

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Medicina 3139



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**AVANCES EN ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA MEDIANTE RESONANCIA
MAGNÉTICA CARDÍACA EN PACIENTES CON
SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Víctor Marcos Garcés

Graduado en Medicina

Dirigida por:

Prof. D. Vicent Bodí Peris

Prof. D^a. Amparo Ruiz Saurí

Valencia, 2021

FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA

DEPARTAMENT DE MEDICINA

Programa de Doctorado en Medicina 3139



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

**AVANCES EN ESTRATIFICACIÓN
PRONÓSTICA MEDIANTE RESONANCIA
MAGNÉTICA CARDÍACA EN PACIENTES CON
SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO**

TESIS DOCTORAL

Presentada por:

Víctor Marcos Garcés

Graduado en Medicina

Dirigida por:

Prof. D. Vicent Bodí Peris

Prof. D^a. Amparo Ruiz Saurí

Valencia, 2021

UNIVERSITAT DE VALÈNCIA
FACULTAT DE MEDICINA I ODONTOLOGIA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

Prof. D. Vicent Bodí Peris, Catedrático del Departament de Medicina de la Universitat de València y Jefe de Sección de Cardiología del Hospital Clínico Universitario de Valencia.

Prof. D^a. Amparo Ruiz Saurí, Profesora Titular del Departament de Patologia de la Universitat de València.

CERTIFICAN:

Que la presente Tesis Doctoral titulada "*Avances en estratificación pronóstica mediante resonancia magnética cardíaca en pacientes con síndrome coronario crónico*", presentada por el Graduado en Medicina **Víctor Marcos Garcés**, ha sido realizada bajo nuestra dirección en el Departament de Medicina de la Facultat de Medicina i Odontologia de la Universitat de València.

Concluido el trabajo experimental y bibliográfico, autorizamos la presentación y defensa de esta Tesis Doctoral.

Para que así conste a los efectos oportunos, se expide la presente certificación en Valencia, a 25 de octubre de 2021.

Fdo. Prof. D. Vicent Bodí Peris

Fdo. Prof. D^a. Amparo Ruiz Saurí

*“La ciencia es una sola luz, e iluminar con
ella cualquier parte es iluminar con ella el
mundo entero”.*

Isaac Asimov

Agradecimientos

A Amparo, la meva tutora, mentora i amiga que em va iniciar en el món investigador i m'ha acompanyat des de les meves primeres etapes científiques. Gràcies pel suport i afecte incondicional que m'has professat tots aquests anys. Sense tu no seria qui soc ara.

A Vicent, artífex d'aquest projecte, que ben prompte em va acollir al seu grup, ha incitat la meva curiositat investigadora i sempre m'ha mostrat la seva confiança i suport.

A Javier, referent professional i humà, perquè gràcies al seu impuls inicial i final aquesta tesi s'ha pogut portar a terme.

A los compañeros del Servicio de Cardiología, que me han visto crecer como persona, como médico y como cardiólogo.

A mis residentes, mayores y pequeños, compañeros interminables de fatigas, guardias, sesiones, interconsultas, bases de datos y ciencia, pero también de viajes, congresos, innumerables disfrutes gastronómicos, vídeos y risas; en definitiva, un apoyo fundamental en el difícil camino de la residencia.

A mis tutores, Lourdes y Ángel, que desde el primer momento han actuado como guía médica, moral y profesional, además de verdaderos amigos.

A Jose, César, Nerea y Elena por su inestimable apoyo y ayuda en todas y cada una de las fases de la tesis.

Al sistema educativo público y, muy especialmente, a todos los profesores que me han enseñado a lo largo del camino.

A todas aquellas personas, compañeros de piso y de viajes, escépticos empedernidos, amistades eternas, que estuvieron, han estado y están a mi lado, y me han hecho crecer como persona.

A Natalia. Gràcies per acompanyar-me en aquest viatge, on l'aire és nostre, i recordar-me sempre, en els moments més difícils, que "val la pena en el moment en que a tu t'agrada".

A mis abuelos, tanto a los que están como a los que ya se fueron, a los que me enseñaban las letras mientras me cogían de la mano cuando apenas tenía unos años, porque cuando vean y si pudieran ver el camino que he recorrido, seguro que estarían orgullosos de mí.

A mis padres, Vicente y Teresa, porque todo lo que soy es gracias a ellos y a ellos se lo debo todo. El niño al que le leíais cuentos en la cama hoy os regala una historia de la que espero estéis orgullosos.

A mi hermana, Raquel, por todo lo que hemos vivido, por todo lo que la quiero, y por todo lo que nos queda por vivir.

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	13
LISTA DE FIGURAS.....	15
LISTA DE TABLAS.....	19
RESUMEN	21
RESUM	23
ABSTRACT	25
CONTRIBUCIÓN ORIGINAL DEL AUTOR	27
INTRODUCCIÓN.....	29
HIPÓTESIS	51
OBJETIVOS.....	53
MATERIAL Y MÉTODOS	55
RESULTADOS	71
1. Desarrollo de un novedoso score clínico y de resonancia magnética cardíaca de estrés (C-CMR-10) para predecir el riesgo a largo plazo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.....	71
2. Predicción del riesgo de eventos clínicos mediante prueba de esfuerzo electrocardiográfica y resonancia magnética cardíaca de estrés en pacientes con síndrome coronario crónico	81
3. Resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador para predecir la muerte por todas las causas y el efecto de la revascularización en cardiopatía isquémica estable	91
DISCUSIÓN.....	105
CONCLUSIONES.....	115

CONCLUSIONS	117
CONCLUSIONS	119
BIBLIOGRAFÍA	121
ANEXOS	139
Anexo I. Artículo nº1: “A Novel Clinical and Stress Cardiac Magnetic Resonance (C-CMR-10) Score to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Known or Suspected Chronic Coronary Syndrome”	139
Anexo II. Artículo nº2: “Exercise ECG Testing and Stress Cardiac Magnetic Resonance for Risk Prediction in Patients With Chronic Coronary Syndrome”	155
Anexo III. Artículo nº3: “Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease - A Large Retrospective Registry”	163
Anexo IV: Otras publicaciones y trabajos derivados del desarrollo de la tesis	179
Anexo V: Premios y distinciones obtenidas	189
Anexo VI: Fuentes de financiación	191
Anexo VII: Comités de ética	193

ABREVIATURAS

AHA = American Heart Association

CCS = Canadian Cardiovascular Society

CRM = Cirugía de revascularización miocárdica

DM = Diabetes mellitus

DP = Defectos de perfusión

ECG = Electrocardiograma

ExECG = Prueba de esfuerzo electrocardiográfica

FC_{máx} = Frecuencia cardíaca máxima

FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

FFR = Reserva fraccional de flujo

HDL = Lipoproteínas de alta densidad

HR = Cociente de riesgo

IC = Intervalo de confianza

ICP = Intervencionismo coronario percutáneo

IDI = Índice integrado de mejoría de la discriminación

iFR = índice diastólico instantáneo sin ondas

LDL = Lipoproteínas de baja densidad

lpm = Latidos por minuto

MACE = Eventos cardíacos adversos mayores

METS = Equivalentes metabólicos

NRI = Índice continuo de mejoría de la reclasificación

OMS = Organización Mundial de la Salud

RMC = Resonancia magnética cardíaca

RTG = Realce tardío de gadolinio

ROC = Curvas de características de receptor-operador

SCA = Síndrome coronario agudo

SCC = Síndrome coronario crónico

TC = Tomografía computarizada

TCI = Tronco coronario izquierdo

VTDVI = Volumen telediastólico del ventrículo izquierdo

VTSVI = Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo

LISTA DE FIGURAS

Figura I1. Mortalidad global por causas cardiovasculares en el año 2019 (%), según datos del Globan Burden of Disease.

Figura I2. Fases de la aterosclerosis, complicaciones y manifestaciones clínicas en el caso de la enfermedad aterosclerótica coronaria.

Figura I3. Prevención primordial, primaria y secundaria en enfermedad cardiovascular. Importancia de la estratificación del riesgo.

Figura I4. Aproximación inicial en el diagnóstico del síndrome coronario crónico en pacientes con sospecha clínica.

Figura I5. Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en pacientes con síndrome coronario crónico.

Figura M1. Medición de los volúmenes y la FEVI en RMC en cine en eje corto.

Figura M2. Imágenes en eje corto (planos medio y apical) en RMC de perfusión al primer paso con estrés con vasodilatador.

Figura M3. Modelo de 17 segmentos miocárdicos aplicable al análisis de RMC.

Figura M4. Imágenes en eje corto de realce tardío de gadolinio en RMC.

Figura M5. Resumen tabular con diferentes datos recogidos durante la prueba de esfuerzo.

Figura M6. Cambios en el segmento ST medidos de forma automática por el ergómetro tanto durante el reposo como en el máximo cambio registrado durante la prueba de esfuerzo.

Figura M7. Registro electrocardiográfico durante la prueba de esfuerzo, en reposo (A) y durante el máximo esfuerzo (B).

Figura R1.1. Score clínico y de RMC (C-CMR-10) para predecir la muerte por todas las causas.

Figura R1.2. Curvas de Kaplan-Meier para predecir el riesgo de muerte por todas las causas según los predictores independientes en el análisis multivariable.

Figura R1.3. Estratificación de la tasa anualizada de mortalidad según los puntos en el score C-CMR-10.

Figura R1.4. Estratificación del riesgo de muerte por todas las causas según las categorías de riesgo del score C-CMR-10.

Figura R1.5. Estratificación del riesgo de muerte por todas las causas según las categorías de riesgo del score C-CMR-10 en las cohortes de derivación y validación.

Figura R2.1. Estratificación del riesgo de MACE según los grupos de riesgo definidos mediante la FC_{máx} durante la ExECG (≤ 130 lpm) y la carga isquémica (≥ 2 segmentos con DP postestrés).

Figura R3.1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro (A) y motivos para realizar la RMC (B).

Figura R3.2. Riesgo de muerte por todas las causas según la extensión de la carga isquémica en la RMC.

Figura R3.3. Uso de angiografía coronaria y procedimientos de revascularización.

Figura R3.4. Efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la mortalidad por todas las causas.

Figura R3.5. Diagrama de efectos (forest plots) de la revascularización en la mortalidad por todas las causas en la población emparejada por puntaje de propensión.

Figura R3.6. Curvas de supervivencia y efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la mortalidad por todas las causas.

LISTA DE TABLAS

Tabla I1. Factores pronósticos a considerar en pacientes con síndrome coronario crónico.

Tabla M1. Motivos para la finalización de la ExECG.

Tabla R1.1. Características basales de la cohorte y según muerte por todas las causas.

Tabla R1.2. Características de RMC de la cohorte y según muerte por todas las causas.

Tabla R1.3. Análisis de regresión multivariable de Cox para predecir la muerte por todas las causas.

Tabla R1.4. Inclusión de variables paso a paso en el análisis multivariado para predecir la mortalidad por todas las causas. Peso relativo de las variables en el Modelo 2 (clínico+RMC).

Tabla R2.1 – Características basales de la cohorte.

Tabla R2.2 – Características de la ExECG en la cohorte.

Tabla R2.3 – Características de RMC en la cohorte.

Tabla R2.4 – Predictores de MACE en el análisis multivariado.

Tabla R2.5 – Inclusión paso a paso de variables en el modelo multivariado.

Tabla R2.6 – Comparación de modelos predictivos del riesgo de MACE.

Tabla R3.1. Características basales y de RMC de toda la cohorte y de pacientes con y sin mortalidad por todas las causas.

Tabla R3.2. Análisis multivariado para predecir la muerte por todas las causas.

Tabla R3.3. Características basales y de RMC incluidas en el modelo de puntaje por propensión.

Tabla R3.4. Características basales y de RMC de la población emparejada por puntaje de propensión y de pacientes tratados y no mediante revascularización relacionada con la RMC.

RESUMEN

El objetivo del presente trabajo, dividido en tres partes, es estudiar el papel pronóstico y la utilidad a la hora de la toma de decisiones de dos pruebas diagnósticas, a saber, la resonancia magnética cardíaca de estrés (RMC) y la prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG), en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.

La RMC juega un papel fundamental en el diagnóstico de pacientes con síndrome coronario crónico. No obstante, su utilidad pronóstica ha sido menos estudiada. En la primera parte del trabajo, confirmamos el valor pronóstico de esta prueba y realizamos un score clínico y de RMC (C-CMR-10) para predecir, de forma sencilla, la muerte por todas las causas a largo plazo. Las variables incluidas en este score fueron la edad (≥ 65 años = 3 puntos), la diabetes mellitus (= 1 punto), el sexo masculino (= 1 punto), la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, $\leq 50\%$ = 3 puntos) y la carga isquémica extensa (> 5 segmentos miocárdicos = 1 punto).

Teniendo disponible una técnica como la RMC que aporta un valor pronóstico tan relevante, se desconoce si la ExECG puede aportar información pronóstica adicional en pacientes con síndrome coronario crónico. En la segunda parte del estudio analizamos una población de pacientes en los cuales se habían realizado ambas pruebas, y concluimos que la ExECG, mediante la medición de la frecuencia cardíaca máxima, permite añadir valor pronóstico significativo para predecir un objetivo combinado de eventos clínicos adversos.

En la última parte del estudio confirmamos la utilidad de la carga isquémica medida mediante RMC para predecir el riesgo de muerte por todas las causas a largo plazo. Concluimos que este parámetro permite predecir y estratificar el riesgo de mortalidad en nuestra cohorte consecutiva de pacientes. Además, evidenciamos que la revascularización sólo confería un beneficio

pronóstico a aquellos pacientes con carga isquémica extensa (en más de 5 segmentos miocárdicos), contribuyendo así a mejorar la selección de pacientes con cardiopatía isquémica estable a los que someter a una estrategia de revascularización miocárdica, un tema hoy en día aún pendiente de clarificar de forma definitiva.

RESUM

L'objectiu del treball presentat, dividit en tres parts, és estudiar el paper pronòstic i la utilitat a l'hora de la presa de decisions de dues proves diagnòstiques, a saber, la ressonància magnètica cardíaca d'estrés (RMC) i la prova d'esforç electrocardiogràfica (ExECG), en malalts amb síndrome coronària crònica coneguda o sospitada.

La RMC té un paper fonamental en el diagnòstic de malalts amb síndrome coronària crònica. No obstant això, la seva utilitat pronòstica ha sigut menys estudiada. En la primera part del treball, confirmem el valor pronòstic d'aquesta prova i realitzem un score clínic i de RMC (C-CMR-10) per tal de predir, de forma senzilla, la mortalitat per totes les causes a llarg termini. Les variables incloses al score van ser l'edat (≥ 65 anys = 3 punts), la diabetis mellitus (= 1 punt), el sexe masculí (= 1 punt), la fracció d'ejecció del ventricle esquerre ($\leq 50\%$ = 3 punts) i la càrrega isquèmica extensa (> 5 segments miocàrdics = 1 punt).

Tenint disponible una tècnica com la RMC que aporta un valor pronòstic tan rellevant, es desconeix si l'ExECG pot aportar informació pronòstica afegida en malalts amb síndrome coronària crònica. En la segona part de l'estudi analitzem una població de malalts als quals se'ls havien realitzat ambdues proves, i concloem que l'ExECG, mitjançant l'anàlisi de la freqüència cardíaca màxima, permet afegir valor pronòstic significatiu per tal de predir un objectiu combinat d'esdeveniments clínics adversos.

En la darrera part de l'estudi, confirmem la utilitat de la càrrega isquèmica en la RMC per predir el risc a llarg termini de mortalitat per qualsevol causa. Concloem que aquest paràmetre permet predir i estratificar el risc de mortalitat en la nostra cohort consecutiva de malalts. A més, evidenciem que la revascularització només conferia un benefici pronòstic als malalts amb càrrega isquèmica extensa (en més de 5 segments miocàrdics), contribuint d'aquesta

manera a millorar la selecció de malalts amb cardiopatia isquèmica estable que haurien de ser sotmesos a una estratègia de revascularització miocàrdica, un tema encara avui en dia pendent de clarificar de forma definitiva.

ABSTRACT

The present work, divided in three parts, aimed to study the prognostic role and the usefulness in decision-making of two diagnostic tests, namely cardiac magnetic resonance (CMR) and exercise ECG testing (ExECG), in patients with known or suspected chronic coronary syndrome.

CMR plays a fundamental role in the diagnosis of patients with chronic coronary syndrome. However, its prognostic value has been seldom analysed. In the first part of the work, we confirmed the prognostic value of this technique and performed a clinical and CMR score (C-CMR-10) to straightforwardly predict long-term all-cause mortality. Variables included in the score were age (≥ 65 years = 3 points), diabetes mellitus (= 1 point), male sex (= 1 point), left ventricular ejection fraction ($\leq 50\%$ = 3 points), and extensive ischemic burden (> 5 myocardial segments = 1 point).

In the era of increasingly available CMR, which offers such relevant prognostic value, it is unknown whether traditional techniques such as ExECG can contribute additional prognostic information in patients with chronic coronary syndrome. In the second part of the study, we concluded that ExECG, and specifically maximum heart rate achieved during the test, contributes significantly to prognostic value beyond CMR in this population to predict a combined clinical endpoint.

In the last part of our study, we confirmed the prognostic value of the ischemic burden by CMR to predict the long-term risk of all-cause mortality. We concluded that this parameter can predict and stratify the risk of mortality in our cohort. Furthermore, we evidenced that revascularization was only beneficial in terms of improved survival in patients with extensive ischemic burden (in more than 5 myocardial segments). Our results can contribute to improved selection of

patients with chronic coronary syndrome who could undergo a myocardial revascularization strategy, a topic that is still under debate nowadays.

CONTRIBUCIÓN ORIGINAL DEL AUTOR

Los artículos incluidos en la presente tesis por compendio de publicaciones han sido revisados por pares y publicados en revistas científicas internacionales indexadas y con factor de impacto, es decir, registradas en el Journal Citation Reports.

El autor del trabajo ha realizado la recogida y el análisis de los datos. El autor de la presente tesis ha redactado todos los artículos y figura como primer autor de estos.

INTRODUCCIÓN

Enfermedades cardiovasculares en el siglo XXI

Las enfermedades cardiovasculares suponen la primera causa de muerte a nivel mundial: la Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que aproximadamente 17.9 millones de personas fallecen cada año por este motivo, el 31% del total de muertes globales (1) (*Figura I1*). En Estados Unidos, la prevalencia de enfermedad cardiovascular en adultos mayores de 20 años es del 9.3%, lo que supone un total de 26.1 millones de personas en el año 2018, considerando como tales la cardiopatía isquémica, la insuficiencia cardíaca y la enfermedad cerebrovascular (2). En España, se producen cada año \approx 120.000 fallecimientos por causas cardiovasculares, siendo en varones la cardiopatía isquémica y en mujeres la enfermedad cerebrovascular las causas más frecuentes, respectivamente (3).

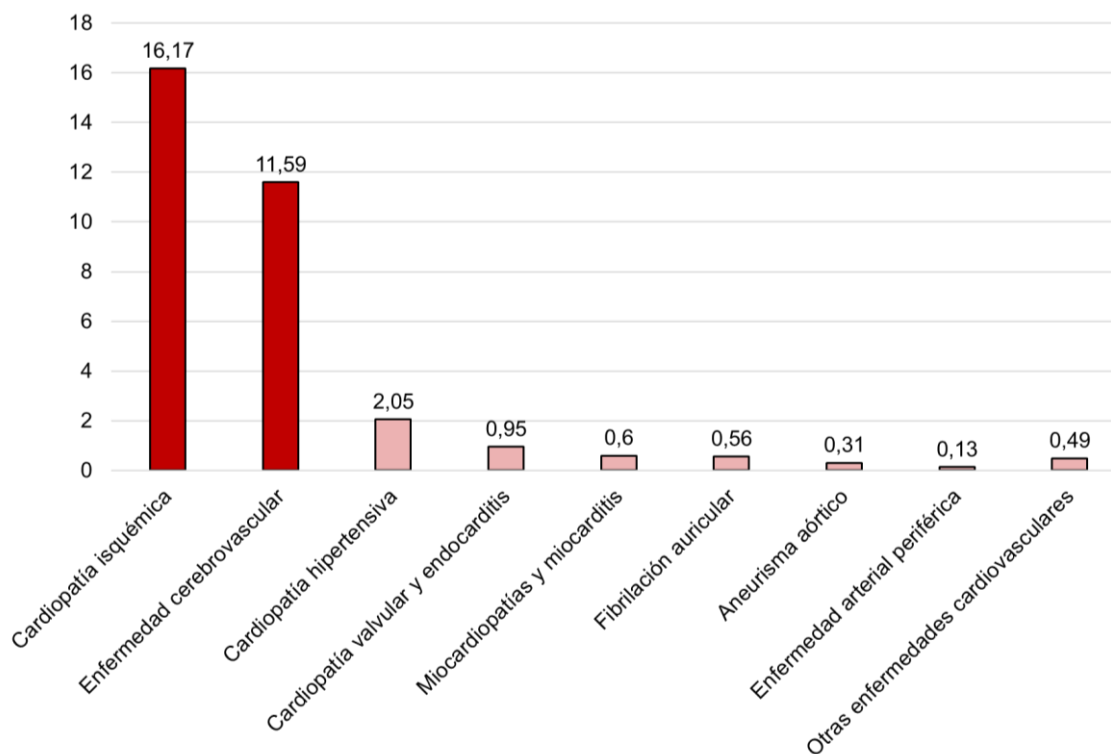


Figura I1. Mortalidad global por causas cardiovasculares en el año 2019 (%), según datos del Globan Burden of Disease (4).

A pesar de la tendencia a la baja en la tasa de mortalidad cardiovascular en los países desarrollados (5), incluyendo España (6), la incidencia y mortalidad de la enfermedad cardiovascular continúa aumentando a nivel global, especialmente en los países en vías de desarrollo (7,8). Se prevé además que el aumento de la esperanza de vida, que en nuestro país se aproxima a los 84 años (9), conlleve un incremento también progresivo de este tipo de enfermedades.

Las enfermedades cardiovasculares producen, además de la muerte, una importante morbilidad para los pacientes y grandes costes sanitarios para el conjunto de la población. Se estima que suponen un coste de 210 billones de euros cada año en la Unión Europea (10). Se precisan, por tanto, estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento lo más optimizadas posible para garantizar la mejor asistencia a los pacientes y la sostenibilidad del sistema.

Fisiopatología de la enfermedad cardiovascular: aterosclerosis

El fenómeno fisiopatológico fundamental que subyace a la enfermedad cardiovascular es la aterosclerosis sobre la pared de las arterias (11) (*Figura I2*).

Se considera que la aterosclerosis tiene tres fases fundamentales. En la primera fase, o iniciación, los actores principales son las partículas de colesterol (tanto las lipoproteínas de baja densidad -LDL- como de alta densidad -HDL-, los triglicéridos y la apolipoproteína A). El exceso de concentración sanguínea de colesterol LDL por encima de las necesidades fisiológicas (que se estiman en 10-30 mg/dL) y de manera sostenida a lo largo de los años produce el acúmulo de este en la capa íntima de la pared arterial. La activación de vías inflamatorias a través de varios factores, como la hipertensión arterial, el tabaco o los componentes del síndrome metabólico (adiposidad visceral y resistencia a la insulina o diabetes mellitus), favorecen la disrupción endotelial, el paso de moléculas de LDL a su través y su acúmulo en células musculares lisas o macrófagos (12).

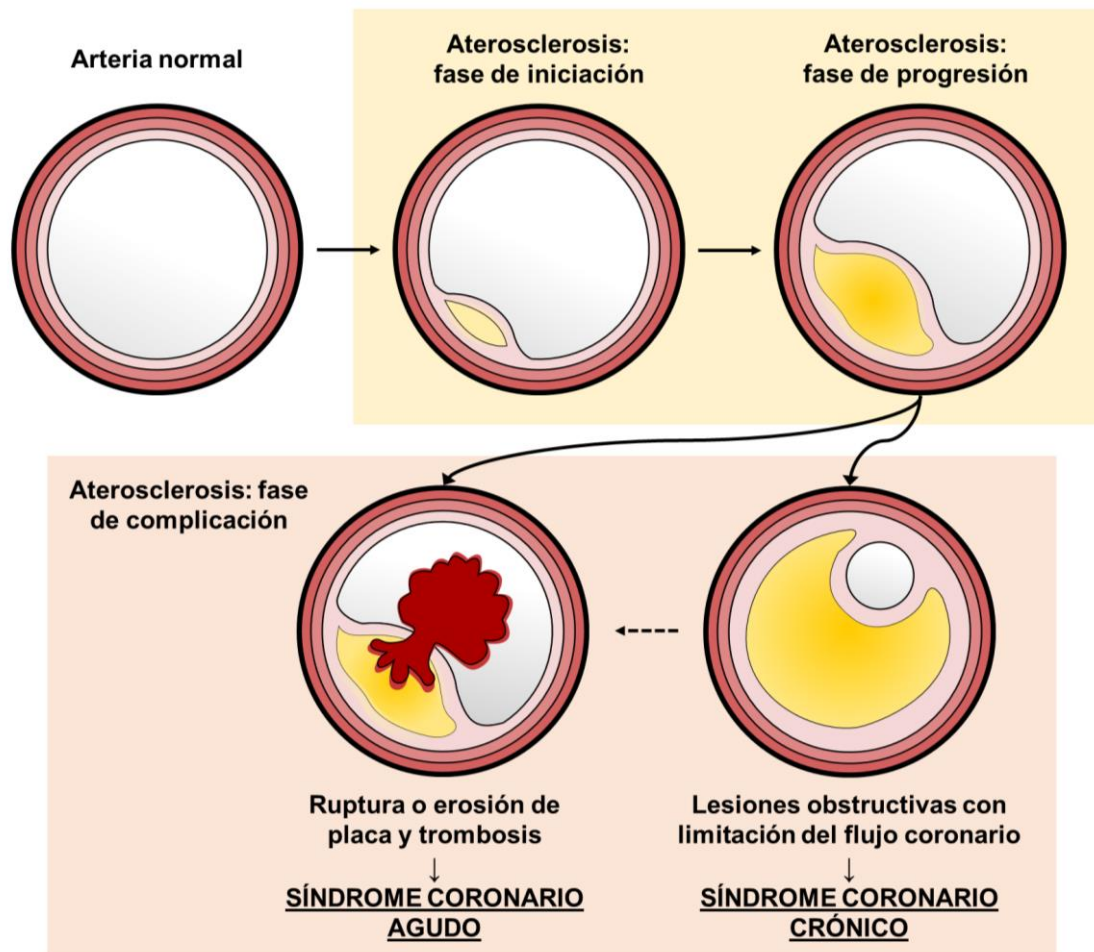


Figura I2. Fases de la aterosclerosis, complicaciones y manifestaciones clínicas en el caso de la enfermedad aterosclerótica coronaria (11). Fuente: elaboración propia.

En la segunda fase, o progresión, estas células continúan acumulando colesterol en su interior, convirtiéndose en verdaderas células espumosas. En la matriz extracelular de la placa ateromatosa varios factores favorecen el reclutamiento, proliferación y retención de lipoproteínas y leucocitos inflamatorios, lo cual, a modo de círculo vicioso, conduce a un acúmulo cada vez mayor de partículas de colesterol y células espumosas que intentan contenerlo, pero que finalmente entran en muerte celular programada y forman el centro necrótico que caracteriza a la placa ateromatosa en progresión (11). Muchas de

estas placas, además, acaban calcificándose debido a una desregulación en el depósito y eliminación del mineral cálcico.

Finalmente, en la tercera fase de la aterosclerosis se desarrollan complicaciones derivadas de la misma. La placa ateromatosa se puede inestabilizar en forma de erosión o ruptura de placa, con la consiguiente trombosis y manifestaciones clínicas agudas. Por otra parte, a pesar de que inicialmente el crecimiento de la placa aterosclerótica se produce de forma radial y excéntrica, con el tiempo la placa puede crecer hacia el lumen arterial, produciendo una obstrucción progresiva del mismo, con lesiones limitantes al flujo y el desarrollo de síntomas crónicos.

Prevención cardiovascular

Dado que la aterosclerosis es un proceso que se desarrolla a lo largo de décadas y se ve influenciado de forma determinante por los llamados factores de riesgo cardiovascular, se considera que la mayoría de los casos de enfermedad cardiovascular, especialmente los que tienen lugar de manera precoz en la vida, son prevenibles (13).

Desde hace años, y por el aumento estimado en la incidencia de este tipo de enfermedades, se sabe que, además de una mejora en las estrategias de diagnóstico y tratamiento, es imperioso enfatizar la prevención de las enfermedades cardiovasculares, en un cambio de paradigma del *“tratar la enfermedad”* al *“mantener la salud”* (14). En la denominada *“prevención primordial”*, se intenta evitar el desarrollo de factores de riesgo cardiovascular. Posteriormente, en la *“prevención primaria”* se intenta evitar el desarrollo de enfermedad cardiovascular en individuos con factores de riesgo conocidos, pero aún sin enfermedad establecida. Finalmente, con la *“prevención secundaria”* se pretende, en pacientes con enfermedad cardiovascular ya diagnosticada, evitar la recurrencia y la progresión de esta (*Figura I3*).

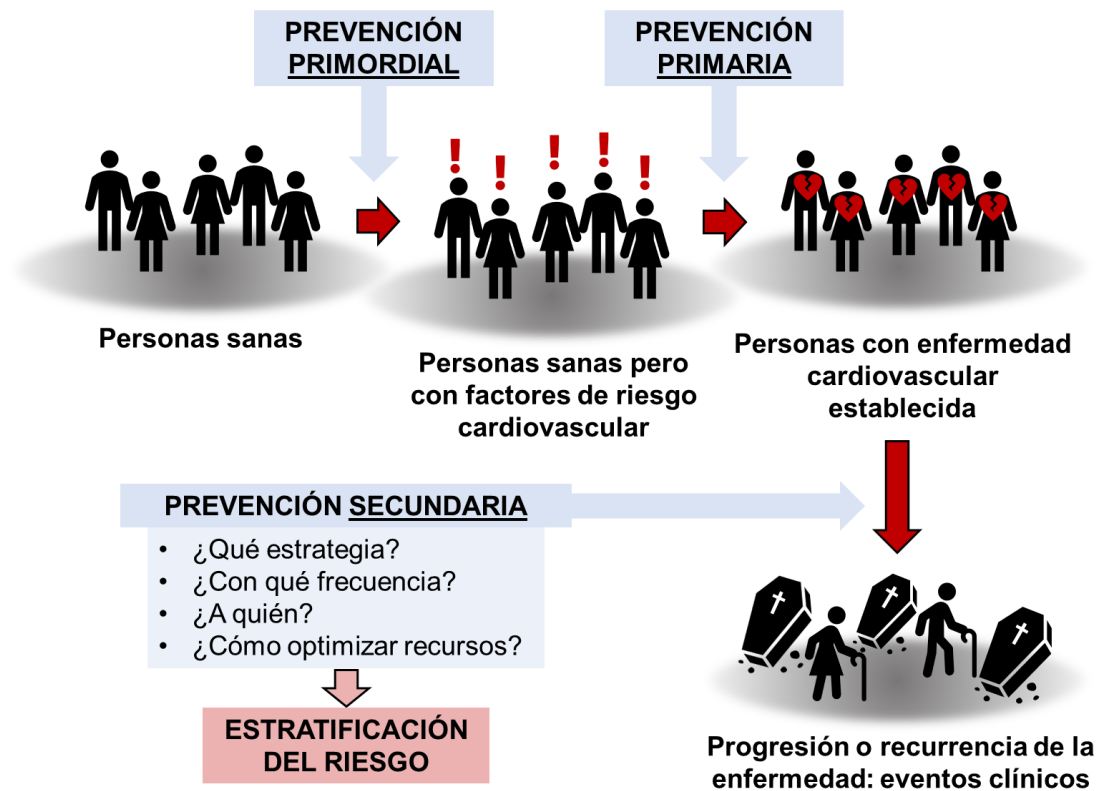


Figura I3. Prevención primordial, primaria y secundaria en enfermedad cardiovascular. Importancia de la estratificación del riesgo. Fuente: elaboración propia.

Los factores de riesgo cardiovascular clásicos, derivados inicialmente del Framingham Heart Study, incluyen la dislipemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus, el consumo de tabaco, la inactividad física y el exceso de peso u obesidad (15). La gran mayoría de estrategias de prevención se centran en el reconocimiento precoz y el control adecuado de estos factores de riesgo, ya sea mediante campañas de fomento de una alimentación cardiosaludable o actividad física rutinaria, políticas de salud poblacional, o programas de cribado de factores de riesgo o incluso de enfermedad aterosclerótica subclínica (14). No obstante, diferentes factores clínicos “no clásicos” se han visto asociados también con un incremento del riesgo cardiovascular: la enfermedad renal crónica, el virus de la gripe, la enfermedad periodontal, el cáncer, las enfermedades autoinmunes, la apnea del sueño o la disfunción eréctil aumentan la probabilidad de sufrir un evento cardiovascular (16).

El conocimiento de los factores y modificadores del riesgo cardiovascular permiten personalizar las estrategias de prevención en función del riesgo y las características de cada individuo (17,18). No obstante, a nivel práctico la prevención cardiovascular se puede categorizar en siete aspectos fundamentales, atendiendo a las recomendaciones de la American Heart Association (AHA) y considerando los principales factores de riesgo establecidos en la actualidad (19):

- Peso: objetivo de índice de masa corporal $< 25 \text{ kg/m}^2$.
- Hábito tabáquico: evitar y/o abandonar.
- Dieta: cardiosaludable, pobre en grasas, azúcares y sal.
- Ejercicio físico: al menos ≥ 30 minutos diarios de ejercicio físico aeróbico de intensidad moderada o intensa (en promedio).
- Dislipemia: colesterol total $< 200 \text{ mg/dl}$.
- Tensión arterial: objetivo $< 120/80 \text{ mmHg}$.
- Glucemia en ayunas $< 100 \text{ mg/dl}$.

Ha sido precisamente el énfasis en la prevención cardiovascular, con un importante esfuerzo por parte de las sociedades científicas y los líderes políticos, lo que ha permitido contener, e incluso reducir, el incremento en la incidencia y prevalencia de enfermedades cardiovasculares a nivel global (20). Además de la mejora en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, se debería potenciar una prevención acorde a la importancia de este problema.

La importancia de la cardiopatía isquémica

Dentro del amplio espectro de las enfermedades cardiovasculares, cuyo mecanismo fundamental es la aterosclerosis, la cardiopatía isquémica ocupa un lugar fundamental, ya que supone la primera causa de muerte cardiovascular y de muerte por todas las causas a nivel mundial (2,21,22). Además, la cardiopatía isquémica es la principal causa de muerte prematura y conlleva una importante carga de morbilidad en los pacientes afectados, tal y como muestra la pérdida de

años de vida ajustados por discapacidad, como por ejemplo en España (23). Por otra parte, el tratamiento de la cardiopatía isquémica supone un elevado coste a los sistemas sanitarios a nivel mundial (8). Todo ello no hace más que remarcar la necesidad de estrategias de prevención y tratamiento de esta patología, con el fin de mejorar la calidad de vida y el pronóstico de los pacientes, tal y como se ha propuesto desde varias instancias (24).

Las diferentes caras de la cardiopatía isquémica

La cardiopatía isquémica se produce en general por una obstrucción al flujo a través de las arterias coronarias, en la mayoría de los casos a consecuencia de una (o varias) placas ateromatosas que obliteran la luz arterial (*Figura I2*). Existen diferentes fases dentro de esta enfermedad, dependiendo del grado de afectación y obstrucción de la luz arterial, de los síntomas, y de la temporalidad de dicha afectación (25).

En el primer escenario tendríamos a aquellos pacientes con enfermedad aterosclerótica coronaria pero que aún no han desarrollado síntomas ni afectación cardíaca. Se trata por tanto del grupo con aterosclerosis coronaria subclínica.

