocardio secundaria habitualmente a un IAM antiguo pero no marca la presencia de isquemia actual. Así mismo, una alteración de la contractilidad basalmente, sin provocación de estrés no es sugestiva inequívocamente de que haya isquemia en el miocardio en el momento actual ya que podría corresponderse con un IAM antiguo, al igual que ocurre con el RT o bien con una alteración de la contractilidad secundaria a otra patología cardíaca. En este registro no se estudió la presencia de alteraciones inducibles de la contractilidad con el estrés lo cual según nuestros hallazgos en este estudio y en anteriores^{4, 104} añade un valor pronóstico muy importante aunque aparezca en un grupo reducido de pacientes.

Jahnke et al⁵ publicaron en el 2007 un estudio en el que se incluyeron 513 pacientes con enfermedad coronaria de sospecha o conocida a los que se les hizo una RMC de estrés con adenosina y posteriormente en la misma sesión con dobutamina. Se estudiaron dos parámetros fundamentalmente en todos los pacientes: defecto de perfusión o alteración de la contractilidad inducible independientemente de que la isquemia se hubiese provocado con adenosina o con dobutamina. Los eventos se definieron como muerte de causa cardíaca o IAM no fatal y la tasa total fue del 4,1%, lo cual se acerca más a la tasa esperable en pacientes con cardiopatía isquémica estable¹⁸. Este grupo encontró, igual que nosotros que el punto de corte que mejor predecía la aparición de eventos era cuando se hallaba uno de estos índices alterado en uno o más de un segmentos. En el análisis multivariado las únicas variables independientes asociadas a la presencia de eventos mayores fueron la presencia de algunos de estos dos índices alterados (DP, DS-I) bien con adenosina (HR: 10,57; IC 95%: 2,86-39,07) o con dobutamina (HR: 4,72; IC 95%: 1,76-12,64). No hay datos en el análisis multivariado respecto a si cada uno de los índices (DP o DS-I) y con qué fármaco se había hecho la provocación, eran predictores independientes de eventos cardíacos ya que no consta el análisis por separado.

Otro estudio publicado en el 2006 fue el del grupo de Kwong et al¹⁰⁵ donde se les realizó una RMC a 195 pacientes con síntomas o signos sospechosos de cardiopatía isquémica sin infarto de miocardio conocido previamente. En este estudio no se provocó un estrés, con lo que no se estudia la presencia de isquemia en el momento de los síntomas, si no que se centraron únicamente en la presencia de alteraciones de la contractilidad basales y en la captación tardía de gadolinio. Los eventos contabilizados incluyeron muerte cardiaca, nuevo IAM, hospitalización por angor inestable, hospitalización por insuficiencia cardiaca o arritmias ventriculares que requirieron un choque de desfibrilador automático implantado. Como se puede ver, los eventos que se tuvieron en cuenta no estaban relacionados directamente con la posible isquemia que pudiese tener el paciente sino también con la presencia de escaras de necrosis (arritmias ventriculares) y disfunción sistólica secundaria a presencia de alteraciones de la contractilidad en el músculo miocárdico (insuficiencia cardiaca), todo ello relacionado con la presencia de realce tardío de gadolinio¹³⁸. En el análisis multivariado se objetivó una HR de 5,98 para eventos combinados y una HR de 9,43 para muerte de causa cardiaca si estaba presente la captación tardía de gadolinio. De hecho la variable que predecía de una manera más potente la aparición de un evento combinado fue precisamente este índice de RMC incluso cuando la cantidad de RT era menor del 2% del total de la masa cardiaca. Es un estudio interesante en el que se objetiva que la captación tardía de gadolinio aisladamente es una variable pronóstica pero no se provocó estrés a estos pacientes por lo que no sería un estudio comparable al realizado en nuestro registro.

En el primer estudio publicado por nuestro grupo relacionado con la RMC de estrés con dipiridamol en 420 pacientes con cardiopatía isquémica estable⁴, se estudiaron las alteraciones de la contractilidad basal, los defectos de perfusión durante el estrés, las alteraciones de la contractilidad inducibles y la presencia de realce tardío de gadolinio y su relación con la aparición de eventos combinados (muerte de causa cardiaca, infarto agudo de miocardio no fatal e ingreso por angor inestable) durante la evolución en un registro retrospectivo de un único centro hospitalario. Se halló que la presencia de cada uno de los 4 parámetros se relacionaban con la aparición de eventos combinados y eventos mayores durante el seguimiento. En el análisis multivariado se objetivó que las alteraciones de la

contractilidad con el estrés se relacionaron a un peor pronóstico con una HR de 1,4 (1,2-1,7; $p=0,0001$) por cada segmento alterado tanto en el total de pacientes como en los pacientes no revascularizados (figura 53).

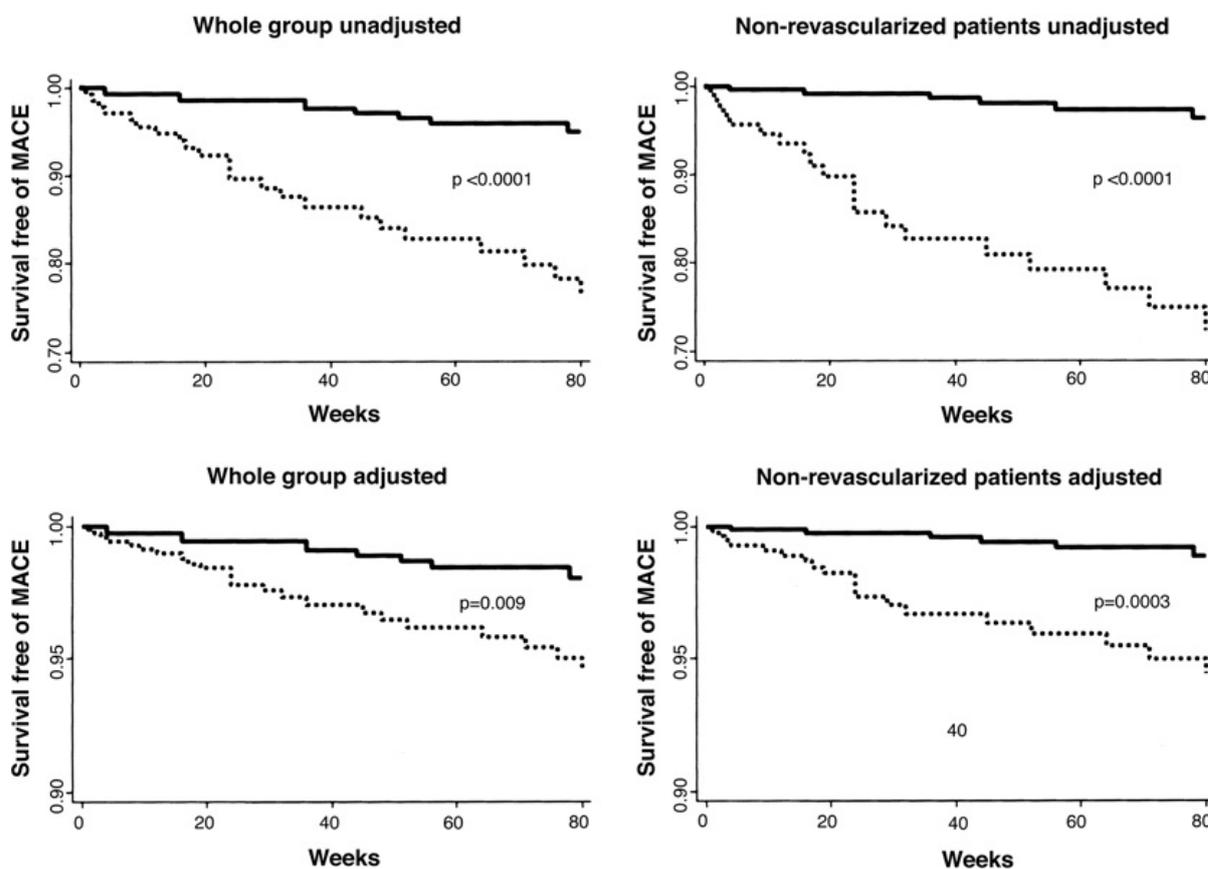


Figura 53. Curvas de supervivencia sin ajustar y ajustadas para eventos combinados (MACE) según la presencia (línea discontinua) o ausencia de disfunción sistólica inducida (línea continua) con dipiridamol en el grupo total de pacientes y tras eliminar a los pacientes revascularizados⁴.

En el 2008 se publicaron los datos del registro prospectivo del grupo de Pilz et al⁹ en el cual se estudió el valor pronóstico de pacientes con una RMC de estrés con adenosina normal. Su grupo de estudio consistía en 218 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria (síntomas anginosos sólo en un 49%, el resto presentaron síncope, arritmias o tests de estrés no concluyentes) a los que se les realizó una RMC de estrés con adenosina que debía ser negativa (sin defectos de perfusión y sin realce tardío de gadolinio) y posteriormente se les realizaba un cateterismo. Se trata de un grupo de estudio poco homogéneo que incluye pacientes con síntomas no estrictamente isquémicos. Se hizo un seguimiento durante un año en el que se contabilizaron lo siguientes eventos combinados: mortalidad cardiovascular IAM,

tratamiento revascularizador y hospitalización secundaria a un evento cardiaco. La tasa de eventos en estos pacientes con la RMC de estrés normal fue del 0,46%. Lo cual indica el buen pronóstico de los pacientes a largo plazo cuando presentan una RMC negativa, con una tasa de eventos menor del 1%. Esta tasa de eventos se considera como un riesgo muy bajo y casi similar al de la población general¹³⁹⁻¹⁴¹.

Lerakis et al¹¹¹ estudiaron 103 pacientes que acudieron a un servicio de urgencias hospitalarias por dolor torácico a los que se les hizo una RMC de estrés con adenosina y se estudió la contractilidad basal, defectos de perfusión y realce tardío de gadolinio. Se excluyeron todos aquellos pacientes que tuvieron alguna alteración en cualquiera de estos parámetros y se incluyeron todos aquellos que presentaron un test normal. El evento combinado fue: muerte cardiaca, IAM no fatal, rehospitalización por dolor torácico, presencia de enfermedad coronaria significativa (definida como una estenosis >50% en una coronariografía) y revascularización coronaria. En los 89 pacientes con un test normal de estrés no se objetivó ningún evento (valor predictivo negativo=100%). Esto refuerza lo dicho en el estudio anterior, es decir, una RMC sin ninguna alteración en los parámetros de contractilidad basal, defectos de perfusión durante el estrés o realce tardío, confiere un pronóstico excelente durante el seguimiento.

En los dos estudios mencionados anteriormente se estudió el valor pronóstico de pacientes con una RMC de estrés con vasodilatador negativa. Estos pacientes se podrían equiparar parcialmente al grupo C1 de nuestro estudio en el cuál también se encontró una tasa muy pequeña de eventos (2%). No es un grupo totalmente igual ya que en nuestra investigación el grupo C1 podía incluir pacientes con alteraciones de la contractilidad basal o realce tardío de gadolinio. Estos dos índices están relacionados con un peor pronóstico en nuestra investigación y en otros estudios^{6, 105}, por lo que esto explicaría el porcentaje algo mayor de eventos en nuestro subgrupo comparado con los dos estudios anteriores pero que igualmente sigue siendo bajo en comparación con los pacientes que presentan alteraciones de la perfusión aisladas o bien presentan DP asociados a DS-I.

Steel et al⁶ estudiaron 254 pacientes con perfil similar a los estudios mencionados anteriormente, es decir, pacientes con síntomas isquémicos sin síndrome coronario agudo en el momento de la realización del test. Estos autores se

centraron en dos parámetros específicamente: los defectos de perfusión y la presencia de realce tardío obtenidos mediante la realización de una RMC de estrés con adenosina. Se consideró como eventos: muerte cardíaca, IAM no fatal, hospitalización por angor inestable y revascularización coronaria tardía. De estos dos índices mencionados anteriormente, la presencia de defectos de perfusión fue el mejor predictor de eventos combinados con una HR=8,61 (3,85-19,29, $p < 0,0001$). La combinación de defectos de perfusión y presencia de realce tardío en el subgrupo de pacientes que no habían sido diagnosticados previamente de infarto de miocardio ($n=198$) se asoció a mayor riesgo de eventos combinados (figura 54).

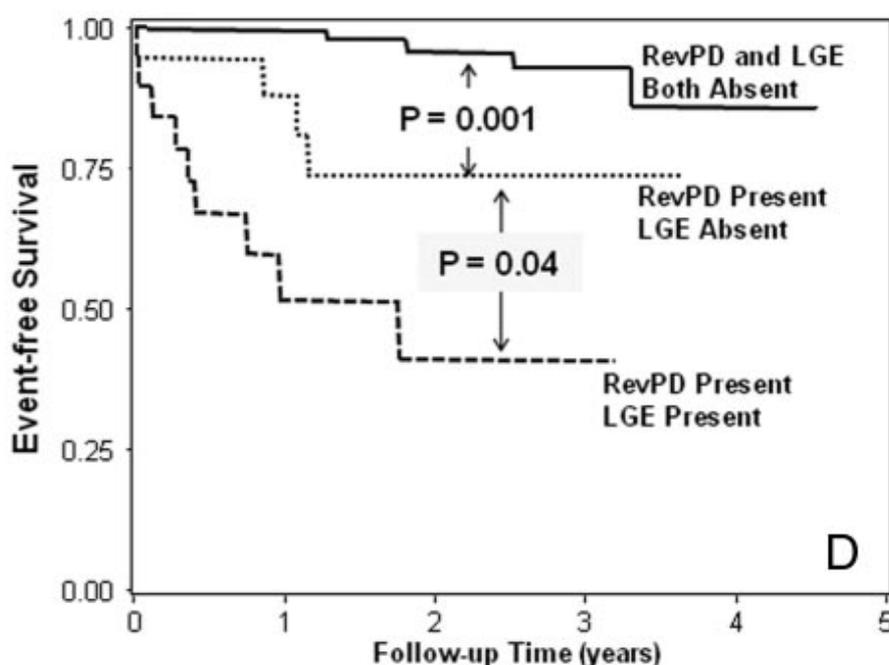


Figura 54. Curvas de Kaplan-Meier para eventos combinados estratificadas por defectos de perfusión y realce tardío en pacientes sin historia de infarto de miocardio⁶. RevPD: defectos de perfusión, LGE: realce tardío. Se objetiva una peor supervivencia libre de eventos en los pacientes con defectos de perfusión y realce tardío asociados⁶.

Finalmente, nuestro grupo analizó una serie previamente a nuestro estudio actual, en el que se incluyeron 600 pacientes con dolor torácico de características isquémicas que fueron remitidos para la realización de una RMC a un hospital universitario. En él se demostró que la RMC de estrés con dipiridamol, teniendo en cuenta la cascada isquémica, era capaz de predecir eventos combinados entre los que se incluía una tasa elevada de reingresos por angor inestable¹⁰⁴, junto con muerte por causa cardíaca e infarto agudo de miocardio no fatal. En el análisis

multivariado se objetivó que los pacientes que sólo tenían déficit de perfusión (C2) presentaban una HR para eventos combinados de 2,2 (1,2-4,1; $p=0,001$) si los comparáramos con aquellos pacientes sin defectos de perfusión (C1). Los pacientes pertenecientes al grupo C3 que presentaban defectos de perfusión asociados a alteraciones de la contractilidad inducibles presentaron una HR para eventos combinados de 3,8 (1,9-7,8; $p=0,0002$) comparado con el grupo C1. En la figura 55 se objetivan las curvas de supervivencia ajustadas para cada uno de los tres grupos mencionados. El grupo C2 presenta un riesgo intermedio para eventos combinados mientras que el grupo C3 presenta la peor evolución durante el seguimiento.