En el segundo escenario se encuentran los pacientes que, debido a una inestabilización de una placa aterosclerótica, con la consiguiente rotura de esta y formación de trombo intracoronario, presentan un síndrome coronario agudo. Estos pacientes requieren estrategias diagnósticas específicas, en general urgentes o emergentes, y también tratamiento durante la hospitalización que incluya una reperfusión y revascularización óptimas (26,27).

Por último, dentro del grupo del síndrome coronario crónico incluimos a todos aquellos pacientes que presentan cardiopatía isquémica ya diagnosticada. Puede tratarse de pacientes que han superado un síndrome coronario agudo, pacientes que de forma paulatina y debido a una obstrucción progresiva de la luz arterial empiezan a desarrollar síntomas de angina de esfuerzo, o bien pacientes

con enfermedad aterosclerótica coronaria obstructiva, aunque sus síntomas sean escasos o inexistentes.

Cabe reseñar también que aunque la aterosclerosis coronaria es la causa más frecuente de cardiopatía isquémica, en algunos casos la afectación predominante viene determinada por la disfunción endotelial, la afectación microvascular o el vasoespasma coronario, combinados o no con la misma (28).

Por último, debido a la limitación aguda o crónica del flujo coronario, es posible que la función sistólica ventricular se vea afectada, encontrándonos entonces en el escenario de la miocardiopatía isquémica y la insuficiencia cardíaca. Como se comentará más adelante, la valoración de la función sistólica ventricular tiene un papel determinante a la hora de decidir el manejo y tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, así como para determinar su pronóstico.

Estrategias diagnósticas en cardiopatía isquémica crónica

Con la excepción de los casos cada vez más habituales de aterosclerosis coronaria subclínica detectados de forma casual en pruebas diagnósticas como una tomografía computarizada (TC) (29,30), y dejando también de lado el escenario clínico del síndrome coronario agudo, que conlleva un diagnóstico y tratamiento diferenciados (26,27), el diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica se inicia en general a partir de síntomas compatibles, especialmente dolor torácico.

La primera reflexión que el clínico debe realizar antes de iniciar el proceso diagnóstico en un paciente con sospecha de cardiopatía isquémica es valorar los síntomas; en caso de tratarse de síntomas de reciente aparición y/o con inestabilidad clínica, se debe tratar como un síndrome coronario agudo, siguiendo las recomendaciones específicas en este grupo de pacientes (26,27). En segundo lugar, se deben considerar las comorbilidades y la calidad de vida del paciente, ya que en casos seleccionados el beneficio de la revascularización (e

incluso de realizar pruebas complementarias adicionales) puede ser desfavorable, y se podría optar por un manejo conservador. En tercer lugar, dentro de las pruebas complementarias básicas se incluyen el ECG en reposo, la analítica sanguínea, la radiografía de tórax en casos seleccionados, y la ecocardiografía transtorácica, debido a que los pacientes con FEVI inferior al 50% deben ser manejados siguiendo recomendaciones especiales. En cuarto lugar, se debe considerar la probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva, y ofrecer la realización de la prueba complementaria más adecuada en cada caso. Finalmente, según los resultados se puede ofrecer un tratamiento farmacológico y/o intervencionista según los síntomas y el riesgo de eventos clínicos. Este manejo se resume en la *Figura 14*.

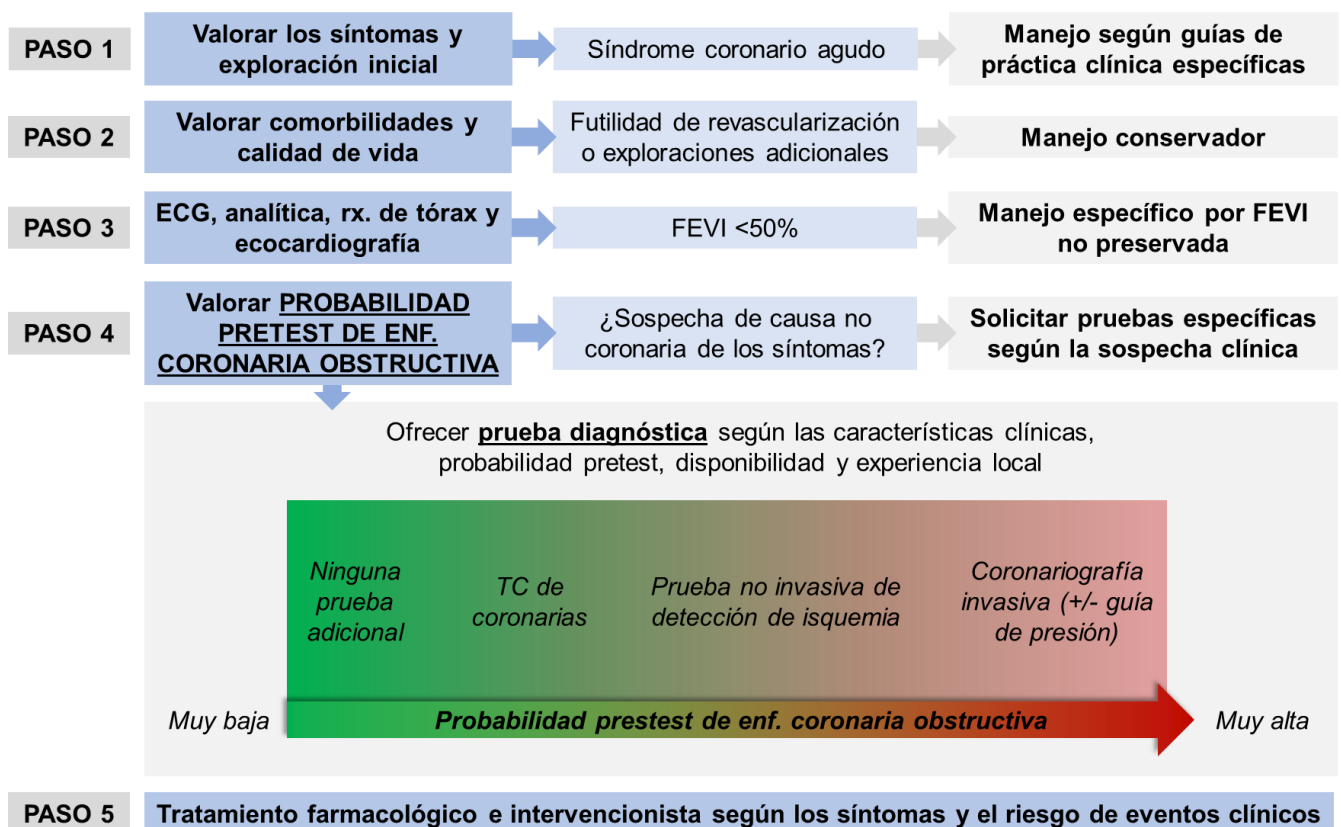


Figura 14. Aproximación inicial en el diagnóstico del síndrome coronario crónico en pacientes con sospecha clínica. Manejo paso a paso y propuesta de pruebas complementarias según probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva. Adaptado de Knuuti et al (25).

La elección de la técnica diagnóstica más adecuada depende de las características clínicas del paciente, la probabilidad pretest de enfermedad coronaria obstructiva y la disponibilidad y experiencia locales (25). En general, no se recomienda realizar más pruebas complementarias en pacientes con muy baja probabilidad pretest (especialmente cuando ésta es inferior al 5%, si bien se admite hasta un 5-15%), debido a que en esta población el riesgo de falso positivo es mayor a la probabilidad de enfermedad coronaria obstructiva. No obstante, cuando dicha probabilidad pretest es superior al 15%, sí se recomienda realizar pruebas complementarias para confirmar o descartar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva.

Cuando la probabilidad pretest es muy alta (en general, superior al 85%) es adecuado realizar directamente una coronariografía invasiva, realizando en algunos casos estudios fisiológicos con guías de presión para valorar si las posibles lesiones son hemodinámicamente significativas (31,32).

En el resto de situaciones, es decir, cuando la probabilidad pretest es intermedia, se recomiendan estudios no invasivos, ya sean anatómicos o funcionales. La TC de coronarias, también llamada "*coronariografía no invasiva*", ha cobrado un papel muy relevante en los últimos años, especialmente gracias a su elevado valor predictivo negativo, es decir, por su utilidad para descartar enfermedad coronaria obstructiva en pacientes con baja sospecha de la misma (33). Su uso en primera línea, además, se asocia con un tratamiento médico más optimizado y un mejor pronóstico (34). Aporta, al menos en la práctica clínica actual, únicamente información anatómica, pero los pacientes manejados con esta técnica tienen un pronóstico similar a los que se tratan según los resultados de pruebas funcionales no invasivas (35,36).

Respecto a las pruebas funcionales no invasivas, disponemos principalmente de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG) y de las técnicas de imagen, como los estudios de perfusión isotópica, la ecocardiografía de estrés o la resonancia magnética cardíaca (RMC) de estrés. En estas pruebas,

se intenta demostrar la presencia de isquemia miocárdica mediante la detección de cambios electrocardiográficos, anomalías en la contractilidad regional, o alteraciones en la perfusión inducidos por el estrés, que puede ser físico o farmacológico. Excepto la ExECG, que presenta importantes limitaciones diagnósticas por su baja sensibilidad y especificidad, el resto de técnicas tienen una muy buena fiabilidad a la hora de detectar lesiones coronarias obstructivas (37). Es por ello por lo que en las últimas guías de práctica clínica se recomiendan en primera línea las técnicas de imagen funcionales no invasivas para el estudio de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico (25), aunque la ExECG sigue estando indicada para realizar una valoración pronóstica. La elección de la técnica en concreto debe determinarse en función de las características del paciente y de la experiencia y disponibilidad locales.

Resonancia magnética cardíaca de estrés en cardiopatía isquémica

La RMC de estrés es una de las técnicas de imagen más potentes para el diagnóstico de pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado (38,39). Tal y como hemos comentado previamente, su capacidad para detectar defectos de perfusión (DP) inducibles durante la perfusión al primer paso con estrés permite predecir de forma precisa la presencia de enfermedad coronaria obstructiva (40,41), y esto se asocia con menos peticiones de angiografía coronaria invasiva y una menor tasa de revascularización, sin que ello tenga repercusión en eventos clínicos (36,42).

A pesar de su disponibilidad limitada, la RMC de estrés se considera la técnica de imagen no invasiva “*patrón oro*” para cuantificar de forma exacta diferentes parámetros clave en pacientes con síndrome coronario crónico, tales como la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) (43,44), la presencia de isquemia miocárdica (45–47) y la detección de necrosis mediante secuencias de realce tardío de gadolinio (RTG) (48,49) (*Figura I5*).

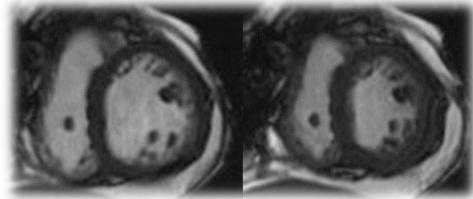
La medición de la FEVI se realiza habitualmente en la práctica clínica mediante ecocardiografía, y de hecho la mayoría de las decisiones clínicas respecto a la FEVI se toman en base a la medición por ecocardiografía. No obstante, en algunos casos la ventana ecogénica es subóptima o existen dificultades intrínsecas para su medición, como por ejemplo mala ventana ecográfica o alteraciones segmentarias en la contractilidad, y la medición puede resultar menos precisa. La RMC, debido a su alta resolución espacial y temporal y su facilidad para detectar los bordes endocárdicos, supone en la actualidad el “*patrón oro*” para la medición de la FEVI (44). Se ha demostrado una variabilidad significativa cuando se comparan las mediciones por ecocardiografía y por RMC, aunque esta variabilidad se puede reducir si se utilizan técnicas como por ejemplo la ecocardiografía tridimensional (50,51). Por todo ello, la primera utilidad de la RMC en el contexto del síndrome coronario crónico es la medición exacta y precisa de la FEVI, cosa que puede tener repercusiones directas en el tratamiento de los pacientes.

No obstante, en la mayoría de este tipo de pacientes la RMC de estrés se solicita para confirmar o descartar la presencia de enfermedad coronaria obstructiva (39,41,52). A este efecto, se analiza en RMC la presencia de defectos de perfusión al primer paso con estrés, lo que indica isquemia inducible y, por ende, suele correlacionarse con enfermedad obstructiva de las arterias coronarias. Esto sirve tanto para confirmar como para descartar la sospecha de síndrome coronario crónico, y en la práctica clínica habitual suele usarse para guiar la toma de decisiones, concretamente como cribado de angiografía coronaria invasiva. Aunque la utilidad de la isquemia inducible como un predictor de eventos adversos cardiovasculares ha sido cuestionada por algunos autores (53), la realidad es que en múltiples registros su extensión se asocia con el pronóstico (45,46). De hecho, en pacientes sin isquemia inducible (o con mínima presencia de la misma) el pronóstico a largo plazo es excelente (54). Por contra, el pronóstico empeora a medida que aumenta la carga isquémica (47).

UTILIDAD DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO CRÓNICO

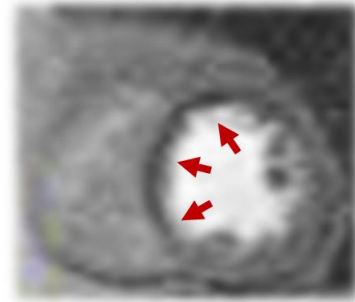
1. Medición precisa (“patrón oro”) de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)

- Asociación con el pronóstico de los pacientes.
- Manejo específico en pacientes con FEVI <50%.



2. Diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva mediante el análisis de la isquemia inducible

- La presencia de defectos de perfusión con el estrés al primer paso se asocia con lesiones coronarias obstructivas.
- Se hipotetiza que la extensión de la carga isquémica puede predecir el pronóstico y guiar una eventual estrategia de revascularización.



3. Detección y extensión de infartos antiguos: análisis del realce tardío de gadolinio (RTG)

- Las zonas con RTG se corresponden con zonas de fibrosis o bien necrosis por infartos antiguos y se asocian con el pronóstico.
- La viabilidad miocárdica (zonas con isquemia inducible pero sin necrosis) podría ser útil a la hora de guiar la revascularización.

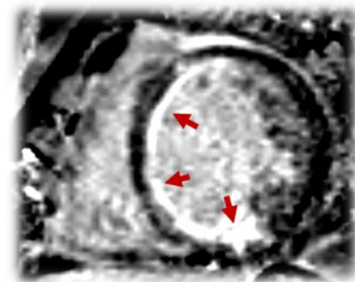


Figura 15. Utilidad de la resonancia magnética cardíaca en pacientes con síndrome coronario crónico. Fuente: elaboración propia.

Por último, mediante el uso de secuencias de RTG, se puede valorar la presencia de fibrosis o necrosis. La fibrosis puede asociarse a diversas enfermedades miocárdicas, destacando entre ellas la necrosis que se asocia a infartos de miocardio antiguos. La presencia de necrosis, por tanto, confirma también el diagnóstico de síndrome coronario crónico, al detectar signos de un infarto de miocardio previo. Su asociación con el pronóstico es también conocida (45,46,52,55-57) y tiene relación con el concepto de “viabilidad miocárdica”: se considera miocardio viable aquel que no presenta signos de necrosis, y que por tanto, en caso de presentar isquemia, podría beneficiarse de una estrategia de revascularización miocárdica (58,59). No obstante, este paradigma sigue en

discusión hoy en día, si bien los estudios a largo plazo disponibles se han realizado teniendo en consideración otras técnicas como la perfusión isotópica o la ecocardiografía de estrés (60).

En definitiva, la RMC supone una técnica de imagen funcional y no invasiva con gran utilidad para el diagnóstico de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico, que aporta además un importante valor pronóstico. Gracias a su fiabilidad y capacidad de medición de múltiples parámetros permite resolver muchos dilemas clínicos en el día a día (61).

Ergometría en cardiopatía isquémica

El fundamento principal de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG) se basa en la detección de cambios ECG durante el esfuerzo que sugieran isquemia miocárdica para así inferir la presencia de enfermedad coronaria obstructiva (62). Es por ello por lo que la primera limitación de la ExECG es en pacientes con ECG basal no diagnóstico, es decir, aquellos que presentan una alteración de base que no permite valorar la presencia de cambios con el esfuerzo (por ejemplo, bloqueo de rama izquierda, ritmo ventricular electroestimulado, patrón de Wolff-Parkinson-White, tratamiento con digitálicos o descenso basal del ST ≥ 0.1 mV)

Aunque según la fisiopatología de la isquemia miocárdica, resumida en la llamada "*cascada isquémica*" (63), los cambios electrocardiográficos deberían aparecer antes de los síntomas anginosos, la realidad es que los diferentes procesos que ocurren con la isquemia son muy variables y su orden no es fijo. De hecho, algunos autores proponen el nombre más adecuado de "*constelación isquémica*" (64) para enfatizar este aspecto. Esto explica en parte la baja sensibilidad y especificidad de la ExECG tanto para confirmar como para descartar la enfermedad coronaria obstructiva (37), por lo cual su uso como técnica diagnóstica está quedando cada vez más en entredicho.

Las últimas guías de práctica clínica recomiendan una prueba de imagen no invasiva como primera línea para el diagnóstico de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico, relegando la ExECG con finalidad diagnóstica a una segunda línea, siempre como alternativa y cuando las pruebas de imagen no estén disponibles o su disponibilidad sea limitada (25). A pesar de ello, se trata de una técnica muy disponible, de la cual se dispone de una amplia experiencia clínica, y con utilidad diagnóstica demostrada en muchos casos (65). No hay duda de que su uso con finalidad diagnóstica se reducirá a medida que se generalicen en mayor medida las técnicas de imagen no invasivas.

No obstante, la ExECG tiene una utilidad pronóstica demostrada (66). Parámetros clásicos como el *“Duke Treadmill Score”* permiten valorar no sólo el riesgo de enfermedad coronaria obstructiva sino también el riesgo de eventos clínicos a largo plazo (67). La ExECG es útil también en otros escenarios más allá del diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva, como por ejemplo para valorar los síntomas con el esfuerzo, arritmias inducidas por el esfuerzo, y la respuesta de frecuencia cardíaca y presión arterial, entre otros. Su uso, por tanto, se sigue recomendando en pacientes seleccionados para analizar estos parámetros y para realizar una valoración pronóstica (25).

Herramientas pronósticas en cardiopatía isquémica

Es conveniente destacar que los pacientes con SCC continúan presentando un riesgo significativo de eventos cardiovasculares. De hecho, el término *“enfermedad coronaria estable”*, o *“cardiopatía isquémica crónica estable”*, ha sido modificado en las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología a *“síndrome coronario crónico”* (25) para enfatizar el hecho de que los pacientes con SCC no están en una situación tan *“estable”* como se podría pensar (68). La estratificación del riesgo en este contexto es fundamental para guiar el manejo clínico en términos de tratamientos de prevención secundaria o el uso de recursos invasivos (69) (*Tabla I1*).

Tabla I1. Factores pronósticos a considerar en pacientes con síndrome coronario crónico.

<p>Características clínicas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Comorbilidad. • Esperanza de vida. • Calidad de vida. • Factores de riesgo cardiovascular. • Estilo de vida.
<p>Síntomas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Síntomas anginosos y limitación derivada de estos (por ejemplo, según escala de la CCS). • Respuesta al tratamiento médico.
<p>Fracción de eyección del ventrículo izquierdo</p>
<p>Anatomía coronaria</p> <ul style="list-style-type: none"> • Número de vasos afectados. • Complejidad de la afectación coronaria (por ejemplo, mediante el score SYNTAX). • Afectación de TCI o ADA proximal >50%.
<p>Valoración de isquemia</p> <ul style="list-style-type: none"> • Invasiva (más riesgo si FFR <0.8 o iFR <0.89). • Ecocardiografía de estrés (más riesgo a mayor extensión de carga isquémica). • RMC de estrés (más riesgo a mayor extensión de carga isquémica). • Estudios de perfusión isotópica (más riesgo si >10% de miocardio isquémico). • ExECG (criterios de riesgo específicos, por ejemplo, el Duke Treadmill Score).
<p>Viabilidad miocárdica (mediante ecocardiografía de estrés, RMC o estudios isotópicos): más riesgo si necrosis extensa y transmural.</p>
<p>Tratamientos</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento farmacológico óptimo y adherencia al mismo. • Revascularización completa y efectiva. • Rehabilitación cardíaca.

Para estratificar el riesgo de pacientes sintomáticos con sospecha de cardiopatía isquémica, se han sugerido diferentes scores de riesgo y algoritmos más o menos complejos (70,71). Además, tal y como se señala más arriba, la

ExECG puede aportar un importante valor pronóstico en este contexto. Por otra parte, la RMC también ha mostrado valor pronóstico para predecir eventos clínicos combinados, aunque en cohortes de pacientes relativamente pequeñas. Falta por esclarecer tanto el valor pronóstico de técnicas de imagen avanzada como la RMC para predecir eventos clínicos duros como la muerte por todas las causas, como el valor pronóstico añadido de la ExECG sobre estas técnicas de imagen que hoy en día se recomiendan en primera línea para el diagnóstico de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico.

Estrategias de tratamiento guiadas por estratificación de riesgo

Uno de los principales objetivos de la estratificación de riesgo en pacientes con síndrome coronario crónico es poder identificar a aquellos pacientes de riesgo más elevado que se puedan beneficiar de un tratamiento más intensivo (69). Estos pacientes deben ser manejados en un objetivo de prevención secundaria, siguiendo las recomendaciones específicas de las guías de la European Society of Cardiology (72). Se recomienda, como en la población general, mantener un estilo de vida saludable, evitando el tabaco, realizando ejercicio físico de intensidad moderada-alta de forma regular, y manteniendo una dieta cardiosaludable. Además, el control de los factores de riesgo cardiovascular debe ser óptimo, utilizando todas las herramientas terapéuticas a nuestro alcance.

No obstante, el objetivo de control de factores de riesgo cardiovascular puede cambiar en función del riesgo del paciente (72). Concretamente, en aquellos pacientes con riesgo más elevado se recomienda intentar alcanzar unos objetivos de control de tensión arterial, diabetes mellitus y lípidos más exigentes, con la finalidad de reducir al máximo el riesgo cardiovascular residual. En estos casos, la estimación del riesgo y pronóstico del paciente puede tener implicaciones directas en la decisión del tratamiento más adecuado, por ejemplo, incrementando la dosis o potencia del tratamiento antihipertensivo o

hipolipemiante para conseguir un mejor control. Es de sobra conocido que el control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular mejora sustancialmente el pronóstico de los pacientes (73).

En los últimos años, los beneficios de la rehabilitación cardíaca en pacientes con cardiopatía isquémica están siendo cada vez más demostrados. La rehabilitación cardíaca es un programa de intervención multidisciplinar que incluye, entre otros, un programa de actividad física, la promoción de un estilo de vida saludable, un manejo y control óptimo de los factores de riesgo cardiovascular, un apoyo psicológico y nutricional, y un tratamiento de las comorbilidades que habitualmente presentan estos pacientes (74). A pesar de su eficacia a la hora de reducir mortalidad cardiovascular y mejorar la calidad de vida de los pacientes (75), y aunque su recomendación es muy clara en las guías de práctica clínica actuales (25), la limitada disponibilidad de este tipo de programas enfatiza aún más la necesidad de seleccionar adecuadamente a los pacientes que más se puedan beneficiar de esta intervención. De nuevo, ofrecer un programa de rehabilitación cardíaca a los pacientes de mayor riesgo podría aportar un beneficio y rentabilidad superiores.

Revascularización en síndrome coronario crónico

Dado que el mecanismo fisiopatológico que subyace a la mayoría de los casos de síndrome coronario crónico es la obstrucción al flujo en una o varias arterias coronarias, la revascularización juega un papel fundamental por dos motivos: mejoría de síntomas y mejoría de pronóstico (25,76).

Respecto a la mejoría de síntomas, y a pesar de que se sugiere un importante efecto placebo derivado de la intervención (77), existe un consenso general de que la revascularización mejora los síntomas derivados de la isquemia miocárdica, es decir, la angina de esfuerzo (78). En general, se recomienda un tratamiento médico inicial utilizando los diferentes recursos terapéuticos

disponibles en la actualidad (79), reservando la revascularización para pacientes sintomáticos a pesar de un tratamiento farmacológico optimizado.

No obstante, el beneficio pronóstico de la revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico ha sido ampliamente discutido en las últimas décadas (80). Estudios clásicos en pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica (CRM) parecían mostrar un beneficio pronóstico, especialmente en pacientes con FEVI reducida, diabetes mellitus y/o enfermedad multivascular, si bien el tratamiento médico óptimo disponible en ese momento, y contra el cual se comparaba el grupo de intervención, es muy diferente y menos potente que el disponible en la actualidad (81). Por otra parte, en los principales ensayos clínicos de pacientes con síndrome coronario crónico tratados con intervencionismo coronario percutáneo (ICP) se evidenció un efecto neutro en eventos clínicos duros (82,83); aunque en el ensayo FAME 2 los pacientes tratados con ICP presentaron una mejoría en el riesgo de eventos clínicos, esto fue a expensas de un evento “blando” como es la revascularización no planeada (31).

Ante esta incertidumbre, se hipotetizó que quizá los pacientes que más se podían beneficiar a nivel pronóstico de una estrategia de revascularización miocárdica eran aquellos de mayor riesgo. Por ello, se definieron categorías de alto riesgo según la carga isquémica presente en diferentes pruebas complementarias de imagen no invasiva, a saber, la ecocardiografía de estrés, la RMC de estrés y estudios de perfusión isotópica (84). Diferentes argumentos a favor (85) y en contra (53,86) de la carga isquémica como predictor de eventos clínicos y del resultado de la revascularización han sido discutidos en la literatura científica. Con la finalidad de obtener resultados definitivos, se diseñó un ensayo clínico específico en el que se analizaba una estrategia de revascularización rutinaria en pacientes con elevada carga isquémica en pruebas no invasivas: el ensayo ISCHEMIA (87).

La principal conclusión del ensayo ISCHEMIA fue que la revascularización rutinaria en el contexto del síndrome coronario crónico, incluso

seleccionando a pacientes con alto riesgo de eventos por presentar elevada carga isquémica en pruebas no invasivas, no mejoró el riesgo de eventos cardiovasculares a largo plazo (88), aunque, de forma congruente con la evidencia previa disponible, sí se observó una mejoría en los síntomas (89). No obstante, las limitaciones del ensayo han sido ampliamente comentadas, entre las cuales destaca la inclusión de pacientes sin prueba de imagen no invasiva y aceptando pacientes únicamente con datos de ExECG; el bajo número de eventos durante el ensayo, que sugiere una importante selección de los candidatos más “*óptimos*” en el ensayo y la exclusión de pacientes con mayor gravedad; y la importante tasa de cruce entre los grupos del estudio, dado que más de una quinta parte de los pacientes en cada grupo se trataron siguiendo el manejo del grupo contrario (81). En la práctica, el estudio ISCHEMIA tiene múltiples interpretaciones (90) y no aclara definitivamente la controversia.

En línea con lo previamente comentado, y en base a la incertidumbre del efecto pronóstico de la revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico, queda por concretar si realmente la selección de pacientes con un mayor riesgo de eventos clínicos, por ejemplo, aumentando el umbral para definir alta carga isquémica mediante pruebas no invasivas, podría mejorar la selección de pacientes y finalmente arrojar luz sobre en qué grupo la revascularización puede aportar valor pronóstico.

Resumen y puntos de incertidumbre

1. La cardiopatía isquémica, y especialmente su manifestación en fase crónica, es una de las principales causas de morbimortalidad a nivel mundial en el momento actual, y su incidencia sigue en aumento.

2. El principal mecanismo que subyace a la mayoría de los casos de síndrome coronario crónico es la obstrucción al flujo de una o varias arterias coronarias por placa aterosclerosa, en el desarrollo de la cual influyen diferentes factores de riesgo cardiovascular.

3. Las técnicas de imagen no invasivas, como la resonancia magnética cardíaca (RMC) de estrés, están recomendadas como primera elección en la sospecha de síndrome coronario crónico. En el caso concreto de la RMC, su valor pronóstico ha sido poco estudiado hasta la actualidad.

4. A pesar de su papel limitado con finalidad diagnóstica, la prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG) se sigue recomendando para realizar una valoración del riesgo en pacientes con síndrome coronario crónico. Sin embargo, su valor pronóstico incremental añadido a técnicas de imagen no invasivas, como la RMC, no ha sido aclarado.

5. La estratificación del riesgo de pacientes con síndrome coronario crónico se recomienda de forma sistemática y puede ayudar a guiar el tratamiento más adecuado de los mismos.

6. El efecto pronóstico de la revascularización rutinaria en pacientes con síndrome coronario crónico es incierto, y se desconoce si técnicas como la RMC de estrés pueden ayudar a guiar dicha estrategia para mejorar el pronóstico.

HIPÓTESIS

Se plantean las siguientes hipótesis para el desarrollo de la tesis:

1. La resonancia magnética cardíaca de estrés, mediante la detección de isquemia inducible, puede contribuir a mejorar la estratificación pronóstica de pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado en términos de muerte por todas las causas.
2. Mediante el uso de variables clínicas y de resonancia magnética cardíaca de estrés es posible realizar un score sencillo para estratificar de forma fiable el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.
3. La prueba de esfuerzo electrocardiográfica puede añadir valor pronóstico adicional a pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado que han sido sometidos también a una resonancia magnética cardíaca de estrés.
4. La resonancia magnética cardíaca de estrés, mediante la detección de isquemia inducible, puede ayudar a seleccionar a aquellos pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado que se benefician de una estrategia de revascularización miocárdica en términos de menor mortalidad por todas las causas.

OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis son los siguientes:

1. Confirmar la utilidad de la resonancia magnética cardíaca de estrés, y concretamente de la isquemia inducible, para mejorar la estratificación pronóstica de pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado en términos de muerte por todas las causas.
2. Realizar un score sencillo mediante el uso de variables clínicas y de resonancia magnética cardíaca de estrés para estratificar de forma fiable el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.
3. Explorar la utilidad de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica para añadir valor pronóstico adicional a pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado que han sido sometidos también a una resonancia magnética cardíaca de estrés.
4. Estudiar si la resonancia magnética cardíaca de estrés, mediante la detección de isquemia inducible, puede ayudar a seleccionar a aquellos pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado que se benefician de una estrategia de revascularización miocárdica en términos de menor mortalidad por todas las causas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio y población

El estudio se basa en un registro multicéntrico en el que se incluyeron de forma prospectiva a todos los pacientes a los cuales se realizó una resonancia magnética cardíaca de estrés en nuestra área sanitaria entre los años 2001 y 2018. Tanto las variables clínicas como de RMC se incluyeron de forma prospectiva en el registro, mientras que el análisis de los eventos clínicos se realizó de forma periódica en los años 2007, 2012 y 2018.

El diseño del estudio fue observacional, de tal forma que no se determinó ninguna intervención clínica concreta en relación con el mismo. El manejo clínico fue a decisión de los cardiólogos/as a cargo de los pacientes, tanto la decisión de solicitar la RMC o la prueba de esfuerzo electrocardiográfica como el tratamiento tras las mismas, incluyendo una eventual terapia de revascularización miocárdica. En todo momento tuvieron acceso a las pruebas y resultados incluidos en el presente estudio.

El protocolo de adquisición y registro de datos se realizaron de acuerdo con el Comité Ético del Hospital Clínico Universitario de Valencia (referencia 2018/202) y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos. Se obtuvo consentimiento informado por escrito de todos los pacientes antes de su inclusión en el registro.

Características clínicas basales

Para garantizar la robustez de los datos recogidos a lo largo de un periodo de tiempo tan largo sólo se recopilaban un número limitado de variables clínicas. Se incluyó la edad y el sexo de los pacientes y factores de riesgo cardiovascular clásicos como la dislipemia, la hipertensión arterial, la diabetes mellitus o el

hábito tabáquico. Como antecedentes cardiológicos relevantes, se registró si los pacientes tenían antecedentes de cardiopatía isquémica, y, en concreto, si habían sido sometidos a una revascularización percutánea o quirúrgica. También se incluyeron variables electrocardiográficas como el descenso del ST, la inversión de la onda T o el bloqueo completo de rama izquierda del haz de His.

Análisis de la resonancia magnética cardíaca de estrés

Los pacientes fueron estudiados con un sistema de 1.5 T (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Alemania) y se adquirieron las imágenes mediante un sistema de bobinas de superficie corporal de disposición en fase, en apnea y con sincronización electrocardiográfica (52,55). Todos los estudios de RMC fueron realizados e interpretados por dos cardiólogos acreditados por la European Society of Cardiology y con más de 10 años de experiencia en dicha técnica. En casos complejos, los estudios fueron revisados por ambos operadores y el resultado final se adjudicó por consenso. Las imágenes se examinaron mediante un programa informático personalizado (Syngo, Siemens, Erlangen, Alemania).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI, en %) y los volúmenes indexados telediastólico (VTDVI) y telesistólico (VTSVI) del ventrículo izquierdo (en ml/m² de superficie corporal) se midieron mediante planimetría manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos en imágenes de cine en reposo (*Figura M1*). Estas imágenes fueron obtenidas en vistas de 2, 3 y 4 cámaras y en vistas de eje corto utilizando secuencias de precesión libre en estado estacionario (tiempo de repetición / tiempo de eco: 2,8 / 1,2 ms, ángulo de inclinación: 58°, matriz = 256 x 100%, grosor de corte: 7 mm).

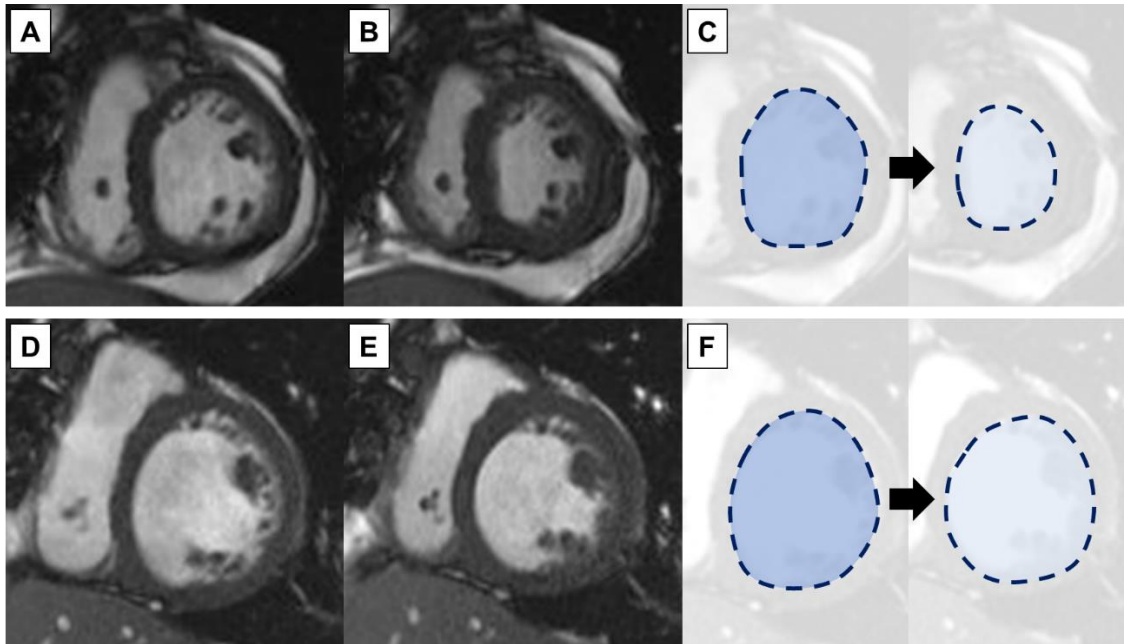


Figura M1. Medición de los volúmenes y la FEVI en RMC en cine en eje corto. Imágenes en diástole (A, D), en sístole (B, E) y representación gráfica de la planimetría de bordes endocárdicos (C, F). Ejemplo de paciente con FEVI preservada (61%, A-C) y de paciente con FEVI reducida (33%, D-F).