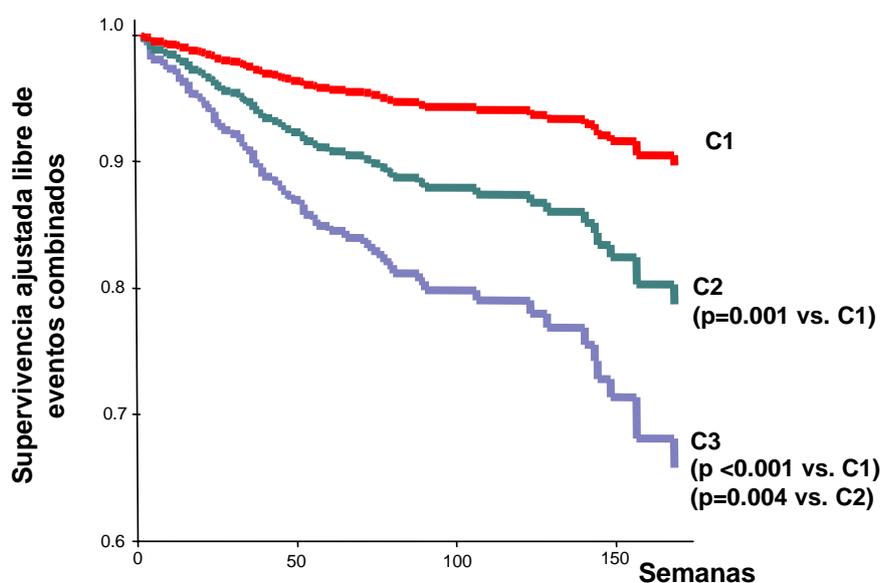


Figura 55. Curvas ajustadas de supervivencia libre de eventos combinados en pacientes no revascularizados. C1: pacientes sin evidencia de isquemia, C2: pacientes con déficit de perfusión aislado. C3: pacientes con déficit de perfusión combinado con alteraciones de la contractilidad inducibles¹⁰⁴.

En la tabla 17 se muestra un resumen de todos los estudios explicados en este apartado con el número total de pacientes, variables de RMC estudiadas, tipo de eventos y pronóstico.

Tabla 17. Estudios publicados hasta el momento que estudian la RMC de estrés con dipiridamol y su valor pronóstico.

Autor	n	Índices RMC estudiados	Tipo de eventos	HR (IC 95%)	Tasa eventos
Ingkanisorn <i>J Am Coll Cardiol.</i> Apr 4 2006;47(7):1427-1432 ⁷ .	135	DS-B DP RT RMC + si cualquiera de los parámetros alterados	Lesión >50% en cateterismo, Test isotópico +, IAM, muerte.	207,33 (28,43-26.397)	14,8%
Kwong <i>Circulation.</i> Jun 13 2006;113(23):2733-2743 ¹⁰⁵ .	195	- DS-B - RT	Muerte cardiaca, angor inestable, ICC, TV.	MACE: 5,98 (2,68-13,3). Muerte cardiaca: 9,43 (3,15-28,3), DS-B no significativa en multivariado.	16%
Jahnke <i>Circulation.</i> Apr 3 2007;115(13):1769-1776 ⁵ .	461	Dobutamina y adenosina combinadas - DS-B - DP - DS-I	Muerte cardiaca, IAM	-DBT: 4,72 (1,76-12,64). -Adenosina: 10,57 (2,86-39,07)	4,1%
Bodí <i>J Am Coll Cardiol.</i> 2007;50:1174-9 ⁴	420	DS-B, DP, DS-I, RT	Muerte cardiaca, IAM no fatal, Angor inestable	DS-I único índice de RMC que predecía eventos combinados: HR 1,4 (1,2-1,7)	9,7%
Pilz <i>Am J Cardiol.</i> May 15 2008;101(10):1408-1412 ⁹ .	218	DP, RT	Muerte cardiaca, IAM, revascularización, hospitalación de causa cardiaca	Baja tasa de eventos si no hay alteraciones. VPN: 99,5% a los 6 meses y 99,1% a los 12 meses. No hubo casos de muerte o IAM	0,46% si no había alteraciones
Lerakis <i>J Cardiovasc Magn Reson.</i> 2009;11(1):37 ¹¹¹ .	103	DS-B, DP, RT.	muerte cardiaca, IAM no fatal, angor inestable, evidencia de lesión coronaria > 50% en coronariografía o necesidad de revascularización	0% eventos si ninguno de los parámetros alterados. VPN 100%	0%
Bodi <i>Heart.</i> 2009 95:49-55 ¹⁰⁴	601	DS-B, DP, DS-I, RT		C2: 2,2 C3: 3,8	11%

Steel <i>Circulation</i> . Oct 6 2009;120(14):13 90-1400 ⁶ .	254	DP, RT	Muerte cardiaca IAM no fatal Angor inestable Revascularización coronaria 30 días después de la RMC	HR 8,61 (3,85- 19,29, p<0,0001) si existían defectos de perfusión	19% 1,9% si no había alteracio- nes.
--	-----	--------	--	---	--

DS-B: disfunción sistólica basal, DP: defectos de perfusión, DS-I: disfunción sistólica inducida, RT: realce tardío, MACE: evento combinado, IAM: infarto agudo de miocardio, ICC: insuficiencia cardiaca congestiva, TV: taquicardia ventricular, DBT: dobutamina, HR: hazard ratio, C2: grupo con defectos de perfusión aislados, C3: grupo con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida.

6.3. RMC de estrés con dipiridamol y pronóstico. Nuestro estudio.

Todos los índices de RMC evaluados (DS-B, DP, DS-I, RT) se relacionaron de una forma robusta con la evolución de los pacientes y esto confirma la capacidad de la RMC de estrés con dipiridamol en una serie de pacientes grande para estratificar el riesgo de eventos mayores. La presencia de DS-I (siendo uno de los últimos acontecimientos en la cascada isquémica) fue la variable más poderosa para predecir la aparición de eventos mayores durante el seguimiento y aquellos pacientes pertenecientes al grupo C3 (DP combinados con DS-I) presentaron el peor pronóstico en comparación con los pacientes que no tuvieron ninguno de estos dos parámetros alterados o sólo presentaron DP.

6.3.1. Variables clínicas clásicas y variables básicas de RMC y su relación con el pronóstico.

En nuestro estudio, tras realizar el análisis univariado, las variables clínicas clásicas que se asociaron a la presencia de eventos mayores fueron: una edad mayor, el sexo masculino, la diabetes mellitus y la HTA. Todas ellas relacionadas con la fisiopatología y por tanto con la presencia de la aterosclerosis y la enfermedad aterosclerótica coronaria. Otras variables asociadas a eventos mayores fueron la cirugía de bypass aortocoronario y el infarto de miocardio previos, las cuales también se relacionan con la presencia de EC previa¹⁴².

En cuanto a los hallazgos en el ECG basal, sólo se objetivó una tendencia que no fue estadísticamente significativa a tener más eventos mayores en los pacientes con más de 1 mm de descenso del ST ($p=0,07$). No tuvieron ninguna relación con el pronóstico de los pacientes y la aparición de eventos mayores la presencia de ondas T negativas ni el BRIHH durante el seguimiento. Lo cual va en acuerdo con el bajo rendimiento diagnóstico del ECG basal en la detección de EC y con la fisiopatología de la misma. De hecho, que no haya alteraciones electrocardiográficas cuando el paciente está asintomático no refleja habitualmente la severidad ni la extensión de las lesiones coronarias⁴⁸ si bien sigue siendo una

herramienta fundamental en la valoración inicial de pacientes con sospecha de EC¹⁴².

Cuando estudiamos las características basales de los pacientes con muerte cardiaca aisladamente se objetivó que aquellos que fallecieron también presentaron una edad mayor, eran con mayor frecuencia hombres, presentaban con mayor frecuencia diabetes mellitus, cirugía de bypass aortocoronario e IAM previos. Al igual que con los eventos mayores en global, no hubo diferencias en cuanto a los hallazgos del ECG basal, pero sí una tendencia a presentar más muertes cardiacas no estadísticamente significativa en los pacientes con descenso del ST ($p=0,09$).

En el análisis univariado de las características basales y su relación con la presencia de infarto de miocardio no fatal durante el seguimiento, vemos diferencias al comparar con el grupo que presentó muerte de causa cardiaca. Los pacientes con IAM no fatal presentaron una mayor edad, hipertensión arterial, revascularización mediante angioplastia previa e infarto de miocardio previo con mayor frecuencia. Sin embargo no hubo diferencias en cuanto a la mayor proporción de hombres, la presencia de diabetes mellitus y cirugía aortocoronaria como ocurría con los pacientes que sufrieron muerte de causa cardiaca.

Como era esperable aquellos pacientes con una función sistólica más baja, mayor volumen telediastólico y mayor volumen telesistólico presentaron más eventos mayores. Esto podría deberse a que un porcentaje de los pacientes incluidos en el estudio tenían antecedentes de infarto de miocardio previo y por tanto afectación miocárdica con escaras de necrosis, lo cual confiere ya de por sí un peor pronóstico bien por aparición de clínica de insuficiencia cardiaca y fallos de bomba en los casos más graves con edema agudo de pulmón o bien por arritmias como taquicardia ventricular y muerte súbita finalmente. Este fenómeno también podría deberse a que los pacientes presentaban en el momento de la realización de la RMC de estrés una isquemia muy severa con alteración de la contractilidad miocárdica basalmente (miocardio hibernado).

Lo mismo ocurrió cuando se estudió el tipo de evento mayor por separado. Los pacientes que sufrieron una muerte cardiaca o un IAM no fatal presentaron una fracción de eyección del VI menor que aquellos que no sufrieron ninguno de este tipo de eventos. Especialmente los pacientes con una muerte cardiaca durante el

seguimiento presentaron una función sistólica menor del $49\pm 18\%$ en comparación con los que sufrieron un IAM no fatal que presentaron una fracción de eyección del $57\pm 16\%$. Se identificó un patrón similar en cuanto a los volúmenes del VI, tanto los pacientes con muerte cardiaca como los pacientes con IAM no fatal presentaron unos volúmenes telediastólicos y telesistólicos significativamente mayores que aquellos que no presentaron este tipo de eventos.

Por tanto, más allá de los cuatro parámetros estudiados con la RMC de estrés, los volúmenes telediastólico y telesistólico y la función sistólica del VI también son indicadores pronósticos en los pacientes con dolor torácico de perfil isquémico.

6.3.2. Valor pronóstico de la disfunción sistólica basal.

La disfunción sistólica en reposo aparece en los pacientes con cardiopatía isquémica cuando existen cicatrices de necrosis antiguas secundarias a infartos agudo de miocardio previos o bien cuando la isquemia es muy severa y el miocardio está hibernado, como ya se ha comentado anteriormente.

En nuestro análisis objetivamos que los pacientes con eventos mayores tenían un número total de segmentos alterados con DS-B mayor que aquellos sin eventos mayores: $4,5 \pm 4,9$ segmentos frente a $1,8 \pm 3,4$ segmentos respectivamente ($p < 0,0001$). Lo mismo ocurrió para los pacientes que presentaron una muerte cardiaca: $5,2 \pm 5,1$ segmentos frente a $1,8 \pm 3,4$ segmentos, si no sufrieron una muerte de causa cardiaca ($p < 0,0001$). Asimismo, los pacientes con un IAM no fatal durante el seguimiento tuvieron una media de $3,4 \pm 4,4$ segmentos con DS-B frente a $1,9 \pm 3,4$ segmentos alterados en aquellos pacientes que no lo presentaron ($p = 0,03$).

Cuando se hizo el análisis univariado dicotomizando a los pacientes en dos grupos, según tuviesen 0 o 1 segmento con DS-B o más de 1 segmento con DS-B se observó una tasa mayor de eventos mayores: 7% frente a un 2% en aquellos pacientes sin DS-B ($p < 0,0001$). Lo mismo ocurrió con cada tipo de evento por separado, la DS-B en más de 1 segmento predijo una mayor tasa de muertes cardiacas (5% frente a 1%, $p < 0,0001$) y una mayor tasa de IAM no fatal (2% frente al 1%, $p = 0,01$) durante el seguimiento.

Estos hallazgos son similares a los encontrados en los estudios mencionados previamente que incluían el estudio de la DS-B. En el primer estudio publicado al respecto⁷ se objetivó que un 73% de los pacientes tuvieron alteraciones en la contractilidad regional. En nuestro registro se objetivó la presencia de DS-B en más de un segmento en el 33% de los pacientes lo cual podría deberse a que se trataba de un grupo con un perfil y características basales diferentes o bien porque se consideró en el estudio mencionado DS-B cuando había también sólo un segmento con dicha alteración. Pero en el apartado de material y métodos los autores no definen bien cómo se cuantificó la disfunción sistólica regional y no sabemos si este porcentaje tan elevado se debe a que se consideró DS-B también en los pacientes que sólo tenían esta alteración en sólo uno de sus segmentos. Se objetivó una sensibilidad baja (70%) para predecir enfermedad coronaria cuando un paciente tenía DS-B pero una especificidad y valor predictivo negativo elevados (96% y 95% respectivamente) y se vió que combinando los tres parámetros estudiados mediante RMC (DS-B, DP y RT, ver tabla 17) se obtuvo una sensibilidad y especificidad muy elevadas (100% y 91% respectivamente).

El grupo Kwong et al¹⁰⁵ estudiaron las alteraciones de contractilidad basal de dos formas. Se consideró primeramente como variable cualquier cantidad de DS-B y posteriormente se hizo un cálculo del porcentaje de pared miocárdica disfuncionante, dividiendo el número de segmentos alterados por el total de segmentos y multiplicando por 100. Estos autores demostraron una tasa de eventos combinados y mortalidad cardiaca en el análisis univariado más elevada cuando existía DS-B (HR no ajustada para eventos combinados 4,79 y para muerte cardiaca de 6,17; $p < 0,0001$). Aunque como veremos posteriormente esta asociación no se ratificó cuando se ajustó por diferentes variables en el análisis multivariado.

Jahnke et al⁵ también analizaron la DS-B en su estudio definiendo como tal cuando existía más de un segmento con esta alteración de forma similar a nuestro estudio. No se menciona el número total de pacientes que presentaron esta alteración pero en el análisis univariado se objetivó una HR de 4,43 (IC95% 1,59-12,39; $p = 0,004$) para la DS-B, por lo que en este análisis preliminar se objetivó que la DS-B se asoció con mayor frecuencia a la aparición de eventos mayores (muerte cardiaca e IAM no fatal) de forma similar que en nuestro estudio.

En el 2007 nuestro grupo de trabajo realizó un registro preliminar en el que se demostró nuevamente una tasa mayor de eventos combinados en los pacientes con DS-B (ver figura 57) con un 22% frente a un 5% de eventos combinados en los pacientes sin DS-B ($p < 0,0001$). La tasa de eventos mayores también fue mayor en los pacientes con DS-B, del 11% en comparación con un 4% ($p = 0,007$) en los pacientes sin DS-B.