Se indujo vasodilatación con dipiridamol intravenoso (inicialmente a un ritmo de infusión de 0,56 mg/kg de peso corporal durante 4 minutos y, en caso de ser bien tolerado, aumentando hasta 0,84 mg/kg de peso corporal durante 6 minutos). Después de la vasodilatación, se administró por vía intravenosa un agente de contraste basado en gadolinio (gadopentetato de dimeglumina o gadobenato de dimeglumina a 0.1 mmol/kg o ácido gadotérico a 0.15 mmol/kg).

Para las imágenes de perfusión de primer paso con hiperemia (*Figura M2*), se adquirieron al menos 4 cortes en la vista de eje corto y 2 en las vistas de eje largo de 2 y 4 cámaras (secuencia de precesión libre en estado estacionario con pulso de saturación, tiempo de inversión: 125 ms, tiempo de repetición / tiempo de eco: 202 ms / 1 ms, ángulo de inclinación: 50°, matriz: 192 x 96, campo de visión: 350x220 mm, grosor de corte: 8 mm).

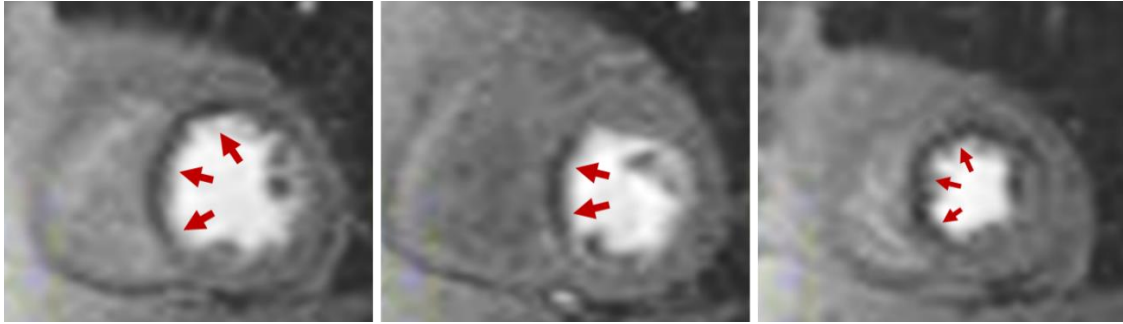
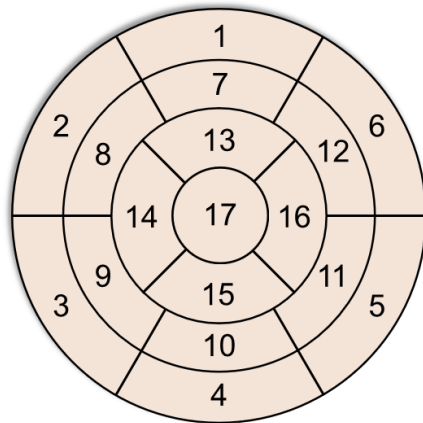


Figura M2. Imágenes en eje corto (planos medio y apical) en RMC de perfusión al primer paso con estrés con vasodilatador. Nótese el defecto de perfusión (flechas) en segmentos anteriores y septales, en territorio de la arteria descendente anterior.

Las imágenes de realce tardío de gadolinio (RTG) se realizaron 10 minutos después de la inyección de contraste en las mismas ubicaciones utilizadas para las imágenes de cine (secuencia de precesión libre de estado con recuperación de inversión segmentada, tiempo de repetición / tiempo de eco: 700 / 1.26 ms, ángulo de volteo: 45 °, matriz: 256 x 184, campo de visión: 340 x 235 mm, grosor de corte: 8 mm). El tiempo de inversión se ajustó para anular el miocardio normal, tal y como se ha descrito previamente (52,91).

Mediante el modelo de 17 segmentos (92), definimos visualmente varios parámetros tras la infusión intravenosa del agente de contraste basado en gadolinio (Figura M3). La presencia de isquemia se caracterizó como un defecto de perfusión persistente al primer paso con estrés tras la infusión con vasodilatador, en al menos tres imágenes temporales consecutivas en comparación con otros segmentos en el mismo corte. La carga isquémica se definió como el número de segmentos que mostraron defectos de perfusión con el estrés. No obstante, no se consideraron aquellos defectos de perfusión en segmentos que mostraron RTG transmural o en segmentos con RTG no transmural, pero en los cuales el área de defecto de perfusión no se extendía más allá del área de RTG.



- | | |
|--------------------------|---------------------|
| 1. Anterior basal | 13. Anterior apical |
| 2. Antero-septal basal | 14. Septal apical |
| 3. Infero-septal basal | 15. Inferior apical |
| 4. Inferior basal | 16. Lateral apical |
| 5. Infero-lateral basal | 17. Ápex |
| 6. Antero-lateral basal | |
| 7. Anterior medio | |
| 8. Antero-septal medio | |
| 9. Infero-septal medio | |
| 10. Inferior medio | |
| 11. Infero-lateral medio | |
| 12. Antero-lateral medio | |

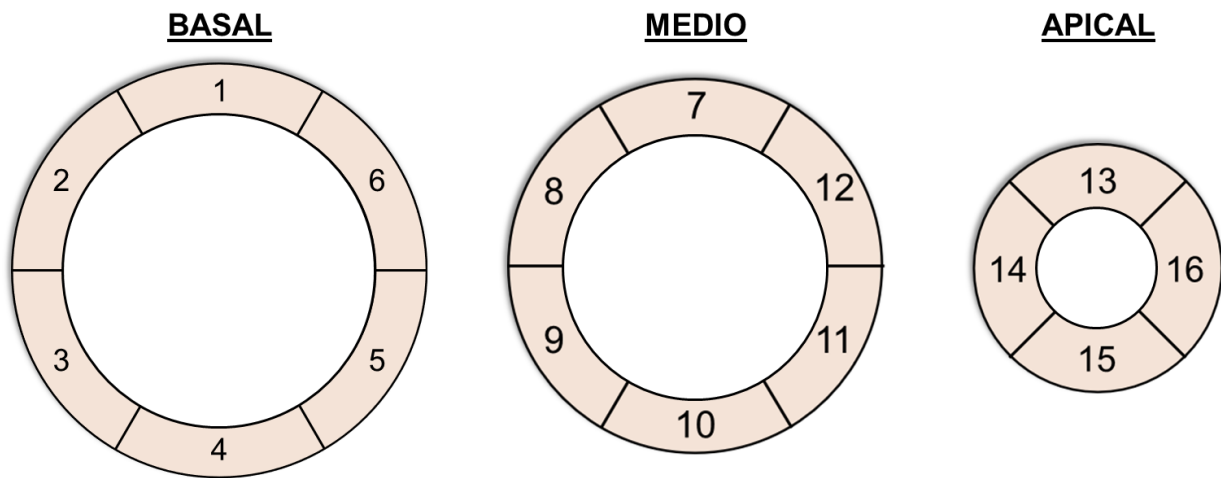


Figura M3. Modelo de 17 segmentos miocárdicos aplicable al análisis de RMC. Adaptado de Cerqueira et al. (92).

En casos seleccionados, y cuando la magnitud y relevancia de los defectos de perfusión con estrés eran dudosos, se obtuvieron imágenes de perfusión de primer paso en reposo al final del estudio utilizando el mismo método aplicado para la obtención de imágenes de perfusión de primer paso con hiperemia.

La extensión del RTG (*Figura M4*) se definió visualmente como el número de segmentos que presentaban RTG, definido como una intensidad de señal superior a 2 desviaciones estándar con respecto a un área remota no infartada en al menos el 50% de la pared del miocardio.

La variabilidad inter e intraobservador de los índices de RMC obtenidos en el presente estudio en nuestro grupo es inferior al 5% (52).

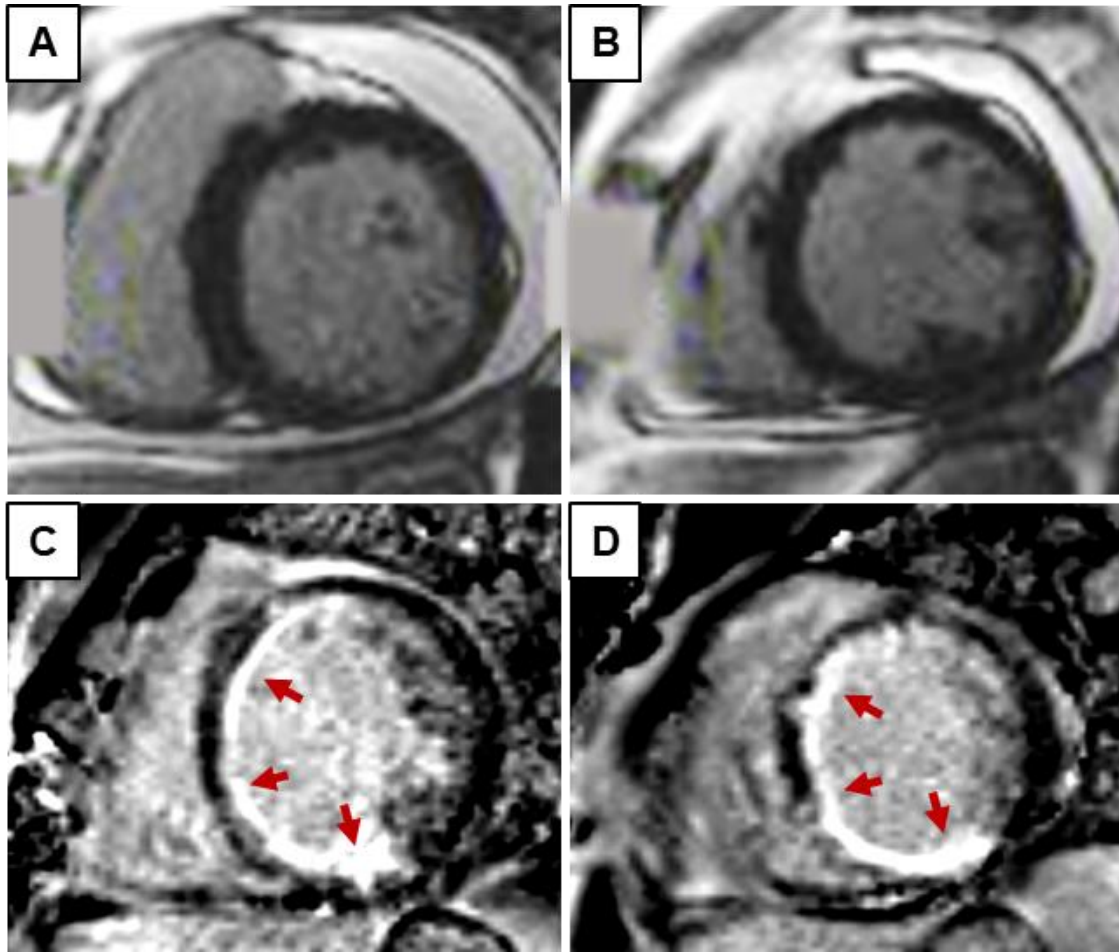


Figura M4. Imágenes en eje corto de realce tardío de gadolinio en RMC. Ejemplo de paciente sin necrosis (A, B) y con necrosis extensa (flechas) en segmentos anteriores, septales e inferiores (C, D).

Prueba de esfuerzo electrocardiográfica

En un subgrupo de pacientes, se realizó una prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG) antes de la RMC, por lo que se recopilaron datos de esta técnica de forma retrospectiva. El análisis de estas variables se llevó a cabo gracias a la base de datos del ergómetro (*CASE Cardiac Assessment System for Exercise Testing, General Electric Company*) (Figura M5).

Fase	Etapa	Tiempo Fas	Veloc. (km/h)	Pend. (%)	Trabajo (Mets)	FC (lpm)	TA (mmHg)	FCxTA (mmHg*lpm)	EV (LPM)	Ampl. ST (V6 mm)	
ESFUERZO	ETAPA 1	02:50	2.70	10.00	4.6	121			0	-0.05	
		03:00	2.70	10.00	4.6	118			0	0.05	
	ETAPA 2	03:30	4.00	12.00	5.8	126			0	0.00	
		04:00	4.00	12.00	7.0	131			0	-0.05	
		04:30	4.00	12.00	7.0	134			0	-0.10	
		05:00	4.00	12.00	7.0	137			0	-0.10	
		05:29	4.00	12.00	7.0	139	190/90	26410	0	-0.10	
		05:30	4.00	12.00	7.0	139			0	-0.15	
	ETAPA 3	05:50	4.00	12.00	7.0	141			0	-0.10	
		06:00	4.00	12.00	7.0	142			0	-0.05	
		06:30	5.50	14.00	8.6	151			0	-0.45	
		06:44	5.50	14.00	9.2	151			0	-0.35	
		RECUPER.	00:17	2.30	1.70	7.3	150			0	-0.25
			00:47	0.00	0.00	2.8	148			0	0.15
00:50	0.00		0.00	2.6	148			0	0.15		
01:17	0.00		0.00	1.0	141			0	0.10		
01:45	0.00		0.00	1.0	127	200/80	25400	0	0.10		
01:47	0.00		0.00	1.0	127			0	0.10		
01:50	0.00		0.00	1.0	126			0	0.10		
02:17	0.00		0.00	1.0	117			0	0.05		
02:47	0.00		0.00	1.0	110			0	-0.05		
02:50	0.00		0.00	1.0	111			0	0.00		
	03:17	0.00	0.00	1.0	109			0	-0.15		
	03:47	0.00	0.00	1.0	104			0	-0.10		
	03:50	0.00	0.00	1.0	104			0	-0.10		
	04:03	0.00	0.00	1.0	99	170/80	16830	0	-0.15		
	04:17	0.00	0.00	1.0	101			0	-0.15		
	04:47	0.00	0.00	1.0	98			0	-0.20		
	04:50	0.00	0.00	1.0	98			0	-0.15		
	05:17	0.00	0.00	1.0	97			0	-0.15		
	05:32	0.00	0.00	1.0	96	160/80	15360	0	-0.15		
	05:47	0.00	0.00	1.0	96			0	-0.10		
05:50	0.00	0.00	1.0	96			0	-0.10			
06:04	0.00	0.00	1.0	98			0	-0.15			

Figura M5. Resumen tabular con diferentes datos recogidos durante la prueba de esfuerzo.

Recopilamos diferentes variables de la ExECG. Como parámetros de capacidad física incluimos el tiempo de esfuerzo en minutos y el porcentaje de capacidad funcional predicha, calculado en base a la ecuación de referencia del *Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database* (registro FRIEND) (93). En esta ecuación, el consumo máximo de oxígeno (VO₂ máx) se calcula mediante la siguiente fórmula:

$$VO_2 \text{ máx (mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}\text{)} = 79.9 - (0.39 \times \text{edad}) - (13.7 \times \text{sexo [0 = hombre; 1 = mujer]}) - (0.127 \times \text{peso [libras]})$$

Los equivalentes metabólicos (METS) alcanzados durante la ExECG se calcularon de forma automática por el ergómetro mediante la siguiente fórmula:

$$METS = \frac{(velocidad \times 0.1) + (grado \text{ de inclinación} / 100 \times 1.8 \times velocidad) + 3.5}{3.5}$$

Para esta fórmula, la velocidad se expresó en metros/minuto y el grado de inclinación como porcentaje. Entre dos estadios de la ExECG, los METS fueron interpolados por el ergómetro.

Analizamos el cambio máximo del segmento ST en mm, el número de derivaciones con cambios significativos ($\geq 1\text{mm}$) en el segmento ST (a 80ms tras el punto J) (Figura M6), y las características de estos cambios (horizontal, pendiente descendente, pendiente ascendente o pendiente lentamente ascendente).

ST BASAL ESFUERZO	Max. ST ESFUERZO	Max. esfuerzo ESFUERZO	Fin del Test RECUPER.	ST BASAL ESFUERZO	Max. ST ESFUERZO	Max. esfuerzo ESFUERZO	Fin del Test RECUPER.
0:01 96 lpm	6:30 151 lpm 190/90 mmHg	6:44 151 lpm	5:50 96 lpm 160/80 mmHg	0:01 96 lpm	6:30 151 lpm 190/90 mmHg	6:44 151 lpm	5:50 96 lpm 160/80 mmHg
I 0.25 mm -0.34 mV/s	I -0.20 0.14	I 0.05 0.57	I -0.05 -0.01	V1 0.35 0.00	V1 0.35 0.24	V1 0.45 0.20	V1 0.45 0.35
II 0.65 0.97	II -0.30 2.44	II 0.05 2.85	II -0.20 -0.04	V2 0.90 0.87	V2 0.45 1.74	V2 0.65 1.74	V2 0.60 0.56
III 0.40 0.81	III -0.10 2.25	III 0.00 2.20	III -0.10 -0.07	V3 1.15 1.39	V3 0.40 2.67	V3 0.60 2.88	V3 0.40 0.65
aVR -0.45 -0.87	aVR 0.25 -1.75	aVR -0.05 -2.04	aVR 0.10 -0.59	V4 0.70 1.08	V4 -0.10 2.14	V4 -0.10 2.20	V4 0.00 0.23
aVL -0.10 -0.78	aVL -0.05 -1.21	aVL 0.05 -0.90	aVL 0.05 -0.34	V5 0.35 0.83	V5 -0.45 1.26	V5 -0.30 2.15	V5 -0.20 0.01
aVF 0.55 0.97	aVF -0.20 2.38	aVF 0.00 2.56	aVF -0.15 -0.16	V6 0.10 0.40	V6 -0.45 0.75	V6 -0.35 1.01	V6 -0.10 -0.01

Figura M6. Cambios en el segmento ST medidos de forma automática por el ergómetro tanto durante el reposo como en el máximo cambio registrado durante la prueba de esfuerzo.

También recopilamos el índice de angina, es decir: ausencia de dolor torácico durante la ExECG, presencia de dolor torácico no limitante, o presencia de dolor torácico limitante. Se calculó de forma automática el Duke Treadmill Score tal y como se describió originalmente (67). Los motivos para la finalización de la ExECG se describen en la *Tabla M1*.

Tabla M1. Motivos para la finalización de la ExECG

Motivo	Número	%
Disnea máxima percibida	227	79
Dolor torácico limitante	32	11
Inadaptación al ergómetro	5	1.7
Problemas mecánicos en las piernas	5	1.7
Arritmias		
Taquicardia ventricular	2	0.7
Fibrilación auricular	2	0.7
Extrasistolia ventricular frecuente	1	0.3
Mareo	4	1.4
Claudicación intermitente	3	1
Caída de presión arterial	3	1
Lumbociatalgia	2	0.7
Elevación excesiva de presión arterial	1	0.3
Desaturación	1	0.3
Total	288	100

Por último, recogimos parámetros de la respuesta cronoinotrópica (*Figura M7*). Registramos la frecuencia cardíaca máxima (FC_{máx}), el porcentaje de la FC_{máx} predicha (calculada como 220 – edad), la recuperación de FC al minuto de reposo, el índice de reserva cronotrópica definido como $[(FC_{máx} - FC \text{ en reposo}) / (FC_{máx} \text{ predicha} - FC \text{ en reposo})] \times 100$, el porcentaje de incremento de FC respecto a la FC en reposo, y la reserva de doble producto $[(FC_{máx} \times PA \text{ sistólica máxima}) - (FC \text{ en reposo} \times PA \text{ en reposo})]$.

Eventos clínicos y seguimiento

Para el análisis en relación con la RMC, el único evento clínico analizado fue la mortalidad por todas las causas. Por otra parte, para el estudio del valor pronóstico de la ExECG añadida a la RMC, utilizamos un evento clínico compuesto tipo MACE que incluyó la muerte por todas las causas, el ingreso por insuficiencia cardíaca y el ingreso por síndrome coronario agudo, tomados en consideración de manera equilibrada y teniendo en cuenta únicamente el primero que sucediera.

La revascularización relacionada con la RMC se consideró como aquellos procedimientos directamente inducidos por los resultados de RMC o realizados dentro de los 3 meses (sin eventos) posteriores al estudio de RMC.

El seguimiento se llevó a cabo de manera retrospectiva y centralizada por cuatro cardiólogos gracias al sistema local de historia clínica electrónica. La adjudicación de eventos se llevó a cabo por consenso de los cuatro cardiólogos autorizados por el Comité Ético para la revisión de la historia clínica de los pacientes.

A81 lpm Tiras ECG
140/80 mmHgPRE-TEST
SUPINO
0:17BRUCE
0.0 km/h
0.0 %

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO

GE CASE V6.61 (0)
25mm/s 10mm/mV 50Hz 0.01Hz FRF+ HEART V5.3 FC(II,V3)

No confirmado

Médico presente:

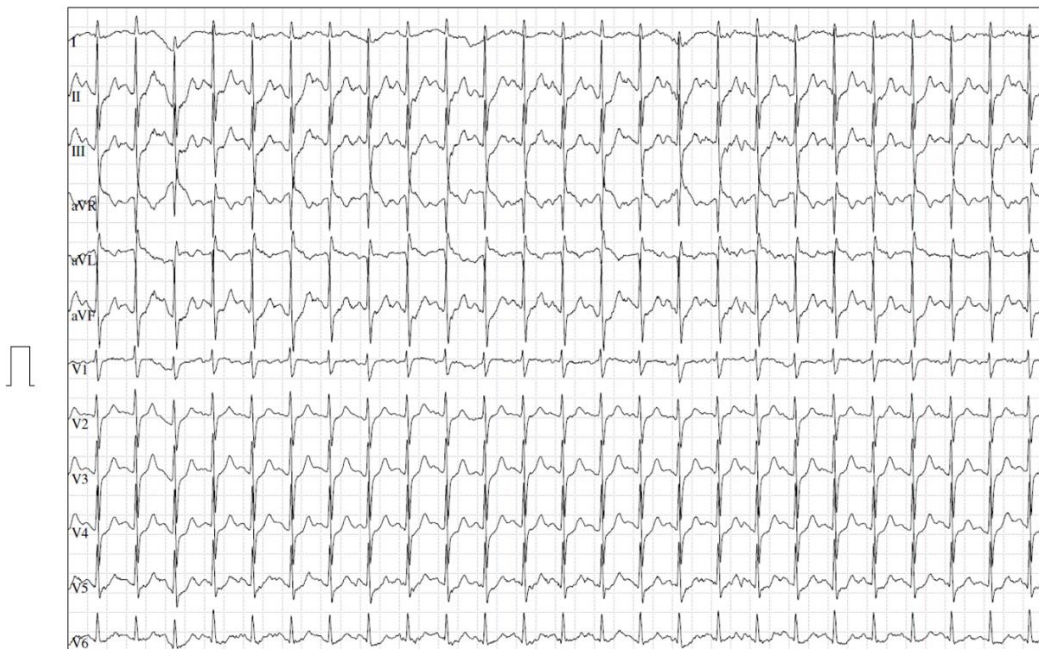
Página 7

B

151 lpm Tiras ECG

ESFUERZO
ETAPA 3
6:44BRUCE
5.5 km/h
14.0 %

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO

GE CASE V6.61 (0)
25mm/s 10mm/mV 50Hz 0.01Hz FRF+ HEART V5.3 FC(II,V3)

No confirmado

Médico presente:

Página 15

Figura M7. Registro electrocardiográfico durante la prueba de esfuerzo, en reposo (A) y durante el máximo esfuerzo (B). Nótese la ausencia de cambios significativos en el segmento ST y la frecuencia cardíaca máxima alcanzada.

Análisis estadístico

Análisis univariado

Se comprobó la normalidad de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables continuas con distribución normal se expresaron como media \pm desviación estándar y se compararon mediante la prueba de t de Student. Las variables no paramétricas se mostraron como la mediana y el rango intercuartílico y se compararon mediante la prueba U de Mann-Whitney. Para las pruebas de hipótesis se utilizó un ANOVA de una vía con corrección de Bonferroni aplicada para ajustar las comparaciones múltiples. Para comparar proporciones, se realizó una prueba exacta de Chi-cuadrado o Fisher, según correspondiera. Se aplicó la prueba de Chi-cuadrado cuando se disponía de más de dos grupos.

En el análisis univariado, se estudió el tiempo hasta el objetivo primario mediante las curvas de Kaplan-Meier y la prueba de log-rank.

Análisis multivariado

Aquellas variables que alcanzaron una significación con $p < 0.1$ en el análisis univariado se incorporaron como cofactores en una regresión multivariable de Cox con modelo de riesgos proporcionados para estudiar la asociación de variables con el evento clínico objetivo. Se calcularon los cocientes de riesgo (HR) con sus correspondientes intervalos de confianza (IC). Se consideró que se cumplía de asunción de riesgos proporcionales según los residuales de Schoenfeld si el valor de p era > 0.05 .

Mediante los residuales de Martingale, detectamos ausencia de linealidad en las variables continuas. La colinealidad de las variables incluidas en los modelos multivariados se estudió mediante el estadístico de tolerancia (considerado excesivo si < 0.20) y el factor de inflación de la varianza (considerado excesivo si > 5).

Score clínico y de RMC para predecir la mortalidad por todas las causas

Mediante los parámetros que predijeron de forma independiente el objetivo de muerte por todas las causas en el análisis multivariado calculamos un score clínico-RMC (C-CMR-10). Se asignaron los puntos según el peso del incremento en el valor de Chi-cuadrado en cada paso de la regresión multivariable de Cox. Con el fin de simplificar el score y aumentar su aplicabilidad clínica, y únicamente para obtener dicho score, las variables clínicas fueron dicotomizadas utilizando puntos de corte clínicamente establecidos. Estos puntos de corte han sido validados previamente para predecir el pronóstico en pacientes con cardiopatía isquémica: más de 65 años para definir a la población de edad avanzada, FEVI inferior al 50% para definir a la población con función sistólica reducida (94) y más de 5 segmentos isquémicos en la RMC para definir a aquellos pacientes con isquemia extensa.

Se realizó un análisis de validación interna dividiendo de forma aleatoria a la población en dos cohortes, definidas como de derivación y de validación. Mediante este análisis confirmamos el ajuste del modelo multivariado, así como el valor predictivo del score C-CMR-10 (tal y como se obtuvo en la cohorte completa) primero en la cohorte de derivación y posteriormente en la de validación.

Score de riesgo incluyendo variables de ExECG

En la población con variables de ExECG, se realizó a su vez un score de riesgo incluyendo también las variables que predijeron de forma independiente el objetivo primario, en este caso, el objetivo compuesto de muerte por todas las causas, ingreso por insuficiencia cardíaca o ingreso por síndrome coronario agudo. La metodología utilizada fue idéntica a la descrita previamente. Se realizó asimismo un subanálisis en pacientes con tratamiento betabloqueante.

Población emparejada por puntaje por propensión y revascularización relacionada con la RMC

Con el fin de minimizar el posible sesgo de selección, para estudiar el efecto de la revascularización relacionada con la RMC en el evento clínico de muerte por todas las causas se utilizó una población emparejada mediante modelo de puntaje por propensión, según si se había realizado una revascularización relacionada con la RMC o no. Este puntaje por propensión se obtuvo mediante un modelo no parsimonioso que incluyó, del número limitado de variables recogidas en el registro, aquellos cofactores relacionados de forma independiente con el evento de muerte por todas las causas (edad, sexo masculino, diabetes mellitus, hábito tabáquico, FEVI y carga isquémica). El estadístico C del modelo final fue 0.807, que sugiere una buena discriminación. A continuación, el resto de las variables finales asociadas con la revascularización relacionada con la RMC se comprobaron también, pero ninguna de ellas aumentó de forma significativa el estadístico C del modelo. Sin embargo, la extensión del RTG también se incluyó en el modelo final 1:1 debido a su potencial importancia a la hora de indicar una revascularización relacionada con la RMC. Se utilizó un modelo probit con emparejamiento con el individuo 1:1 más cercano y sin reemplazo para identificar a un sujeto no tratado (n=516) para cada sujeto tratado (n=516). Las diferencias medias estandarizadas se calcularon mediante el método de Yang y Dalton, y un valor <0.2 se consideró como indicativo de balance entre las covariables.

Efecto de la revascularización relacionada con la RMC

Realizamos diagramas de efectos (forest plots) y, mediante la prueba de razón de verosimilitud, exploramos las interacciones entre las variables y el efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la muerte por todas las causas.

Reclasificación del riesgo

Se analizaron los posibles cambios en la reclasificación del riesgo, mediante el índice continuo de mejoría de la reclasificación (NRI) y el índice integrado de mejoría de la discriminación (IDI), cuando las variables de RMC se incluyeron en el modelo multivariado. Se calcularon las curvas de características de receptor-operador (ROC) para predecir el objetivo primario y se compararon mediante la prueba z.

Significación estadística

Se consideró un resultado como estadísticamente significativo si el valor de p bilateral era <0.05 .

Programas estadísticos

Se utilizaron los programas SPSS versión 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) y STATA versión 9.0 (StataCorp, College Station, Texas) para el análisis estadístico.

RESULTADOS

1. Desarrollo de un novedoso score clínico y de resonancia magnética cardíaca de estrés (C-CMR-10) para predecir el riesgo a largo plazo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado

En la primera parte del trabajo se intentó confirmar el valor pronóstico de la RMC de estrés y crear un score de riesgo combinando parámetros clínicos y de RMC para predecir de forma sencilla el riesgo de muerte por todas las causas en una población con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.

Predictores de mortalidad por todas las causas: el score clínico-RMC

Se incluyeron en el registro 6187 pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado a los que se les había realizado una RMC. Durante un tiempo mediano de seguimiento de 5.56 años (267 semanas, rango de 117 a 430 semanas) se registraron 682 muertes por todas las causas (11% de la cohorte). Las características basales de la población se muestran en la *Tabla R1.1*. Los pacientes que fallecieron eran más frecuentemente de edad avanzada, varones, diabéticos, hipertensos, con antecedentes de CRM e infarto agudo de miocardio previo, y con descenso del ST y T invertidas en su ECG basal. Respecto a las variables de la RMC, los pacientes fallecidos presentaron mayores volúmenes telediastólico y telesistólico indexados, una FEVI más reducida y una mayor carga isquémica y de segmentos con RTG (*Tabla R1.2*).

En primer lugar, realizamos un modelo clínico incluyendo únicamente las variables clínicas, y posteriormente un modelo clínico-RMC en el cual las variables clínicas y de RMC se combinaron para predecir el evento de muerte por todas las causas. En el modelo clínico, una mayor edad (HR 1.07; IC 95%: 1.06-1.08, $p < 0.001$), el sexo masculino (HR 1.61; IC 95%: 1.37-1.89, $p < 0.001$) y el antecedente de diabetes mellitus (HR 1.7; IC 95%: 1.46-1.98, $p < 0.001$) y de CRM

(HR 1.39; IC 95%: 1.09-1.78, $p=0.008$) fueron predictores independientes del riesgo de muerte por todas las causas (*Tabla R1.3*). Tras incorporar las variables de RMC, y construyendo por tanto el modelo clínico-RMC, una mayor edad (HR 1.07; IC 95%: 1.06–1.08, $p<0.001$), el sexo masculino (HR 1.36; IC 95%: 1.15–1.61, $p<0.001$), el antecedente de diabetes mellitus (HR 1.6; IC 95%: 1.37–1.87, $p<0.001$), una FEVI más reducida (HR 0.98; IC 95%: 0.97–0.98 por mayor %, $p<0.001$) y una carga isquémica más extensa (HR 1.04; IC 95: 1.02–1.06 por segmento, $p=0.001$) fueron los predictores independientes del riesgo de muerte por todas las causas (*Tabla R1.3*).

Tabla R1.1. Características basales de la cohorte y según muerte por todas las causas.

Variable	Todos los pacientes (n=6187)	Muerte por todas las causas		P
		No (n=5505)	Sí (n=682)	
Edad (años)	65.18±11.51	64.49±11.55	70.77±9.54	<0.001
Varón (%)	3854 (62.3)	3395 (61.7)	459 (67.3)	0.004
DM (%)	1778 (28.7)	1497 (27.2)	281 (41.2)	<0.001
Hipertensión arterial (%)	4035 (65.2)	3544 (64.4)	491 (72)	<0.001
Dislipemia (%)	3544 (57.3)	3151 (57.2)	393 (57.6)	0.87
Fumador (%)	1135 (18.3)	1014 (18.4)	121 (17.7)	0.714
ICP previo (%)	1131 (18.3)	1021 (18.5)	110 (16.1)	0.128
CRM previa (%)	419 (6.8)	345 (6.3)	74 (10.9)	<0.001
Infarto previo (%)	1165 (18.8)	1000 (18.2)	165 (24.2)	<0.001
Descenso del ST (%)	182 (2.9)	141 (2.6)	41 (6)	<0.001
Inversión de onda T (%)	464 (7.5)	395 (7.2)	69 (10.1)	0.009
Bloqueo de rama izquierda (%)	372 (6)	320 (5.8)	52 (7.6)	0.072
Revascularización relacionada con la RMC (%)*	579 (9.4)	491 (8.9)	88 (12.9)	0.001

*Revascularización en los primeros 90 días tras la RMC.

Tabla R1.2. Características de RMC de la cohorte y según muerte por todas las causas.

Variable	Todos los pacientes (n=6187)	Muerte por todas las causas		P
		No (n=5505)	Sí (n=682)	
FEVI (%)	62.17±13.63	62.85±13.14	56.67±16.04	<0.001
Volumen telediastólico indexado del VI (ml/m ²)	72.76±25.83	72.03±24.87	78.62±31.94	<0.001
Volumen telesistólico indexado del VI (ml/m ²)	29.85±22.25	28.87±20.92	37.81±29.77	<0.001
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post-estrés)	0 [0-4]	0 [0-4]	3 [0-6]	<0.001
RTG (nº de segmentos)	0 [0-2]	0 [0-2]	0 [0-4]	<0.001
RTG (cualquiera, %)	2151 (34.8)	1826 (33.2)	325 (47.7)	<0.001

Tabla R1.3. Análisis de regresión multivariable de Cox para predecir la muerte por todas las causas.

Variabes	HR (IC 95%)	p
<i>Modelo 1 (clínico)</i>		
Edad (años) *	1.07 [1.06-1.08]	<0.001
Varón *	1.61 [1.37-1.89]	<0.001
DM *	1.7 [1.46-1.98]	<0.001
Hipertensión arterial	1.12 [0.95-1.33]	0.189
CRM previa *	1.39 [1.09-1.78]	0.008
Infarto previo	1.16 [0.97-1.39]	0.108
Descenso del ST	1.17 [0.85-1.62]	0.344
Inversión de onda T	1.22 [0.94-1.57]	0.138
Bloqueo de rama izquierda	1.31 [0.99-1.75]	0.061
Revascularización relacionada con la RMC (%) #	1.18 [0.93-1.49]	0.178

Modelo 2 (clínico+RMC)

Edad (años)	1.07 [1.06-1.08]	<0.001
Varón	1.36 [1.15-1.61]	<0.001
DM	1.6 [1.37-1.87]	<0.001
CRM previa	1.13 [0.87-1.46]	0.356
FEVI (%)	0.98 [0.97-0.98]	<0.001
Volumen telediastólico indexado del VI (ml/m²)	1 [1-1]	0.77
Volumen telesistólico indexado del VI (ml/m²)	1.01 [1-1.02]	0.128
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post-estrés)	1.04 [1.02-1.06]	0.001
RTG (nº de segmentos)	1 [0.96-1.03]	0.914
RTG (cualquiera, %)	1.22 [0.98-1.51]	0.071

**Estas variables se utilizaron para calcular el Modelo 2 (clínico+RMC).*

#Revascularización en los primeros 90 días tras la RMC.

La adición de las variables de RMC aumentó el valor predictivo y el poder discriminativo del modelo clínico: el estadístico C para el modelo clínico fue de 0.689, mientras que para el modelo clínico-RMC fue de 0.727 ($p < 0.001$, índice de reclasificación neta: 0.395 [0.318-0.474] e índice integrado de discriminación: 0.025 [0.016-0.036]). Con fines de comparación, el valor del estadístico C del modelo de RMC, incluyendo únicamente la FEVI y la carga isquémica, fue de 0.646.

C-CMR-10: score clínico y de RMC

A partir de las variables que fueron predictores independientes del evento de muerte por todas las causas, y teniendo en cuenta el peso del incremento en el valor de Chi-cuadrado global del modelo en el análisis multivariado (*Tabla*

R1.4), creamos el score C-CMR-10. Las variables continuas fueron dicotomizadas según puntos de corte previamente establecidos. Se asignaron 3 puntos a pacientes ≥ 65 años, 3 puntos si la FEVI era $\leq 50\%$, 2 puntos a pacientes diabéticos, 1 punto a pacientes varones, y 1 punto si presentaban carga isquémica extensa (>5 segmentos) (Figura R1.1). Este score presentó en la cohorte un valor mediano de 4 puntos (rango intercuartílico: 2-6) y el máximo fue de 10 puntos.

Tabla R1.4. Inclusión de variables paso a paso en el análisis multivariado para predecir la mortalidad por todas las causas. Peso relativo de las variables en el Modelo 2 (clínico+RMC).

	Variables	HR (IC 95%)	p	Paso	Chi-cuadrado del modelo	p
Paso 1	Edad ≥ 65 años	1.43 [1.35-1.52]	<0.001	175	169.41	<0.001
Paso 2	Edad ≥ 65 años	1.42 [1.35-1.51]	<0.001	102.95	295.08	<0.001
	FEVI $\leq 50\%$	1.34 [1.27-1.42]	<0.001			
Paso 3	Edad ≥ 65 años	1.4 [1.33-1.49]	<0.001	41.47	342.33	<0.001
	DM	1.67 [1.44-1.95]	<0.001			
	FEVI $\leq 50\%$	1.33 [1.26-1.4]	<0.001			
Paso 4	Edad ≥ 65 años	1.39 [1.32-1.48]	<0.001	16.77	364.61	<0.001
	DM	1.63 [1.39-1.9]	<0.001			
	FEVI $\leq 50\%$	1.28 [1.21-1.36]	<0.001			
	Carga isquémica >5 segmentos	1.45 [1.22-1.72]	<0.001			
Paso 5	Edad ≥ 65 años	1.41 [1.34-1.5]	<0.001	11.84	377.17	<0.001
	Varón	1.33 [1.13-1.57]	0.001			
	DM	1.64 [1.4-1.91]	<0.001			
	FEVI $\leq 50\%$	1.27 [1.2-1.34]	<0.001			
	Carga isquémica >5 segmentos	1.42 [1.19-1.69]	<0.001			

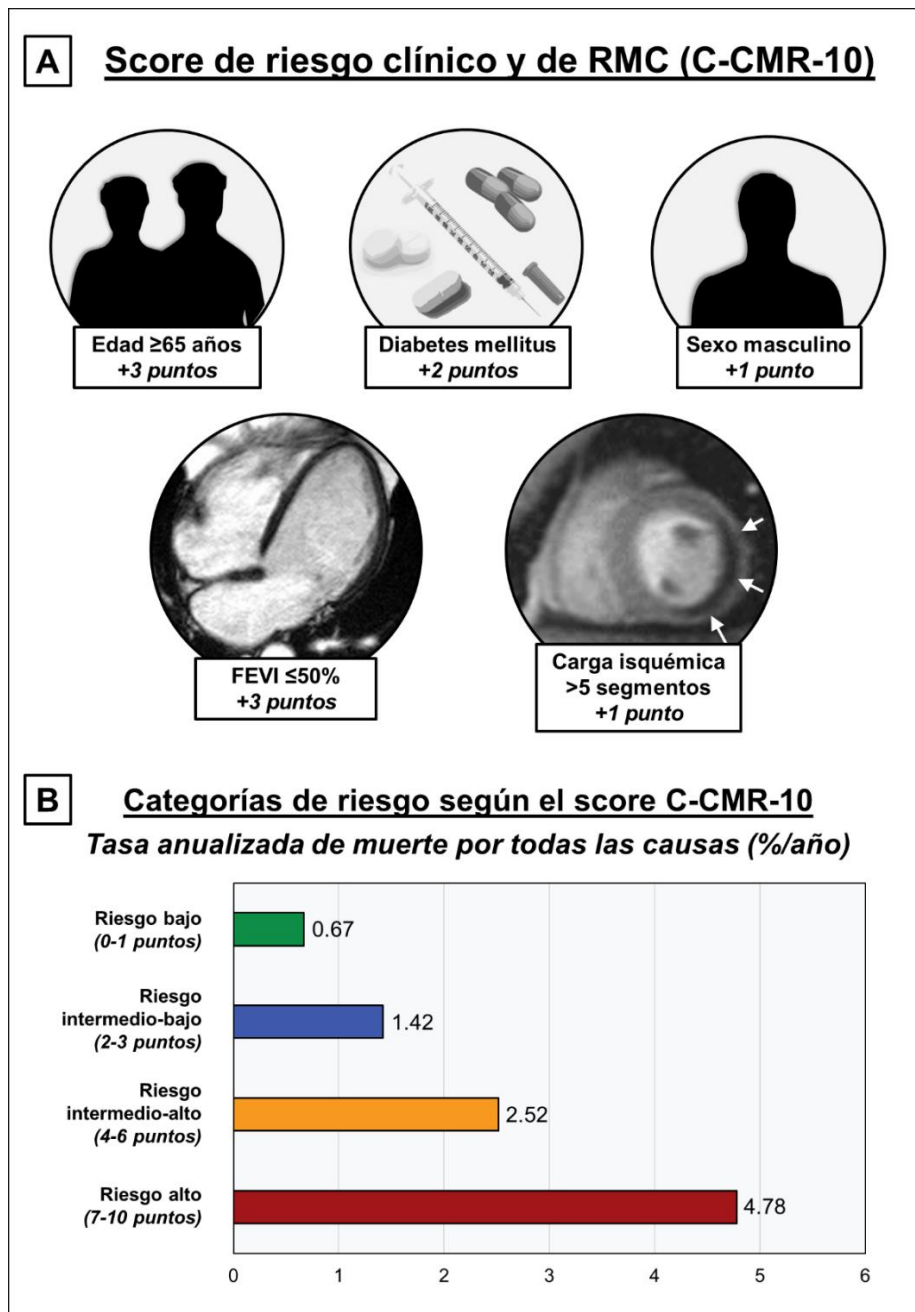


Figura R1.1. Score clínico y de RMC (C-CMR-10) para predecir la muerte por todas las causas. A: variables clínicas y de RMC y puntos de corte utilizados para calcular el score C-CMR-10. B: Tasa anualizada de mortalidad por todas las causas estratificada según las categorías de riesgo del score C-CMR-10.

Cada una de las variables dicotómicas incluidas en el score C-CMR-10 predijeron de forma individual una menor supervivencia en los pacientes que se encontraban en la categoría de riesgo adverso (≥ 65 años, varones, diabéticos, FEVI $\leq 50\%$ y carga isquémica > 5 segmentos) (Figura R1.2).

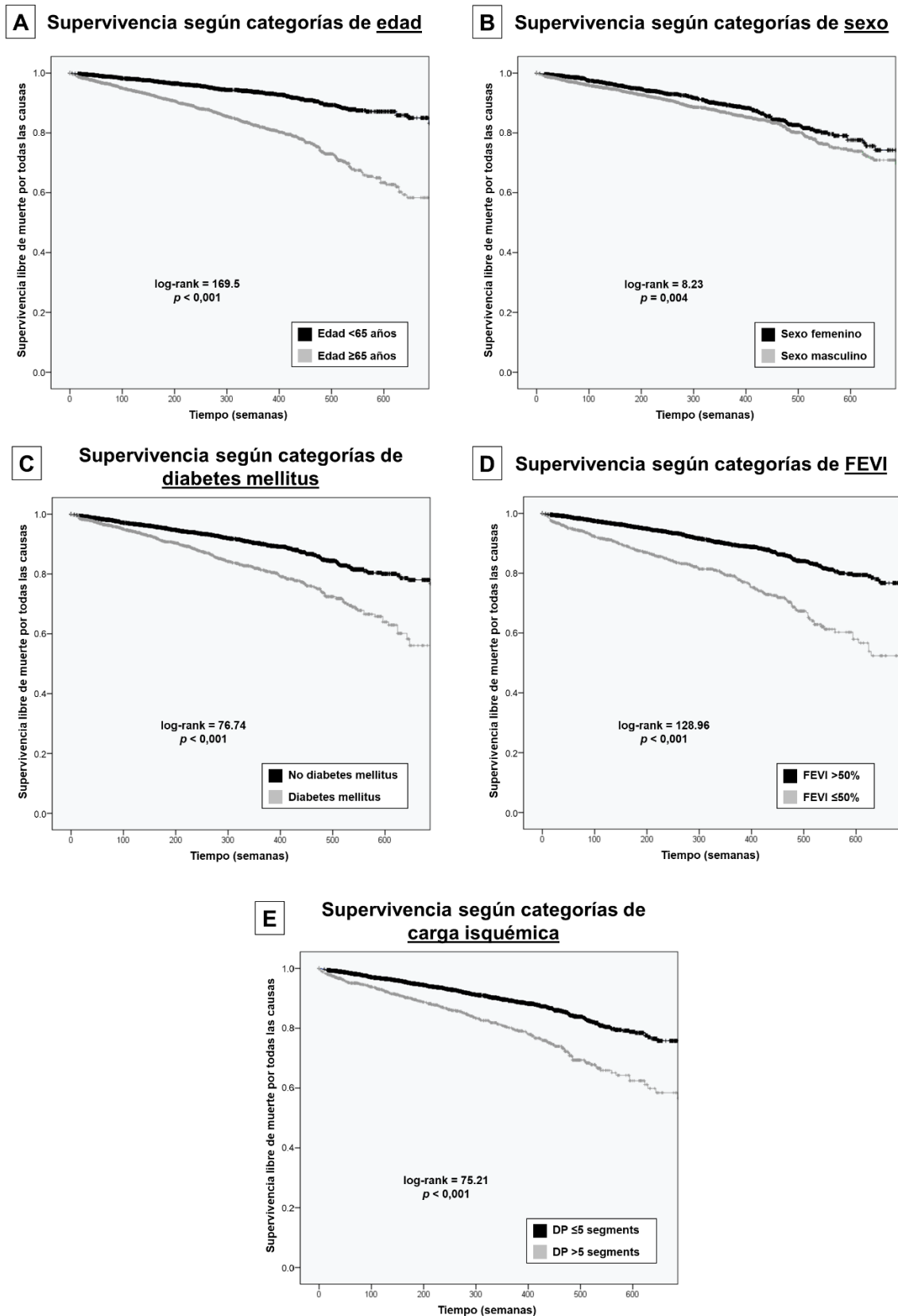


Figura R1.2. Curvas de Kaplan-Meier para predecir el riesgo de muerte por todas las causas según los predictores independientes en el análisis multivariable.

Score C-CMR-10 para predecir y estratificar el riesgo de muerte por todas las causas

El incremento en el número de puntos del score C-CMR-10 mostró una potente asociación lineal con una mayor tasa anualizada de muerte por todas las causas, desde un riesgo muy bajo de sólo 0.29%/año con cero puntos en el score al riesgo máximo de >4.6%/año cuando la puntuación del score era ≥ 7 (Figura R1.3). Distribuimos a la población en cuatro categorías de riesgo según el score C-CMR-10: bajo riesgo (0-1 puntos), riesgo intermedio-bajo (2-3 puntos), riesgo intermedio-alto (4-6 puntos) y alto riesgo (7-10 puntos). Esta categorización permitió estratificar el riesgo de muerte por todas las causas, tal y como se observa en las curvas de supervivencia y en la tasa anualizada de muerte por todas las causas (Figuras R1.1 y R1.4).

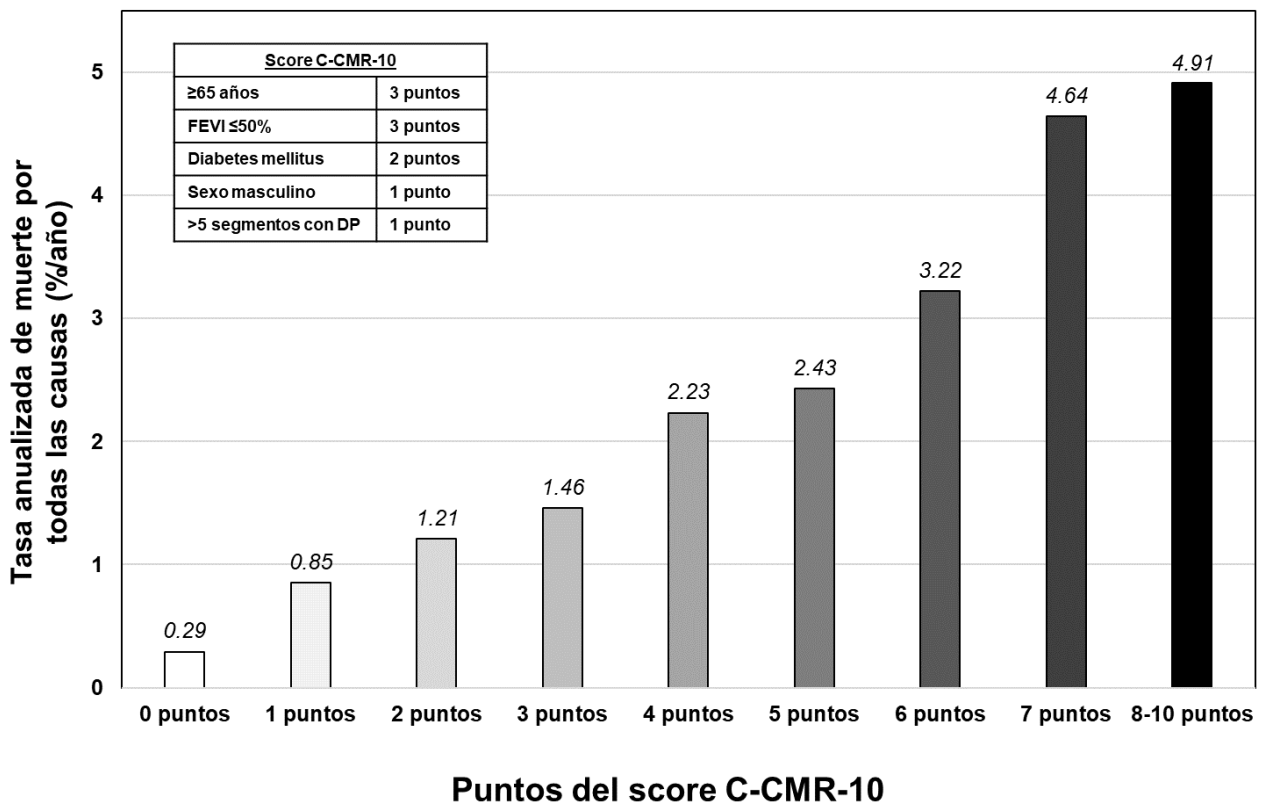


Figura R1.3. Estratificación de la tasa anualizada de mortalidad según los puntos en el score C-CMR-10.

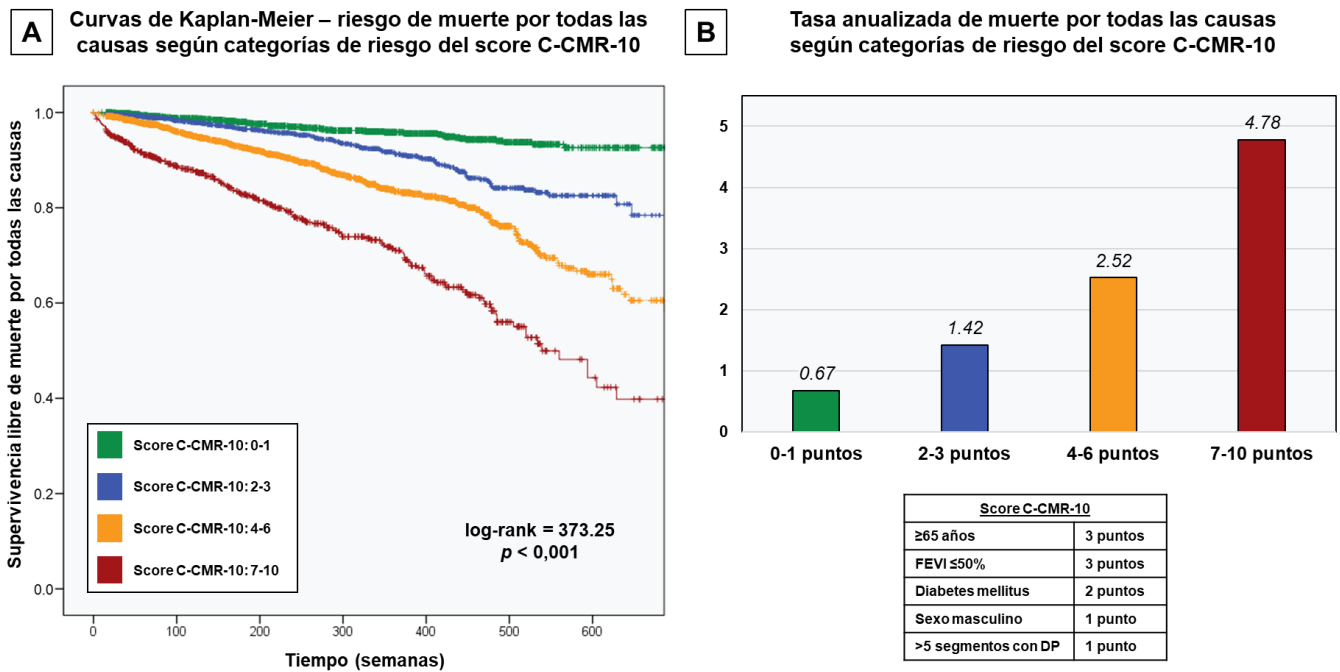


Figura R1.4. Estratificación del riesgo de muerte por todas las causas según las categorías de riesgo del score C-CMR-10. A: Curvas de Kaplan-Meier para predecir el riesgo de muerte por todas las causas a lo largo del seguimiento. B: Estratificación de la tasa anualizada de mortalidad por todas las causas.

Cohortes de derivación y validación y score C-CMR-10

Realizamos un análisis de validación interno sobre la utilidad del score C-CMR-10 para predecir la mortalidad por todas las causas. Para ello, dividimos nuestra cohorte de forma aleatoria en dos grupos del mismo tamaño: una población de derivación (n=3094) y una cohorte de validación (n=3093). Realizamos análisis univariados y multivariados independientes siguiendo la misma estrategia que en la cohorte completa. Las variables que fueron predictores independientes del riesgo de muerte por todas las causas fueron las mismas que en toda la cohorte: edad, sexo masculino, diabetes mellitus, FEVI y carga isquémica. Además, el peso relativo de cada variable en las cohortes de derivación y validación fue aproximadamente el mismo que en la cohorte completa. Por tanto, la utilidad del score C-CMR-10 para predecir el riesgo de muerte por todas las causas fue analizado por separado en las cohortes de

derivación y de validación. Se consiguió asimismo una buena estratificación del riesgo de muerte por todas las causas en las cuatro categorías de riesgo previamente definidas (Figura R1.5).

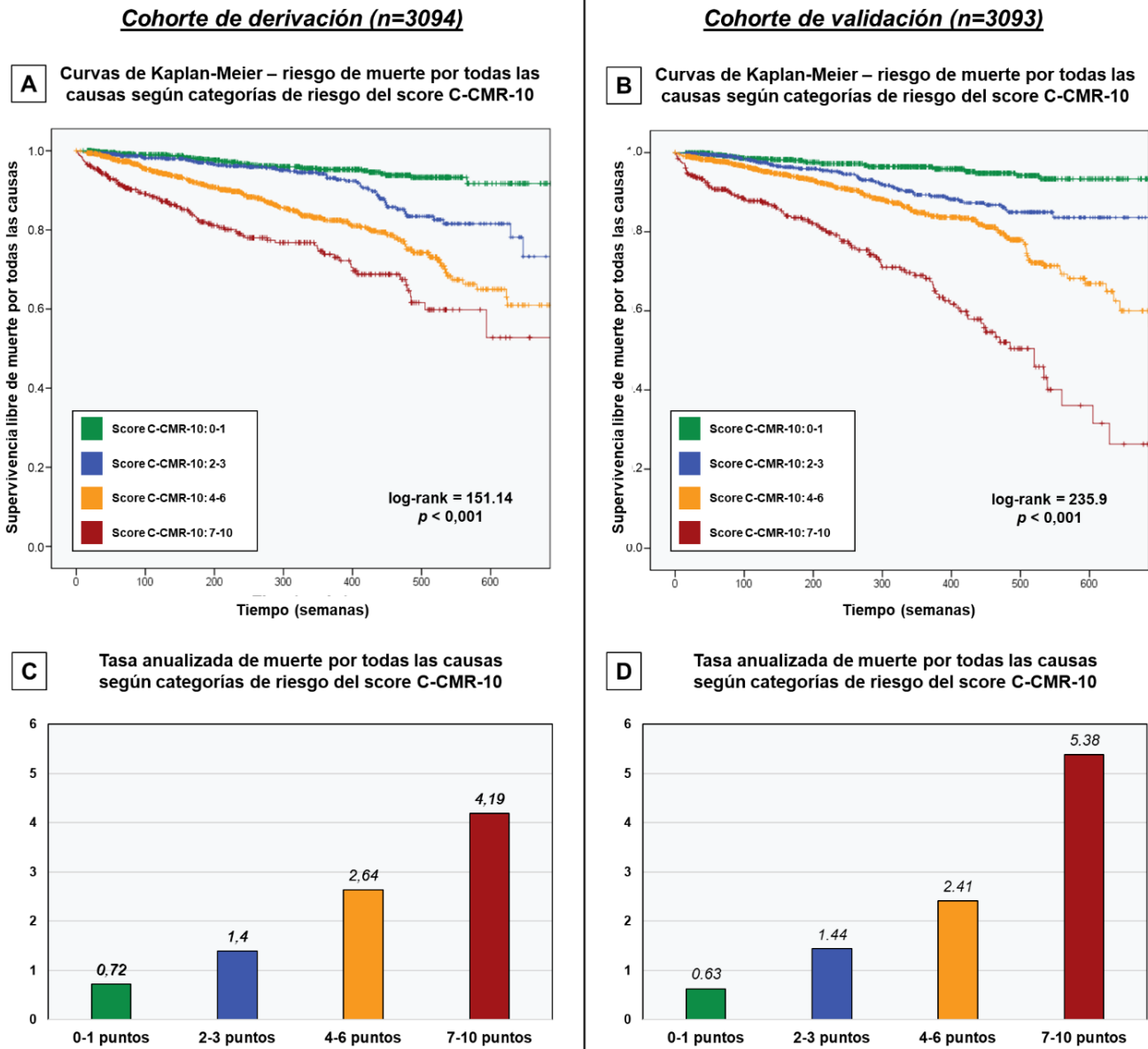


Figura R1.5. Estratificación del riesgo de muerte por todas las causas según las categorías de riesgo del score C-CMR-10 en las cohortes de derivación y validación. A y B: Curvas de Kaplan-Meier para predecir el riesgo de muerte por todas las causas a lo largo del seguimiento en las cohortes de derivación y validación, respectivamente. C y D: Estratificación de la tasa anualizada de mortalidad por todas las causas en las cohortes de derivación y validación, respectivamente.

2. Predicción del riesgo de eventos clínicos mediante prueba de esfuerzo electrocardiográfica y resonancia magnética cardíaca de estrés en pacientes con síndrome coronario crónico

En la segunda parte del trabajo analizamos el valor pronóstico añadido de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica (ExECG) en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado en los que también se realizó una resonancia magnética cardíaca (RMC) de estrés.

Características de la cohorte

Este subanálisis se realizó en 288 pacientes en los cuales se había realizado de forma secuencial tanto una ExECG como una RMC de estrés por síndrome coronario crónico conocido o sospechado. Los motivos de realización de las pruebas fueron el dolor torácico típico (n = 149; 52%), el dolor torácico atípico (n = 113; 39%), o síntomas sugestivos de equivalente anginoso como por ejemplo la disnea de esfuerzo (n = 26; 9%). El protocolo de la ExECG fue el de Bruce en tapiz rodante (n = 231; 80%) o el protocolo de Bruce modificado en tapiz rodante (n = 57; 20%).

El tiempo medio de seguimiento tras la RMC de estrés fue de 4.2 ± 2.2 años (201.7 ± 103.1 semanas), a lo largo de los cuales se registraron 27 eventos adversos tipo MACE (15 ingresos por síndrome coronario agudo, ocho ingresos por insuficiencia cardíaca, y 4 muertes por todas las causas). El tiempo mediano desde la ExECG hasta la realización de la RMC de estrés fue de 82 (14-141.8) días.

Las características basales, de la ExECG y de la RMC en toda la población y dividida según si presentaron MACE o no se muestran en las *Tablas R2.1, R2.2 y R2.3*, respectivamente. Los pacientes que presentaron MACE eran más frecuentemente hipertensos y con historia previa de cardiopatía isquémica crónica y cirugía de revascularización miocárdica (CRM); presentaban peor reserva cronotrópica, especialmente con menor frecuencia cardíaca máxima

(FCmáx) durante la ExECG; y con mayor extensión de la carga isquémica y de segmentos con realce tardío de gadolinio (RTG) en la RMC de estrés.

Tabla R2.1 – Características basales de la cohorte.

Variable	Todos los pacientes (n=288)	MACE		p
		No (n=261)	Sí (n=27)	
Edad (años)	61.9 ± 11	61.5 ± 11	65.9 ± 10.6	0.05
Varón (%)	173 (60)	153 (59)	20 (74)	0.15
Diabetes mellitus (%)	61 (21)	56 (22)	5 (19)	1
Hipertensión arterial (%)	170 (59)	149 (57)	21 (78)	0.04
Dislipemia (%)	166 (58)	147 (56)	19 (70)	0.22
Fumador (%)	54 (19)	49 (19)	5 (19)	1
Cardiopatía isquémica previa (%)	89 (31)	75 (29)	14 (52)	0.02
Historia familiar de cardiopatía isquémica (%)	20 (7)	19 (7)	1 (4)	0.71
ICP previa (%)	59 (21)	52 (20)	7 (26)	0.46
CRM previa (%)	20 (7)	14 (5)	6 (22)	<0.01
Tratamiento betabloqueante (%)	102 (35)	88 (34)	14 (52)	0.09

Los datos se muestran como media ± desviación estándar o como n (%). Las siguientes variables fueron seleccionadas como cofactores para el análisis multivariado (p<0.1): edad, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica previa, CRM previa y tratamiento betabloqueante.

Tabla R2.2 – Características de la ExECG en la cohorte.

Variable	Todos los pacientes (n=288)	MACE		P	
		No (n=261)	Sí (n=27)		
Tiempo de ejercicio (min)	7.38 ± 3.1	7.43 ± 3.1	6.86 ± 2.9	0.36	
METS alcanzados	8.58 ± 3.4	8.67 ± 3.4	7.76 ± 3.2	0.18	
Capacidad funcional (% de la predicha)	105.5 ± 36.6	106.6 ± 36.6	94.4 ± 36	0.11	
ExECG limitada por agotamiento físico máximo (%)	227 (79)	207 (79)	20 (74)	0.62	
Cambio máximo del ST (mm)	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.3	1.41 ± 1.4	0.97	
Nº de derivaciones con cambios del ST >1mm	2 (0-5)	2 (0-5)	3 (0-5)	0.94	
Tipo de cambio del ST (%)	Sin cambios	84 (29)	75 (29)	9 (33)	0.82
	Ascendente	28 (10)	26 (10)	2 (7)	
	Lentamente ascendente	5 (2)	5 (2)	0 (0)	
	Horizontal	101 (35)	90 (35)	11 (41)	
	Descendente	70 (24)	65 (25)	5 (19)	
Índice de dolor torácico (%)	Ausente	190 (66)	170 (65)	20 (74)	0.62
	No limitante	75 (26)	70 (27)	5 (19)	
	Limitante	23 (8)	21 (8)	2 (7)	
FC máxima (lpm)	141.4 ± 24	142.5 ± 24	131 ± 21.5	0.02	
FC máxima (% de la predicha)	89.2 ± 13.9	89.6 ± 13.8	85.2 ± 14.2	0.11	
FC máxima >85% de la predicha (%)	174 (60)	162 (62)	12 (44)	0.1	
Aumento máximo de FC (% respecto a la basal)	205.9 ± 42.7	206.8 ± 42.6	197.2 ± 43.3	0.27	
Recuperación de FC al minuto de reposo (lpm)	24.5 ± 16.5	24.4 ± 14.5	25.6 ± 29.9	0.84	
Índice de reserva cronotrópica (%)	81.9 ± 24.6	82.7 ± 24.6	73.8 ± 24	0.08	
Índice de reserva cronotrópica >80% (%)	145 (50)	136 (52)	9 (33)	0.07	
Reserva de doble producto (mmHg x lpm)	15619.6 ± 5311.4	15792.1 ± 5296.8	13953 ± 5259.6	0.09	
Duke Treadmill Score	0.13 ± 7	0.24 ± 7.1	-0.92 ± 6.2	0.41	

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar o como n (%). Las variables continuas no paramétricas se muestran como mediana (rango intercuartílico). Las siguientes variables fueron seleccionadas como cofactores para el análisis multivariado ($p < 0.1$): FC máxima, FC máxima $> 85\%$ de la predicha, índice de reserva cronotrópica, índice de reserva cronotrópica $> 80\%$ y reserva de doble producto.

Tabla R2.3 – Características de RMC en la cohorte.

Variable	Todos los pacientes (n=288)	MACE		P
		No (n=261)	Sí (n=27)	
FEVI (%)	67.2 \pm 9.1	67.5 \pm 8.7	64.6 \pm 12.6	0.26
VTVDI (ml/m ²)	66.3 \pm 19.3	66 \pm 17.5	70.1 \pm 31.9	0.51
VTSVI (ml/m ²)	22.7 \pm 13.6	22.2 \pm 11.9	27.3 \pm 24.2	0.29
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post-estrés)	0 (0-2)	0 (0-2)	2.5 (0-5)	<0.01
RTG (nº de segmentos)	0 (0-0.75)	0 (0-0)	0 (0-3.75)	<0.01

Los datos se muestran como media \pm desviación estándar o como n (%). Las variables continuas no paramétricas se muestran como mediana (rango intercuartílico). Las siguientes variables fueron seleccionadas como cofactores para el análisis multivariado ($p < 0.1$): carga isquémica y RTG.

Predictores de eventos MACE en la cohorte

En el análisis multivariado, y tras ajustar por las variables clínicas y de ExECG y RMC de estrés asociadas ($p < 0.1$) con los eventos MACE tal y como se muestra en las Tablas R2.1, R2.2 y R2.3, los únicos predictores independientes de MACE fueron la FCmáx durante la ExECG (HR = 0.98; IC 95%: 0.96-0.99; $p = 0.01$) y una mayor carga isquémica en la RMC de estrés (HR = 1.19; IC 95%: 1.07-1.34 por cada segmento miocárdico con isquemia; $p < 0.001$) (Tabla R2.4).

Tabla R2.4 – Predictores de MACE en el análisis multivariado.

Variable	HR [IC 95%]	p
Edad (años)	1.05 [0.98-1.12]	0.18
Hipertensión arterial	1.63 [0.63-4.26]	0.32
Cardiopatía isquémica previa	0.98 [0.33-2.91]	0.97
CRM previa	1.65 [0.55-5]	0.37
Tratamiento betabloqueante	0.84 [0.32-2.18]	0.71
FC máxima (lpm)	0.98 [0.96-0.99]	0.01
Reserva de doble producto (mmHg x lpm)	1 [0.87-1.15]	0.97
Carga isquémica (nº de segmentos con DP postestrés)	1.19 [1.07-1.34]	<0.01
RTG (nº de segmentos)	1.10 [.86-1.42]	0.46

Las variables en la Tabla se incorporaron como cofactores en el análisis multivariado ($p < 0.1$ en el análisis univariado). Se analizó la colinealidad de las variables mediante el estadístico de tolerancia (excesivo si < 0.2) y el factor de inflación de la varianza (excesivo si > 5). Se excluyeron del modelo la FC máxima $> 85\%$ de la predicha, el índice de reserva cronotrópica y el índice de reserva cronotrópica $> 80\%$ debido a una excesiva colinealidad con la FC máxima.

Score de riesgo de MACE

Mediante las dos variables que predijeron de forma independiente el riesgo de MACE en la cohorte, a saber, FCmáx en la ExECG y carga isquémica en la RMC de estrés, y en base al incremento en el valor de Chi-cuadrado del modelo (Tabla R2.5), calculamos un score del riesgo de MACE. Se mantuvieron las variables en su forma continua. Se asignó un máximo de 12.4 puntos según el número de segmentos miocárdicos con isquemia en la RMC de estrés y 5.6 puntos según la FCmáx durante la ExECG. Se calculó de la siguiente forma:

$$\text{Score de riesgo de MACE} = \text{Carga isquémica (nº de segmentos)} - \text{FCmáx}$$

El score tuvo un valor medio de -2.58 ± 2.57 puntos y los valores máximo y mínimo fueron 9.56 y -5.6 puntos, respectivamente. El área bajo la curva (AUC) de este score de riesgo combinado (AUC = 0.71; IC 95%: 0.61-0.81; $p < 0.001$) mostró un mejor valor predictivo que el modelo que incluía únicamente la carga isquémica en la RMC de estrés (AUC = 0.68; IC 95%: 0.57-0.79; $p < 0.001$) o la FCmáx en la ExECG (AUC = 0.64; IC 95%: 0.54-0.74; $p = 0.02$), p para la comparación = 0.02 (*Tabla R2.6*). Además, añadir la FCmáx al modelo que sólo incluía la carga isquémica en la RMC de estrés aumentó significativamente el poder predictivo de MACE del modelo, tal y como muestra el índice de mejora de la reclasificación (0.47; IC 95%: 0.10-0.81; $p < 0.05$) (*Tabla R2.6*).

Estratificación del riesgo de MACE

Para definir el mejor punto de corte de las variables de FCmáx y carga isquémica, utilizamos el índice de Youden derivado de las curvas de características de receptor-operador (ROC). Para la FCmáx durante la ExECG, el mejor punto de corte fue ≤ 130 lpm, mientras que para la carga isquémica en la RMC de estrés fue ≥ 2 segmentos isquémicos. Estos puntos de corte nos permitieron estratificar la tasa anualizada de MACE, que fue muy baja (1%/año) en pacientes con FCmáx > 130 lpm y carga isquémica < 2 segmentos, intermedia en pacientes con sólo un parámetro alterado (2%/año si FC ≤ 130 lpm y 3.2%/año si ≥ 2 segmentos isquémicos), y alta en pacientes con ambos parámetros alterados (6.3%/año si FC ≤ 130 lpm y ≥ 2 segmentos isquémicos de forma concomitante) (*Figura R2.1*).

Tabla R2.5 – Inclusión paso a paso de variables en el modelo multivariado.