Lerakis et al¹¹¹ en su estudio realizado con 103 pacientes también estudió la DS-B. Este grupo se centró en pacientes con un dolor torácico de bajo riesgo y sobretodo estudió la evolución de los pacientes con un estudio negativo, es decir aquellos pacientes que no presentaron DS-B, DP ni RT. Sólo hubo 6 pacientes del total (5,8%) con alteraciones en la contractilidad regional en reposo, lo cual indica que el grupo de pacientes estudiado tenía un perfil de riesgo mucho menor que el grupo estudiado por nosotros. Ninguno de los pacientes con DS-B sufrió un evento durante el seguimiento, pero se trata de una muestra muy pequeña como para establecer conclusiones. Los autores sobretodo se centran en el valor pronóstico de la RMC cuando no hay ninguna alteración objetivable. En este caso la evolución de los pacientes es óptima con una tasa de eventos en este estudio del 0%.

Finalmente, mencionaremos el estudio publicado por nuestro grupo en el 2009¹⁰⁴ en el cual se objetivó una HR no ajustada para eventos combinados de 3,3 en los pacientes que presentaron DS-B, frente a una HR de 1,1 en los pacientes sin este parámetro alterado ($p < 0,001$), lo cual refuerza nuevamente los resultados obtenidos en nuestro registro.

En resumen, la DS-B en nuestro estudio y en el análisis univariado predijo una peor evolución durante el seguimiento con una tasa mayor de eventos mayores en conjunto y de muerte cardiaca e IAM no fatal por separado. Esos hallazgos son similares y confirman los hallazgos de otros estudios realizados con un número menor de pacientes.

6.3.3. Valor pronóstico del defecto de perfusión.

Los defectos de perfusión durante el estrés se observan cuando el paciente tiene una obstrucción significativa de una arteria coronaria con una sensibilidad del 90-89% y una especificidad del 80-81%^{125, 143}.

Una tasa elevada de falsos positivos podría explicar la especificidad relativamente baja de los defectos de perfusión. Estos falsos positivos podrían producirse por:

1. Artefactos: las hipointensidades a lo largo del borde subendocárdico del miocardio ventricular izquierdo durante las imágenes de perfusión de primer paso, se cree que son causadas por una combinación del bolo de gadolinio, movimiento y resolución de las imágenes¹⁴⁴.
2. Presencia de enfermedad microvascular.
3. Apertura espontánea o terapéutica de una arteria coronaria que suministra flujo a un área infartada que tiene una obstrucción microvascular persistente^{145, 146}.

De forma opuesta, debido a que la coronariografía representa la anatomía de las arterias coronarias más que la repercusión funcional de una estenosis, un falso positivo podría representar o indicar un falso negativo de la coronariografía.

Si tenemos en cuenta el significado que tienen los defectos de perfusión, en nuestro estudio este parámetro aportó la siguiente información pronóstica en el análisis univariado: los pacientes con más de un segmento con DP tuvieron una tasa del 6% de eventos mayores frente a un 2% en aquellos pacientes con 0-1 segmento con DP ($p < 0,0001$). Así mismo, al observar el número total de segmentos alterados en los pacientes que sufrieron eventos mayores, se objetiva una diferencia estadísticamente significativa con un número total de segmentos alterados de $5,0 \pm 4,3$ frente a $2,4 \pm 3,5$ segmentos con DP en aquellos pacientes sin eventos mayores ($p < 0,0001$).

Cuando estudiamos cada tipo de evento mayor por separado se observa una tasa de muerte cardiaca significativamente mayor (4%) en los pacientes con DP, comparada con aquellos pacientes sin DP (1%) ($p < 0,0001$) y una tasa también mayor de IAM no fatal en los pacientes con DP (2%) frente a los pacientes sin DP

(1%) ($p=0,01$). El número total de segmentos con DP también fue mayor en aquellos pacientes que presentaron muerte cardiaca o un IAM no fatal por separado.

Teniendo en cuenta los estudios previos de valor pronóstico de la RMC con vasodilatadores ya mencionados anteriormente, el grupo de Ingkanisorn⁷ encontró una tasa de eventos combinados mayor en los pacientes con DP aislados o combinados con DS-B y RT. Inicialmente realizaron un estudio de sensibilidad y especificidad en el que se estudió la capacidad de cada uno de estos tres parámetros para predecir eventos y se objetivó que el tener un DP tenía una sensibilidad y especificidad elevadas para predecir eventos combinados durante el seguimiento. Esto es equivalente a nuestro estudio en el que se objetiva una tasa mayor de eventos mayores y muerte cardiaca en los pacientes con DP comparando con los que tenían DS-B y RT (ver figuras 31, 36 y 41).

El grupo de Jahnke⁵ et al también estudiaron los DP inducidos con adenosina además de provocar estrés con dobutamina en el mismo protocolo como ya se explicó anteriormente. En el análisis univariado la presencia de defectos de perfusión con adenosina en uno o más segmentos predijo la presencia de eventos mayores durante el seguimiento con una HR=12,51 (3,64-43,03; $p<0,001$). Esta HR del análisis univariado fue mayor que las obtenidas para cualquier otra variable, incluyendo las alteraciones de contractilidad inducibles con dobutamina (HR=5,42; $p<0,001$), alteraciones de la contractilidad en reposo (HR=4,43; $p=0,004$), función sistólica de VI y otras variables clínicas (edad, sexo, hábito tabáquico, HTA, hiperlipoproteinemia, DM y enfermedad coronaria conocida).

En un estudio realizado anteriormente por nuestro grupo⁴ se estudiaron sistemáticamente los 4 principales parámetros que pueden analizarse en una RMC con dipiridamol. En el caso de los defectos de perfusión se objetivó en el análisis univariado que los cuatro parámetros de RMC (DS-B, DP, DS-I, RT) cuando estaban alterados se relacionaban con una mayor tasa de eventos combinados (muerte cardiaca, IAM no fatal y reingreso por angor inestable) así como con una mayor tasa de eventos mayores (muerte cardiaca e IAM no fatal). Otras de las variables relacionadas con eventos combinados fue la disminución de la función sistólica y el volumen telesistólico (figura 56), hallazgos similares a los obtenidos en este registro multicéntrico.

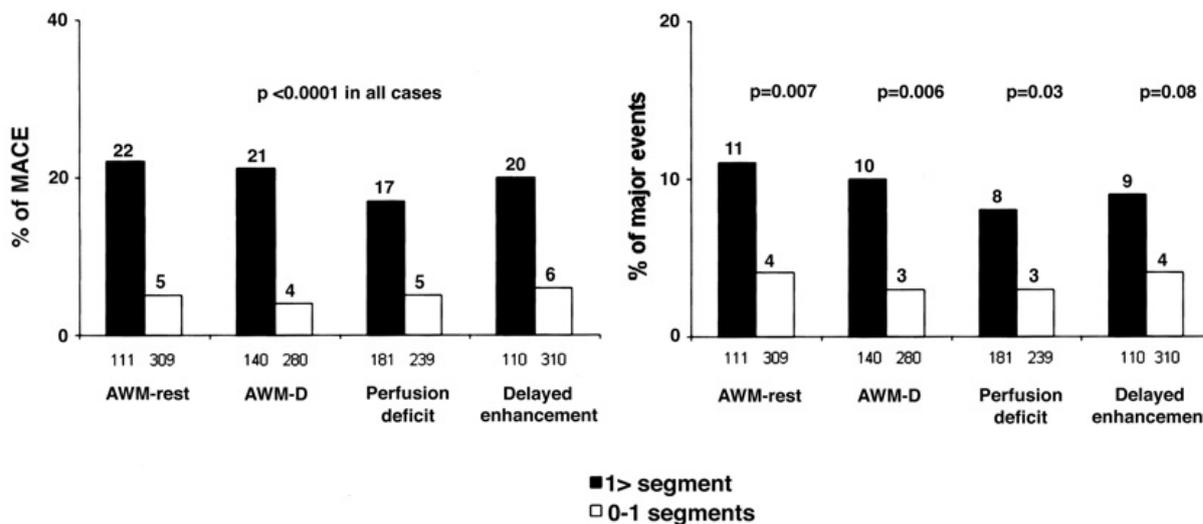


Figura 56. Eventos combinados (MACE) y eventos mayores según la presencia o ausencia de alteración de los índices de RMC de estrés con dipiridamol. AWM-rest: alteraciones de la contractilidad en reposo. AWM-D: alteraciones de la contractilidad inducidas por estrés, perfusión déficit: defecto de perfusión, delayed enhancement: realce tardío⁴.

El grupo de Pilz⁹ también estudió el valor pronóstico de los defectos de perfusión inducidos mediante adenosina en 218 pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Estos autores se centraron sobre todo en el valor pronóstico si el test resultaba negativo y no estudiaron a los enfermos con un test alterado. Durante el seguimiento se recogieron tanto eventos duros (muerte cardiovascular, IAM) como blandos (revascularización coronaria u hospitalización por causa cardiaca). Se objetivó una baja tasa de eventos combinados en estos pacientes (0,92%) teniendo en cuenta que, se consideró un test negativo cuando no hubo defectos de perfusión ni realce tardío de forma combinada. No hay datos en su publicación respecto al valor pronóstico aislado cuando no hay defectos de perfusión independientemente de la presencia de realce tardío.

Estos autores concluyen que la RMC es una técnica segura en la toma de decisiones clínicas. Una RMC negativa, sin defectos de perfusión ni realce tardío, podría posponer e incluso evitar coronariografías innecesarias en pacientes con dolor torácico y sospecha de cardiopatía isquémica, ya que estos pacientes presentan una tasa de eventos cardiacos mayores igual a 0% ya que no hubo muertes ni infartos de miocardio no fatales durante el seguimiento, sólo necesidad de una revascularización percutánea y otra mediante cirugía de derivación aorto-coronaria.

En el año 2009, Lerakis et al¹¹, publicaron un estudio realizado con 103 pacientes en el que se estudiaron la DS-B, los DP y RT. Se centraron nuevamente en los pacientes que no tuvieron ninguno de los parámetros alterados (89 pacientes) los cuales no tuvieron ningún evento combinado (muerte cardíaca, IAM no fatal, rehospitalización por angor inestable, evidencia de lesión coronaria >50% en coronariografía o necesidad de revascularización). Los autores no realizan un análisis de los pacientes con alteraciones en los parámetros de RMC ya que era un número muy pequeño (n=14). Los 89 pacientes restantes no sufrieron ningún evento combinado durante la evolución. Teniendo en cuenta estos hallazgos los autores concluyen que la RMC de estrés con adenosina tiene un valor predictivo negativo alto y que resulta una técnica segura para descartar enfermedad coronaria significativa en pacientes con dolor torácico de bajo riesgo que tras realizarse esta prueba podrían ser dados de alta de forma precoz en los servicios de urgencias. Las limitaciones de este estudio serían que incluyen un número pequeño de pacientes, que no analizan a los pacientes que sí tuvieron alteraciones ya que era un subgrupo pequeño y que se trata de un registro unicéntrico.

Si comparamos estos dos últimos estudios con nuestros datos, el número de pacientes que no presentaron ninguno de los cuatro parámetros de RMC de estrés con dipiridamol alterados fue de 848 (49%). De estos pacientes, 6 tuvieron una muerte cardíaca y 7 pacientes presentaron un IAM no fatal durante el seguimiento. Lo cual correspondería a una tasa del 1,5% de eventos mayores dentro de grupo de pacientes sin hallazgos en la RMC y una tasa del 0,75% del total de pacientes. Nuestros pacientes presentaban un perfil de riesgo algo mayor con una mayor edad, mayor porcentaje de sexo masculino, similares tasas de diabetes y HTA además de mayores tasas de hipercolesterolemia, enfermedad coronaria previa y revascularizaciones previas. Todo ello podría justificar la tasa algo más elevada en cuanto a eventos mayores en nuestros pacientes cuando no tenían ningún parámetro alterado comparado con los dos estudios ya mencionados.

Otro estudio interesante es el publicado en el 2009 por Steel et al⁶ donde se estudiaron los defectos de perfusión y el RT mediante RMC de estrés con adenosina, en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico. Se analizó la relación de estos parámetros con la aparición de muerte de causa cardíaca, IAM no fatal,

hospitalización por angor inestable y revascularización coronaria 30 días después de la realización de la RMC (véase figura 57). En el análisis univariado se objetivó una HR para eventos mayores (muerte cardíaca e IAM no fatal) del 6,88 ($p < 0,0001$) y una HR para eventos combinados del 10,92 ($p < 0,0001$) en los pacientes que presentaron déficit de perfusión.

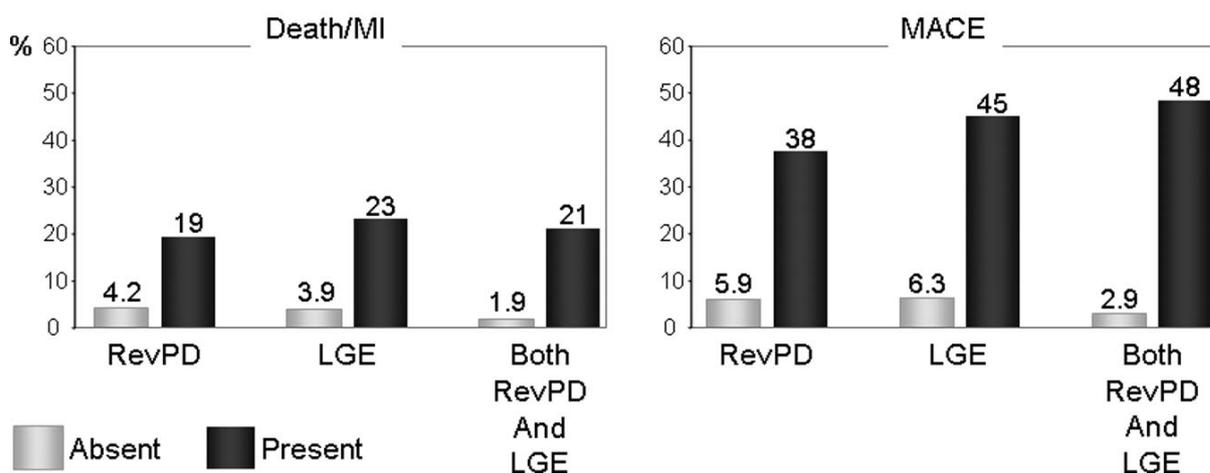


Figura 57. Tasa de eventos anual para eventos mayores o eventos combinados en presencia o ausencia de defectos de perfusión (RevPD) o realce tardío (LGE) o la presencia y ausencia de ambos⁶.

Finalmente, para terminar este apartado de los defectos de perfusión, comentaremos el estudio piloto realizado por nuestro grupo basado en un registro retrospectivo, unicéntrico con un menor número de pacientes ($n=601$)¹⁰⁴. Se recogieron durante el seguimiento eventos combinados que incluían: muerte cardíaca, IAM no fatal y hospitalización por angor inestable. La tasa de eventos total fue del 11,5%. En el análisis univariado de estos datos se objetivó que los pacientes con eventos combinados tuvieron un número total de segmentos con déficit de perfusión mayor que aquellos pacientes que no los presentaron ($5 \pm 3,9$ vs. $2,2 \pm 3,4$; $p < 0,001$), que va en concordancia con los resultados obtenidos en este registro multicéntrico.

Todos estos estudios refuerzan, por tanto, nuestra hipótesis y nuestros hallazgos actuales: la presencia de defectos de perfusión inducidos en una RMC con dipiridamol se relaciona con un peor pronóstico y con una tasa mayor de eventos cardíacos durante el seguimiento por lo que deberíamos considerar este

parámetro como un índice importante para la evaluación clínica y pronóstica de los pacientes que cumplen este perfil.

6.3.4. Valor pronóstico de la disfunción sistólica inducida.

La disfunción sistólica inducida con el estrés acontece en un estadio posterior a la aparición de los defectos de perfusión. La carga de enfermedad aterosclerótica para producir este tipo de fenómenos es habitualmente mayor (afectación de más vasos y más severa)^{32, 33, 99}. Sin embargo, desde la llegada de las imágenes de perfusión miocárdica, el foco de la RMC con estrés vasodilatador se ha desplazado de la detección de la DS-I (parámetro principalmente estudiado con estrés provocado con dobutamina) hacia la detección de DP. Existen pocos estudios de RMC que evalúen el valor diagnóstico de la DS-I con vasodilatadores^{98, 147} y menos aún su valor pronóstico como veremos posteriormente.

En nuestro estudio hubo un total de 190 pacientes con DS-I, lo cual se corresponde con un 11% del total de pacientes. Aquellos pacientes con eventos mayores tuvieron un número de segmentos mayor alterados con DS-I que los que no presentaron eventos cardíacos mayores durante el seguimiento ($1,3 \pm 1,9$ vs. $0,4 \pm 1,5$; $p < 0,0001$). Lo mismo ocurrió cuando se analizaron los tipos de eventos mayores por separado. Los pacientes que sufrieron una muerte cardíaca durante el seguimiento o un IAM no fatal tuvieron un número total de segmentos alterados mayor que los pacientes sin este tipo de eventos ($p < 0,0001$ para muerte cardíaca y $p = 0,01$ para IAM no fatal, tablas 8 y 10).

Es importante destacar que, adicionalmente, en el análisis univariado la mayor tasa de eventos mayores se objetivó en aquellos pacientes que tuvieron este parámetro alterado (13% vs. 3%, $p < 0,001$). Esta tasa casi duplicaba a las obtenidas cuando estaba alterado alguno de los otros tres parámetros (figura 29): Tasa de eventos mayores si DS-B: 7%, DP: 6%, RT: 6% (ver figura 30). En las figuras 34 y 39 se hacen patentes los mismos hallazgos: los pacientes con DS-I tuvieron tasas mucho mayores de muerte cardíaca y de IAM no fatal comparadas con los pacientes que tuvieron los otros índices de RMC alterados. Por tanto, la disfunción sistólica inducida con dipiridamol aporta una información valiosa respecto a la evolución de

los pacientes con dolor torácico de perfil isquémico ya que estos pacientes presentan una evolución peor en comparación con aquellos pacientes que no presentan este parámetro alterado y también en comparación con el resto de índices estudiados mediante RMC, lo cual está de acuerdo con el concepto de cascada isquémica, ya que estos pacientes se encuentran en un estadio superior de enfermedad coronaria y por tanto de mayor riesgo para sufrir un evento cardiaco.

Como se ha mencionado anteriormente los grupos que han estudiado el valor pronóstico de la DS-I son escasos ya que este parámetro se analiza cuando el estrés se produce con dobutamina pero no con vasodilatadores, en los cuales la tendencia de los últimos años ha sido utilizar los defectos de perfusión fundamentalmente y la presencia de realce tardío de gadolinio.

Los dos estudios publicados hasta el momento en relación a la DS-I^{4, 104} y su valor pronóstico han sido realizados por nuestro grupo y ya se han mencionado en apartados anteriores. Sus resultados refuerzan los hallazgos obtenidos con este registro multicéntrico. En el estudio del año 2007⁴ se ve que los pacientes que presentaron eventos combinados presentaron un número de segmentos total con DS-I mayor que aquellos pacientes sin eventos combinados ($4,6 \pm 4,1$ vs. $1,6 \pm 2,9$; $p < 0,001$). En la figura 57 en la que se muestran los resultados del análisis univariado de este estudio vemos una diferencia respecto a nuestro estudio: la DS-I no tuvo un riesgo tan elevado de eventos combinados o eventos mayores al compararse con el resto de parámetros, de hecho las tasas de eventos son similares en los 4 tipos de índices de RMC estudiados. Esto podría explicarse por el diferente perfil de riesgo de los pacientes y también porque el centro donde se realizó este estudio es un centro de referencia al que se remiten pacientes complicados y por tanto con un mayor riesgo de sufrir eventos.

En el estudio publicado en el 2009¹⁰⁴ también por nuestro grupo, nuevamente se objetiva que los pacientes con eventos combinados, incluyendo una alta tasa de reingresos por angor inestable, tuvieron un mayor número de total de segmentos alterados que aquellos sin eventos ($1,1 \pm 2,3$ vs. $0,5 \pm 1,6$, $p = 0,008$). Asimismo los pacientes que presentaron DS-I que se correspondían con el grupo C3 (defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida) presentaron una tasa de eventos

combinados superior (24%) al resto de pacientes que sólo presentaron defectos de perfusión (20%) o ninguno de estos dos parámetros alterados (5%).

En resumen la disfunción sistólica inducida mediante dipiridamol también aporta información pronóstica en pacientes con este perfil clínico. Además, en nuestro estudio los hallazgos sugieren que este grupo de pacientes aunque no sea de un elevado número, presenta un riesgo mucho más elevado de sufrir eventos cardiacos mayores y esto debería tenerse en cuenta cuando se planifique el tratamiento y seguimiento de estos pacientes.

6.3.5. Valor pronóstico del realce tardío.

La captación tardía de gadolinio aparece aproximadamente a los diez minutos tras la inyección de contraste de gadolinio. Este contraste se une a la matriz extracelular y por tanto aparece como una imagen hiperrefringente cuando existe un aumento de la misma (fibrosis, necrosis antiguas). Es interesante conocer si hay cicatrices antiguas en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico porque esto nos indica si el paciente ha sufrido un IAM en otro momento, la extensión del mismo y si existe miocardio viable en la zona necrosada (<50% de necrosis transmural) y por tanto las posibilidades de obtener un beneficio cuando se revasculariza al paciente. Así mismo, se ha visto que la presencia de captación tardía de gadolinio se relaciona con eventos cardiacos, bien por muerte súbita por fenómenos arritmogénicos que tienen como sustrato el tejido cicatricial, bien porque son indicativas de que puede existir enfermedad coronaria silente ya que se ha visto que la isquemia crónica provoca cicatrices subendocárdicas de forma subclínica¹⁴⁸.

En nuestro estudio un total de 488 pacientes tuvieron RT tras el análisis mediante RMC (28%). Se objetivó que los pacientes que sufrieron eventos mayores presentaron un número total de segmentos con RT mayor que aquellos pacientes sin eventos mayores ($2,8 \pm 3,3$ vs. $1,3 \pm 2,4$; $p < 0,0001$) y esta tendencia se mantuvo cuando se estudiaron los pacientes que sufrieron muerte cardiaca e IAM no fatal por separado (tablas 8 y 10).

Las tasa de eventos mayores también fue mayor en los pacientes con RT que en aquellos pacientes que no presentaron un evento mayor (6% vs. 3%, $p < 0,001$),

pero esto fue a costa sobretodo de un mayor porcentaje de muertes de causa cardiaca ya que no hubo diferencias estadísticamente significativas en las tasas de IAM no fatal. Esto último es lógico si tenemos en cuenta que el RT no es un marcador de lesión coronaria funcionalmente significativa sino de IAM previo. Estos pacientes se mueren más por causas cardiacas pero posiblemente en la mayoría de los casos no se relacionan directamente con una isquemia aguda sino con otros fenómenos mencionados anteriormente (insuficiencia cardiaca, arritmias).

Los estudios que aparecen en la bibliografía relacionados con el realce tardío y su valor pronóstico son más numerosos. Estas imágenes son fáciles de obtener y de interpretar y prácticamente se han incluido en todos los protocolos de investigación de los estudios de RMC y vasodilatadores.

En el estudio de Ingkanisorn⁷ con 135 pacientes se incluyeron tanto eventos duros (muerte cardiaca e IAM) como blandos (coronariografía con lesiones significativas o test de estrés positivo durante el seguimiento) en el objetivo primario. Sólo un 10% de los pacientes presentaron captación tardía de gadolinio lo cual es un porcentaje menor que nuestro grupo debido probablemente a que en este registro los pacientes presentan un perfil de menor riesgo cardiovascular con menor porcentaje de pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica previa. En este estudio se halló que la presencia de RT tenía una sensibilidad baja para predecir eventos y una especificidad elevada (55% y 97% respectivamente). Esto iría en relación a que la presencia de RT de gadolinio fisiopatológicamente se corresponde con una cicatriz antigua pero no se corresponde con lesiones coronarias significativas en el momento de la realización del estudio y por tanto estos pacientes tienen una menor probabilidad basalmente de sufrir un evento coronario agudo que los pacientes con DP o DS-I.

Kwong et al¹⁰⁵ publicaron un estudio en el que el principal objetivo era estudiar la presencia de RT en pacientes con dolor torácico como un indicador de cicatrices de IAM no reconocidas y su valor pronóstico. De un total de 195 pacientes, 44 presentaron RT (22%). Este porcentaje se acerca más al obtenido en nuestro estudio. Se contabilizaron eventos combinados que incluían eventos duros y blandos como se ha descrito en otros apartados (ver tabla 17). En el análisis univariado la presencia RT en cualquier cantidad se relacionó con una HR para eventos

combinados de 8,29 (3,92-17,7; $p < 0,0001$) y por cada segmento que presentase RT la HR era de 1,29 (1,15-1,45; $p < 0,0001$). Así mismo también se relacionó el RT con un aumento en la mortalidad de causa cardiaca aisladamente (HR=10,9; $p < 0,0001$).

En un estudio de nuestro grupo⁴ posterior a este último, también se objetivó una mayor tasa de eventos combinados y de eventos mayores en los pacientes con RT. Los pacientes con RT tuvieron una tasa del 20% de eventos combinados y del 9% de eventos mayores comparado con una tasa del 6% para eventos combinados y del 4% para eventos mayores en aquellos pacientes sin captación tardía de gadolinio. Y como en nuestro estudio actual, los pacientes con eventos combinados presentaron un número total de segmentos con RT mayor que los pacientes que no sufrieron eventos ($3 \pm 3,3$ vs. $1 \pm 2,1$; $p < 0,001$).

En los estudios de Pilz⁹ y Lerakis¹¹ se centraron en el valor pronóstico de una RMC negativa pero no estudiaron el valor pronóstico de cada índice de RMC por separado sino que definieron como RMC tras estrés con adenosina como negativa si no había ninguna alteración en el estudio. Pilz et al estudiaron sólo dos de los cuatro parámetros que nosotros estudiamos: defectos de perfusión y realce tardío. Estos autores demostraron que los pacientes sin ninguna alteración en la RMC tenían una tasa muy baja de eventos combinados (0,92%) con un alto valor predictivo negativo (99,1%) a los 12 meses para eventos combinados (incluían hospitalizaciones de causa cardiaca, evidencia en cateterismo de lesiones coronarias $> 50\%$ y necesidad de revascularización) y un valor predictivo negativo del 100% para eventos mayores, ya que durante el seguimiento de estos pacientes no hubo ningún caso de muerte cardiaca o IAM no fatal.

Lerakis et al estudiaron la DS-B, DP y RT en un total de 103 pacientes. Como en el grupo anterior, el análisis se realizó en conjunto de todos los parámetros y se consideró una RMC negativa cuando no había alteraciones en ninguno de estos tres índices. No se estudió su valor pronóstico por separado dado el bajo número de pacientes con test positivo para poder hacer un estudio comparativo, lo cual es una limitación importante. En resumen, los 89 pacientes que obtuvieron un test negativo mediante la RMC de estrés no presentaron ningún evento durante el seguimiento y el resto de pacientes que presentaron alguno o varios de estos índices alterados

tuvieron reingresos por dolor torácico y sólo en un paciente se realizó una revascularización.

En comparación con estos dos estudios, ya se ha mencionado en el apartado de defectos de perfusión la evolución de los pacientes que no tuvieron ninguno de los cuatro parámetros alterados en nuestro estudio. Esto ocurrió en un total de 848 pacientes (49%) la tasa de eventos mayores fue del 1,5% que es mayor que en los dos estudios explicados anteriormente. Posiblemente esto se deba al perfil de riesgo mayor que presentaron nuestros pacientes con una edad media mayor, mayor porcentaje de pacientes de sexo masculino, mayor porcentaje de pacientes con enfermedad coronaria previa, mayor porcentaje de diabetes mellitus y de hipercolesterolemia^{9, 111}.

Por otra parte en el estudio de Steel et al⁶ se estudiaron dos parámetros: déficit de perfusión y realce tardío en RMC de estrés con adenosina. Del total de 254 pacientes, un 28% presentaron realce tardío de gadolinio en la RMC, porcentaje similar al de nuestro registro. En el análisis univariado el RT se asoció por un lado a una tasa mayor de eventos combinados (muerte cardiaca, IAM, angor inestable y revascularización durante el seguimiento) con una HR de 8,09 ($p < 0,0001$) y por otro, a una tasa mayor de eventos mayores (muerte e IAM) con una HR de 5,31 ($p < 0,0001$). Incluso cuando la presencia de RT era menor de un 10% de la masa total miocárdica había una asociación con un mayor número de eventos combinados y eventos cardíacos mayores (ver figura 57). En relación a este estudio también es interesante destacar que la tasa de eventos en los pacientes que no presentaron RT era similar a la obtenida en nuestro estudio (3,9% para muerte/infarto de miocardio en el estudio de Steel y 3% en nuestro estudio).

Finalmente comentaremos también los hallazgos del estudio piloto¹⁰⁴ realizado por nuestro grupo en cuanto a la información pronóstica que aportó el RT en ese grupo de pacientes. Al igual que con el resto de parámetros y en consonancia con nuestro estudio actual, los pacientes que presentaron eventos combinados (muerte cardiaca, IAM y angor inestable) en el análisis univariado, presentaron un número mayor de segmentos con RT frente a los pacientes que no presentaron eventos combinados (2,8 vs. 0,9; $p < 0,001$).

En resumen, el realce tardío es una herramienta importante de cara al pronóstico de los pacientes con dolor torácico de perfil isquémico. Como hemos visto en nuestro estudio y en otros publicados en la literatura reciente, la presencia de captación tardía de gadolinio se relaciona con una mayor tasa de eventos combinados y con una mayor tasa de eventos cardíacos mayores durante el seguimiento. Si bien, el RT no es un marcador de que exista isquemia en el miocardio en el momento de realización de la RMC ni, por tanto, de que exista una lesión coronaria significativa, sí aporta información de episodios previos de necrosis miocárdica y fisiopatológicamente se relaciona con posibles mecanismos de muerte de causa cardíaca. Además es un índice que nos ayuda a determinar el beneficio real cuando se plantea una revascularización en un territorio que ya ha sufrido un infarto porque nos indica la posible viabilidad del mismo y su potencial recuperación cuando se abre la arteria responsable de la isquemia. Aunque el RT no sea un marcador de isquemia propiamente dicho, es un índice fácilmente realizable en los estudios de RMC y que debería incorporarse en los protocolos de estrés como valoración final de los pacientes para estudio de posible enfermedad coronaria y para la evaluación de su pronóstico a la vista de los hallazgos de los grupos de investigación que han analizado este parámetro.