Variable	HR [IC 95%]	p	Chi-cuadrado del modelo	p
<i>Paso 1</i>				
Carga isquémica (nº de segmentos)	1.21 [1.08-1.35]	<0.01	12.4	<0.01
<i>Paso 2</i>				
FC máxima (lpm)	0.98 [0.96-0.99]	0.01		
Carga isquémica (nº de segmentos)	1.19 [1.07-1.34]	<0.01	18	<0.01

Las siguientes variables se incorporaron como cofactores en el análisis multivariado ($p < 0.1$ en el análisis univariado): edad, hipertensión arterial, cardiopatía isquémica previa, CRM previa, tratamiento betabloqueante, FC máxima, reserva de doble producto, carga isquémica y RTG.

Tabla R2.6 – Comparación de modelos predictivos del riesgo de MACE.

Análisis	Variable	AUC/NRI	IC 95%	p
ROC	FC máxima (lpm)	0.64	0.54-0.74	0.02
	Carga isquémica (nº de segmentos)	0.68	0.57-0.79	<0.01
	Score de riesgo combinado (carga isquémica + FC máxima)	0.71	0.61-0.81	<0.01
NRI	Score de riesgo combinado (carga isquémica + FC máxima) vs carga isquémica únicamente	0.47	0.10-0.81	<0.05

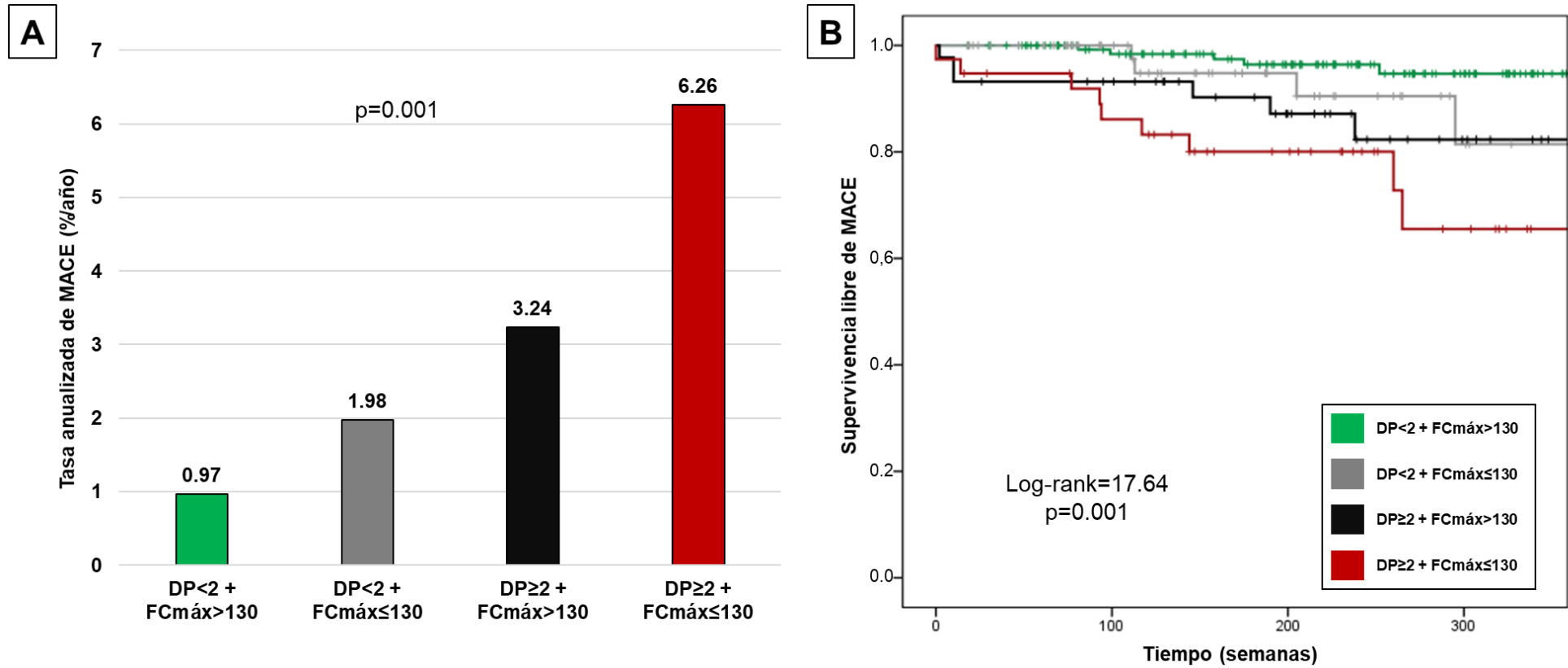


Figura R2.1. Estratificación del riesgo de MACE según los grupos de riesgo definidos mediante la FCmáx durante la ExECG (≤ 130 lpm) y la carga isquémica (≥ 2 segmentos con DP postestrés). A: tasa anualizada de MACE. B: curvas de supervivencia de Kaplan-Meier.

Subanálisis en pacientes con betabloqueantes

Se realizó un subanálisis específico en pacientes tratados con betabloqueantes durante la realización de la ExECG (n=102, 35%) para confirmar si ambos predictores del riesgo de MACE en toda la cohorte, a saber, la FC_{máx} durante la ExECG y la carga isquémica en la RMC de estrés, también predecían el riesgo de MACE en este subgrupo de pacientes. Este subanálisis se justifica por la posible alteración en la respuesta cronotrópica que pueden presentar los pacientes betabloqueados, y que podría afectar al valor predictivo de la FC_{máx}.

En este subgrupo de pacientes, la FC máxima predicha se estimó mediante la siguiente ecuación (95):

$$FC \text{ máxima predicha} = 164 - 0.7 \times \text{edad (años)}$$

Para el análisis del índice de reserva cronotrópica, se utilizó la siguiente ecuación:

$$\text{Índice de reserva cronotrópica} = \frac{FC \text{ máxima} - FC \text{ en reposo}}{(FC \text{ máxima predicha} - FC \text{ en reposo}) \times 100}$$

No obstante, en esta población betabloqueada se utilizó un punto de corte $\leq 62\%$ para definir a los pacientes con incompetencia cronotrópica, tal y como se ha descrito previamente (96). Sólo para este cálculo se utilizó la FC máxima mediante la ecuación clásica de $220 - \text{edad (años)}$.

Tras realizar nuevamente análisis univariados y multivariados, en esta población la FC_{máx} no fue predictora de eventos MACE, pero sí la carga isquémica por RMC de estrés, que de hecho supuso el único predictor independiente de MACE (HR = 1.18; IC 95%: 1.01-1.38; p=0.04).

3. Resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador para predecir la muerte por todas las causas y el efecto de la revascularización en cardiopatía isquémica estable

En la tercera parte del trabajo se analizó el valor predictivo de la RMC para predecir la muerte por todas las causas y estudiar el efecto de la revascularización guiada por esta técnica en pacientes con cardiopatía isquémica estable.

Características basales de la población

Se incluyeron a 6389 pacientes con cardiopatía isquémica estable conocida o sospechada a los que se les había realizado una RMC. El diagrama de flujo del estudio y los motivos para la realización de la RMC pueden consultarse en la *Figura R3.1*.

Durante un tiempo de seguimiento de 5.75 años (mediana de 276 semanas, rango intercuartílico de 120 a 443 semanas) se registraron 717 muertes por todas las causas (11% de la cohorte). Las características basales de la población se muestran en la *Tabla R3.1*. La edad media fue de 65 ± 12 años, la mayoría de los pacientes fueron varones (62%) y el factor de riesgo cardiovascular más frecuente fue la hipertensión arterial (64%). Respecto a la RMC, los pacientes que alcanzaron el evento de muerte por todas las causas presentaron mayores volúmenes telediastólico y telesistólico de ventrículo izquierdo, una FEVI más reducida, y una mayor extensión de segmentos con isquemia inducible y RTG.

Asociación de la carga isquémica con la muerte por todas las causas

La tasa de muerte por todas las causas se incrementó de forma paralela a la carga isquémica, es decir, el número de segmentos con isquemia inducible (*Figura R3.2*). Tras ajustar por variables que se asociaron significativamente con la muerte por todas las causas (edad, sexo masculino, DM, hábito tabáquico y FEVI) se demostró una asociación significativa entre la carga isquémica y el

riesgo de mortalidad total (HR 1.04; IC 95: 1.02–1.07 por número de segmentos; $p < 0.001$; *Tabla R3.2*).

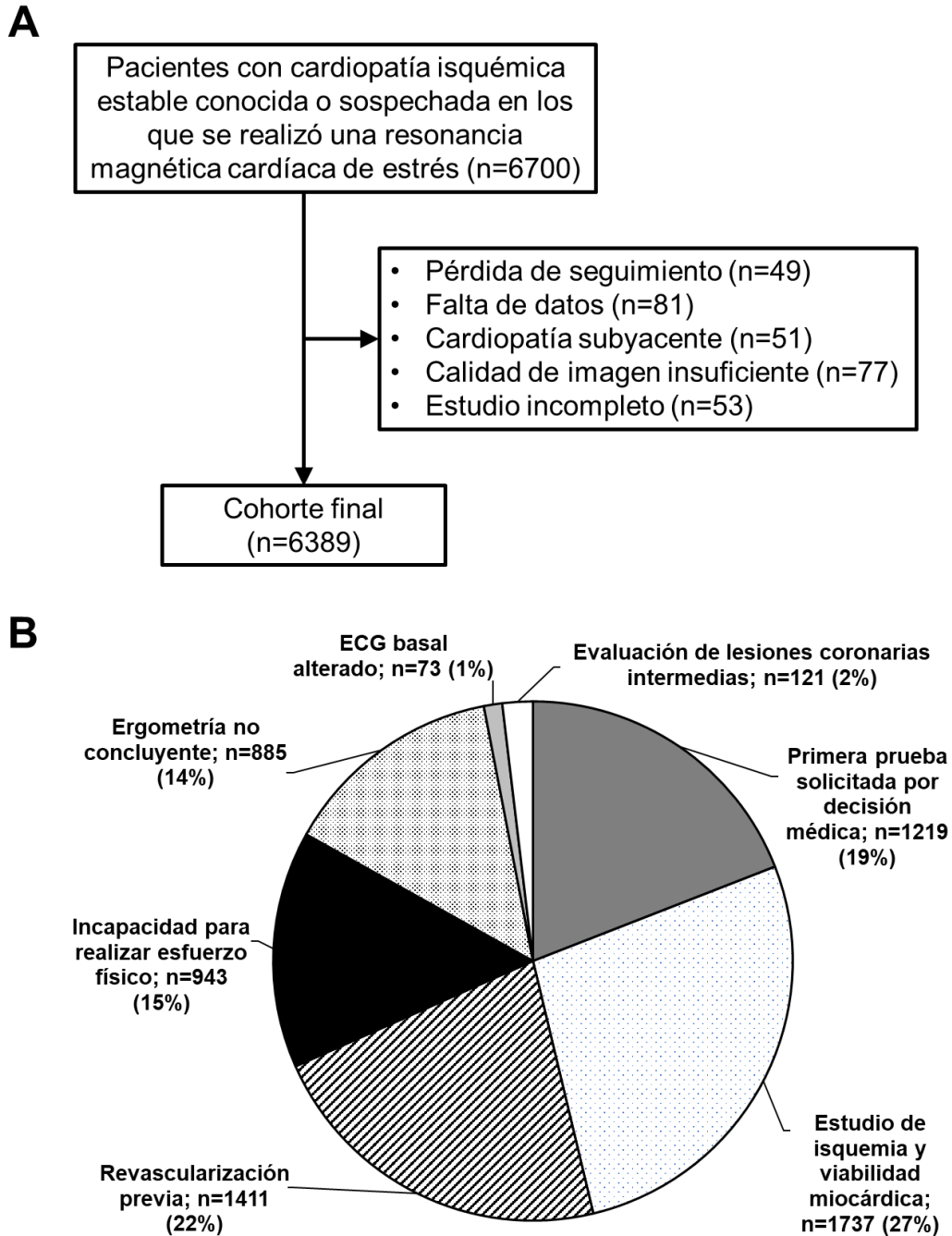


Figura R3.1. Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el registro (A) y motivos para realizar la RMC (B).

Tabla R3.1. Características basales y de RMC de toda la cohorte y de pacientes con y sin mortalidad por todas las causas.

	Todos los pacientes (n=6389)	Muerte por todas las causas		p
		Sí (n=717)	No (n=5672)	
Edad (años)	65±12	71±9	64±12	<0.001
Sexo masculino (%)	3958 (62)	477 (67)	3481 (61)	0.007
DM (%)	1786 (28)	284 (40)	1502 (26)	<0.001
Hipertensión arterial (%)	4079 (64)	498 (69)	3581 (63)	0.001
Dislipemia (%)	3575 (56)	394 (55)	3181 (56)	0.6
Fumador (%)	1141 (18)	121 (17)	1020 (18)	0.6
Revascularización previa (%)	1481 (23)	166 (23)	1315 (23)	0.9
Infarto de miocardio previo (%)	1164 (18)	165 (23)	999 (18)	<0.001
Descenso del segmento ST (%)	189 (3)	42 (6)	147 (3)	<0.001
Inversión de ondas T (%)	471 (7)	69 (10)	402 (7)	0.01
Bloqueo de rama izquierda del haz de His (%)	373 (6)	52 (7)	321 (6)	0.09
Año de inclusión	9 [6–13]	6 [5–9]	10 [7–13]	<0.001
<i>Parámetros de RMC</i>				
FEVI (%)	62±13	57±16	63±13	<0.001
Volumen telediastólico indexado del VI (ml/m ²)	73±26	78±31	72±25	<0.001
Volumen telesistólico indexado del VI (ml/m ²)	30±22	37±29	29±21	<0.001
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post-estrés)	0 [0–4]	2 [0–6]	0 [0–4]	<0.001
RTG (nº de segmentos)	0 [0–2]	0 [0–4]	0 [0–2]	<0.001

Año de inclusión indica el año de inclusión en el registro desde el 1 hasta el 16, correspondiendo con los años 2001 a 2016.

Tabla R3.2. Análisis multivariado para predecir la muerte por todas las causas.

	HR [IC 95%]	p
Edad (años)	1.07 [1.06–1.08]	<0.001
Sexo masculino	1.32 [1.11–1.56]	0.001
DM	1.62 [1.39–1.89]	<0.001
Hipertensión arterial	1.18 [0.98–1.41]	0.08
Dislipemia	0.93 [0.79–1.10]	0.8
Fumador	1.35 [1.10–1.66]	0.004
Revascularización previa	1.05 [0.86–1.28]	0.7
Infarto de miocardio previo	0.98 [0.80–1.21]	0.9
Descenso del segmento ST	1.22 [0.87–1.69]	0.3
Inversión de ondas T	1.08 [0.83–1.40]	0.5
Bloqueo de rama izquierda del haz de His	1.01 [0.75–1.36]	0.8
Año de inclusión	1.02 [0.99–1.05]	0.2
FEVI (%)	0.98 [0.97–0.98]	<0.001
Volumen telediastólico indexado del VI (ml/m²)	1 [0.99–1.006]	0.2
Volumen telesistólico indexado del VI (ml/m²)	1.04 [1.02-1.07]	<0.001
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post-estrés)	0.99 [0.96–1.03]	0.8

Año de inclusión indica el año de inclusión en el registro desde el 1 hasta el 16, correspondiendo con los años 2001 a 2016.

Se analizó la colinealidad de las variables mediante el estadístico de tolerancia y el factor de inflación de la varianza. El volumen telesistólico indexado del VI fue excluido del análisis multivariado debido a una colinealidad excesiva con la FEVI y el volumen telediastólico indexado del VI.

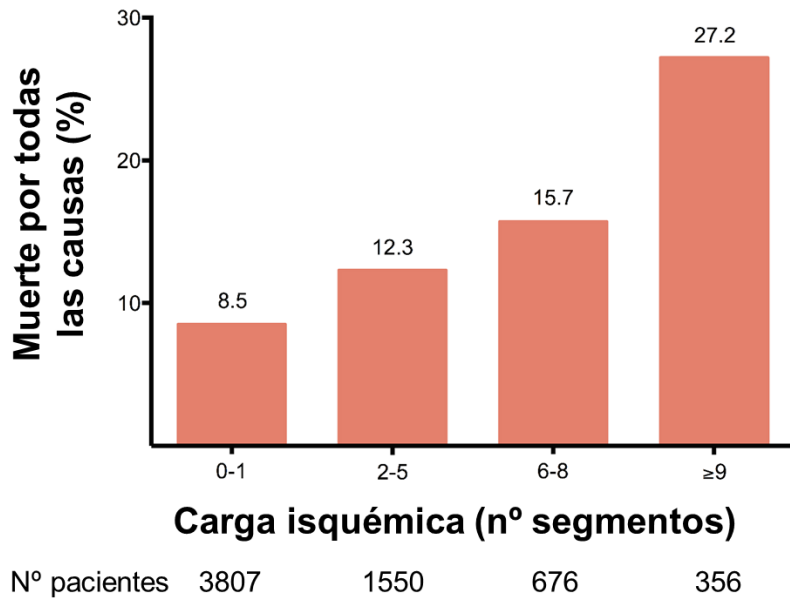
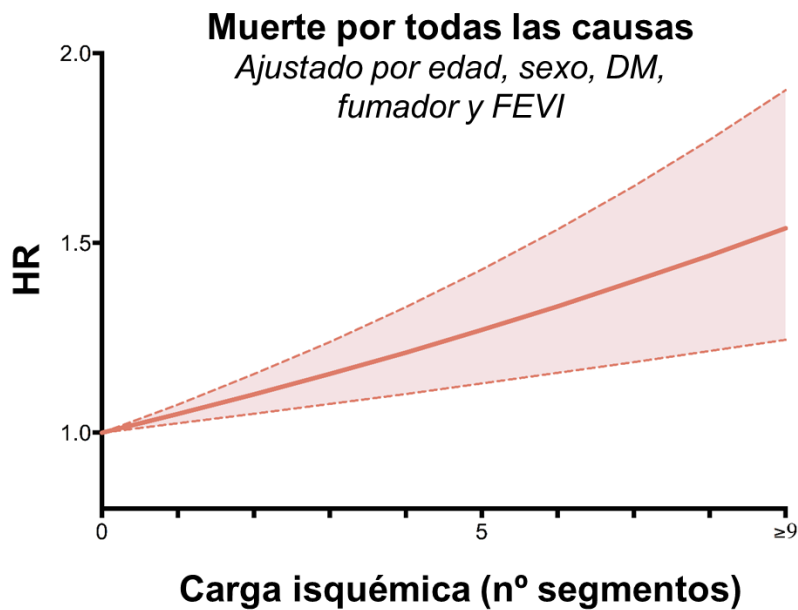
A**B**

Figura R3.2. Riesgo de muerte por todas las causas según la extensión de la carga isquémica en la RMC. Tasa de mortalidad por todas las causas según la extensión (nº de segmentos) de la carga isquémica (A). El cociente ajustado del riesgo (con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%) de muerte por todas las causas se incrementa de forma paralela a la extensión de la carga isquémica.

Carga isquémica y el efecto de la revascularización en la mortalidad por todas las causas

Durante el seguimiento, se realizaron 587 (9%) procedimientos de revascularización miocárdica relacionados con la RMC, tanto intervencionismo coronario percutáneo (ICP) como cirugía de revascularización miocárdica (CRM). La proporción de pacientes a los que se realizó una angiografía y una revascularización (mediante ICP o CRM) relacionadas con la RMC se muestran en la *Figura R3.3*. Para obtener a la población emparejada por puntaje de propensión (n= 1032, 516 revascularizados y 516 no revascularizados) se utilizaron las variables que se muestran en la *Tabla R3.3*.

Tabla R3.3. Características basales y de RMC incluidas en el modelo de puntaje por propensión.

	Estadístico C	p-valor para el incremento
Modelo 1: Variables asociadas con la mortalidad por todas las causas:		
<i>Edad (años), sexo masculino, DM, fumador, FEVI (%) y carga isquémica (nº de segmentos)</i>	0.807	–
Modelo 2: Modelo 1 + variables (además de las del Modelo 1) asociadas con el uso de revascularización relacionada con la RMC:		
<i>Hipertensión arterial, revascularización previa, RTG (nº de segmentos)</i>	0.808	0.3
Modelo final: Modelo 1 + RTG	0.808	–

Un total de 150 de los 1032 pacientes incluidos en este análisis falleció (15%), 80 (15%) de los no revascularizados y 70 (14%) de los revascularizados (p=0.4) (*Figura R3.4*). Las características basales y de RMC de los pacientes revascularizados y no revascularizados se muestran en la *Tabla R3.4*.

Tabla R3.4. Características basales y de RMC de la población emparejada por puntaje de propensión y de pacientes tratados y no mediante revascularización relacionada con la RMC.

	Todos los pacientes (n=1032)	Revascularizados (n=516)	No revascularizados (n=516)	Diferencia media estandarizada
Edad (años)	66±11	66±11	65±11	-0.04
Sexo masculino (%)	757 (73)	379 (73)	378 (73)	-0.004
DM (%)	348 (34)	165 (32)	183 (35)	0.07
Hipertensión arterial (%)	706 (68)	369 (72)	337 (65)	-0.1
Dislipemia (%)	642 (62)	326 (63)	316 (61)	-0.04
Fumador (%)	194 (19)	106 (21)	88 (17)	-0.09
Revascularización previa (%)	345 (33)	173 (34)	172 (33)	-0.004
Infarto de miocardio previo (%)	247 (24)	120 (23)	127 (25)	0.03
Descenso del segmento ST (%)	33 (3)	20 (4)	13 (3)	-0.08
Inversión de ondas T (%)	78 (8)	46 (9)	32 (6)	-0.1
Bloqueo de rama izquierda del haz de His (%)	43 (4)	18 (3)	25 (5)	0.07
Año de inclusión	10 [6–13]	10 [6–14]	9 [6–12]	-0.2
<i>Parámetros de RMC</i>				
FEVI (%)	61±13	61±13	60±13	-0.08
Volumen telediastólico indexado del VI (ml/m ²)	73±25	74±26	73±24	-0.04
Volumen telesistólico indexado del VI (ml/m ²)	31±21	31±22	31±21	0.02
Carga isquémica (nº de segmentos con DP post- estrés)	5 [3–7]	5 [3–7]	5 [3–7]	-0.02
RTG (nº de segmentos)	1 [0–3]	1 [0–3]	1 [0–3]	0.04

Todas las covariables mostraron una diferencia media estandarizada inferior a 0.2, lo que se consideró un signo de balance de covariables.

La tasa de muerte por todas las causas en pacientes con y sin revascularización relacionada con la RMC difirió según la carga isquémica. En pacientes no revascularizados, la tasa de mortalidad por todas las causas aumentó de forma paralela a la carga isquémica. No obstante, esta tendencia no ocurrió en pacientes sometidos a una revascularización relacionada con la RMC (*Figura R3.4*).

Utilizamos un punto de corte de 5 segmentos con DP post-estrés para estratificar a los pacientes en las categorías de isquemia extensa e isquemia no extensa. Este punto de corte se obtuvo mediante el índice de Youden tras calcular las curvas de características de receptor-operador (ROC). Además, este punto de corte coincidió con el umbral a partir del cual se produce la intersección entre el efecto de la revascularización en pacientes con isquemia extensa y no extensa (*Figura R3.4*).

En pacientes con isquemia no extensa (≤ 5 segmentos isquémicos) los pacientes que fueron sometidos a una revascularización relacionada con la RMC presentaron un riesgo significativamente superior de muerte por todas las causas en comparación con pacientes no revascularizados (16% vs. 10%, $p=0.01$). Por contra, los pacientes con carga isquémica extensa (>5 segmentos) tratados mediante revascularización relacionada con la RMC mostraron un riesgo significativamente menor de mortalidad por todas las causas que aquellos pacientes sin revascularizar (10% vs. 24%, $p=0.02$) (*Figuras R3.5 y R3.6*). Por tanto, a lo largo del seguimiento de 5.75 años, en el subgrupo de pacientes con carga isquémica extensa la revascularización salvó 14 vidas por cada 100 pacientes tratados.

En la *Figura R3.5* se muestra el análisis de subgrupos. La revascularización relacionada con la RMC mostró un efecto neutro en el riesgo de muerte por todas las causas en toda la cohorte emparejada por puntaje de propensión, así como en subpoblaciones según diferentes variables, a excepción de la carga isquémica. Tal y como se ha descrito previamente, se encontró una potente interacción ($p<0.001$)

entre los pacientes con y sin carga isquémica extensa. La revascularización relacionada con la RMC ejerció un efecto protector en pacientes con isquemia extensa (HR: 0.54; IC 95%: 0.33-0.89) pero no en aquellos con isquemia no extensa (HR: 1.93; IC 95%: 1.21-3.08). Además, el efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la mortalidad por todas las causas fue similar en toda la cohorte de pacientes y en la población emparejada por puntaje de propensión.

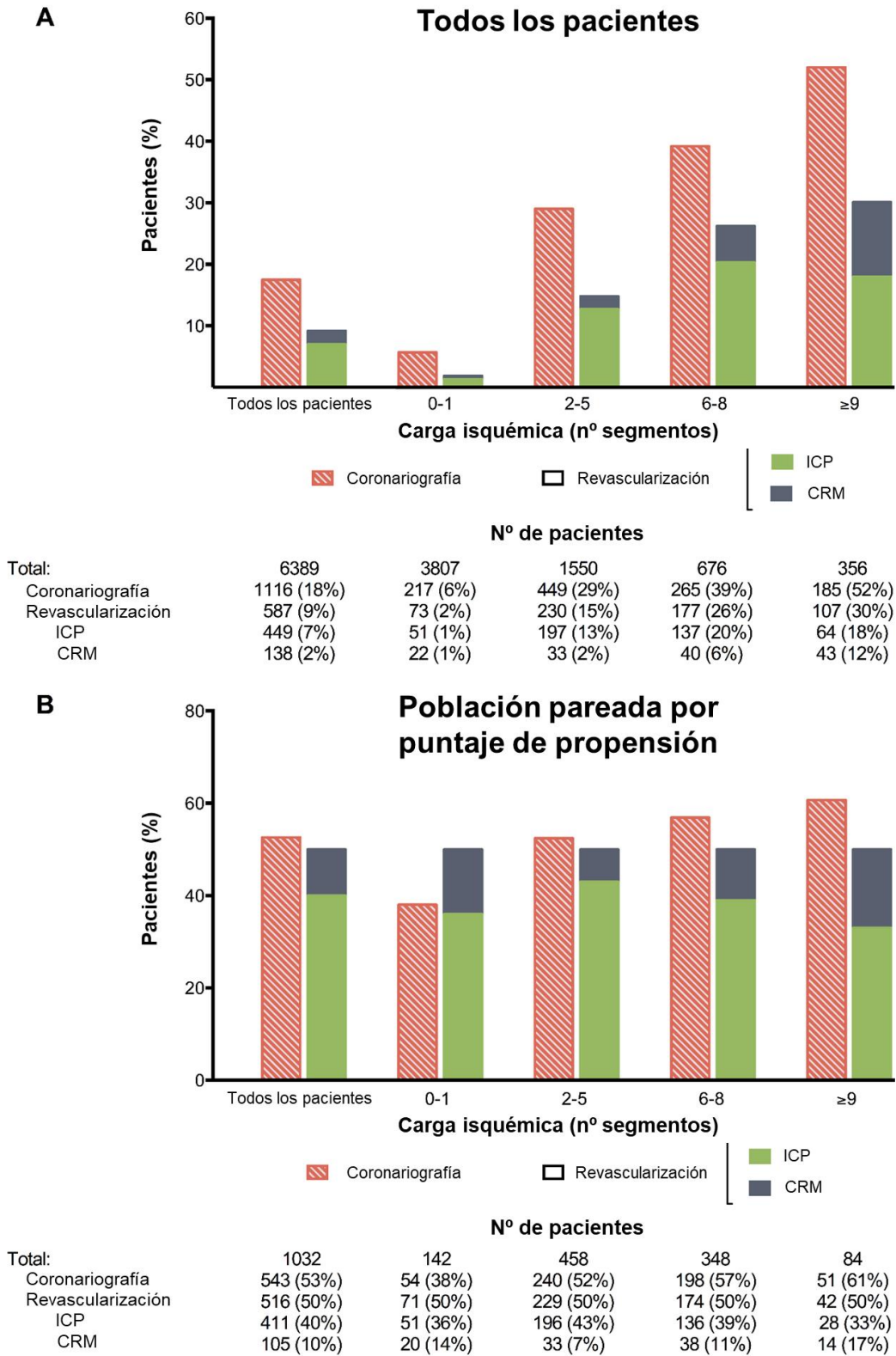
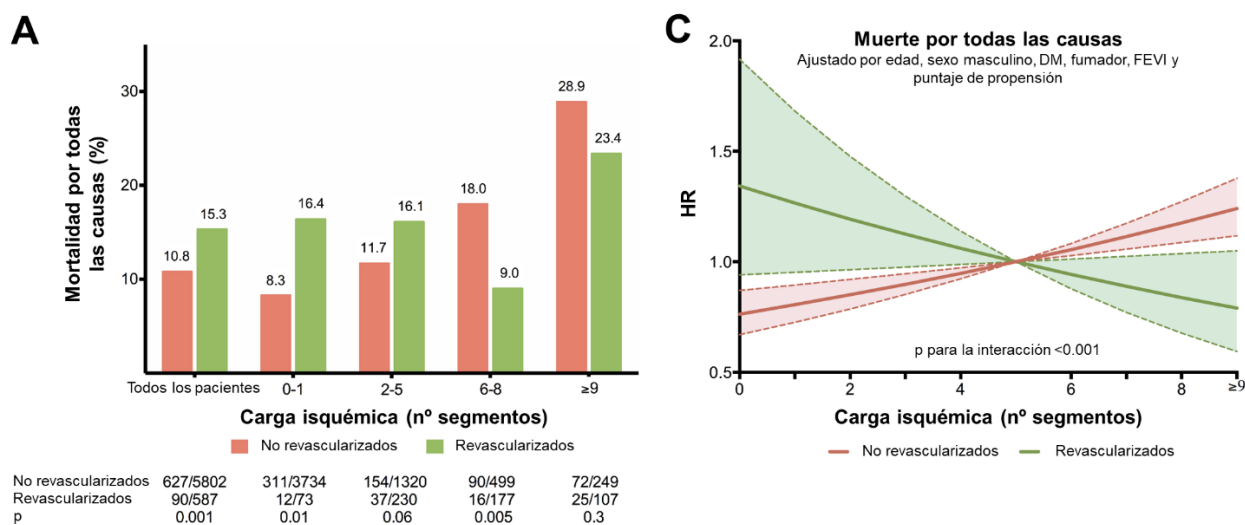


Figura R3.3. Uso de angiografía coronaria y procedimientos de revascularización. Tasa de uso de angiografía coronaria y revascularización relacionadas con la RMC en toda la cohorte (A) y en la población emparejada por puntaje de propensión (B).

Todos los pacientes



Población pareada por puntaje de propensión

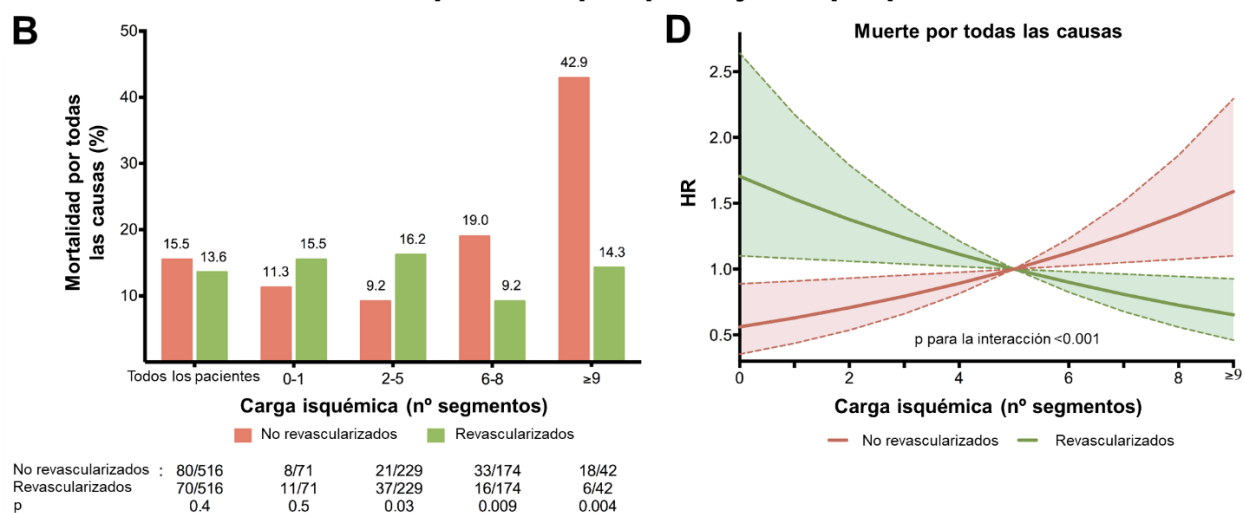


Figura R3.4. Efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la mortalidad por todas las causas. Tasa de mortalidad por todas las causas según la extensión de la carga isquémica y la revascularización o no en toda la cohorte (A) y en la población emparejada por puntaje de propensión (B). Cocientes del riesgo de muerte por todas las causas (con sus correspondientes intervalos de confianza al 95%) según la extensión de la carga isquémica en pacientes revascularizados y no revascularizados en toda la cohorte (C) y en la población emparejada por puntaje de propensión (D). Nótese el aumento en paralelo del riesgo en pacientes no revascularizados, pero la tendencia opuesta en pacientes revascularizados (p para la interacción <0.001). En el análisis en toda la cohorte (C) se ajustó por cofactores asociados de forma independiente con el riesgo de muerte por todas las causas.