6.3.7. Cascada isquémica y RMC de estrés.

Dentro de los datos analizados en nuestro estudio, se dividió a los pacientes en tres grupos teniendo en cuenta los diferentes pasos de la cascada isquémica. Esta forma de clasificar a los pacientes es rápida e intuitiva y permite dividir a los pacientes también según su pronóstico durante el seguimiento como veremos posteriormente. Para esta clasificación se tuvo en cuenta dos de los parámetros principales marcadores de isquemia miocárdica: el defecto de perfusión y la disfunción sistólica inducida. Estos dos parámetros son los que marcan realmente en el estudio de RMC de estrés la presencia de posibles lesiones coronarias significativas y podrían ayudarnos a distinguir qué pacientes van a evolucionar mal por inestabilización de la placa y/o progresión de la enfermedad aterosclerótica y que finalmente presentarán con mayor probabilidad un evento.

En esta clasificación no se tuvo en cuenta la presencia de alteraciones de la contractilidad basal ni la presencia de realce tardío de gadolinio porque estos índices no son consecuencia directa, fisiopatológicamente hablando, de isquemia miocárdica, ya que la alteración de estos dos parámetros puede darse cuando ya hay necrosis miocárdica o por otro tipo de patologías.

El subgrupo más numeroso fue C1 que estaba compuesto por los pacientes sin defectos de perfusión ni alteraciones de la contractilidad inducibles con 1013 pacientes, lo que corresponde a un 59% de los pacientes, que además presentaron un perfil de riesgo cardiovascular más bajo que los otros dos grupos en los que se dividió a los pacientes. En segundo lugar le seguía en número el subgrupo C2, compuesto por pacientes que presentaban defectos de perfusión aislados con 520 pacientes (30% del total) y finalmente el subgrupo C3 con un número bajo de pacientes que presentaban defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida, que estaba compuesto por 192 pacientes (11% del total).

Los grupos C2 y C3 presentaban unas características basales y un perfil de riesgo cardiovascular similar con alguna diferencia. Las principales diferencias que cabría destacar son en primer lugar el mayor porcentaje de pacientes con diabetes mellitus en el grupo C3, lo cual tiene importancia a la hora de explicar los resultados finales ya que como se ha explicado en el apartado de disfunción sistólica inducida, se trata de pacientes con lesiones más extensas, severas y vasos distales más deteriorados y por tanto con una carga más severa de isquemia que es necesaria para producir estas alteraciones y en segundo lugar el mayor porcentaje de pacientes con IAM previo en el subgrupo C2. Respecto a esto último, cabe decir que los pacientes con defectos de perfusión en los que se sospechaba que se podría deberse a una alteración en la microcirculación por un IAM previo, se les repitió el estudio de perfusión en reposo para asegurar que éstos se debían a una posible lesión coronaria significativa y no a un área necrótica con alteraciones locales de la microcirculación, aunque no puede descartarse completamente que algunos de los defectos de perfusión detectados estuvieran asociados a necrosis previas.

En el análisis univariado la tasa de eventos mayores creció desde el grupo de C1 al grupo C3. Los grupos C1 y C2 tuvieron unas tasas de eventos mayores del 2% y del 3,5% respectivamente con una $p=0,08$. La tasa mayor de eventos se obtuvo en

C3 con mucha diferencia respecto a los otros dos subgrupos, con un 13,5% de eventos ($p < 0,0001$ para C1 y C2).

En cuanto a la tasa de muerte cardíaca, se vio que la mortalidad creció de forma estadísticamente significativa desde el grupo C1 al grupo C3 pero el mayor porcentaje se observó en subgrupo C3 con una tasa 4 veces superior al grupo C2 (ver figura 45). Con la tasa de IAM no fatal se objetivó que la tasa de los mismos fue muy similar para el grupo C1 y C2 (1% vs. 1,2%, $p = 0,08$) y sólo se objetivó una diferencia estadísticamente significativa en el grupo C3 con una tasa del 4,7% ($p < 0,0001$ para C1 y C2).

Todos estos hallazgos en el análisis univariado, podrían interpretarse como que el grupo C2 con defectos de perfusión aislados está formado por un grupo de pacientes con un pronóstico mejor que el subgrupo pequeño de pacientes en C3 que presentan alteraciones de la contractilidad inducibles asociadas a los defectos de perfusión, ya que presentan una tasa mayor de muerte cardíaca respecto al C1 que fue estadísticamente significativa ($p = 0,04$), pero una tasa similar de IAM no fatal que el grupo C1 y en cualquier caso siempre muy por debajo de las tasas que presenta el grupo C3 para ambos tipos de eventos.

Por tanto, mediante esta clasificación de los pacientes con dolor torácico podemos detectar a un grupo pequeño de pacientes con una tasa de mortalidad e IAM no fatales muy elevados en comparación con el mayor porcentaje de pacientes en C1 y C2, que presenta una evolución algo más favorable. La RMC de estrés nos permite separar del amplio grupo de pacientes con dolor torácico de perfil isquémico a aquellos que presentan una evolución muy desfavorable durante el seguimiento ya que los pacientes pertenecientes al grupo C3 presentan una isquemia más severa y por tanto podrían beneficiarse más de un tratamiento más intenso y precoz. Además, esta clasificación también nos ayuda a distinguir a un grupo de pacientes muy numeroso, más de la mitad (67%), sin alteraciones de perfusión ni alteraciones de la contractilidad inducida, que evolucionan favorablemente, con una tasa de eventos mayores del 2% (1% de mortalidad cardíaca y 1% de IAM no fatal).

En el estudio piloto realizado por nuestro grupo¹⁰⁴ vemos una diferencia respecto a este registro más actual y más numeroso. El grupo C2 tuvo una tasa de eventos combinados intermedia con respecto al grupo C1 y C3 (véase figura 56) lo

cual podría explicarse porque había una elevada tasa de reingresos por angor inestable. Con lo que podríamos decir que el DP es un marcador de lesiones significativas pero con una carga isquémica menor y con una tasa de eventos cardiacos mayores (muerte cardiaca e IAM no fatal) mucho menor que cuando existen DP asociados a DS-I.

De hecho en el estudio publicado por Husser et al⁹⁹ se demostró que los pacientes que presentaban DS-I tenían asociado un DP más extenso y severo que los pacientes que no presentaron DS-I y esto se podría interpretar como que debe existir una enfermedad aterosclerótica más avanzada y severa antes de que se presente disfunción sistólica inducida mediante estrés, lo cual va acorde con los pasos de la cascada isquémica y con nuestras observaciones, ya que los pacientes en el grupo C3 son los que peor evolución presentan en nuestro registro.

6.3.8. Análisis multivariado. Variables pronósticas independientes.

En el análisis multivariado se hicieron dos tipos de análisis para eventos mayores. Los dos tipos de análisis consistieron en: 1. Análisis mediante modelo de riesgos proporcionales de Cox en el que se estudiaron las asociaciones multivariantes de las características basales y los cuatro índices de RMC de estrés con la presencia de eventos mayores por separado y 2. Se realizó un análisis similar en el que se incluyó los tres subgrupos C1,C2 y C3 y se estudió la relación de los mismos con el riesgo de sufrir un evento mayor durante el seguimiento .

En el primer análisis realizado mediante el modelo de riesgos proporcionales de Cox las características basales, valores de RMC e índices de RMC que mostraron una asociación independiente con la aparición de eventos mayores durante el seguimiento fueron las siguientes: la edad, el sexo masculino, la diabetes mellitus, el infarto de miocardio previo, el volumen telesistólico del VI, la presencia de defecto de perfusión en más de un segmento y la presencia la disfunción sistólica inducida mediante estrés en más de un segmento (véase tabla 13).

En el segundo análisis realizado en el que se incluyó los grupos formados en base a la cascada isquémica las variables independientes predictoras de eventos mayores fueron: la edad, la diabetes mellitus el infarto de miocardio previo y el

volumen telesistólico. Curiosamente, sólo pertenecer al grupo C3 estaba relacionado independientemente con la aparición de eventos mayores (véase tabla 14). Los pacientes con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducida con el estrés tuvieron 9,5 veces más riesgo de sufrir eventos mayores ($p < 0,0001$) en comparación con el grupo C1, mientras que no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas en el grupo C2.

En las curvas de supervivencia ajustadas para eventos mayores para los tres grupos C1, C2 y C3 (figura 47) objetivamos que las curvas para los grupos C1 y C2 son superponibles y sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas. Sin embargo, el grupo C3 presentó unas curvas de supervivencia con una evolución peor para ambos tipos de eventos en conjunto. En el registro anterior de nuestro grupo¹⁰⁴ el grupo C2 presentaba una evolución con un riesgo intermedio entre los grupos C1 y C3 (ver figura 56), probablemente porque se trata de un registro de un solo centro con pacientes que presentaban características basales algo diferentes y porque se incluyó el angor inestable como evento durante la evolución.

En nuestro registro actual el grupo C2 se equipara a C1 en cuanto al pronóstico a medio plazo lo cual es un dato importante de cara a las decisiones terapéuticas y a los procedimientos que se le podría realizar a este tipo de pacientes. De hecho en estudios como el COURAGE¹⁴⁹ o el BARI 2D¹⁵⁰ se demuestra que los pacientes con cardiopatía isquémica estable no obtienen un beneficio adicional cuando se revascularizan. Estos hallazgos están en consonancia con los nuestros ya que el grupo más amplio con isquemia demostrada (C2) tiene un pronóstico similar a los pacientes que no presentan DP ni DS-I. Quedaría por demostrar si ese grupo pequeño de pacientes con DP asociados a DS-I (C3) son los pacientes que en definitiva tienen el peor pronóstico y van a sufrir más complicaciones durante el seguimiento y por tanto podrían beneficiarse más de un tratamiento con revascularización.

Si estudiamos con detenimiento los estudios publicados hasta el momento y sus hallazgos en cuanto a las variables independientes predictores de eventos observamos lo siguiente:

El grupo de Ingkanisorn⁷ realizó un análisis multivariado en el que se incluyó todos los parámetros de RMC en conjunto y se subdividió a los pacientes según hubiese alguno de estos parámetros alterados o no. En las curvas de supervivencia ajustadas se vio que los pacientes que tenían algún parámetro de RMC presente (DS-B, DP, RT) presentaban una peor evolución con un mayor número de eventos combinados (figura 58). Así mismo, realizaron un análisis dividiendo a los pacientes en dos grupos en los que había más de tres factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, hiperlipidemia, diabetes mellitus, edad >45 años para hombre y mayor de 55 años para mujeres, tabaquismo activo, historia de enfermedad coronaria previa o historia familiar de enfermedad coronaria previa) o tres o menos de estos factores de riesgo y también se objetivó que los pacientes con más de 3 de estos factores de riesgo cardiovascular presentaron una peor evolución. Pero como ya se ha mencionado anteriormente en otros apartados no hay datos del análisis por separado de cada una de estas variables como hemos realizado en nuestro estudio por lo que podemos decir que nuestros hallazgos están de acuerdo a grandes rasgos con los hallados por este grupo, es decir, la presencia de un parámetro alterado de RMC confiere un peor pronóstico y existen factores de riesgo cardiovascular que también predicen una peor evolución, que en nuestro caso fueron la edad, la diabetes mellitus y la presencia de infarto de miocardio previo.

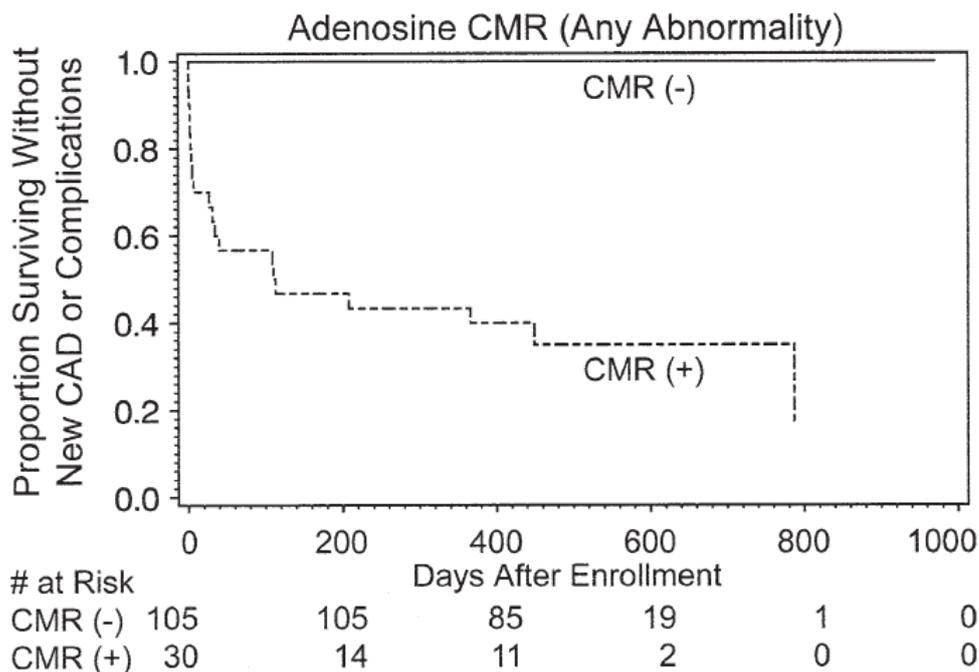


Figura 58. Curvas de supervivencia según hubiese alguna alteración en los parámetros de RMC de estrés con adenosina o no⁷. CMR: resonancia magnética, CAD: enfermedad arterial coronaria.

En el análisis multivariado de Jahnke et al⁵ también se estudiaron todos los parámetros de RMC bien con dobutamina o con adenosina alterados en conjunto. Un resultado anormal bien fuese con dobutamina o con adenosina de cualquiera de los tres parámetros estudiados (DS-B, DS-I, DP) fueron las únicas covariables asociadas independientemente a eventos cardíacos duros. (RMC con dobutamina anormal: HR= 4,72, p=0,002; RMC con adenosina anormal: HR=10,57, p<0,001).

Una de las principales críticas que se le podrían hacer a este estudio es que no analiza cada uno de los parámetros o índices de RMC por separado sino que toma en conjunto cualquier alteración en ellos y se analiza su relación con eventos cardíacos de esta forma. De todas formas es un estudio interesante ya que compara un test de estrés con vasodilatador con la dobutamina, lo cual no se había hecho hasta el momento. En el análisis univariado se ve que los DP con adenosina pueden predecir mejor eventos cardíacos duros que la RMC con dobutamina, como ya hemos dicho anteriormente y en el multivariado tanto una RMC con adenosina como con dobutamina fueron las únicas variables independientes predictoras de muerte cardíaca o IAM durante el seguimiento por lo que podríamos decir que estas dos

formas de provocar estrés son adecuadas para la estratificación pronóstica en este tipo de pacientes.

Bodi et al demostraron en el estudio realizado en 2007⁴ en el análisis multivariado que las siguientes variables clínicas eran predictores independientes de eventos combinados: diabetes mellitus, hipertensión arterial e infarto de miocardio previo y que las siguientes variables eran predictores independientes de eventos mayores: diabetes mellitus e hipertensión arterial. En cuanto a los parámetros de RMC de estrés el único que finalmente demostró tener un valor predictor independiente tanto para eventos combinados como eventos mayores fue la presencia de disfunción sistólica inducida con una HR similar en ambos casos de 1,15 (por segmento, $p < 0,005$ en ambos casos). Ocurrió lo mismo cuando se tuvo en cuenta sólo a los pacientes no revascularizados, únicamente la presencia de DS-I se asoció de forma independiente con la presencia de eventos combinados o eventos mayores. No se encontró una asociación independiente con la presencia de DS-B, DP o RT. Estos hallazgos son en parte similares a los obtenidos en nuestro registro multicéntrico ya que la variable predictora más potente para cualquier tipo de evento fue pertenecer al grupo C3 que eran pacientes que presentaban DP asociados a DS-I.