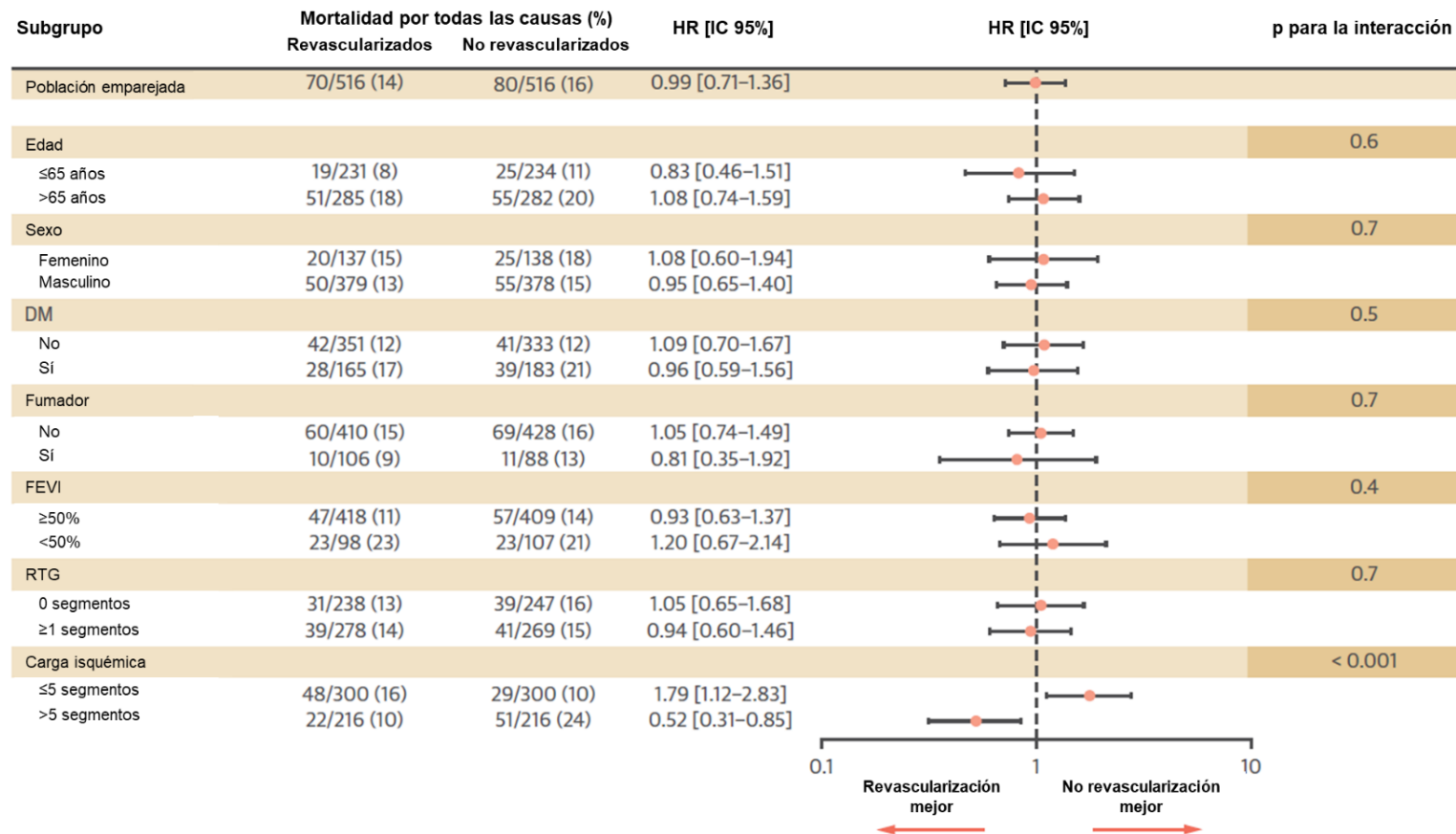
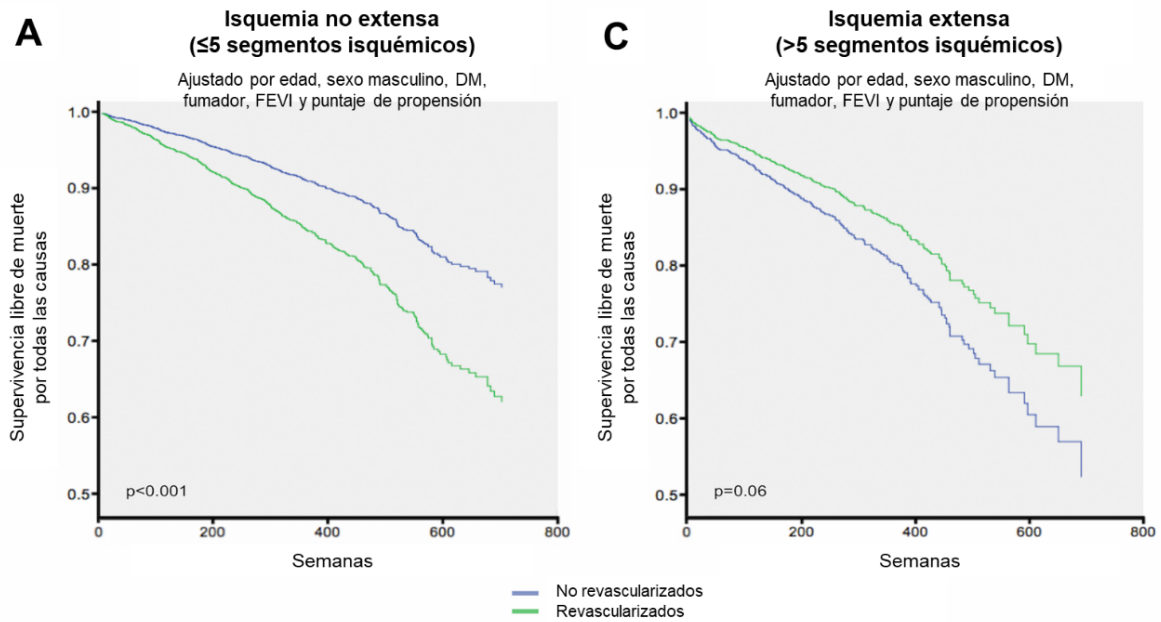


Figura R3.5. Diagrama de efectos (forest plots) de la revascularización en la mortalidad por todas las causas en la población emparejada por puntaje de propensión. Nótese el efecto neutro en la mortalidad por todas las causas en toda la cohorte y en subgrupos dicotomizados por edad, sexo, DM, hábito tabáquico, FEVI y RTG. No obstante, se observa un efecto protector en pacientes con carga isquémica extensa (>5 segmentos), pero no en pacientes con carga isquémica no extensa (≤5 segmentos) (p para la interacción <0.001).

Todos los pacientes



Población emparejada por puntaje de propensión

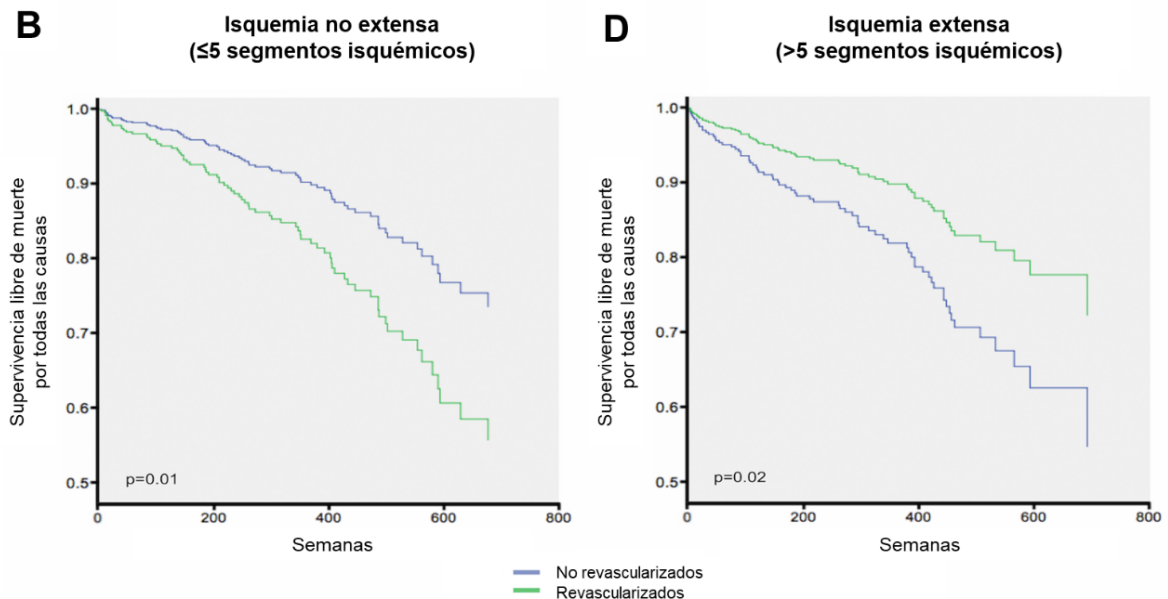


Figura R3.6. Curvas de supervivencia y efecto de la revascularización relacionada con la RMC en la mortalidad por todas las causas. Los pacientes con carga isquémica no extensa presentaron un riesgo significativamente mayor de mortalidad cuando se revascularizaron, tanto en toda la cohorte (A) como en la población emparejada (B). No obstante, los pacientes con carga isquémica extensa que fueron revascularizados presentaron un riesgo menor de mortalidad, tanto en toda la cohorte (C) como en la población emparejada (D).

DISCUSIÓN

El desarrollo y resultados de la presente tesis nos ha permitido profundizar en el valor pronóstico de la resonancia magnética cardíaca de estrés en pacientes con síndrome coronario crónico; la estratificación del riesgo de muerte por todas las causas mediante el desarrollo de un score combinando variables clínicas con las derivadas de esta técnica; la utilidad pronóstica añadida de la prueba de esfuerzo electrocardiográfica en pacientes en los que también se realizó una resonancia magnética cardíaca de estrés; y finalmente el uso de la carga isquémica como guía para la toma de decisiones, concretamente la revascularización miocárdica, para mejorar el pronóstico de los pacientes.

Valor pronóstico de la RMC de estrés

En la primera parte de trabajo demostramos que en una población de pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado la RMC de estrés con vasodilatador permitía predecir el riesgo de muerte por todas las causas, mediante el análisis de la FEVI y la carga isquémica, es decir, el número de segmentos con defectos de perfusión al primer paso inducidos por el estrés.

A pesar de la demostrada utilidad de la RMC de estrés para el diagnóstico de enfermedad coronaria obstructiva (37,40), el valor pronóstico de esta no ha sido estudiado con tanta profundidad. Dado que la RMC de estrés permite medir diferentes parámetros en pacientes con síndrome coronario crónico, actuando como una técnica de imagen con valoración multiparamétrica (39), se ha estudiado y confirmado el valor pronóstico de diferentes parámetros, a saber, la FEVI (56,97), la carga isquémica y la extensión de necrosis mediante secuencias de RTG (45,46).

En general, se había confirmado la capacidad de la RMC de estrés para predecir, en metaanálisis y series unicéntricas y con un número reducido de pacientes, eventos combinados incluyendo la mortalidad cardiovascular, el

reingreso por infarto agudo de miocardio no fatal, y, en algunos casos, la revascularización no planificada (45,46,54,98,99). También en el estudio multicéntrico SPINS se demostró la utilidad de esta técnica para predecir eventos clínicos combinados y reducir técnicas sucesivas y costes para el sistema sanitario (47).

No obstante, hasta hace muy poco no se disponían de datos sobre el valor de la RMC de estrés para predecir la mortalidad por todas las causas, el evento clínico más definitivo (100,101). Aunque existen diferencias a la hora de definir eventos clínicos como el infarto de miocardio no fatal o la revascularización miocárdica no planeada, incluso para determinar la causa última de la muerte, el evento de muerte por todas las causas es indiscutible. Recientemente se publicó un registro con un gran número de pacientes que confirmaba la capacidad de predicción de la mortalidad total en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado en los que se había realizado una RMC de estrés (102). Nuestros resultados, en línea con la evidencia previa, confirman la utilidad de esta técnica para predecir la mortalidad por todas las causas.

El valor predictivo de la extensión de la carga isquémica es otro aspecto fundamental de nuestro trabajo. Aunque en trabajos previos utilizando estudios de perfusión isotópica se había demostrado la utilidad de la extensión de la isquemia miocárdica para predecir la muerte por todas las causas (103,104), su análisis mediante RMC de estrés era hasta el momento desconocido. En nuestro trabajo, confirmamos que la carga isquémica medida por esta técnica, y manifestada mediante el número de segmentos con defectos de perfusión al primer paso con estrés, permite estratificar el riesgo de mortalidad total, ya que según nuestros datos este riesgo aumentó de forma paralela al aumento de número de segmentos isquémicos. De hecho, durante un seguimiento mediano de casi 6 años, el riesgo de muerte por todas las causas varió desde un 8% en pacientes con 0 o 1 segmentos isquémicos a un 27% en pacientes con una mayor extensión de carga isquémica (≥ 9 segmentos), incluso tras ajustar por otros

predictores como la edad, el sexo, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico o la FEVI.

Respecto al RTG, otro predictor conocido de eventos cardiovasculares adversos (45,46,48,49,57,105), este se asoció con la muerte por todas las causas en el análisis univariado pero no resultó un predictor independiente en el análisis multivariado, probablemente indicando que en esta población de pacientes estables, principalmente con FEVI preservada y estudiados por dolor torácico, lo que realmente influyó más en el pronóstico fue la cantidad de miocardio isquémico.

Score clínico y de RMC para predecir el pronóstico

También en esta primera parte del trabajo confirmamos que es posible predecir y estratificar el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado mediante un score de riesgo (C-CMR-10) que combinó variables clínicas y de RMC de estrés.

La predicción del riesgo de eventos en pacientes con síndrome coronario crónico se realiza habitualmente mediante variables clínicas disponibles de forma habitual, como la edad, el sexo, la diabetes mellitus, el hábito tabáquico, la hipertensión arterial, los antecedentes de infarto agudo de miocardio y/o de revascularización miocárdica, los niveles de lípidos y el antecedente de accidente cerebrovascular, entre otros (106). Además, la FEVI juega un papel fundamental en la estratificación no invasiva del riesgo, y de hecho se recomienda su medición de forma rutinaria en todos estos pacientes, con revaloraciones sucesivas en caso de nuevos eventos agudos (25). Esta recomendación se basa en el hecho de que los pacientes con FEVI reducida (<50%) deben manejarse forma particular, y porque este parámetro es un potente predictor de eventos clínicos en pacientes con síndrome coronario crónico (43) pero también en la población general (97). Debido a su alta resolución espacial y temporal y por su mayor reproducibilidad la RMC supone el “*patrón oro*” para la medición de la FEVI y los volúmenes

ventriculares (44). Por este motivo, no resulta sorprendente que la FEVI medida por RMC fuera un predictor independiente del riesgo de muerte total en la cohorte del estudio, resaltando la importancia de su medición, preferiblemente, aunque no de forma obligatoria, mediante RMC, en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.

Mediante variables clínicas (edad, sexo masculino y diabetes mellitus) y de RMC de estrés (FEVI y carga isquémica) pudimos desarrollar un score de riesgo, el C-CMR-10, que predijo de forma fiable y sencilla el riesgo de muerte por todas las causas a largo plazo. La estratificación del riesgo en pacientes con síndrome coronario crónico se recomienda de forma rutinaria (25), dado que estos pacientes continúan presentando un riesgo no despreciable de eventos cardiovasculares adversos, por lo que la anterior terminología de “*cardiopatía isquémica estable*” se encuentra en desuso en la actualidad (68). Aunque se han propuesto diferentes algoritmos y scores más o menos complejos para la predicción del riesgo en pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico (70,71), la principal ventaja de nuestro score es su sencillez y potencia a la hora de predecir un evento tan relevante como la mortalidad por todas las causas. Su aplicabilidad en pacientes a los que se les haya realizado una RMC de estrés, una prueba diagnóstica recomendada en primera línea para el estudio de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico (25,37), es sencilla y directa.

Utilidad pronóstica de la ExECG añadida a la RMC de estrés

En la segunda parte del trabajo confirmamos el valor pronóstico adicional de la ExECG añadida a una RMC de estrés en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.

Además del demostrado valor pronóstico de la RMC de estrés, en concreto mediante la carga isquémica, en nuestro trabajo evidenciamos que la FC máxima alcanzada durante el ExECG aportó valor pronóstico en términos de mejor predicción de eventos cardiovasculares adversos (muerte por todas las causas,

ingreso por insuficiencia cardíaca o síndrome coronario agudo). Una mayor FC_{máx} confirió un efecto protector a esta población de pacientes, incluso tras ajustar por la edad, un posible factor de confusión dado que la FC_{máx} se reduce con la edad (107). No obstante, en la población el tratamiento con fármacos betabloqueantes la FC_{máx} durante la ExECG no aportó valor pronóstico, probablemente debido a la respuesta cronotrópica atenuada en esta población (108).

Varios estudios previos han evidenciado un peor pronóstico cuando se evidencia una respuesta cronotrópica alterada en la ExECG (109). En un estudio con 5437 mujeres asintomáticas el riesgo de muerte por todas las causas se redujo en un 3% por cada latido por minuto adicional en la FC_{máx} durante la ExECG, incluso tras ajustar por factores de riesgo clásicos y capacidad funcional (110). En otro estudio con 1575 varones sin síndrome coronario crónico la FC_{máx} y el índice de respuesta cronotrópica fueron predictores de mortalidad y de enfermedad coronaria obstructiva (111). La FC_{máx} se ha mostrado como predictor de eventos adversos incluso teniendo en consideración los defectos de perfusión en estudios isotópicos con estrés (109).

Dado que los estudios de perfusión isotópica se realizan de forma habitual con estrés físico, existe mucha información sobre el valor añadido de los parámetros de la ExECG y los defectos de perfusión mediante esta técnica (112). Aunque la RMC de estrés también se recomienda en primera línea para el estudio de pacientes con sospecha de síndrome coronario crónico (25), no existen estudios que valoren la utilidad pronóstica de la ExECG añadida a esta técnica, dado que el estrés en la RMC se produce exclusivamente mediante fármacos en la práctica clínica habitual.

Aunque siguiendo las últimas recomendaciones se deberían priorizar las pruebas de imagen no invasivas para el diagnóstico de síndrome coronario crónico, la ExECG continúa teniendo un valor pronóstico demostrado y unas indicaciones concretas (25). Aunque la prueba de esfuerzo cardiopulmonar

(ergoespirometría) puede aportar datos diagnósticos y pronósticos adicionales (113,114), su disponibilidad es más limitada. En este escenario, la ExECG parece aportar valor pronóstico incluso cuando se añade a una prueba complementaria tan potente como la RMC de estrés. Estudiar su utilidad pronóstica añadida a otras pruebas como la ecocardiografía de estrés o la angiografía coronaria no invasiva podría resultar también de interés.

Carga isquémica para guiar el tratamiento y la revascularización

La estratificación del riesgo puede tener implicaciones directas en el manejo de los pacientes, como por ejemplo a la hora de ayudar a guiar el tratamiento de prevención secundaria (69) o una posible estrategia de revascularización miocárdica. En la última parte del trabajo nos dedicamos a estudiar la utilidad de la RMC de estrés para guiar una estrategia de revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico.

Existe en la actualidad un intenso debate científico sobre el valor pronóstico de la revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico (85,86). Aunque su eficacia a la hora de mejorar la sintomatología parece ser clara (89), a pesar de existir algún estudio que apunta a un importante efecto placebo (77), el efecto pronóstico de la revascularización en este tipo de pacientes es discutible. Se trata de un escenario muy distinto al del síndrome coronario agudo, en el cual la revascularización tiene un beneficio pronóstico indudable, principalmente cuando se realiza mediante ICP (115). No obstante, los resultados de diferentes ensayos clínicos realizados en población en fase crónica no han demostrado de forma convincente un beneficio pronóstico de una estrategia de revascularización rutinaria (81). Por este motivo, la recomendación actual aboga por revascularizar únicamente a aquellos pacientes que permanezcan sintomáticos a pesar un tratamiento médico optimizado, o bien presenten características de alto riesgo (25,76).

Precisamente una de las características de alto riesgo, además de la enfermedad del tronco coronario izquierdo o de la arteria descendente anterior proximal, es la extensión de la carga isquémica mediante pruebas de imagen no invasivas (84). Esta isquemia se puede evidenciar mediante la cantidad de segmentos con alteraciones contráctiles inducidas por el estrés, la extensión de los defectos de perfusión inducidos por el estrés, e incluso hipotéticamente mediante algunos criterios de alto riesgo en la ExECG, aunque teniendo en cuenta la menor potencia diagnóstica de estos últimos (81). En nuestro trabajo, demostramos que la carga isquémica mediante RMC de estrés permite predecir y estratificar el riesgo del evento adverso más indiscutible, a saber, la mortalidad por todas las causas, reforzando el concepto de que la RMC de estrés aporta un importante valor pronóstico en pacientes con síndrome coronario crónico y permite detectar de forma fiable a aquellos pacientes de alto riesgo.

Con la finalidad de demostrar finalmente un beneficio pronóstico de la revascularización en este tipo de pacientes de alto riesgo, se diseñó el estudio ISCHEMIA (87), en el cual inicialmente se incluyeron únicamente pacientes con criterios de alto riesgo en pruebas de imagen no invasivas. Los puntos de corte utilizados fueron seleccionados en función de las definiciones disponibles en ese momento que predecían un riesgo alto de eventos cardiovasculares adversos (84): $\geq 10\%$ de miocárdico isquémico en técnicas de perfusión isotópica, ≥ 3 de 16 segmentos con alteración inducible en la contractilidad mediante ecocardiografía de estrés o RMC de estrés con dobutamina, o ≥ 2 de 16 segmentos con defectos en la perfusión en la RMC de estrés con vasodilatador. No obstante, el difícil reclutamiento de pacientes condujo a que se aceptaran pacientes con criterios de alto riesgo en la ExECG (116), una prueba definitivamente menos sensible (37) y que podría haber afectado los resultados del estudio.

Como conclusión principal, el estudio ISCHEMIA mostró que una estrategia rutinaria de revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico y evidencia de isquemia moderada o severa en pruebas no invasivas no

aportó beneficio pronóstico en términos de reducción de MACE o muerte por todas las causas, en comparación con el grupo de control que recibió únicamente un tratamiento médico óptimo contemporáneo (88). No obstante, estos resultados pueden tener múltiples lecturas y deben ser interpretados con cautela (90).

Además de la comentada limitación que supone la inclusión de pacientes por la vía de la ExECG, el estudio también presentó una importante tasa de cruce entre los diferentes brazos de tratamiento (superior a un 20%) y una baja tasa de eventos clínicos (88), cosa que indica, posiblemente, que los pacientes incluidos eran muy seleccionados y probablemente menos representativos de la práctica clínica habitual. De hecho, diferentes registros han sugerido que los pacientes con alta carga isquémica sí parecen beneficiarse a nivel pronóstico de una estrategia de revascularización. Por ejemplo, esto se ha observado mediante ecocardiografía de estrés (117,118), estudios de perfusión isotópica (103,104,119) y, más recientemente, en nuestro trabajo. No obstante, estos resultados derivados de registros observacionales sólo pueden interpretarse como generadores de hipótesis.

Aún con estas limitaciones, y tal y como se deriva de nuestros resultados, parece ser que únicamente los pacientes con una carga isquémica extensa (>5 segmentos miocárdicos con defectos de perfusión inducidos por el estrés) podrían ver mejorada su mortalidad por cualquier causa cuando son revascularizados. De hecho, la revascularización de pacientes con menor carga isquémica parecía conferir un pronóstico adverso. Aunque estos resultados no permiten resolver el problema de forma definitiva, sugieren que, para demostrar una mejoría pronóstica en pacientes con síndrome coronario crónico, únicamente se debería revascularizar a aquellos pacientes con una carga isquémica muy extensa; incluso más extensa que en el ensayo ISCHEMIA. Futuros estudios podrían explorar esta posibilidad.

Limitaciones del estudio

Dado que se trata de un registro observacional y con revisión retrospectiva de los eventos clínicos, la interpretación de los resultados respecto a la estrategia de revascularización debe realizarse con cautela e interpretarse únicamente como un análisis exploratorio. Un análisis formal del efecto de la revascularización debería realizarse en un ensayo clínico aleatorizado y controlado. El diseño observacional y retrospectivo no permite por tanto descartar sesgos de selección y de referencia selectiva. Concretamente, el análisis en la cohorte con ExECG incluyó a un subgrupo limitado de pacientes, que en la práctica supone una selección de aquellos en los que se realizó una ExECG y una RMC de estrés, por lo que su aplicabilidad debería ser confirmada posteriormente en población real.

Aunque en nuestra cohorte mostramos el valor predictivo del score C-CMR-10, su utilidad también debería confirmarse en otras cohortes externas. Su papel a la hora de la toma de decisiones (por ejemplo, a la hora de guiar un tratamiento médico o una estrategia de revascularización) no se puede determinar con los datos disponibles en nuestro registro.

El registro se diseñó para incluir un número limitado de variables durante un periodo de tiempo prolongado. Indudablemente, la disponibilidad de variables adicionales, como por ejemplo otras variables clínicas (por ejemplo, función renal, enfermedad cerebrovascular previa o enfermedad arterial periférica) o aquellas derivadas de la coronariografía invasiva o las técnicas de revascularización, hubiera permitido realizar análisis adicionales que no fueron finalmente factibles.

En el trabajo tampoco registramos variables respecto al tratamiento farmacológico (con la excepción del tratamiento betabloqueante en el subgrupo de ExECG), la adherencia al mismo y los cambios realizados a lo largo del tiempo, cosa que podría haber determinado también el pronóstico de los pacientes hasta cierto punto. No obstante, un análisis en profundidad de estos aspectos hubiera precisado un diseño específico, cosa que excede los objetivos de nuestro trabajo.

En dos de nuestros trabajos utilizamos un evento clínico único de muerte por todas las causas. Aunque se trata de un evento objetivo e indiscutible, y el análisis del mismo de forma retrospectiva fue muy fiable por las características de la historia clínica electrónica local, el análisis de otros eventos clínicos, como las diferentes causas de muerte (especialmente, cardiovascular), la mejoría en los síntomas o la calidad de vida, los procedimientos no planificados de revascularización o los infartos agudos de miocardio, podría haber aportado una visión más completa de la evolución clínica de los pacientes.

CONCLUSIONES

1. La resonancia magnética cardíaca de estrés, mediante la detección de la presencia y extensión de la isquemia inducible, permite predecir y estratificar el riesgo de muerte por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.
2. El uso de un score sencillo (C-CMR-10) incluyendo variables clínicas (edad, sexo y diabetes mellitus) y de resonancia magnética cardíaca de estrés (fracción de eyección del ventrículo izquierdo y carga isquémica) permite estratificar de forma fiable el riesgo de muerte por todas las causas a largo plazo en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado.
3. La prueba de esfuerzo electrocardiográfica, mediante la frecuencia cardíaca máxima alcanzada durante la prueba, añade valor pronóstico adicional a pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado que han sido sometidos también a una resonancia magnética cardíaca de estrés.
4. Los pacientes con carga isquémica extensa (más de 5 segmentos miocárdicos con defecto de perfusión al primer paso con estrés) mediante resonancia magnética cardíaca de estrés son los que parecen beneficiarse de una estrategia de revascularización para mejorar su riesgo de muerte por todas las causas a largo plazo.

CONCLUSIONS

1. La ressonància magnètica cardíaca d'estrés, mitjançant l'anàlisi de la presència i extensió de la isquèmia induïble, permet predir i estratificar el risc de mortalitat per qualsevol causa en malalts amb síndrome coronària crònica coneguda o sospitada.
2. L'ús d'un senzill score (C-CMR-10) que inclou variables clíniques (edat, sexe i diabetis mellitus) i de ressonància magnètica cardíaca (fracció d'ejecció del ventricle esquerre i càrrega isquèmica) permet estratificar de forma fiable el risc a llarg termini de mortalitat per qualsevol causa en malalts amb síndrome coronària crònica coneguda o sospitada.
3. La prova d'esforç electrocardiogràfica, mitjançant la freqüència cardíaca màxima assolida durant la prova, afegeix valor pronòstic addicional a malalts amb síndrome coronària crònica coneguda o sospitada als quals se'ls ha realitzat també una ressonància magnètica cardíaca d'estrés.
4. Els malalts amb càrrega isquèmica extensa (més de 5 segments miocàrdics amb defecte de perfusió al primer pas amb estrés) en la ressonància magnètica cardíaca d'estrés són els que pareixen beneficiar-se d'una estratègia de revascularització per tal de millorar el seu risc a llarg termini de mortalitat per qualsevol causa.

CONCLUSIONS

1. Stress cardiac magnetic resonance, by detection of the presence and extension of inducible ischemia, can predict and stratify the all-cause mortality risk in patients with known or suspected chronic coronary syndrome.
2. A simple score (C-CMR-10) including clinical (age, male sex, and diabetes mellitus) and stress cardiac magnetic resonance (left ventricular ejection fraction and ischemic burden) variables can provide robust stratification of the risk of long-term all-cause mortality in patients with known or suspected chronic coronary syndrome.
3. Exercise ECG testing, by maximum heart rate during the test, can provide additional prognostic value beyond stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected chronic coronary syndrome.
4. Patients with extensive ischemic burden (i.e., more than 5 segments with perfusion defects on stress first pass perfusion) on stress cardiac magnetic resonance seem to benefit from a revascularization strategy in terms of improved long-term survival.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Heart Organization. Cardiovascular diseases [Internet]. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/westernpacific/health-topics/cardiovascular-diseases>
2. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 23 de febrero de 2021;143(8).
3. Bueno H, Pérez-Gómez B. Global Rounds: Cardiovascular Health, Disease, and Care in Spain. *Circulation*. 2 de julio de 2019;140(1):13-5.
4. Global Burden of Disease. GBD Compare | IHME Viz Hub [Internet]. [citado 10 de junio de 2021]. Disponible en: <http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare>
5. Amini M, Zayeri F, Salehi M. Trend analysis of cardiovascular disease mortality, incidence, and mortality-to-incidence ratio: results from global burden of disease study 2017. *BMC Public Health*. diciembre de 2021;21(1):401.
6. Instituto Nacional de Estadística. INEbase / Demografía y población [Internet]. INE. [citado 16 de mayo de 2020]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/categoria.htm?c=Estadistica_P&cid=1254734710984
7. Zou Z, Cini K, Dong B, Ma Y, Ma J, Burgner DP, et al. Time Trends in Cardiovascular Disease Mortality Across the BRICS: An Age-Period-Cohort Analysis of Key Nations With Emerging Economies Using the

- Global Burden of Disease Study 2017. *Circulation*. 10 de marzo de 2020;141(10):790-9.
8. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, et al. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990–2019. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2020;76(25):2982-3021.
 9. The World Bank. Life expectancy at birth, total (years) - Spain | Data [Internet]. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://data.worldbank.org/indicator/SP.DYN.LE00.IN?locations=ES>
 10. European Heart Network. CVD Statistics [Internet]. [citado 9 de junio de 2021]. Disponible en: <https://ehnheart.org/cvd-statistics.html>
 11. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. diciembre de 2019;5(1):56.
 12. Ellulu MS, Patimah I, Khaza'ai H, Rahmat A, Abed Y, Ali F. Atherosclerotic cardiovascular disease: a review of initiators and protective factors. *Inflammopharmacol*. febrero de 2016;24(1):1-10.
 13. Stewart J, Manmathan G, Wilkinson P. Primary prevention of cardiovascular disease: A review of contemporary guidance and literature. *JRSM Cardiovasc Dis*. enero de 2017;6:204800401668721.
 14. Turco JV, Inal-Veith A, Fuster V. Cardiovascular Health Promotion. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2018;72(8):908-13.
 15. O'Donnell CJ, Elosua R. Cardiovascular Risk Factors. Insights From Framingham Heart Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. enero de 2008;61(3):299-310.

16. Piepoli MF, Abreu A, Albus C, Ambrosetti M, Brotons C, Catapano AL, et al. Update on cardiovascular prevention in clinical practice: A position paper of the European Association of Preventive Cardiology of the European Society of Cardiology. *Eur J Prev Cardiol.* enero de 2020;27(2):181-205.
17. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J.* 1 de agosto de 2016;37(29):2315-81.
18. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation.* 10 de septiembre de 2019;140(11).
19. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, et al. Defining and Setting National Goals for Cardiovascular Health Promotion and Disease Reduction: The American Heart Association's Strategic Impact Goal Through 2020 and Beyond. *Circulation.* 2 de febrero de 2010;121(4):586-613.
20. Ford ES, Capewell S. Proportion of the Decline in Cardiovascular Mortality Disease due to Prevention Versus Treatment: Public Health Versus Clinical Care. *Annu Rev Public Health.* 21 de abril de 2011;32(1):5-22.

21. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 7 de noviembre de 2016;37(42):3232-45.
22. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease: Analysis of Data From the World Health Organization and Coronary Artery Disease Risk Factors From NCD Risk Factor Collaboration. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. junio de 2019;12(6).
23. Fernández de Larrea-Baz N, Morant-Ginestar C, Catalá-López F, Gènova-Maleras R, Álvarez-Martín E. Disability-adjusted Life Years Lost to Ischemic Heart Disease in Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. noviembre de 2015;68(11):968-75.
24. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks. *J Am Coll Cardiol*. diciembre de 2020;76(25):2980-1.
25. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 31 de enero de 2020;41(3):407-77.
26. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevationThe Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 7 de enero de 2018;39(2):119-77.
27. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 7 de abril de 2021;42(14):1289-367.

28. Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Tomaselli GF, Braunwald E, editores. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Eleventh edition, international edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019. 1944 p.
29. Gatto L, Prati F. Subclinical atherosclerosis: how and when to treat it? *European Heart Journal Supplements*. 1 de junio de 2020;22(Supplement_E):E87-90.
30. Lee S, Choi E-K, Chang H-J, Kim C-H, Seo W-W, Park JJ, et al. Subclinical Coronary Artery Disease as Detected by Coronary Computed Tomography Angiography in an Asymptomatic Population. *Korean Circ J*. 2010;40(9):434.
31. De Bruyne B, Pijls NHJ, Kalesan B, Barbato E, Tonino PAL, Piroth Z, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med*. 13 de septiembre de 2012;367(11):991-1001.
32. van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PAL, Barbato E, Baumbach A, Engstrøm T, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet*. noviembre de 2015;386(10006):1853-60.
33. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, Al-Mallah M, Berman DS, Budoff MJ, et al. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol*. 13 de noviembre de 2012;60(20):2103-14.

34. The SCOT-HEART Investigators. Coronary CT Angiography and 5-Year Risk of Myocardial Infarction. *N Engl J Med.* 6 de septiembre de 2018;379(10):924-33.
35. Douglas PS, Hoffmann U, Patel MR, Mark DB, Al-Khalidi HR, Cavanaugh B, et al. Outcomes of Anatomical versus Functional Testing for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.* 2 de abril de 2015;372(14):1291-300.
36. Siontis GC, Mavridis D, Greenwood JP, Coles B, Nikolakopoulou A, Juni P, et al. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ.* 21 de 2018;360:k504.
37. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 14 de 2018;39(35):3322-30.
38. Hendel RC, Friedrich MG, Schulz-Menger J, Zemrich C, Bengel F, Berman DS, et al. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC Cardiovasc Imaging.* noviembre de 2016;9(11):1338-48.
39. Chang S-A, Kim RJ. The Use of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Suspected Coronary Artery Disease: A Clinical Practice Perspective. *J Cardiovasc Ultrasound.* 2016;24(2):96.
40. Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, Karvounis C, Karamitsos TD. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* febrero de 2018;252:229-33.

41. Li M, Zhou T, Yang L, Peng Z, Ding J, Sun G. Diagnostic Accuracy of Myocardial Magnetic Resonance Perfusion to Diagnose Ischemic Stenosis With Fractional Flow Reserve as Reference. *JACC Cardiovasc Imaging*. noviembre de 2014;7(11):1098-105.
42. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, Bettencourt N, Shah AM, Hussain ST, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 20 de junio de 2019;380(25):2418-28.
43. Siontis GC, Branca M, Serruys P, Silber S, Räber L, Pilgrim T, et al. Impact of left ventricular function on clinical outcomes among patients with coronary artery disease. *Eur J Prev Cardiol*. agosto de 2019;26(12):1273-84.
44. Grothues F, Smith GC, Moon JCC, Bellenger NG, Collins P, Klein HU, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol*. 1 de julio de 2002;90(1):29-34.
45. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. agosto de 2013;62(9):826-38.
46. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, Savarese G, Scala O, Ruggiero D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. julio de 2013;6(4):574-82.

47. Kwong RY, Ge Y, Steel K, Bingham S, Abdullah S, Fujikura K, et al. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 2019;74(14):1741-55.
48. Buckert D, Kelle S, Buss S, Korosoglou G, Gebker R, Birkemeyer R, et al. Left ventricular ejection fraction and presence of myocardial necrosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging correctly risk stratify patients with stable coronary artery disease: a multi-center all-comers trial. *Clin Res Cardiol*. marzo de 2017;106(3):219-29.
49. Catalano O, Moro G, Perotti M, Frascaroli M, Ceresa M, Antonaci S, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. diciembre de 2012;14(1):29.
50. Rigolli M, Anandabaskaran S, Christiansen JP, Whalley GA. Bias associated with left ventricular quantification by multimodality imaging: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart*. abril de 2016;3(1):e000388.
51. Pellikka PA, She L, Holly TA, Lin G, Varadarajan P, Pai RG, et al. Variability in Ejection Fraction Measured By Echocardiography, Gated Single-Photon Emission Computed Tomography, and Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *JAMA Netw Open*. 31 de agosto de 2018;1(4):e181456.
52. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. septiembre de 2007;50(12):1174-9.

53. Timmis A, Raharja A, Archbold RA, Mathur A. Validity of inducible ischaemia as a surrogate for adverse outcomes in stable coronary artery disease. *Heart*. noviembre de 2018;104(21):1733-8.
54. Vincenti G, Masci PG, Monney P, Rutz T, Hugelshofer S, Gaxherri M, et al. Stress perfusion CMR in patients with known and suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. mayo de 2017;10(5):526-37.
55. Bodi V, Husser O, Sanchis J, Núñez J, Monmeneu JV, López-Lereu MP, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: A prospective multicenter registry. *Radiology*. enero de 2012;262(1):91-100.
56. Mordi I, Bezerra H, Carrick D, Tzemos N. The Combined Incremental Prognostic Value of LVEF, Late Gadolinium Enhancement, and Global Circumferential Strain Assessed by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 1 de mayo de 2015;8(5):540-9.
57. Zemrak F, Petersen SE. Late Gadolinium Enhancement CMR Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients With Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Prog Cardiovasc Dis*. noviembre de 2011;54(3):215-29.
58. Mielniczuk LM, Toth GG, Xie JX, De Bruyne B, Shaw LJ, Beanlands RS. Can Functional Testing for Ischemia and Viability Guide Revascularization? *JACC Cardiovasc Imaging*. marzo de 2017;10(3):354-64.
59. Orlandini A, Castellana N, Pascual A, Botto F, Cecilia Bahit M, Chacon C, et al. Myocardial viability for decision-making concerning revascularization in patients with left ventricular dysfunction and coronary artery disease: A meta-analysis of non-randomized and randomized studies. *Int J Cardiol*. marzo de 2015;182:494-9.

60. Panza JA, Ellis AM, Al-Khalidi HR, Holly TA, Berman DS, Oh JK, et al. Myocardial viability and long-term outcomes in ischemic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 22 de agosto de 2019;381(8):739-48.
61. Poon M, Fuster V, Fayad Z. Cardiac magnetic resonance imaging: a “one-stop-shop” evaluation of myocardial dysfunction: *Curr Opin Cardiol.* noviembre de 2002;17(6):663-70.
62. Sharma K, Kohli P, Gulati M. An Update on Exercise Stress Testing. *Curr Probl Cardiol.* mayo de 2012;37(5):177-202.
63. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: Temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* marzo de 1987;59(7):C23-30.
64. Maznyczka A, Sen S, Cook C, Francis DP. The ischaemic constellation: an alternative to the ischaemic cascade—implications for the validation of new ischaemic tests. *Open Heart.* julio de 2015;2(1):e000178.
65. Vaidya GN. Application of exercise ECG stress test in the current high cost modern-era healthcare system. *Indian Heart J.* julio de 2017;69(4):551-5.
66. Bourque JM, Beller GA. Value of Exercise ECG for Risk Stratification in Suspected or Known CAD in the Era of Advanced Imaging Technologies. *JACC Cardiovasc Imaging.* noviembre de 2015;8(11):1309-21.
67. Mark DB. Exercise Treadmill Score for Predicting Prognosis in Coronary Artery Disease. *Ann Intern Med.* 1 de junio de 1987;106(6):793.
68. Fox KAA, Metra M, Morais J, Atar D. The myth of ‘stable’ coronary artery disease. *Nat Rev Cardiol.* enero de 2020;17(1):9-21.

69. Schiele F, Ecarnot F, Chopard R. Coronary artery disease: Risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol.* junio de 2017;24(3_suppl):88-100.
70. Fordyce CB, Douglas PS, Roberts RS, Hoffmann U, Al-Khalidi HR, Patel MR, et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* 1 de abril de 2017;2(4):400.
71. Papireddy MR, Lavie CJ, Deoker A, Mamudu H, Paul TK. New Algorithm for the Prediction of Cardiovascular Risk in Symptomatic Adults with Stable Chest Pain. *Curr Cardiol Rep.* mayo de 2018;20(5):30.
72. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J.* 7 de septiembre de 2021;42(34):3227-337.
73. Ma T-T, Wong ICK, Man KKC, Chen Y, Crake T, Ozkor MA, et al. Effect of evidence-based therapy for secondary prevention of cardiovascular disease: Systematic review and meta-analysis. Aalto-Setälä K, editor. *PLoS ONE.* 18 de enero de 2019;14(1):e0210988.
74. Taylor RS, Dalal HM, McDonagh STJ. The role of cardiac rehabilitation in improving cardiovascular outcomes. *Nat Rev Cardiol.* 16 de septiembre de 2021;1-15.
75. Anderson L, Oldridge N, Thompson DR, Zwisler A-D, Rees K, Martin N, et al. Exercise-Based Cardiac Rehabilitation for Coronary Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* enero de 2016;67(1):1-12.

76. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 7 de enero de 2019;40(2):87-165.
77. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi H-M, Sen S, Tang K, Davies J, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*. 06 de 2018;391(10115):31-40.
78. Bangalore S, Maron DJ, Stone GW, Hochman JS. Routine Revascularization Versus Initial Medical Therapy for Stable Ischemic Heart Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Trials. *Circulation*. septiembre de 2020;142(9):841-57.
79. Ferrari R, Camici PG, Crea F, Danchin N, Fox K, Maggioni AP, et al. Expert consensus document: A «diamond» approach to personalized treatment of angina. *Nat Rev Cardiol*. febrero de 2018;15(2):120-32.
80. Katriotis DG, Mark DB, Gersh BJ. Revascularization in stable coronary disease: evidence and uncertainties. *Nat Rev Cardiol*. julio de 2018;15(7):408-19.
81. Gabaldon-Perez A, Marcos-Garces V, Gavara J, Rios-Navarro C, Miñana G, Bayes-Genis A, et al. Coronary Revascularization and Long-Term Survivorship in Chronic Coronary Syndrome. *J Clin Med*. 5 de febrero de 2021;10(4):610.
82. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 12 de abril de 2007;356(15):1503-16.

83. BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 11 de junio de 2009;360(24):2503-15.
84. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, Friedrich MG, Kwong RY, Stone GW, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. junio de 2014;7(6):593-604.
85. Hachamovitch R. Does Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Effectively Identify Revascularization Candidates?: Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Effectively Identifies Revascularization Candidates. *Circ Cardiovasc Imaging*. mayo de 2015;8(5).
86. Reynolds HR, Picard MH, Hochman JS. Does Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Effectively Identify Revascularization Candidates?: Ischemia Burden in Stable Coronary Artery Disease Does Not Effectively Identify Revascularization Candidates. *Circ Cardiovasc Imaging*. mayo de 2015;8(5).
87. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, Reynolds HR, Boden WE, Stone GW, et al. International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *Am Heart J*. julio de 2018;201:124-35.
88. Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, et al. Initial invasive or conservative strategy for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2020;382(15):1395-407.
89. Spertus JA, Jones PG, Maron DJ, O'Brien SM, Reynolds HR, Rosenberg Y, et al. Health-status outcomes with invasive or conservative care in coronary disease. *N Engl J Med*. 9 de abril de 2020;382(15):1408-19.

90. Nallamothu BK. The ISCHEMIA trial meets the Rashomon effect: lessons for clinical practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. febrero de 2020;13(2):e006527.
91. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 27 de agosto de 2008;95(1):49-55.
92. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. 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*. 29 de enero de 2002;105(4):539-42.
93. Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A Reference Equation for Normal Standards for VO₂ Max: Analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). *Prog Cardiovasc Dis*. julio de 2017;60(1):21-9.
94. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Böhm M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 27 de agosto de 2021;ehab368.
95. Brawner CA, Ehrman JK, Schairer JR, Cao JJ, Keteyian SJ. Predicting maximum heart rate among patients with coronary heart disease receiving β -adrenergic blockade therapy. *Am Heart J*. noviembre de 2004;148(5):910-4.
96. Khan MN, Pothier CE, Lauer MS. Chronotropic Incompetence as a Predictor of Death Among Patients With Normal Electrograms Taking Beta

- Blockers (Metoprolol or Atenolol). *Am J Cardiol.* noviembre de 2005;96(9):1328-33.
97. Klem I, Shah DJ, White RD, Pennell DJ, van Rossum AC, Regenfus M, et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: an international, multicenter study. *Circ Cardiovasc Imaging.* noviembre de 2011;4(6):610-9.
 98. Pontone G, Andreini D, Bertella E, Loguercio M, Guglielmo M, Baggiano A, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a mid-term follow-up study. *Eur Radiol.* julio de 2016;26(7):2155-65.
 99. Heydari B, Juan Y-H, Liu H, Abbasi S, Shah R, Blankstein R, et al. Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging Effectively Risk Stratifies Diabetic Patients With Suspected Myocardial Ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging.* abril de 2016;9(4).
 100. Bikdeli B, Punnanithinont N, Akram Y, Lee I, Desai NR, Ross JS, et al. Two Decades of Cardiovascular Trials With Primary Surrogate Endpoints: 1990-2011. *J Am Heart Assoc.* 21 de marzo de 2017;6(3).
 101. Fordyce CB, Douglas PS. Outcomes-Based CV Imaging Research Endpoints and Trial Design. *JACC Cardiovasc Imaging.* marzo de 2017;10(3):253-63.
 102. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, Klem I, Shah DJ, Debs D, et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48 000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol.* 1 de marzo de 2019;4(3):256.

103. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LEJ, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J.* 2 de abril de 2011;32(8):1012-24.
104. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation.* 17 de junio de 2003;107(23):2900-7.
105. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, Den Ruijter HM, Mali WPTM, Doevendans PA, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* marzo de 2014;63(11):1031-45.
106. Marschner IC, Colquhoun D, Simes RJ, Glasziou P, Harris P, Singh BB, et al. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* julio de 2001;38(1):56-63.
107. Fox SM, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res.* diciembre de 1971;3(6):404-32.
108. Godlasky E, Hoffman T, Weber-Peters S, Bradford R, Miller N, Kunselman AR, et al. Effects of β -Blockers on Maximal Heart Rate Prediction Equations in a Cardiac Population. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* marzo de 2018;38(2):111-7.

109. Lauer MS. Impaired Chronotropic Response to Exercise Stress Testing as a Predictor of Mortality. *JAMA*. 10 de febrero de 1999;281(6):524.
110. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF. Heart Rate Response to Exercise Stress Testing in Asymptomatic Women: The St. James Women Take Heart Project. *Circulation*. 13 de julio de 2010;122(2):130-7.
111. 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*. 15 de abril de 1996;93(8):1520-6.
112. Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, Valkema R, Geleijnse ML, Sijbrands EJJ, et al. Long-term prognostic value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol*. octubre de 2012;19(5):907-13.
113. Popovic D, Kumar N, Chaudhry S, Bagai A, Arena R, Kumar N. Improvements in Key Cardiopulmonary Exercise Testing Variables Following Cardiac Rehabilitation in Patients With Coronary Artery Disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev*. septiembre de 2018;38(5):E5-8.
114. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 Focused Update: Clinical Recommendations for Cardiopulmonary Exercise Testing Data Assessment in Specific Patient Populations. *Circulation*. 14 de junio de 2016;133(24).
115. Chacko L, P. Howard J, Rajkumar C, Nowbar AN, Kane C, Mahdi D, et al. Effects of percutaneous coronary intervention on death and myocardial infarction stratified by stable and unstable coronary artery disease: a meta-

analysis of randomized controlled trials. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. febrero de 2020;13(2).

116. Maron DJ, Harrington RA, Hochman JS. Planning and conducting the ISCHEMIA trial: setting the record straight. *Circulation*. 2 de octubre de 2018;138(14):1384-6.
117. Boiten HJ, Ekmen H, Zijlstra F, van Domburg RT, Schinkel AFL. Impact of early coronary revascularization on long-term outcomes in patients with myocardial ischemia on dobutamine stress echocardiography. *Am J Cardiol*. 01 de 2016;118(5):635-40.
118. Yao S-S, Bangalore S, Chaudhry FA. Prognostic implications of stress echocardiography and impact on patient outcomes: an effective gatekeeper for coronary angiography and revascularization. *J Am Soc Echocardiogr*. agosto de 2010;23(8):832-9.
119. Patel KK, Spertus JA, Chan PS, Sperry BW, Thompson RC, Al Badarin F, et al. Extent of myocardial ischemia on positron emission tomography and survival benefit with early revascularization. *J Am Coll Cardiol*. octubre de 2019;74(13):1645-54.

ANEXOS





Anexo I. Artículo nº1: “A Novel Clinical and Stress Cardiac Magnetic Resonance (C-CMR-10) Score to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Known or Suspected Chronic Coronary Syndrome”

- Título de la publicación: *“A Novel Clinical and Stress Cardiac Magnetic Resonance (C-CMR-10) Score to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Known or Suspected Chronic Coronary Syndrome”*.
- Autores: Victor Marcos-Garces, Jose Gavara, Jose V Monmeneu, Maria P Lopez-Lereu, Nerea Perez, Cesar Rios-Navarro, Elena De Dios, David Moratal, Gema Miñana, Julio Nuñez, Francisco Javier Chorro y Vicente Bodi.
- Revista científica: *Journal of Clinical Medicine*.
- Factor de impacto: 3.303.
- Cuartil: Q1 en el Journal Citation Reports (36/165) en la categoría “*Medicine, General & Internal*” (JIF 2020).
- Año de publicación: 2020.
- DOI: <https://doi.org/10.3390/jcm9061957>
- Referencia bibliográfica completa: Marcos-Garces, V.; Gavara, J.; Monmeneu, J.V.; Lopez-Lereu, M.P.; Perez, N.; Rios-Navarro, C.; De Dios, E.; Moratal, D.; Miñana, G.; Nuñez, J.; Chorro, F.J.; Bodi, V. A Novel Clinical and Stress Cardiac Magnetic Resonance (C-CMR-10) Score to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Known or Suspected Chronic Coronary Syndrome. *J. Clin. Med.* 2020, 9, 1957.

Se adjunta el artículo publicado a continuación.

Article

A Novel Clinical and Stress Cardiac Magnetic Resonance (C-CMR-10) Score to Predict Long-Term All-Cause Mortality in Patients with Known or Suspected Chronic Coronary Syndrome

Victor Marcos-Garcés ^{1,†} , Jose Gavara ^{2,3,†}, Jose V Monmeneu ⁴, Maria P Lopez-Lereu ⁴ , Nerea Perez ², Cesar Rios-Navarro ², Elena De Dios ⁵, David Moratal ³ , Gema Miñana ^{1,2,5,6}, Julio Nuñez ^{1,2,5,6} , Francisco J Chorro ^{1,2,5,6} and Vicente Bodi ^{1,2,5,6,*}

- ¹ Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, 46010 Valencia, Spain; vic_mg_cs@hotmail.com (V.M.-G.); gemineta@hotmail.com (G.M.); yulnunez@gmail.com (J.N.); francisco.j.chorro@uv.es (F.J.C.)
 - ² Instituto de Investigación Sanitaria INCLIVA, 46010 Valencia, Spain; Jose_4_6_90@hotmail.com (J.G.); neere_8@hotmail.com (N.P.); cesar_rios1@hotmail.com (C.R.-N.)
 - ³ Center for Biomaterials and Tissue Engineering, Universitat Politècnica de València, 46022 Valencia, Spain; dmoratal@eln.upv.es
 - ⁴ Cardiovascular Magnetic Resonance Unit, Exploraciones Radiológicas Especiales (ERESA), 46015 Valencia, Spain; jmonmeneu@eres.com (J.V.M.); plereu@eres.com (M.P.L.-L.)
 - ⁵ Centro de Investigación Biomédica en Red—Cardiovascular (CIBER-CV), 28029 Madrid, Spain; elenaddll@gmail.com
 - ⁶ Department of Medicine, Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, 46010 Valencia, Spain
- * Correspondence: vicente.bodi@uv.es; Tel.: +34-96-1973500
† These authors contributed equally.

Received: 12 May 2020; Accepted: 17 June 2020; Published: 23 June 2020



Abstract: Vasodilator stress cardiac magnetic resonance (stressCMR) has shown robust diagnostic and prognostic value in patients with known or suspected chronic coronary syndrome (CCS). However, it is unknown whether integration of stressCMR with clinical variables in a simple clinical-imaging score can straightforwardly predict all-cause mortality in this population. We included 6187 patients in a large registry that underwent stressCMR for known or suspected CCS. Several clinical and stressCMR variables were collected, such as left ventricular ejection fraction (LVEF) and ischemic burden (number of segments with stress-induced perfusion defects (PD)). During a median follow-up of 5.56 years, we registered 682 (11%) all-cause deaths. The only independent predictors of all-cause mortality in multivariable analysis were age, male sex, diabetes mellitus (DM), LVEF and ischemic burden. Based on the weight of the chi-square increase at each step of the multivariable analysis, we created a simple clinical-stressCMR (C-CMR-10) score that included these variables (age ≥ 65 years = 3 points, LVEF $\leq 50\%$ = 3 points, DM = 2 points, male sex = 1 point, and ischemic burden > 5 segments = 1 point). This 0 to 10 points C-CMR-10 score showed good performance to predict all-cause annualized mortality rate ranging from 0.29%/year (score = 0) to $>4.6\%$ /year (score ≥ 7). The goodness of the model and of the C-CMR-10 score was separately confirmed in 2 internal cohorts ($n > 3000$ each). We conclude that a novel and simple clinical-stressCMR score, which includes clinical and stressCMR variables, can provide robust prediction of the risk of long-term all-cause mortality in a population of patients with known or suspected CCS.

Keywords: cardiac magnetic resonance; chronic coronary syndrome; ischemic burden; prognosis; score; all-cause mortality

1. Introduction

Vasodilator stress cardiac magnetic resonance (stressCMR) has arisen as one of the most potent imaging techniques for diagnosis and risk assessment in patients with known or suspected chronic coronary syndrome (CCS) [1,2]. Its ability to detect inducible perfusion defects (PD) during stress first-pass perfusion can accurately predict the occurrence of obstructive coronary artery disease (CAD) [3,4], and this associates with fewer referrals for coronary angiography and revascularization with no impact on patient outcome [5,6].

Currently, CMR represents the gold-standard non-invasive imaging technique for an accurate quantification of key parameters in CCS patients such as left ventricular ejection fraction (LVEF) [7], late gadolinium enhancement (LGE) [8,9] and the presence of ischemia [10–12].

In the midst of a paradigm shift in health systems to deliver the most verifiable outcomes, all-cause death appears unarguable. Using all-cause death as the only end-point, we have recently reported the potential of stress-CMR for stratifying risk and guiding decision-making in CCS patients [13,14].

Beyond the value of sophisticated techniques, a thorough and individualized evaluation of clinical data must be the first and mandatory step for a correct management of diseases. In the present study, we aim to construct a combined clinical and stressCMR score to easily predict the long-term risk of all-cause mortality in a large registry of patients with known or suspected CCS.

2. Materials and Methods

2.1. Registry

Our cohort was comprised of all patients who underwent vasodilator stressCMR for known or suspected CCS in our health department from 2001 to 2016. We included 6187 patients in the final analysis. Baseline and CMR data were prospectively included in the registry, and periodic updates of the occurrence of all-cause mortality (in 2007, 2012 and 2018) were carried out.

To guarantee the robustness of data collection and avoid missing values over such a long period of time, the database was defined to include a limited number of baseline characteristics. The stressCMR studies were clinically indicated, no intervention was made, and patient clinical management was left at discretion of the cardiologists in charge. Data acquisition and analysis was performed in compliance with protocols approved by the Ethical Committee of the Hospital Clínico Universitario de Valencia (ethical approval number 2018/202). Written informed consent was obtained from all participants prior to study.

2.2. CMR Data Analysis

Technical aspects related to CMR studies are depicted elsewhere [13,15,16]. All studies were carried out and reported by two cardiologists accredited by the European Society of Cardiology with >10 years of experience in the use and interpretation of vasodilator stressCMR testing. In challenging cases, both operators evaluated the studies and the final results were adjudicated by consensus. Images were examined using customized software (Syngo, Siemens, Erlangen, Germany).

All patients were examined with a 1.5 T system (Sonata Magnetom, Siemens, Erlangen, Germany). After inducing vasodilation with intravenous dipyridamole (0.84 mg/kg body weight over 6 min), a gadolinium-based contrast agent was administered (dimeglumine gadopentetate or dimeglumine gadobenate at 0.1 mmol/kg or gadoteric acid at 0.15 mmol/kg). At least 3 slices in the short-axis view and 1 section in the long-axis views were acquired for hyperemia first-pass perfusion imaging using a gradient-echo sequence (inversion time: 90 ms; effective repetition time/echo time: 182 ms/1 ms; flip angle: 12°; matrix: 192 × 96; field of view: 400 × 300 mm; slice thickness: 8 mm). Ten minutes after administering the gadolinium-based contrast agent, late gadolinium enhancement imaging was performed in the same locations as in the cine images using a segmented inversion recovery steady-state free precession sequence (effective repetition time/echo time: 750 ms/1.26 ms; flip angle: 45°; matrix:

256 × 184; field of view: 340 × 235 mm; slice thickness: 7 mm). Inversion time was adjusted to nullify normal myocardium.

Left ventricular ejection fraction (LVEF, %) and left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volumes indices (ml/m²) were quantified in cine images.

Using the 17-segment model [17], we visually defined CMR indices after the infusion of a gadolinium-based contrast agent. The evidence of segmental perfusion defects (PD) was defined as a persistent delay (in at least three consecutive temporal images in comparison with other segments in the same slice) during the first pass of contrast through the myocardium after vasodilator infusion.

The ischemic burden was defined as the number of segments showing PD post-stress. PD was disregarded in those segments exhibiting transmural LGE and in segments with non-transmural LGE in which the area with stress-induced PD did not extend beyond the area with LGE. In selected cases and when the relevance of a stress-induced PD was uncertain, resting perfusion imaging was performed after LGE.

LGE extent was visually defined as the number of segments manifesting LGE.

Inter- and intra-observer variability for all CMR indices used in the present registry can be consulted elsewhere [13].

2.3. Endpoint and Follow-Up

The clinical endpoint in our study was all-cause mortality, which was assigned by consensus of four cardiologists using the electronic regional health system registry. All-cause mortality updates were carried out centrally and performed in 2007, 2012 and 2018 as approved by the ethics committee. For the purpose of the present study, we used mortality data obtained in the latest revision performed from October 2018 to November 2018.

2.4. Statistical Analysis

We applied standard tests for assessing normal distribution of variables and to check for differences in clinical and stressCMR variables between patients according to whether or not they reached the all-cause mortality endpoint. Student T-test and Mann–Whitney U-test were used for continuous parametric and non-parametric variables, respectively. Group percentages were compared using the Chi-square test or Fisher's exact test where appropriate. In the univariate analyses, time to all-cause mortality was assessed using Kaplan–Meier curves and log-rank test. Variables that achieved a $p < 0.1$ significance in the univariate analysis were incorporated as cofactors in a multivariable Cox proportional hazard regression model to predict time to all-cause mortality. A hierarchical model was used to avoid overfitting of variables. Hazard ratios with the corresponding 95% confidence intervals were computed. Changes in risk reclassification (using the continuous reclassification improvement index and integrated discrimination index) when stressCMR data was included in the multivariable model were computed. Receiver operating characteristic (ROC) curves to predict the all-cause mortality endpoint were computed.

Using the parameters that were independent predictors of all-cause mortality in multivariable analysis, a 10-point clinical-stressCMR risk (C-CMR-10) score was calculated. Points were assigned according to the weight of the increment in chi-square value in the multivariable Cox stepwise analysis. For the sake of simplicity and clinical applicability, and only to obtain the score, continuous variables were dichotomized using clinically meaningful cutoff points. Cut-off values have been previously validated for prognostic purposes in CAD: more than 65 years-old for age to define the elderly population, less than 50% for LVEF to define reduced ejection fraction [18] and more than 5 ischemic segments on stressCMR to define patients with extensive ischemia [13].

We performed an internal validation analysis by randomly dividing our registry in two consecutive cohorts, namely, derivation and validation cohorts. By this approach, we aimed to confirm the goodness of the multivariable model as well as the predictive power of the C-CMR-10 score (as obtained in the whole group) first in the derivation and then in the validation cohort.

Statistical significance was achieved at a two-tailed *p*-value < 0.05. The SPSS statistical package (version 15.0, SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and STATA (version 9.0, StataCorp, College Station, TX, USA) were used throughout.

3. Results

3.1. Predictors of All-Cause Mortality: The Clinical-StressCMR Model

During a median follow-up of 5.56 years (267 weeks, range of 117–430 weeks), all-cause mortality occurred in 682 patients (11%). The baseline and CMR characteristics of the entire registry, as well as of survivors and deceased patients, are displayed in Table 1. Patients who reached the all-cause mortality endpoint were more frequently elderly, male, had diabetes mellitus and hypertension, previous history of coronary artery bypass grafting (CABG) and acute myocardial infarction and ST segment depression and T wave inversion on ECG (Table 1). Regarding stressCMR variables, deceased patients displayed more dilated LV end-systolic and end-diastolic volumes indices, more depressed LVEF and larger ischemic burden and LGE extent (Table 2).

Table 1. Baseline characteristics of the whole registry and of patients with and without all-cause mortality.

Variable	All Patients (n = 6187)	All-Cause Mortality		p-Value
		No (n = 5505)	Yes (n = 682)	
Age (years)	65.18 ± 11.51	64.49 ± 11.55	70.77 ± 9.54	<0.001
Male sex (%)	3854 (62.3)	3395 (61.7)	459 (67.3)	0.004
DM (%)	1778 (28.7)	1497 (27.2)	281 (41.2)	<0.001
Hypertension (%)	4035 (65.2)	3544 (64.4)	491 (72)	<0.001
Hypercholesterolemia (%)	3544 (57.3)	3151 (57.2)	393 (57.6)	0.87
Current smoker (%)	1135 (18.3)	1014 (18.4)	121 (17.7)	0.714
Previous PCI (%)	1131 (18.3)	1021 (18.5)	110 (16.1)	0.128
Previous CABG (%)	419 (6.8)	345 (6.3)	74 (10.9)	<0.001
Previous infarction (%)	1165 (18.8)	1000 (18.2)	165 (24.2)	<0.001
ST-segment depression (%)	182 (2.9)	141 (2.6)	41 (6)	<0.001
T-wave inversion (%)	464 (7.5)	395 (7.2)	69 (10.1)	0.009
Left bundle branch block (%)	372 (6)	320 (5.8)	52 (7.6)	0.072
CMR-related revascularization (%) *	579 (9.4)	491 (8.9)	88 (12.9)	0.001

* Defined as those revascularization procedures by either PCI or CABG which occurred in the first 90 days after the index CMR. Abbreviations: CABG = Coronary artery bypass grafting; CMR = Cardiac magnetic resonance; DM = Diabetes mellitus; PCI = Percutaneous coronary intervention.

Table 2. CMR characteristics of the whole registry and of patients with and without all-cause mortality.

Variable	All Patients (n = 6187)	All-Cause Mortality		p-Value
		No (n = 5505)	Yes (n = 682)	
LVEF (%)	62.17 ± 13.63	62.85 ± 13.14	56.67 ± 16.04	<0.001
LV end-diastolic volume index (mL/m ²)	72.76 ± 25.83	72.03 ± 24.87	78.62 ± 31.94	<0.001
LV end-systolic volume index (mL/m ²)	29.85 ± 22.25	28.87 ± 20.92	37.81 ± 29.77	<0.001
Ischemic burden (n of segments with PD post-stress)	0 (0–4)	0 (0–4)	3 (0–6)	<0.001
LGE (n of segments)	0 (0–2)	0 (0–2)	0 (0–4)	<0.001
LGE (any degree, %)	2151 (34.8)	1826 (33.2)	325 (47.7)	<0.001

Abbreviations: CMR = Cardiac magnetic resonance; LGE = Late gadolinium enhancement; LV = Left ventricular; LVEF = Left ventricular ejection fraction; PD = Perfusion deficit.

We first constructed a clinical model only with the clinical variables and then a clinical-stressCMR model in which both clinical and stressCMR variables were combined to predict the outcome. In the clinical model, a higher age (hazard ratio (HR) 1.07 (1.06–1.08), $p < 0.001$), male sex (HR 1.61 (1.37–1.89), $p < 0.001$) and the history of diabetes mellitus (HR 1.7 (1.46–1.98), $p < 0.001$) and CABG (HR 1.39 (1.09–1.78), $p = 0.008$) were independent predictors of all-cause mortality (Table 3). By incorporating stressCMR variables in the model and thus constructing the clinical-stressCMR model, a higher age (HR 1.07 (1.06–1.08), $p < 0.001$), male sex (HR 1.36 (1.15–1.61), $p < 0.001$), the history of diabetes mellitus (HR 1.6 (1.37–1.87), $p < 0.001$), a more depressed LVEF (HR 0.98 (0.97–0.98) for increasing %, $p < 0.001$) and a more extensive ischemic burden (HR 1.04 (1.02–1.06) per segment, $p = 0.001$) were independent predictors of the all-cause mortality endpoint (Table 3).

Table 3. Multivariable Cox regression analysis for the all-cause mortality endpoint.

Variables	HR (95% CI)	p-Value
Model 1 (Clinical)		
Age (years) *	1.07 (1.06–1.08)	<0.001
Male sex *	1.61 (1.37–1.89)	<0.001
DM *	1.7 (1.46–1.98)	<0.001
Hypertension	1.12 (0.95–1.33)	0.189
Previous CABG *	1.39 (1.09–1.78)	0.008
Previous infarction	1.16 (0.97–1.39)	0.108
ST-segment depression	1.17 (0.85–1.62)	0.344
T-wave inversion	1.22 (0.94–1.57)	0.138
Left bundle branch block	1.31 (0.99–1.75)	0.061
CMR-related revascularization (%) #	1.18 (0.93–1.49)	0.178
Model 2 (Clinical + StressCMR)		
Age (years)	1.07 (1.06–1.08)	<0.001
Male sex	1.36 (1.15–1.61)	<0.001
DM	1.6 (1.37–1.87)	<0.001
Previous CABG	1.13 (0.87–1.46)	0.356
LVEF (%)	0.98 (0.97–0.98)	<0.001
LV end-diastolic volume index (ml/m ²)	1 (1–1)	0.77
LV end-systolic volume index (ml/m ²)	1.01 (1–1.02)	0.128
Ischemic burden (<i>n</i> of segments with PD post-stress)	1.04 (1.02–1.06)	0.001
LGE (<i>n</i> of segments)	1 (0.96–1.03)	0.914
LGE (any degree, %)	1.22 (0.98–1.51)	0.071

* These variables were used to compute the Model 2 (clinical + stressCMR). # Defined as those revascularization procedures by either PCI or CABG, which occurred in the first 90 days after the index CMR. Abbreviations: CABG = Coronary artery bypass grafting; stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance; DM = Diabetes mellitus; LVEF = Left ventricular ejection fraction; PD = Perfusion deficit; HR (95% CI) = Hazard ratio (95% confidence intervals).

The incorporation of stressCMR variables increased the predictive and discrimination power of the clinical model: C-statistic [clinical model] 0.689 vs. C-statistic [clinical-stressCMR model] 0.727, $p < 0.001$, net reclassification index: 0.395 (0.318–0.474), and integrated discrimination index: 0.025 (0.016–0.036). For comparative purposes, the C-statistic value of the stressCMR model alone (LVEF and ischemic burden) was 0.646.

3.2. C-CMR-10 Score

We constructed the C-CMR-10 score based on the weight of the respective increments in the global chi-square value of the model by including each independent variable in the multivariable analysis (Table 4). Continuous variables were dichotomized according to previously established criteria. Accordingly, 3 points were assigned if age > 65 years-old, 3 points if LVEF ≤ 50%, 2 points if

DM, 1 point if male sex and 1 point if ischemic burden > 5 segments (Figure 1A). This score yielded a median of 4 (2–6) points and had a maximum of 10 points.

Table 4. Stepwise inclusion of variables in the multivariable analysis for predicting all-cause mortality. Relative weight of variables in the Model 2 (clinical + stressCMR).

	Variables	HR (95% CI)	p-Value	Step	Chi-Square Model	p-Value
Step 1	Age > 65 years	1.43 (1.35–1.52)	<0.001	175	169.41	<0.001
Step 2	Age > 65 years	1.42 (1.35–1.51)	<0.001	102.95	295.08	<0.001
	LVEF ≤ 50%	1.34 (1.27–1.42)	<0.001			
Step 3	Age > 65 years	1.4 (1.33–1.49)	<0.001	41.47	342.33	<0.001
	DM	1.67 (1.44–1.95)	<0.001			
Step 4	LVEF ≤ 50%	1.33 (1.26–1.4)	<0.001	16.77	364.61	<0.001
	Age > 65 years	1.39 (1.32–1.48)	<0.001			
	DM	1.63 (1.39–1.9)	<0.001			
	Ischemic burden > 5 segments	1.28 (1.21–1.36)	<0.001			
Step 5	Ischemic burden > 5 segments	1.45 (1.22–1.72)	<0.001	11.84	377.17	<0.001
	Age > 65 years	1.41 (1.34–1.5)	<0.001			
	Male sex	1.33 (1.13–1.57)	0.001			
	DM	1.64 (1.4–1.91)	<0.001			
	LVEF ≤ 50%	1.27 (1.2–1.34)	<0.001			
	Ischemic burden > 5 segments	1.42 (1.19–1.69)	<0.001			

Abbreviations: stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance; DM = Diabetes mellitus; LVEF = Left ventricular ejection fraction; HR (95% CI) = Hazard ratio (95% confidence intervals).

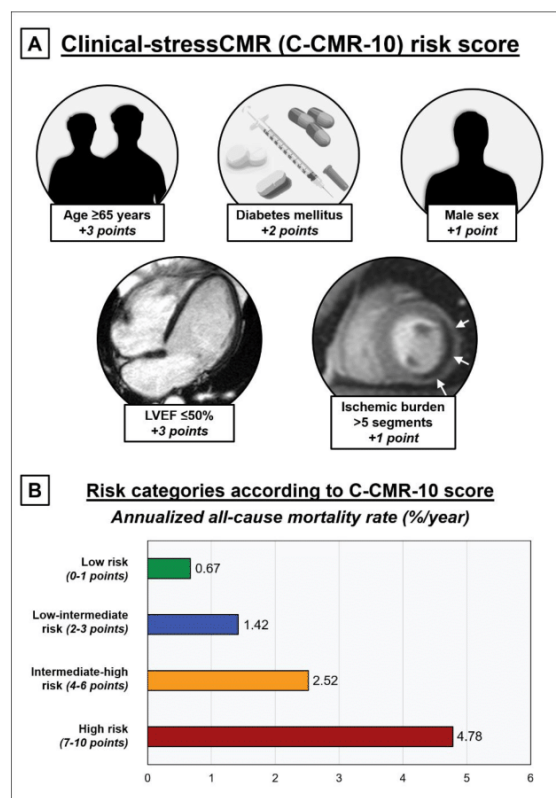


Figure 1. Clinical-stressCMR (C-CMR-10) score to predict all-cause mortality. (A) Clinical and stressCMR variables and thresholds to calculate the C-CMR-10 score. (B) Annualized all-cause mortality stratification according to the C-CMR-10 score risk categories. Abbreviations: LVEF = Left ventricular ejection fraction; stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance.

Variables included in the C-CMR-10 score individually predicted a decreased survival in patients falling in the “adverse” category (≥ 65 years-old, male sex, diabetes mellitus, LVEF $\leq 50\%$ and >5 segments with PD) as shown in Figure 2.