Las diferencias que obtuvimos comparando este último estudio con el nuestro en cuanto a variables clínicas pronósticas en el análisis multivariado, podrían deberse a que el grupo de pacientes reclutado tenía unas características basales diferentes ya que nuestros pacientes presentaban un porcentaje más elevado de HTA, tabaquismo, hipercolesterolemia y antecedentes de IAM y también podrían deberse al mayor número de pacientes reclutados, que esto se hizo en tres centros diferentes y que nuestro registro es más actual y por tanto la terapéutica y recursos utilizados son algo diferentes a cuando se realizó el registro previo. Pero en general nuestro estudio confirma los hallazgos de registros previos realizados en un solo centro por nuestro grupo de investigación y refuerza la teoría de que la RMC de estrés con dipiridamol es una herramienta fundamental en el diagnóstico y para establecer el pronóstico de nuestros pacientes.

El grupo de Steel⁶ estudió, como se ha comentado anteriormente, los defectos de perfusión y la presencia de RT. En su modelo multivariado final las dos variables

pronósticas independientes para muerte y/o infarto de miocardio fueron el volumen telesistólico del VI y el abuso intenso de tabaco. Mientras que para la presencia de eventos combinados las variables predictoras independientes fueron el riesgo pretest de padecer enfermedad coronaria y la presencia de defectos de perfusión. Si bien en el análisis univariado y en las curvas de supervivencia la presencia de realce tardío predijo una peor evolución, esto no se sostuvo en el análisis final. Estos autores no estudiaron las alteraciones de la contractilidad inducidas y por tanto sus hallazgos no son del todo comparables con los nuestros.

Si observamos nuestros datos, también obtuvimos como variable independiente el volumen telesistólico de VI como variable independiente predictora de eventos mayores (HR 1,02 por cada 1 mL/m²; $p < 0,0001$), pero como ya se ha dicho anteriormente la HR mayor la obtuvieron aquellos pacientes que pertenecían al grupo C3 y podríamos interpretar estos hallazgos como que el tener una DS-I es una variable tan potente que elimina prácticamente el resto de índices de RMC en nuestro análisis multivariado.

Lo mismo se observa en las curvas de supervivencia libres de eventos para cada uno de los tipos de eventos cardiovasculares. Los 4 parámetros de RMC nos ayudan en la estratificación pronóstica de los pacientes aunque cabe destacar una diferencia. En las curvas de supervivencia para IAM no fatal, los pacientes tienen unas curvas de supervivencia superponibles cuando presentaban RT, sin embargo, sí hubo diferencias con una supervivencia libre de eventos menor en aquellos pacientes con DS-B, DP y DS-I. Esto podría explicarse por la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. El realce tardío está relacionado con la mortalidad cardíaca por causas no estrictamente isquémicas, sino también por insuficiencia cardíaca, muerte súbita por arritmias malignas, etc. Sin embargo, los defectos de perfusión y las alteraciones de la contractilidad inducibles están relacionadas directamente con la enfermedad aterosclerótica significativa y aparecen en mayor medida cuanto mayor sea la carga de lesiones coronarias³².

Nuestros resultados además confirman la capacidad de la RMC de estrés con dipiridamol para estratificar el riesgo de estos pacientes en base a la cascada isquémica³³. Después del análisis multivariado detallado se objetivó que aquellos pacientes con defectos de perfusión asociados a alteraciones de la contractilidad

con el estrés tenían 9 veces más riesgo de sufrir un evento cardiaco mayor comparado con aquellos pacientes que no tenían ninguna de estas alteraciones o que sólo presentaron defectos de perfusión durante el estrés. De hecho en nuestro estudio también hemos objetivado una tasa de eventos muy pequeña en aquellos pacientes en los que no se objetivaron ni alteraciones en la perfusión ni alteraciones de la contractilidad inducibles.

Podríamos decir que, aunque el valor diagnóstico de los déficits de perfusión provocados mediante un estrés para detectar enfermedad coronaria ha demostrado su validez, cuando se habla de valor pronóstico, este índice no puede considerarse como una variable “blanca o negra”. Sólo cuando se inducen alteraciones de la contractilidad simultáneamente, realmente puede considerarse a esos pacientes como pertenecientes a un grupo de riesgo elevado para eventos mayores durante el seguimiento.

6.4. Importancia de la extensión de la isquemia miocárdica en el pronóstico de la cardiopatía isquémica estable.

Dados los hallazgos de los últimos estudios una de las preguntas que debería plantearse sería si deberíamos tratar a los pacientes en base a la presencia/extensión de isquemia en los tests diagnósticos o a la presencia de síntomas. En varios estudios no randomizados basados en estudios de estrés con isótopos, se ha sugerido que la extensión de la isquemia es un factor muy importante que determina la respuesta a la revascularización¹⁵¹. En un registro retrospectivo en el que se incluyeron más de 10.000 pacientes a los que se les había realizado un SPECT se halló que los beneficios de la revascularización sólo se demostraron en el grupo de pacientes con una extensión de más del 10% de isquemia inducible en el miocardio del ventrículo izquierdo (figura 59)¹⁴⁵. También se obtuvo un punto de corte similar de alrededor del 7,5% o más en otro estudio, el cual identificaba a los pacientes que tenían una tasa de mortalidad mayor del 3%¹⁵².

Estos hallazgos podrían ayudarnos a interpretar nuestro estudio y también los hallazgos de ensayos clínicos randomizados en los que se compara el tratamiento

médico óptimo y la revascularización en los pacientes con cardiopatía isquémica estable. Los pacientes con una isquemia más extensa tienen un pronóstico peor y probablemente se benefician más de un tratamiento de revascularización coronaria en comparación con el tratamiento médico óptimo solamente y este beneficio se podría traducir en una mejoría en cuánto a supervivencia a medio y largo plazo si la isquemia es severa.

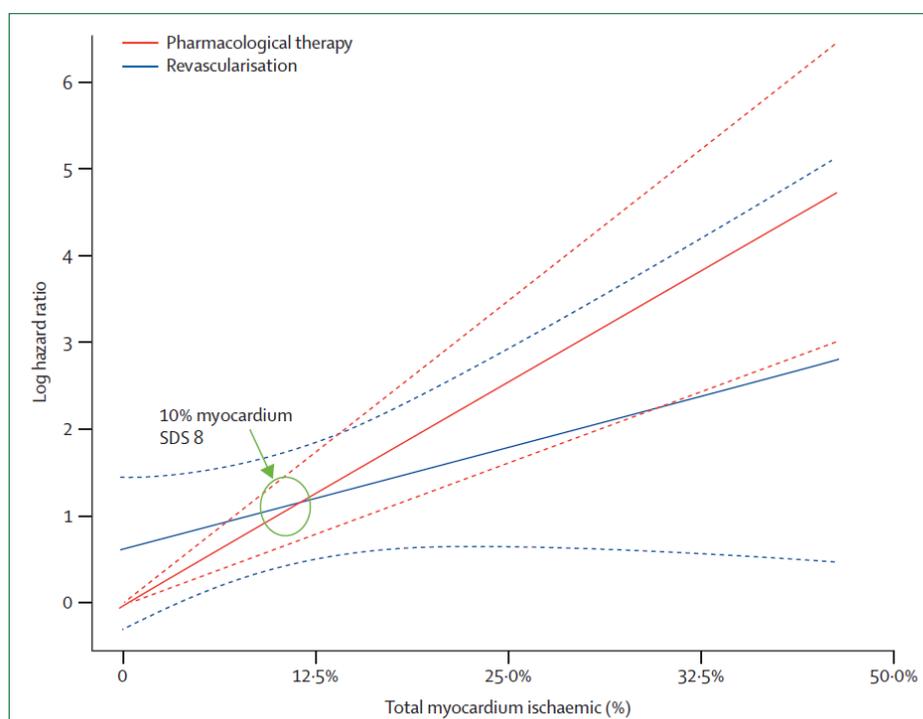


Figura 59. Relación entre la extensión de la isquemia y eventos comparando la terapia farmacológica con la revascularización en 10.627 pacientes remitidos para estudio de estrés con isótopos. Riesgo ajustado de muerte cardiaca según la cantidad isquemia miocárdica medida con SPECT. Ajustado por variables clínicas y otros datos de referencia, $p < 0,001$ para terapia médica vs. revascularización¹⁵¹.

De hecho se han realizado análisis de subgrupos en ensayos como el COURAGE¹⁵³ y BARI-2D¹⁵⁴ en los que se objetivó que el pronóstico era peor si la enfermedad coronaria era más compleja y existía una gran área de isquemia inducible. Posiblemente este subgrupo de pacientes sea equiparable al grupo C3 de nuestro estudio, con defectos de perfusión asociados a disfunción sistólica inducible en los que se ha demostrado por nuestro grupo que presentan una enfermedad coronaria más severa y extensa⁹⁹. Justamente en este subgrupo de pacientes, en los dos estudios mencionados anteriormente, la terapia de revascularización

temprana demostró la reducción de eventos isquémicos en estos pacientes de riesgo elevado. Por tanto, a la luz de estos resultados, podríamos asumir que una revascularización precoz en estos pacientes sería una estrategia clínica adecuada.

Estos hallazgos tienen una gran importancia en una amplia gama de situaciones clínicas en la práctica clínica diaria. Las técnicas de imagen “funcionales”, en las cuales se obtiene información fisiopatológica de los trastornos de flujo que provoca una determinada lesión anatómica y entre ellas la RMC de estrés con vasodilatadores podrían utilizarse para determinar previamente la conveniencia o no de realizar un procedimiento de revascularización en cada paciente concreto. Esto podría estudiarse en un ensayo randomizado en el cual se decidiese sólo tratamiento médico óptimo o revascularización en base a los hallazgos de los pruebas diagnósticas de estrés y la extensión de la isquemia. Los hallazgos de un estudio como éste podrían ayudarnos a suplir la distancia existente entre grandes ensayos clínicos en los que se les realiza a todos los pacientes un cateterismo y la práctica clínica diaria en la que existe un número muy importante de pacientes con angina crónica estable a los que no se les realiza cateterismo de forma rutinaria. Este es un tema muy importante que queda por dilucidar y que además tendría unas implicaciones de manejo clínico y utilización de recursos muy destacables.

6.5. Limitaciones.

Nuestro estudio no incluyó a todos los pacientes que se presentaron con dolor torácico en nuestras consultas, sino principalmente aquellos que no pudieron realizar un test de esfuerzo o éste era no concluyente, o bien cuando el paciente presentaba un ECG no interpretable. Por tanto, no se incluyeron pacientes con pruebas de esfuerzo positivas ni aquellos pacientes que bien por su edad o por preferencias personales se decidió iniciar un tratamiento médico empírico sin realizar más tests diagnósticos. Tampoco se incluyeron pacientes con hiperreactividad bronquial, claustrofobia, etc. y por tanto nuestro grupo de estudio no es exactamente igual que la población general.

El posible efecto que la revascularización tuvo en cuánto a evitar eventos no ha sido estudiado por el momento. Posiblemente la revascularización en algunos pacientes evite la aparición de eventos y sería interesante estudiar los efectos de este tratamiento en la evolución natural de la enfermedad coronaria estable. En el momento actual se decidió no realizar un subanálisis de estos pacientes en nuestro estudio porque el número de casos era muy pequeño (242 pacientes) con una baja tasa de eventos en comparación con los más de 1500 pacientes que no fueron revascularizados.

6.6. Implicaciones clínicas del presente estudio.

Este estudio representa el registro más grande y el único multicéntrico hasta el momento que analice las implicaciones pronósticas de la RMC de estrés en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico. Nuestros resultados confirman los hallazgos de estudios previos⁴⁻⁶ y refuerzan las recientes recomendaciones⁶⁵ que apuntan hacia un pronóstico excelente (2% de eventos mayores durante el seguimiento) de los pacientes que no presentan isquemia en la RMC de estrés. En cuanto a los pacientes que sólo presentan defectos de perfusión, se objetivó una tasa mayor de eventos en el análisis univariado que no se sostuvo al ajustar por todas las variables, por lo que se trata de un grupo de pacientes con cardiopatía isquémica estable y que probablemente presenten lesiones coronarias significativas pero con un pronóstico equiparable a aquellos pacientes sin evidencia de isquemia. El grupo C3 que representa a los pacientes con DP y DS-I está compuesto por un pequeño número de pacientes pero de un riesgo para eventos mayores superior que el resto de pacientes y que por tanto deberían tener un control más estricto y un tratamiento individualizado para tratar de cambiar esta evolución tan desfavorable en comparación con el resto de pacientes con dolor torácico de perfil isquémico.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

7.1. La resonancia magnética cardiaca de estrés con dipiridamol y en concreto los cuatro índices principales (disfunción sistólica basal, defecto de perfusión, disfunción sistólica inducida y realce tardío) tienen utilidad pronóstica para predecir eventos mayores (muerte de causa cardiaca e infarto agudo de miocardio no fatal) durante el seguimiento en pacientes remitidos para estudio de dolor torácico de perfil isquémico.

7.2. Los parámetros estudiados mediante resonancia magnética de estrés son útiles para predecir mortalidad cardiaca durante el seguimiento en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico.

7.3. Los parámetros estudiados mediante resonancia magnética de estrés son útiles para predecir infarto agudo de miocardio no fatal durante el seguimiento en pacientes con dolor torácico de perfil isquémico.

7.4. De los cuatro parámetros principales estudiados mediante resonancia magnética de estrés con dipiridamol (disfunción sistólica basal, defectos de perfusión, disfunción sistólica inducida y realce tardío), los que resultaron predecir de forma independiente eventos mayores (muerte de causa cardiaca e infarto agudo de miocardio no fatal) fueron la presencia de defectos de perfusión y la presencia de disfunción sistólica inducida.

7.5. La categorización de los pacientes teniendo en cuenta la cascada isquémica y los hallazgos obtenidos en la RMC de estrés con dipiridamol es útil para la estratificación pronóstica y la predicción de eventos mayores durante el seguimiento. Muy especialmente el subgrupo de pacientes que presentan un estadio más avanzado de isquemia miocárdica, con alteraciones de la perfusión y disfunción sistólica inducida con el estrés, presentan el peor pronóstico en comparación con el resto de pacientes que se estudiaron por dolor torácico de perfil isquémico.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Greenwood JP, Younger JF, Ridgway JP, Sivananthan MU, Ball SG, Plein S. Safety and diagnostic accuracy of stress cardiac magnetic resonance imaging vs exercise tolerance testing early after acute st elevation myocardial infarction. *Heart*. 2007;93:1363-1368
2. Merkle N, Wohrle J, Grebe O, Nusser T, Kunze M, Kestler HA, Kochs M, Hombach V. Assessment of myocardial perfusion for detection of coronary artery stenoses by steady-state, free-precession magnetic resonance first-pass imaging. *Heart*. 2007;93:1381-1385
3. Mahrholdt H, Klem I, Sechtem U. Cardiovascular mri for detection of myocardial viability and ischaemia. *Heart*. 2007;93:122-129
4. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, Husser O, Dominguez E, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1174-1179
5. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, Kokocinski T, Kelle S, Manka R, Fleck E, Paetsch I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: Adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation*. 2007;115:1769-1776
6. Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, Brown KA, Kwong RY. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120:1390-1400
7. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, Paterson DI, Syed MA, Aletras AH, Arai AE. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427-1432
8. Lerakis S, McLean DS, Anadiotis AV, Janik M, Oshinski JN, Alexopoulos N, Zaragoza-Macias E, Veledar E, Stillman AE. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with low-risk chest pain. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:37
9. Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, Bernhardt P. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2008;101:1408-1412
10. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, Gillam LD, Hodgson JM, Kim RJ, Lesser JR, Martin ET, Messer JV, Redberg RF, Rubin GD, Rumsfeld JS, Taylor AJ, Weigold WG, Woodard PK, Brindis RG, Douglas PS, Peterson ED, Wolk MJ, Allen JM. Accf/acr/scct/scmr/asnc/nasci/scai/sir 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: A report of the american college of cardiology foundation quality strategic directions committee appropriateness criteria working group, american college of radiology, society of cardiovascular computed tomography, society for cardiovascular magnetic resonance, american society of nuclear cardiology, north american society for cardiac imaging, society for cardiovascular angiography and interventions, and society of interventional radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-1497

11. Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, Jamison DT, Murray CJ. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: Systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-1757
12. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR, Rodriguez Artalejo F, del Rey Calero J. [cardiovascular mortality in Spain and its autonomous communities (1975-1992)]. *Med Clin (Barc)*. 1998;110:321-327
13. Mathers CD LA, Stein D et al. Deaths and disease burden by cause: Global burden of disease estimates for 2001 by world bank country groups. Disease control priorities working paper 18. Abril 2004, revisado enero 2005. 2004
14. Ewy GA, Ornato JP. 31st Bethesda conference. Emergency cardiac care. Task force 1: Cardiac arrest. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:832-846
15. Pascual Figal DA, Noguera Velasco JA, Rodenas Checa J, Murcia Aleman T, Martinez Cadenas J, Ferrandiz Gomis R, Martinez Hernandez P, Valdes Chavarri M. [chest pain in clinical practice: Impact of routine troponin determination on clinical manifestations and care]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:43-48
16. Villar Alvarez F, Banegas Banegas JR., de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. *Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: Hechos y cifras. Informe sociedad española de arteriosclerosis 2003*. Madrid: Ed. Ergon.; 2003.
17. Libby P, Braunwald E. *Braunwald's heart disease : A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.
18. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2009.
19. Disponible en : [Http://www.who.int/whosis/en/index.html](http://www.who.int/whosis/en/index.html).
20. American heart association: Interbational cardiovascular disease statistics. . . 2006
21. Who regional publications. The European health report 2002, 2002. Copenhagen: Who Europe. European series. 2002
22. Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, European Society of Cardiology. *The ESC textbook of cardiovascular medicine*. Malden, Mass. ; Oxford: Blackwell Pub./European Society of Cardiology; 2006.
23. Sanchis J, Bosch X, Bodi V, Bellera N, Nunez J, Benito B, Ordonez J, Consuegra L, Heras M, Llecer A. Combination of clinical risk profile, early exercise testing and circulating biomarkers for evaluation of patients with acute chest pain without ST-segment deviation or troponin elevation. *Heart*. 2008;94:311-315
24. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bosch MJ, Bertomeu-Gonzalez V, Consuegra L, Santas E, Gomez C, Bosch X, Chorro FJ, Llacer A. A practical approach with outcome for the prognostic assessment of non-ST-segment elevation chest pain and normal troponin. *Am J Cardiol*. 2007;99:797-801
25. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Bosch MJ, Consuegra L, Bosch X, Chorro FJ, Llacer A. New risk score for patients with acute chest pain, non-ST-segment deviation, and normal troponin concentrations: A comparison with the TIMI risk score. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:443-449
26. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Bertomeu-Gonzalez V, Gomez C, Consuegra L, Bosch MJ, Bosch X, Chorro FJ, Llacer A. Usefulness of early exercise testing and clinical risk score for prognostic evaluation in chest pain units without preexisting evidence of myocardial ischemia. *Am J Cardiol*. 2006;97:633-635

27. Lewis WR, Amsterdam EA. Utility and safety of immediate exercise testing of low-risk patients admitted to the hospital for suspected acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 1994;74:987-990
28. Kirk JD, Turnipseed S, Lewis WR, Amsterdam EA. Evaluation of chest pain in low-risk patients presenting to the emergency department: The role of immediate exercise testing. *Ann Emerg Med.* 1998;32:1-7
29. Sanchis J, Bodi V, Nunez J, Mainar L, Nunez E, Merlos P, Rumiz E, Minana G, Bosch X, Llacer A. Efficacy of coronary revascularization in patients with acute chest pain managed in a chest pain unit. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:323-329
30. Kern MJ, Meier B. Evaluation of the culprit plaque and the physiological significance of coronary atherosclerotic narrowings. *Circulation.* 2001;103:3142-3149
31. Follansbee. Alternatives to leg exercise in the evaluation of a patients with coronary artery disease: Functional and pharmacological stress modalities. In Gerson MC [ed]: *Cardiac Nuclear Medicine.* New York, McGraw-Hill. 1997
32. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59:23C-30C
33. Kaandorp TA, Lamb HJ, Bax JJ, van der Wall EE, de Roos A. Magnetic resonance imaging of coronary arteries, the ischemic cascade, and myocardial infarction. *Am Heart J.* 2005;149:200-208
34. Weiss RG, Bottomley PA, Hardy CJ, Gerstenblith G. Regional myocardial metabolism of high-energy phosphates during isometric exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1990;323:1593-1600
35. Buchthal SD, den Hollander JA, Merz CN, Rogers WJ, Pepine CJ, Reichek N, Sharaf BL, Reis S, Kelsey SF, Pohost GM. Abnormal myocardial phosphorus-31 nuclear magnetic resonance spectroscopy in women with chest pain but normal coronary angiograms. *N Engl J Med.* 2000;342:829-835
36. Bodi V, Sanchis J, Cortes J, Monmeneu JV, Marin F, Llobet E, Llacer A. Changes in left ventricular filling pattern during dobutamine stress doppler echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2000;1:196-203
37. Sohn DW, Chai IH, Lee DJ, Kim HC, Kim HS, Oh BH, Lee MM, Park YB, Choi YS, Seo JD, Lee YW. Assessment of mitral annulus velocity by doppler tissue imaging in the evaluation of left ventricular diastolic function. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:474-480
38. Gallagher KP, Matsuzaki M, Osakada G, Kemper WS, Ross J, Jr. Effect of exercise on the relationship between myocardial blood flow and systolic wall thickening in dogs with acute coronary stenosis. *Circ Res.* 1983;52:716-729
39. Matsuzaki M, Guth B, Tajimi T, Kemper WS, Ross J, Jr. Effect of the combination of diltiazem and atenolol on exercise-induced regional myocardial ischemia in conscious dogs. *Circulation.* 1985;72:233-243
40. Geleijnse ML, Fioretti PM, Roelandt JR. Methodology, feasibility, safety and diagnostic accuracy of dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:595-606
41. Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, Reijs AE, Roelandt JR, Fioretti PM. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation.* 1997;96:137-147

42. Nagel E, Lehmkühl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, Ellmer A, Dreysse S, Fleck E. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress mri: Comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation*. 1999;99:763-770
43. Hundley WG, Morgan TM, Neagle CM, Hamilton CA, Rerkpattanapipat P, Link KM. Magnetic resonance imaging determination of cardiac prognosis. *Circulation*. 2002;106:2328-2333
44. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med*. 2000;342:1187-1195
45. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med*. 1985;145:65-69
46. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet*. 1977;1:1044-1046
47. Ruiz-Ros V, Sanchis-Fores J, Bodi-Peris V, Nunez-Villota J, Gomez-Monsoliu C, Bosch-Campos MJ, Ruiz-Aguilar C, Llacer-Escorihuela A. [predictive value of chest pain score for the diagnosis of acute coronary syndromes]. *Med Clin (Barc)*. 2006;126:1-4
48. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafriaci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999;281:707-713
49. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, Mark DB, Marwick TH, McCallister BD, Thompson PD, Jr., Winters WL, Yanowitz FG, Ritchie JL, Cheitlin MD, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A, Jr., Lewis RP, O'Rourke RA, Ryan TJ. Acc/aha guidelines for exercise testing. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on exercise testing). *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:260-311
50. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL, Antman EM, Alpert JS, Faxon DP, Fuster V, Gregoratos G, Hiratzka LF, Jacobs AK, Russell RO, Smith SC. 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;40:1531-1540
51. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, Grunwald MA, Levy D, Lytle BW, O'Rourke RA, Schafer WP, Williams SV. Acc/aha/acp-asim guidelines for the management of patients with chronic stable angina: Executive summary and recommendations. A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on management of patients with chronic stable angina). *Circulation*. 1999;99:2829-2848
52. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med*. 2002;346:793-801
53. Thompson CA, Jabbour S, Goldberg RJ, McClean RY, Bilchik BZ, Blatt CM, Ravid S, Graboyes TB. Exercise performance-based outcomes of medically treated patients with coronary artery disease and profound st segment depression. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:2140-2145

54. Lauer MS, Okin PM, Larson MG, Evans JC, Levy D. Impaired heart rate response to graded exercise. Prognostic implications of chronotropic incompetence in the framingham heart study. *Circulation*. 1996;93:1520-1526
55. Gulati M, Pandey DK, Arnsdorf MF, Lauderdale DS, Thisted RA, Wicklund RH, Al-Hani AJ, Black HR. Exercise capacity and the risk of death in women: The st james women take heart project. *Circulation*. 2003;108:1554-1559
56. Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, O'Gara PT, Carabello BA, Russell RO, Jr., Cerqueira MD, St John Sutton MG, DeMaria AN, Udelson JE, Kennedy JW, Verani MS, Williams KA, Antman EM, Smith SC, Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. Acc/aha/asnc guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging--executive summary: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (acc/aha/asnc committee to revise the 1995 guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging). *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1318-1333
57. Ladenheim ML, Pollock BH, Rozanski A, Berman DS, Staniloff HM, Forrester JS, Diamond GA. Extent and severity of myocardial hypoperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 1986;7:464-471
58. Nishimura S, Mahmarian JJ, Boyce TM, Verani MS. Equivalence between adenosine and exercise thallium-201 myocardial tomography: A multicenter, prospective, crossover trial. *J Am Coll Cardiol*. 1992;20:265-275
59. Shaw LJ, Iskandrian AE. Prognostic value of gated myocardial perfusion spect. *J Nucl Cardiol*. 2004;11:171-185
60. 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;11:551-561
61. White HD, Norris RM, Brown MA, Takayama M, Maslowski A, Bass NM, Ormiston JA, Whitlock T. Effect of intravenous streptokinase on left ventricular function and early survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1987;317:850-855
62. Sharir T, Germano G, Kang X, Lewin HC, Miranda R, Cohen I, Agafitei RD, Friedman JD, Berman DS. 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;42:831-837
63. Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, Friedman JD, Zellweger MJ, Berman DS. Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 1999;100:1035-1042
64. Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Cohen I, Gerlach J, Kang X, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion spect. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1818-1825
65. Schuijf JD, Poldermans D, Shaw LJ, Jukema JW, Lamb HJ, de Roos A, Wijns W, van der Wall EE, Bax JJ. Diagnostic and prognostic value of non-invasive imaging in known or suspected coronary artery disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2006;33:93-104

66. Picano E, Molinaro S, Pasanisi E. The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: A meta-analysis. *Cardiovasc Ultrasound*. 2008;6:30
67. Moir S, Haluska BA, Jenkins C, Fathi R, Marwick TH. Incremental benefit of myocardial contrast to combined dipyridamole-exercise stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;110:1108-1113
68. Lin SL, Chiou KR, Huang WC, Peng NJ, Tsay DG, Liu CP. Detection of coronary artery disease using real-time myocardial contrast echocardiography: A comparison with dual-isotope resting thallium-201/stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography. *Heart Vessels*. 2006;21:226-235
69. Marwick TH, Case C, Sawada S, Rimmerman C, Brennehan P, Kovacs R, Short L, Lauer M. Prediction of mortality using dobutamine echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:754-760
70. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Burger KN, Click RL, Seward JB, Pellikka PA. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity - prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *Journal of the American College of Cardiology*. 2002;39:1345-1352
71. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *American Journal of Cardiology*. 2004;94:559-563
72. Mazur W, Rivera JM, Khoury AF, Basu AG, Perez-Verdia A, Marks GF, Chang SM, Olmos L, Quinones MA, Zoghbi WA. Prognostic value of exercise echocardiography: Validation of a new risk index combining echocardiographic, treadmill, and exercise electrocardiographic parameters. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2003;16:318-325
73. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Paterick TE, Burger KN, Pellikka PA. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1623-1629
74. Sozzi FB, Elhendy A, Roelandt JR, van Domburg RT, Schinkel AF, Vourvouri EC, Bax JJ, Rizzello V, Poldermans D. Long-term prognosis after normal dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 2003;92:1267-1270
75. Yao SS, Qureshi E, Sherrid MV, Chaudhry FA. Practical applications in stress echocardiography: Risk stratification and prognosis in patients with known or suspected ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:1084-1090
76. Marwick TH, Case C, Poldermans D, Boersma E, Bax J, Sawada S, Thomas JD. A clinical and echocardiographic score for assigning risk of major events after dobutamine echocardiograms. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2102-2107
77. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic implications of dipyridamole or dobutamine stress echocardiography for evaluation of patients \geq 65 years of age with known or suspected coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 2007;99:1491-1495
78. Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:605-610
79. Bodi V, Sanchis J, Losada A, Garcia D, Nunez J, Pellicer M, Millet J, Chorro FJ, Llacer A. [study of post-infarction coronary perfusion using quantitative analysis of

- myocardial echocardiography with intravenous injection of contrast]. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58:137-144
80. Bodi V, Sanchis J, Losada A, Lopez-Lereu MP, Garcia D, Pellicer M, Chorro FJ, Llacer A. Usefulness of quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography to analyze microvasculature perfusion in patients with a recent myocardial infarction and an open infarct-related artery: Comparison with intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2005;6:164-174
 81. Mollet NR, Cademartiri F, Krestin GP, McFadden EP, Arampatzis CA, Serruys PW, de Feyter PJ. Improved diagnostic accuracy with 16-row multi-slice computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:128-132
 82. Hoffmann MH, Shi H, Schmitz BL, Schmid FT, Lieberknecht M, Schulze R, Ludwig B, Kroschel U, Jahnke N, Haerer W, Brambs HJ, Aschoff AJ. Noninvasive coronary angiography with multislice computed tomography. *JAMA.* 2005;293:2471-2478
 83. Achenbach S, Ropers D, Pohle FK, Raaz D, von Erffa J, Yilmaz A, Muschiol G, Daniel WG. Detection of coronary artery stenoses using multi-detector ct with 16 x 0.75 collimation and 375 ms rotation. *Eur Heart J.* 2005;26:1978-1986
 84. Garcia MJ, Lessick J, Hoffmann MH. Accuracy of 16-row multidetector computed tomography for the assessment of coronary artery stenosis. *JAMA.* 2006;296:403-411
 85. Leschka S, Alkadhi H, Plass A, Desbiolles L, Grunenfelder J, Marincek B, Wildermuth S. Accuracy of msct coronary angiography with 64-slice technology: First experience. *Eur Heart J.* 2005;26:1482-1487
 86. Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, Goldstein JA. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:552-557
 87. Detrano R, Hsiai T, Wang S, Puentes G, Fallavollita J, Shields P, Stanford W, Wolfkiel C, Georgiou D, Budoff M, Reed J. Prognostic value of coronary calcification and angiographic stenoses in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:285-290
 88. Georgiou D, Budoff MJ, Kaufer E, Kennedy JM, Lu B, Brundage BH. Screening patients with chest pain in the emergency department using electron beam tomography: A follow-up study. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38:105-110
 89. Keelan PC, Bielak LF, Ashai K, Jamjoum LS, Denktas AE, Rumberger JA, Sheedy IP, Peyser PA, Schwartz RS. Long-term prognostic value of coronary calcification detected by electron-beam computed tomography in patients undergoing coronary angiography. *Circulation.* 2001;104:412-417
 90. Kennedy J, Shavelle R, Wang S, Budoff M, Detrano RC. Coronary calcium and standard risk factors in symptomatic patients referred for coronary angiography. *Am Heart J.* 1998;135:696-702
 91. van Werkhoven JM, Schuijf JD, Gaemperli O, Jukema JW, Boersma E, Wijns W, Stolzmann P, Alkadhi H, Valenta I, Stokkel MP, Kroft LJ, de Roos A, Pundziute G, Scholte A, van der Wall EE, Kaufmann PA, Bax JJ. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:623-632
 92. Greenland P, Bonow RO, Brundage BH, Budoff MJ, Eisenberg MJ, Grundy SM, Lauer MS, Post WS, Raggi P, Redberg RF, Rodgers GP, Shaw LJ, Taylor AJ, Weintraub WS, Harrington RA, Abrams J, Anderson JL, Bates ER, Grines CL, Hlatky MA, Lichtenberg RC, Lindner JR, Pohost GM, Schofield RS, Shubrooks SJ, Jr., Stein

- JH, Tracy CM, Vogel RA, Wesley DJ. Accf/aha 2007 clinical expert consensus document on coronary artery calcium scoring by computed tomography in global cardiovascular risk assessment and in evaluation of patients with chest pain: A report of the american college of cardiology foundation clinical expert consensus task force (accf/aha writing committee to update the 2000 expert consensus document on electron beam computed tomography). *Circulation*. 2007;115:402-426
93. Pohle K, Ropers D, Maffert R, Geitner P, Moshage W, Regenfus M, Kusus M, Daniel WG, Achenbach S. Coronary calcifications in young patients with first, unheralded myocardial infarction: A risk factor matched analysis by electron beam tomography. *Heart*. 2003;89:625-628
 94. Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda conference: Task force #2--what is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1874-1886
 95. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2006;8:417-426
 96. Kim WY, Danias PG, Stuber M, Flamm SD, Plein S, Nagel E, Langerak SE, Weber OM, Pedersen EM, Schmidt M, Botnar RM, Manning WJ. Coronary magnetic resonance angiography for the detection of coronary stenoses. *N Engl J Med*. 2001;345:1863-1869
 97. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington AG, Ho SY, Burke M, Petrou M, Pennell DJ. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260-2264
 98. Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, Nagel E. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation*. 2004;110:835-842
 99. Husser O, Bodi V, Sanchis J, Mainar L, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Ruiz V, Rumiz E, Moratal D, Chorro FJ, Llacer A. Additional diagnostic value of systolic dysfunction induced by dipyridamole stress cardiac magnetic resonance used in detecting coronary artery disease. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:383-391
 100. Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2000;2:271-278
 101. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, Pennell DJ, Rumberger JA, Ryan T, Verani MS. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: A statement for healthcare professionals from the cardiac imaging committee of the council on clinical cardiology of the american heart association. *Circulation*. 2002;105:539-542
 102. Wallace EL, Morgan TM, Walsh TF, Dall'Armellina E, Ntim W, Hamilton CA, Hundley WG. Dobutamine cardiac magnetic resonance results predict cardiac prognosis in women with known or suspected ischemic heart disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:299-307
 103. Kelle S, Egnell C, Vierecke J, Chiribiri A, Vogel S, Fleck E, Nagel E. Prognostic value of negative dobutamine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Med Sci Monit*. 2009;15:MT131-136
 104. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, Ruiz V, Rumiz E, Husser O, Moratal D, Millet J, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic and

- therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 2009;95:49-55
105. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, Davis RB. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2733-2743
 106. Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Rumiz E, Chaustre F, Trapero I, Husser O, Forteza MJ, Chorro FJ, Llacer A. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first st-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:835-842
 107. Hasebroock KM, Serkova NJ. Toxicity of mri and ct contrast agents. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2009;5:403-416
 108. Bodi V, Husser O, Sanchis J, Nunez J, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Mainar L, Chaustre F, Riegger GA, Bosch MJ, Chorro FJ, Llacer A. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: Comparison at cardiac mr imaging. *Radiology*. 2010;255:755-763
 109. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Pellicer M, Sanz R, Gomez C, Bosch MJ, Husser O, Chorro FJ, Llacer A. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:649-655
 110. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2173-2195
 111. Lerakis S, McLean DS, Anadiotis AV, Janik M, Oshinski JN, Alexopoulos N, Zaragoza-Macias E, Veledar E, Stillman AE. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with low-risk chest pain. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:37
 112. Gibler WB, Runyon JP, Levy RC, Sayre MR, Kacich R, Hattemer CR, Hamilton C, Gerlach JW, Walsh RA. A rapid diagnostic and treatment center for patients with chest pain in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1995;25:1-8
 113. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, Goldman S, Morrison D, Edson R, Lavori P, Myers J, Dennis C, Shabetai R, Do D, Froning J. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: Diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans affairs cooperative study in health services #016 (quexta) study group. Quantitative exercise testing and angiography. *Ann Intern Med*. 1998;128:965-974
 114. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey DE, Jr., Chavey WE, 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC, Jr., Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. Acc/aha 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (writing committee to revise the 2002 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction) developed in collaboration with the american college of emergency physicians, the society for cardiovascular angiography and interventions, and the society of thoracic surgeons endorsed by the american association of cardiovascular and pulmonary rehabilitation and the society for academic emergency medicine. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1-e157

115. Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, Ross MA, O'Neil BJ, Raff GL. A randomized controlled trial of multi-slice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:863-871
116. Rubinshtein R, Halon DA, Gaspar T, Jaffe R, Karkabi B, Flugelman MY, Kogan A, Shapira R, Peled N, Lewis BS. Usefulness of 64-slice cardiac computed tomographic angiography for diagnosing acute coronary syndromes and predicting clinical outcome in emergency department patients with chest pain of uncertain origin. *Circulation.* 2007;115:1762-1768
117. Hoffmann U, Bamberg F, Chae CU, Nichols JH, Rogers IS, Seneviratne SK, Truong QA, Cury RC, Abbara S, Shapiro MD, Moloo J, Butler J, Ferencik M, Lee H, Jang IK, Parry BA, Brown DF, Udelson JE, Achenbach S, Brady TJ, Nagurney JT. Coronary computed tomography angiography for early triage of patients with acute chest pain: The romicat (rule out myocardial infarction using computer assisted tomography) trial. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1642-1650
118. Geleijnse ML, Krenning BJ, Nemes A, van Dalen BM, Soliman OI, Ten Cate FJ, Schinkel AF, Boersma E, Simoons ML. Incidence, pathophysiology, and treatment of complications during dobutamine-atropine stress echocardiography. *Circulation.* 2010;121:1756-1767
119. Teerlink JR, Metra M, Zaca V, Sabbah HN, Cotter G, Gheorghiade M, Cas LD. Agents with inotropic properties for the management of acute heart failure syndromes. Traditional agents and beyond. *Heart Fail Rev.* 2009;14:243-253
120. Tsutsui JM, Xie F, O'Leary EL, Elhendy A, Anderson JR, McGrain AC, Porter TR. Diagnostic accuracy and prognostic value of dobutamine stress myocardial contrast echocardiography in patients with suspected acute coronary syndromes. *Echocardiography.* 2005;22:487-495
121. Kaul S, Senior R, Firschke C, Wang XQ, Lindner J, Villanueva FS, Firozan S, Kontos MC, Taylor A, Nixon IJ, Watson DD, Harrell FE. Incremental value of cardiac imaging in patients presenting to the emergency department with chest pain and without st-segment elevation: A multicenter study. *Am Heart J.* 2004;148:129-136
122. Bedetti G, Pasanisi EM, Tintori G, Fonseca L, Tresoldi S, Minneci C, Jambrik Z, Ghelarducci B, Orlandini A, Picano E. Stress echo in chest pain unit: The speed trial. *Int J Cardiol.* 2005;102:461-467
123. Plana JC, Mikati IA, Dokainish H, Lakkis N, Abukhalil J, Davis R, Hetzell BC, Zoghbi WA. A randomized cross-over study for evaluation of the effect of image optimization with contrast on the diagnostic accuracy of dobutamine echocardiography in coronary artery disease the optimize trial. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008;1:145-152
124. Zamorano JL, Bax J.J, Rademakers F. E., Knuuti J. The esc textbok of cardiovascular imaging. *Springer, London.* 2010:336
125. Hamon M, Fau G, Nee G, Ehtisham J, Morello R. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:29
126. Elhendy A, Geleijnse ML, Roelandt JR, van Domburg RT, TenCate FJ, Cornel JH, Reijs AE, el-Said GM, Fioretti PM. Dobutamine-induced hypoperfusion without transient wall motion abnormalities: Less severe ischemia or less severe stress? *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:323-329

127. Prince MR, Zhang H, Morris M, MacGregor JL, Grossman ME, Silberzweig J, DeLapaz RL, Lee HJ, Magro CM, Valeri AM. Incidence of nephrogenic systemic fibrosis at two large medical centers. *Radiology*. 2008;248:807-816
128. Pamboucas CA, Rokas SG. Clinical safety of cardiovascular magnetic resonance: Cardiovascular devices and contrast agents. *Hellenic J Cardiol*. 2008;49:352-356
129. Reilly RF. Risk for nephrogenic systemic fibrosis with gadoteridol (prohance) in patients who are on long-term hemodialysis. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2008;3:747-751
130. Beller GA, Zaret BL. Contributions of nuclear cardiology to diagnosis and prognosis of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;101:1465-1478
131. Pellikka PA. Stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease: Progress towards quantification. *Curr Opin Cardiol*. 2005;20:395-398
132. Armstrong WF, Zoghbi WA. Stress echocardiography: Current methodology and clinical applications. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1739-1747
133. Mandapaka S, Hundley WG. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance: A review. *J Magn Reson Imaging*. 2006;24:499-512
134. Kitagawa K, Sakuma H, Nagata M, Okuda S, Hirano M, Tanimoto A, Matsusako M, Lima JA, Kuribayashi S, Takeda K. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion mri and late gadolinium-enhanced mri for detecting flow-limiting coronary artery disease: A multicenter study. *Eur Radiol*. 2008;18:2808-2816
135. Giang TH, Nanz D, Coulden R, Friedrich M, Graves M, Al-Saadi N, Luscher TF, von Schulthess GK, Schwitter J. Detection of coronary artery disease by magnetic resonance myocardial perfusion imaging with various contrast medium doses: First european multi-centre experience. *Eur Heart J*. 2004;25:1657-1665
136. Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, Dill T, Larsson HB, Flamm SD, Marquardt M, Johansson L. Mr-impact: Comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:480-489
137. Bucciarelli-Ducci C, Di Mario C, Pennell DJ. Perfusion cardiovascular magnetic resonance in the clinical scenario of patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2009;55:78-79
138. *The esc textbook of cardiovascular imaging*. New York: Springer; 2009.
139. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB, Jr., Fihn SD, Fraker TD, Jr., Gardin JM, O'Rourke RA, Pasternak RC, Williams SV. Acc/aha 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: A report of the american college of cardiology/american heart association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with chronic stable angina). *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-168
140. Meisinger C, Doring A, Lowel H. Chronic kidney disease and risk of incident myocardial infarction and all-cause and cardiovascular disease mortality in middle-aged men and women from the general population. *Eur Heart J*. 2006;27:1245-1250
141. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, De Bacquer D, Ducimetiere P, Jousilahti P, Keil U, Njolstad I, Oganov RG, Thomsen T, Tunstall-Pedoe H, Tverdal A, Wedel H, Whincup P, Wilhelmsen L, Graham IM. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in europe: The score project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003
142. Libby P, Braunwald E. *Braunwald's heart disease : A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: Saunders/Elsevier; 2008.

143. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1343-1353
144. Di Bella EV, Parker DL, Sinusas AJ. On the dark rim artifact in dynamic contrast-enhanced mri myocardial perfusion studies. *Magn Reson Med.* 2005;54:1295-1299
145. Cury RC, Cattani CA, Gabure LA, Racy DJ, de Gois JM, Siebert U, Lima SS, Brady TJ. Diagnostic performance of stress perfusion and delayed-enhancement mr imaging in patients with coronary artery disease. *Radiology.* 2006;240:39-45
146. Cheng AS, Pegg TJ, Karamitsos TD, Searle N, Jerosch-Herold M, Choudhury RP, Banning AP, Neubauer S, Robson MD, Selvanayagam JB. Cardiovascular magnetic resonance perfusion imaging at 3-tesla for the detection of coronary artery disease: A comparison with 1.5-tesla. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:2440-2449
147. Baer FM, Smolarz K, Jungehulsing M, Theissen P, Sechtem U, Schicha H, Hilger HH. Feasibility of high-dose dipyridamole-magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease and comparison with coronary angiography. *Am J Cardiol.* 1992;69:51-56
148. Cohn PF, Fox KM, Daly C. Silent myocardial ischemia. *Circulation.* 2003;108:1263-1277
149. Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, Weintraub WS, O'Rourke RA, Dada M, Spertus JA, Chaitman BR, Friedman J, Slomka P, Heller GV, Germano G, Gosselin G, Berger P, Kostuk WJ, Schwartz RG, Knudtson M, Veledar E, Bates ER, McCallister B, Teo KK, Boden WE. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: Results from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial nuclear substudy. *Circulation.* 2008;117:1283-1291
150. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, Chaitman BR, Genuth SM, Goldberg SH, Hlatky MA, Jones TL, Molitch ME, Nesto RW, Sako EY, Sobel BE. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2009;360:2503-2515
151. Pfisterer ME, Zellweger MJ, Gersh BJ. Management of stable coronary artery disease. *Lancet.* 2010;375:763-772
152. Zellweger MJ, Hachamovitch R, Kang X, Hayes SW, Friedman JD, Germano G, Berman DS. Threshold, incidence, and predictors of prognostically high-risk silent ischemia in asymptomatic patients without prior diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2009;16:193-200
153. Maron DJ, Spertus JA, Mancini GB, Hartigan PM, Sedlis SP, Bates ER, Kostuk WJ, Dada M, Berman DS, Shaw LJ, Chaitman BR, Teo KK, O'Rourke RA, Weintraub WS, Boden WE. Impact of an initial strategy of medical therapy without percutaneous coronary intervention in high-risk patients from the clinical outcomes utilizing revascularization and aggressive drug evaluation (courage) trial. *Am J Cardiol.* 2009;104:1055-1062
154. Chaitman BR, Hardison RM, Adler D, Gebhart S, Grogan M, Ocampo S, Sopko G, Ramires JA, Schneider D, Frye RL. The bypass angioplasty revascularization investigation 2 diabetes randomized trial of different treatment strategies in type 2 diabetes mellitus with stable ischemic heart disease: Impact of treatment strategy on cardiac mortality and myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:2529-2540