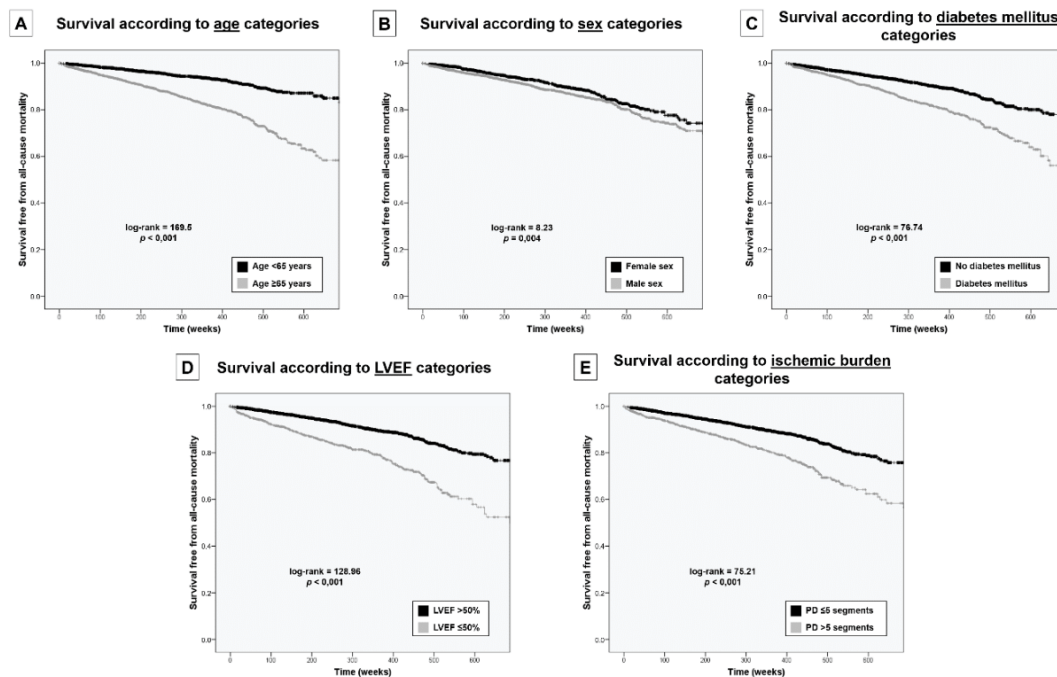


Figure 2. Kaplan–Meier curves to predict the risk of all-cause mortality according to the independent predictors in multivariable analysis. (A) Curves according to age categories (<65 and ≥ 65 years). (B) Curves according to sex categories (male and female). (C) Curves according to diabetes mellitus categories (with and without). (D) Curves according to LVEF categories ($>50\%$ and $\leq 50\%$). (E) Curves according to ischemic burden on stressCMR categories (≤ 5 and >5 segments with PD). Abbreviations: LVEF = Left ventricular ejection fraction. stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance. PD = Perfusion defects on stressCMR.

3.3. Prediction and Stratification of All-Cause Mortality Using the C-CMR-10 Score

An increase in the number of points in the C-CMR-10 score displayed a strong linear association with a higher annualized all-cause mortality rate, ranging from a very low risk of 0.29%/year when zero points were scored to the highest risk ($>4.6\%$ /year) when ≥ 7 points were scored (Figure 3). We distributed the population in four risk categories according to the C-CMR-10 score: low risk (0–1 points), low-intermediate risk (2–3 points), intermediate-high risk (4–6 points) and high risk (7–10 points). This categorization permitted an intuitive stratification of the risk of all-cause mortality as derived from survival curves (Figure 4A) and annualized all-cause mortality rates (Figures 1B and 4B).

3.4. Validation and Derivation cohorts and the C-CMR-10 Score

We carried out an internal validation of the usefulness of the C-CMR-10 score to predict all-cause mortality. For this purpose, we randomly divided our cohort in two equally sized groups: the derivation cohort ($n = 3094$) and the validation cohort ($n = 3093$). Baseline clinical and CMR characteristics of these cohorts are depicted in Supplementary Tables S1 and S2, respectively. Separate hierarchical multivariable analyses were performed in the derivation and validation cohorts using the same strategy applied for the entire study group. The independent variables included in the respective final multivariable models of the derivation and validation cohorts mirrored those included in the entire study group, namely, age, male sex, diabetes mellitus, LVEF and ischemic burden. Moreover,

the weight of each variable in the derivation and validation cohorts was approximately the same weight detected in the entire group (Supplementary Table S3).

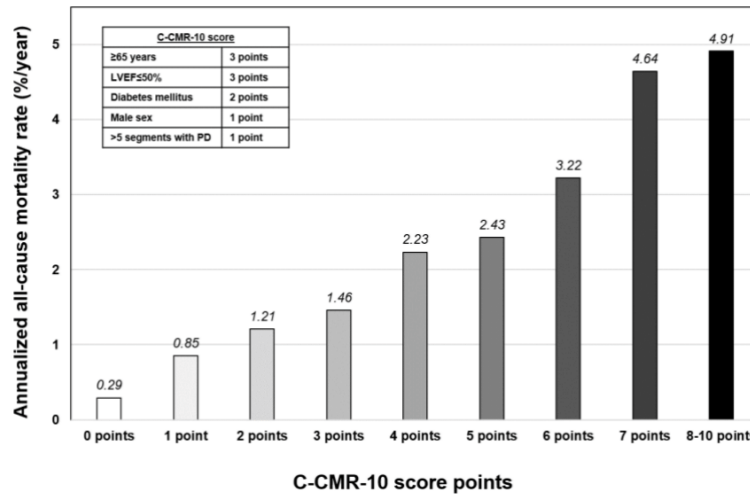


Figure 3. Annualized all-cause mortality risk stratification according to clinical-stressCMR (C-CMR-10) score points. Abbreviations: LVEF = Left ventricular ejection fraction. stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance. PD = Perfusion defects on stressCMR.

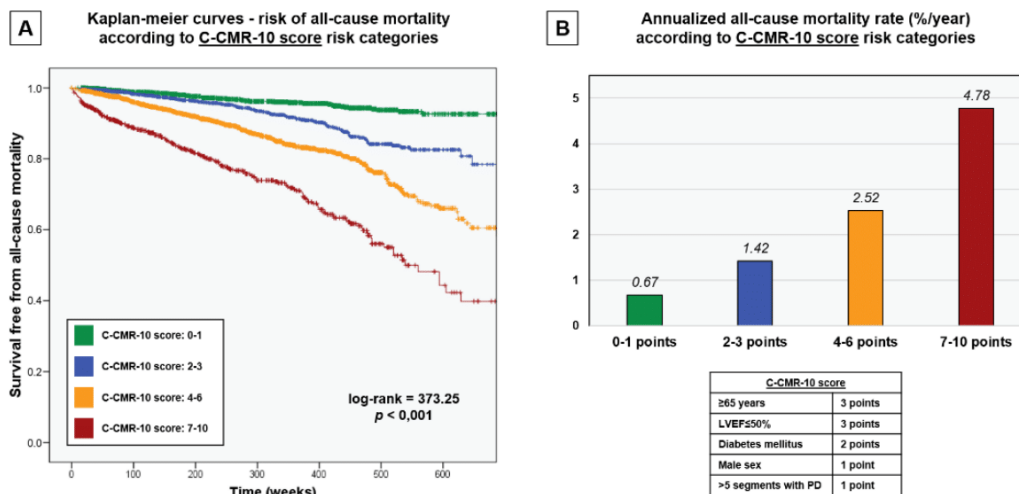


Figure 4. Risk stratification of all-cause mortality according to the clinical-stressCMR (C-CMR-10) score risk categories. (A) Kaplan–Meier curves to predict the risk of all-cause mortality during follow-up. (B) Annualized all-cause mortality stratification. Abbreviations: LVEF = Left ventricular ejection fraction. stressCMR = Vasodilator stress cardiac magnetic resonance. PD = Perfusion defects on stressCMR.

Thus, the goodness of the C-CMR-10 score for predicting all-cause mortality was separately tested in both the derivation and validation cohorts. Again, we achieved a good stratification of the occurrence of all-cause mortality in the 4 pre-defined risk categories (Supplementary Figure S1).

4. Discussion

The main finding of the present study is that a straightforward clinical and stressCMR (C-CMR-10) score made up of 5 clinical (age, male sex, diabetes mellitus) and stressCMR variables (LVEF and

ischemic burden) permits robust stratification of the long-term all-cause mortality risk in patients with known or suspected chronic coronary syndrome.

4.1. Risk Stratification in CCS

Risk prediction and stratification in patients with CCS has been traditionally performed by means of routinely available clinical variables such as age, male sex, diabetes mellitus, smoking habit, hypertension, previous acute coronary syndrome or myocardial revascularization, lipid levels and history of stroke among many others [19]. Out of the myriad of clinical parameters that can exert a potential role in the prognosis of CCS patients, age, male sex and diabetes mellitus appeared as the parameters that contributed the most for the prediction of all-cause death.

LVEF has been the milestone for non-invasive risk prediction in CCS. LVEF measurement by transthoracic echocardiography is recommended in all patients with CCS, and reassessment should be performed after an acute event [20]. This recommendation is based on the different clinical management of patients with mid-range but especially reduced-LVEF, along with the fact that LVEF is a strong predictor of outcomes in patients with CCS [7] and in a broader general population [21]. Due to its higher temporal and spatial resolution and better reproducibility, CMR constitutes the gold standard for LVEF and left ventricular volumes measurement [22]. Unsurprisingly, LVEF was a relevant risk factor in our clinical-stressCMR score, underlining the importance of LVEF measurement, preferably (but not necessarily) by CMR if available, in patients with known or suspected CCS.

The role of the ischemic burden for risk stratification of CCS patients has been a matter of debate in recent years [23]. However, plenty of evidence exists supporting the deleterious effects of more extensive ischemic burden on patients' outcomes. Two meta-analysis showed that any degree of ischemia on stressCMR was predictive of a combined major adverse cardiac events (MACE) endpoint comprised of cardiovascular (CV) death and non-fatal myocardial infarction [10,11]. Overcoming this dichotomized approach (presence vs. absence of inducible ischemia), recent research has shown that the amount of ischemia (what is called "ischemic burden") can be used to further stratify the prognosis: The more extensive the ischemic burden, the higher the risk of adverse cardiovascular events [13,24–27].

Several studies have shown that the evidence of LGE by CMR confers an adverse prognosis to patients with CCS [8,9,28,29]. Indeed, in our study, this parameter was strongly associated with the all-cause mortality endpoint in univariate analysis but did not contribute independent information in multivariable analysis. Thus, for the sake of simplicity, we did not include LGE in the final C-CMR-10 score.

4.2. All-Cause Mortality as Endpoint

In CAD and CCS trials, clinical endpoints have traditionally included CV death, non-fatal myocardial infarction and unplanned coronary revascularization. Assignment of events has always been subjected to criticisms and interpretation.

The significance of individual minor endpoints (such as symptoms improvement or unplanned revascularization) can be overrated. Interpretation of the ultimate cause of death (cardiovascular or non-cardiovascular) is in many cases interpretable. In the end, this may result in the generalization of strategies that, from a statistical point of view, ameliorate combined endpoints but with neutral (or sometimes deleterious) effects on hard events.

This, along with the current situation of health systems, demands the use of accountable and unarguable endpoints. Undoubtedly, this selection limits the possibility of an in-depth analysis of the clinical course of patients. However, in our experience, interpretation of results in large registries as the one used in the present study and assignment of endpoints during long periods of time demands the use of hard events not subjected to much interpretation. Of them, the robustness of all-cause death is unquestionable.

4.3. Clinical Implications

Clinicians should bear in mind that patients with CCS continue to be at risk of CV events. The term “stable coronary artery disease” has been modified to “chronic coronary syndrome” in recent European Society of Cardiology guidelines [20] to emphasize the concept that CCS patients are not as “stable” as one could think [30]. Patient risk stratification in this context is of vital importance to guide clinical management in terms of secondary prevention [31] or use of invasive resources [13].

For symptomatic patients with clinical suspicion of CCS, several risk scores and complex algorithms have been proposed [32,33]. Recent guidelines recommend the routine use of clinical imaging in the management of CCS patients. As pointed out above, stressCMR represents one of the most potent non-invasive imaging techniques for diagnosis in this scenario. Nevertheless, risk scores combining clinical and stressCMR data are scarce and, in general, derived from relatively small series focused on combined endpoints.

In their study, Vincenti and colleagues examine the usefulness of stressCMR to predict a composite MACE endpoint of cardiac death, non-fatal myocardial infarction and late coronary revascularization in 1024 patients with known or suspected CCS [26]. Using four dichotomized variables, namely ischemic burden, age, LVEF and LGE, they constructed a score that permitted a good performance to predict MACE.

Several aspects have to be mentioned regarding the C-CMR 10 score obtained in our study. First, we focused on the most verifiable endpoint, i.e., all-cause mortality, which has been relatively unexplored in this scenario. Secondly, this score was derived from the largest series of patients used so far for the specific purpose of obtaining a predictive score in CCS patients that combines clinical and stressCMR data. Finally, the C-CMR-10 score permitted in a straightforward fashion predicting the annualized all-cause mortality risk by combining 5 indexes: three universally available clinical parameters (age, sex, and diabetes mellitus) and two stressCMR data (LVEF and ischemic burden).

4.4. Study Limitations

The registry was planned to include a large number of patients over a long period of time. In order to avoid missing values and maximize the robustness of the data collection, only a limited number of variables were defined in the database. Undoubtedly availability of additional data such as a wider inclusion of clinical variables (e.g., kidney function, previous cerebrovascular disease or peripheral artery disease), pharmacologic treatment, angiography or LVEF measurement by other techniques such as echocardiography would have permitted relevant collateral analyses now unfeasible.

As the present registry focuses on all-cause mortality as the only clinical endpoint, the usefulness of the C-CMR-10 score to predict specific cardiovascular endpoints (i.e., cardiac death or myocardial infarction) could be further explored. Moreover, the potential of the C-CMR-10 score to guide clinical management (e.g., medical therapies or a revascularization strategy) cannot be assessed with the present registry and could be addressed in subsequent studies.

Although we internally demonstrated the goodness of the C-CMR-10 in two large consecutive cohorts, further external validation would be desirable.

5. Conclusions

A straightforward and novel clinical-stressCMR (C-CMR-10) score, which includes clinical (age \geq 65 years, male sex and diabetes mellitus) and stressCMR (LVEF \leq 50% and ischemic burden $>$ 5 segments) variables can provide robust prediction of the risk of long-term all-cause mortality in patients with known or suspected CCS. Further research should confirm the applicability of the score in daily clinical practice.

Supplementary Materials: The following materials are available online at <http://www.mdpi.com/2077-0383/9/6/1957/s1>. Figure S1: Risk stratification of all-cause mortality in the derivation and validation cohorts according to the clinical-stressCMR (C-CMR-10) score risk categories. Table S1: Baseline characteristics in the derivation and validation cohorts and in patients with and without all-cause mortality. Table S2: CMR characteristics in the

derivation and validation cohorts and in patients with and without all-cause mortality. Table S3: Final multivariable models for the all-cause mortality endpoint in the validation and derivation cohorts.

Author Contributions: Conceptualization, V.M.-G., J.G., J.V.M., M.P.L.-L., D.M. and V.B.; data curation, J.G., J.V.M., M.P.L.-L., N.P., C.R.-N., E.D.D., D.M., G.M. and V.B.; formal analysis, V.M.-G., J.G., N.P., C.R.-N., D.M., G.M., J.N., F.J.C. and V.B.; funding acquisition, J.G., N.P., C.R.-N., E.D.D. and V.B.; investigation, V.M.-G., J.G., J.V.M., M.P.L.-L., N.P., C.R.-N., E.D.D., D.M., G.M., J.N., F.J.C. and V.B.; methodology, V.M.-G., J.G., C.R.-N., E.D.D., D.M., G.M., J.N., F.J.C. and V.B.; project administration, V.M.-G., J.G., N.P., C.R.-N., E.D.D. and V.B.; resources, J.G., J.V.M., M.P.L.-L., N.P., D.M. and V.B.; supervision, F.J.C. and V.B.; validation, V.M.-G.; writing—original draft, V.M.-G. and J.G.; writing—review and editing, J.V.M., M.P.L.-L., N.P., C.R.-N., E.D.D., D.M., G.M., J.N., F.J.C. and V.B. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III and co-funded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (grant numbers PI17/01836 and CIBERCIV16/11/00486).

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest. The funders had no role in the design of the study; in the collection, analyses or interpretation of data; in the writing of the manuscript or in the decision to publish the results.

References

- Hendel, R.C.; Friedrich, M.G.; Schulz-Menger, J.; Zemmrich, C.; Bengel, F.; Berman, D.S.; Camici, P.G.; Flamm, S.D.; Le Guludec, D.; Kim, R.; et al. CMR First-Pass Perfusion for Suspected Inducible Myocardial Ischemia. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2016**, *9*, 1338–1348. [[CrossRef](#)]
- Chang, S.-A.; Kim, R.J. The Use of Cardiac Magnetic Resonance in Patients with Suspected Coronary Artery Disease: A Clinical Practice Perspective. *J. Cardiovasc. Ultrasound* **2016**, *24*, 96. [[CrossRef](#)]
- Kiaos, A.; Tziatzios, I.; Hadjimiltiades, S.; Karvounis, C.; Karamitsos, T.D. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease. *Int. J. Cardiol.* **2018**, *252*, 229–233. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Li, M.; Zhou, T.; Yang, L.; Peng, Z.; Ding, J.; Sun, G. Diagnostic Accuracy of Myocardial Magnetic Resonance Perfusion to Diagnose Ischemic Stenosis With Fractional Flow Reserve as Reference. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2014**, *7*, 1098–1105. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Siontis, G.C.; Mavridis, D.; Greenwood, J.P.; Coles, B.; Nikolakopoulou, A.; Jüni, P.; Salanti, G.; Windecker, S. Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: Network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ* **2018**, *360*, k504. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
- Nagel, E.; Greenwood, J.P.; McCann, G.P.; Bettencourt, N.; Shah, A.M.; Hussain, S.T.; Perera, D.; Plein, S.; Bucciarelli-Ducci, C.; Paul, M.; et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N. Engl. J. Med.* **2019**, *380*, 2418–2428. [[CrossRef](#)]
- Siontis, G.C.; Branca, M.; Serruys, P.; Silber, S.; Räber, L.; Pilgrim, T.; Valgimigli, M.; Heg, D.; Windecker, S.; Hunziker, L. Impact of left ventricular function on clinical outcomes among patients with coronary artery disease. *Eur. J. Prev. Cardiol.* **2019**, *26*, 1273–1284. [[CrossRef](#)]
- Buckert, D.; Kelle, S.; Buss, S.; Korosoglou, G.; Gebker, R.; Birkemeyer, R.; Rottbauer, W.; Katus, H.; Pieske, B.; Bernhardt, P. Left ventricular ejection fraction and presence of myocardial necrosis assessed by cardiac magnetic resonance imaging correctly risk stratify patients with stable coronary artery disease: A multi-center all-comers trial. *Clin. Res. Cardiol.* **2017**, *106*, 219–229. [[CrossRef](#)]
- Catalano, O.; Moro, G.; Perotti, M.; Frascaroli, M.; Ceresa, M.; Antonaci, S.; Baiardi, P.; Napolitano, C.; Baldi, M.; Priori, S.G. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary artery disease. *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* **2012**, *14*, 29. [[CrossRef](#)]
- Lipinski, M.J.; McVey, C.M.; Berger, J.S.; Kramer, C.M.; Salerno, M. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2013**, *62*, 826–838. [[CrossRef](#)]
- Gargiulo, P.; Dellegrottaglie, S.; Bruzzese, D.; Savarese, G.; Scala, O.; Ruggiero, D.; D'Amore, C.; Paolillo, S.; Agostoni, P.; Bossone, E.; et al. The Prognostic Value of Normal Stress Cardiac Magnetic Resonance in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease: A Meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2013**, *6*, 574–582. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]

12. Kwong, R.Y.; Ge, Y.; Steel, K.; Bingham, S.; Abdullah, S.; Fujikura, K.; Wang, W.; Pandya, A.; Chen, Y.-Y.; Mikolich, J.R.; et al. Cardiac Magnetic Resonance Stress Perfusion Imaging for Evaluation of Patients with Chest Pain. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2019**, *74*, 1741–1755. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
13. Marcos-Garces, V.; Gavara, J.; Monmeneu, J.V.; Lopez-Lereu, M.P.; Bosch, M.J.; Merlos, P.; Perez, N.; Rios-Navarro, C.; De Dios, E.; Bonanad, C.; et al. Vasodilator stressCMR and all-cause mortality in stable ischemic heart disease: A large retrospective registry. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2020**, in press. [[CrossRef](#)]
14. Heitner, J.F.; Kim, R.J.; Kim, H.W.; Klem, I.; Shah, D.J.; Debs, D.; Farzaneh-Far, A.; Polsani, V.; Kim, J.; Weinsaft, J.; et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging: A Multicenter Study With 48000 Patient-Years of Follow-up. *JAMA Cardiol.* **2019**, *4*, 256. [[CrossRef](#)]
15. Bodi, V.; Sanchis, J.; Lopez-Lereu, M.P.; Nunez, J.; Mainar, L.; Monmeneu, J.V.; Husser, O.; Dominguez, E.; Chorro, F.J.; 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. [[CrossRef](#)]
16. Bodi, V.; Husser, O.; Sanchis, J.; Núñez, J.; Monmeneu, J.V.; López-Lereu, M.P.; Bosch, M.J.; Rumiz, E.; Miñana, G.; García, C.; et al. Prognostic Implications of Dipyridamole Cardiac MR Imaging: A Prospective Multicenter Registry. *Radiology* **2012**, *262*, 91–100. [[CrossRef](#)]
17. Cerqueira, M.D.; Weissman, N.J.; Dilsizian, V.; Jacobs, A.K.; Kaul, S.; Laskey, W.K.; Pennell, D.J.; Rumberger, J.A.; Ryan, T.; Verani, M.S.; et al. 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. [[PubMed](#)]
18. Ponikowski, P.; Voors, A.A.; Anker, S.D.; Bueno, H.; Cleland, J.G.F.; Coats, A.J.S.; Falk, V.; González-Juanatey, J.R.; Harjola, V.-P.; Jankowska, E.A.; et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur. Heart J.* **2016**, *37*, 2129–2200. [[CrossRef](#)]
19. Marschner, I.C.; Colquhoun, D.; Simes, R.J.; Glasziou, P.; Harris, P.; Singh, B.B.; Friedlander, D.; White, H.; Thompson, P.; Tonkin, A. Long-term risk stratification for survivors of acute coronary syndromes. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2001**, *38*, 56–63. [[CrossRef](#)]
20. Knuuti, J.; Wijns, W.; Saraste, A.; Capodanno, D.; Barbato, E.; Funck-Brentano, C.; Prescott, E.; Storey, R.F.; Deaton, C.; Cuisset, T.; et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur. Heart J.* **2019**, *41*, 407–477. [[CrossRef](#)]
21. Klem, I.; Shah, D.J.; White, R.D.; Pennell, D.J.; van Rossum, A.C.; Regenfus, M.; Sechtem, U.; Schwartzman, P.R.; Hunold, P.; Croisille, P.; et al. Prognostic value of routine cardiac magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction and myocardial damage: An international, multicenter study. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2011**, *4*, 610–619. [[CrossRef](#)]
22. Grothues, F.; Smith, G.C.; Moon, J.C.C.; Bellenger, N.G.; Collins, P.; Klein, H.U.; Pennell, D.J. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am. J. Cardiol.* **2002**, *90*, 29–34. [[CrossRef](#)]
23. Timmis, A.; Raharja, A.; Archbold, R.A.; Mathur, A. Validity of inducible ischaemia as a surrogate for adverse outcomes in stable coronary artery disease. *Heart* **2018**, *104*, 1733–1738. [[CrossRef](#)]
24. Pontone, G.; Andreini, D.; Bertella, E.; Loguercio, M.; Guglielmo, M.; Baggiano, A.; Aquaro, G.D.; Mushtaq, S.; Salerni, S.; Gripari, P.; et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: A mid-term follow-up study. *Eur. Radiol.* **2016**, *26*, 2155–2165. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Heydari, B.; Juan, Y.-H.; Liu, H.; Abbasi, S.; Shah, R.; Blankstein, R.; Steigner, M.; Jerosch-Herold, M.; Kwong, R.Y. Stress Perfusion Cardiac Magnetic Resonance Imaging Effectively Risk Stratifies Diabetic Patients With Suspected Myocardial Ischemia. *Circ. Cardiovasc. Imaging* **2016**, *9*. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Vincenti, G.; Masci, P.G.; Monney, P.; Rutz, T.; Hugelshofer, S.; Gaxherri, M.; Muller, O.; Iglesias, J.F.; Eeckhout, E.; Lorenzoni, V.; et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD. *JACC Cardiovasc. Imaging* **2017**, *10*, 526–537. [[CrossRef](#)]

27. Buckert, D.; Cieslik, M.; Tibi, R.; Radermacher, M.; Rottbauer, W.; Bernhardt, P. Cardiac magnetic resonance imaging derived quantification of myocardial ischemia and scar improves risk stratification and patient management in stable coronary artery disease. *Cardiol. J.* **2017**, *24*, 293–304. [[CrossRef](#)]
28. Zemrak, F.; Petersen, S.E. Late Gadolinium Enhancement CMR Predicts Adverse Cardiovascular Outcomes and Mortality in Patients with Coronary Artery Disease: Systematic Review and Meta-Analysis. *Prog. Cardiovasc. Dis.* **2011**, *54*, 215–229. [[CrossRef](#)]
29. El Aidi, H.; Adams, A.; Moons, K.G.M.; Den Ruijter, H.M.; Mali, W.P.T.M.; Doevendans, P.A.; Nagel, E.; Schalla, S.; Bots, M.L.; Leiner, T. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J. Am. Coll. Cardiol.* **2014**, *63*, 1031–1045. [[CrossRef](#)]
30. Fox, K.A.A.; Metra, M.; Morais, J.; Atar, D. The myth of ‘stable’ coronary artery disease. *Nat. Rev. Cardiol.* **2020**, *17*, 9–21. [[CrossRef](#)]
31. Schiele, F.; Ecarnot, F.; Chopard, R. Coronary artery disease: Risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. *Eur. J. Prev Cardiol.* **2017**, *24*, 88–100. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
32. Fordyce, C.B.; Douglas, P.S.; Roberts, R.S.; Hoffmann, U.; Al-Khalidi, H.R.; Patel, M.R.; Granger, C.B.; Kostis, J.; Mark, D.B.; Lee, K.L.; et al. Identification of Patients With Stable Chest Pain Deriving Minimal Value From Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol.* **2017**, *2*, 400–408. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
33. Papireddy, M.R.; Lavie, C.J.; Deoker, A.; Mamudu, H.; Paul, T.K. New Algorithm for the Prediction of Cardiovascular Risk in Symptomatic Adults with Stable Chest Pain. *Curr. Cardiol. Rep.* **2018**, *20*, 30. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]



© 2020 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

Anexo II. Artículo n°2: “Exercise ECG Testing and Stress Cardiac Magnetic Resonance for Risk Prediction in Patients With Chronic Coronary Syndrome”

- Título de la publicación: *“Exercise ECG Testing and Stress Cardiac Magnetic Resonance for Risk Prediction in Patients With Chronic Coronary Syndrome”*.
- Autores: Victor Marcos-Garces, Hector Merenciano-Gonzalez, Ana Gabaldon-Perez, Gonzalo Nuñez-Marin, Miguel Lorenzo-Hernandez, Jose Gavara, Nerea Perez, Cesar Rios-Navarro, Elena De Dios, Clara Bonanad, Paolo Racugno, Maria Pilar Lopez-Lereu, Jose Vicente Monmeneu, Francisco Javier Chorro, Vicente Bodi.
- Revista científica: *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*.
- Factor de impacto: 2.081.
- Cuartil: Q3 en el Journal Citation Reports (102/141) en la categoría *“Cardiac & Cardiovascular Systems”* (JIF 2020).
- Año de publicación: 2021.
- DOI: <https://doi.org/10.1097/HCR.0000000000000621>
- Referencia bibliográfica completa: Marcos-Garces V, Merenciano-Gonzalez H, Gabaldon-Perez A, Nuñez-Marin G, Lorenzo-Hernandez M, Gavara J, et al. Exercise ECG Testing and Stress Cardiac Magnetic Resonance for Risk Prediction in Patients With Chronic Coronary Syndrome. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention*. 22 de septiembre de 2021; Publish Ahead of Print.

Se adjunta el artículo publicado a continuación.

Exercise ECG Testing and Stress Cardiac Magnetic Resonance for Risk Prediction in Patients With Chronic Coronary Syndrome

Victor Marcos-Garces, MD; Hector Merenciano-Gonzalez, MD; Ana Gabaldon-Perez, MD; Gonzalo Nuñez-Marin, MD; Miguel Lorenzo-Hernandez, MD; Jose Gavara, PhD, MSc; Nerea Perez, BSc; Cesar Rios-Navarro, MSc; Elena De Dios, MSc; Clara Bonanad, MD, PhD; Paolo Racugno, MD; Maria Pilar Lopez-Lereu, MD, PhD; Jose Vicente Monmeneu, MD, PhD; Francisco Javier Chorro, MD, PhD; Vicente Bodi, MD, PhD, FACC, FESC

Purpose: Vasodilator stress cardiac magnetic resonance (VS-CMR) has become crucial in the workup of patients with known or suspected chronic coronary syndrome (CCS). Whether traditional exercise ECG testing (ExECG) contributes prognostic information beyond VS-CMR is unclear.

Methods: We retrospectively included 288 patients with known or suspected CCS who had undergone ExECG and subsequent VS-CMR in our institution. Clinical, ExECG, and VS-CMR variables were recorded. We defined the serious adverse events (SAE) as a combined endpoint of acute coronary syndrome, admission for heart failure, or all-cause death.

Results: During a mean follow-up of 4.2 ± 2.15 yr, we registered 27 SAE (15 admissions for acute coronary syndrome, eight admissions for heart failure, and four all-cause deaths). Once adjusted for clinical, ExECG, and VS-CMR parameters associated with SAE, the only independent predictors were HR_{max} in ExECG (HR = 0.98; 95% CI, 0.96-0.99; $P = .01$) and more extensive stress-induced perfusion defects (PDs, number of segments) in VS-CMR (HR = 1.19; 95% CI, 1.07-1.34; $P < .01$). Adding HR_{max} significantly improved the predictive power of the multivariable model for SAE, including PDs (continuous reclassification improvement index: 0.47; 95% CI, 0.10-0.81; $P < .05$). The annualized SAE rate was 1% (if PD < 2 segments and HR_{max} > 130 bpm), 2% (if PD < 2 segments and HR_{max} ≤ 130 bpm), 3.2% (if PD ≥ 2 segments and HR_{max} > 130 bpm), and

6.3% (if PD ≥ 2 segments and HR_{max} ≤ 130 bpm), $P < .01$, for the trend. In patients on β-blocker therapy, however, only PDs in VS-CMR, but not HR_{max}, predicted SAE.

Conclusions: We conclude that ExECG contributes significantly to prognostic information beyond VS-CMR in patients with known or suspected CCS.

Key Words: all-cause mortality • heart rate • perfusion defect • prognosis • stable coronary artery disease

Exercise ECG testing (ExECG) is a widespread and inexpensive technique routinely used in cardiology practice. Because of its limited diagnostic power to rule in or rule out significant coronary artery disease (CAD),¹ it has been downgraded from a first-line diagnostic test to detect ischemia in recent guidelines.² Noninvasive imaging tests are the current first-line recommendation in the diagnostic workup of patients with suspected chronic coronary syndrome (CCS). Specifically, vasodilator stress cardiac magnetic resonance (VS-CMR) has become a valuable technique for comprehensive, noninvasive evaluation of patients with CCS in terms of diagnosis, risk stratification, and decision making. This technique can accurately confirm or exclude CAD in a wide range of populations³ and predict the risk of adverse outcomes with relatively high precision.^{4,6} This robust demonstration of ischemia and outcomes can subsequently guide patient management, for instance, in the decision to revascularize or not.^{7,8}

The prognostic value of ExECG in patients has also been well established.⁹ Several parameters such as the Duke Treadmill Score can predict the probability of CAD and mortality risk.¹⁰ Contemporary registries show that excellent functional capacity during ExECG can predict a low risk of all-cause mortality¹¹ and high-risk CAD.¹² Its role in guiding exercise training in cardiac rehabilitation programs has also been important,^{13,14} and its diagnostic and prognostic values can be enhanced if cardiopulmonary assessments are incorporated.^{15,16} Exercise and cardiopulmonary stress testing are still and will probably continue to be recommended for prognostic evaluation of patients with CCS and other cardiac-related conditions.^{2,17,18}

However, in the era of increasingly available, more powerful diagnostic techniques such as VS-CMR that can also provide prognostic information in patients with known or suspected CCS, the role of ExECG, even for risk stratification purposes, is unclear. The aim of the present study was to explore whether ExECG can contribute to risk stratification beyond VS-CMR in patients with known or suspected CCS.

Author Affiliations: Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Valencia, Spain (Drs Marcos-Garces, Merenciano-Gonzalez, Gabaldon-Perez, Nuñez-Marin, Lorenzo-Hernandez, Bonanad, Racugno, Chorro, and Bodi); INCLIVA Health Research Institute, Valencia, Spain (Drs Gavara, Chorro, and Bodi, Mss Perez and De Dios, and Mr Rios-Navarro); Center for Biomaterials and Tissue Engineering, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain (Dr Gavara); Centro de Investigación Biomédica en Red—Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, Spain (Ms De Dios and Drs Chorro and Bodi); Cardiovascular Magnetic Resonance Unit, ERESA, Valencia, Spain (Drs Lopez-Lereu and Monmeneu); and Department of Medicine, Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, Valencia, Spain (Drs Chorro and Bodi).

Conflicts of Interest: None.

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's Web site (www.jcrjournal.com).

Correspondence: Vicente Bodi, MD, PhD, FACC, FESC, Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), Universidad de Valencia, Blasco Ibañez 17, 46010 Valencia, Spain (vicente.bodi@uv.es).

Copyright © 2021 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

DOI: 10.1097/HCR.0000000000000621

METHODS

Patients with known or suspected CCS who had undergone ExECG and subsequent VS-CMR in our institution between 2008-2018 with no revascularization procedures or admissions for cardiovascular causes during that period were retrospectively included. Analysis of ExECG variables was performed using the ExECG CASE Cardiac Assessment System for Exercise Testing database (General Electric Company). The study was performed in accordance with the Helsinki Declaration; patients gave written informed consent for inclusion in the registry; and the local research ethics committee approved the protocol.

We included ExECG variables in our registry. Physical fitness parameters included exercise time in minutes and percentage of predicted functional capacity, calculated using the reference equation from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND registry).¹⁹ Metabolic equivalents (METs) reached during the ExECG were automatically calculated by the ergometer using the following formula:

$$\text{METs} = \frac{(\text{Speed} \times 0.1) + (\text{Treadmill grade}/100 \times 1.8 \times \text{Speed}) + 3.5}{3.5}$$

In this instance, speed was expressed as m/min and treadmill grade as %. The MET value is interpolated between two stages.

We analyzed the maximum ST change in mm, the number of leads with significant (≥ 1 mm) ST changes (at 80 ms after the J point), and the characteristics of these changes. The angina index was also recorded. The Duke Treadmill Score was automatically calculated as originally described.¹⁰

We also collected the maximum heart rate (HR_{max}); percentage of predicted HR_{max} ($220 - \text{age}$); HR recovery at 1 min of rest; the chronotropic reserve index, defined as $[(\text{HR}_{\text{max}} - \text{resting HR})/(\text{predicted HR}_{\text{max}} - \text{resting HR})] \times 100$; the HR_{max} increase expressed as the percentage from baseline HR; and the double-product reserve $[(\text{HR}_{\text{max}} \times \text{maximum SBP}) - (\text{resting HR} \times \text{resting SBP})]$, where SBP is systolic blood pressure.

Cardiac magnetic resonance analysis was performed by two experienced operators on a 1.5-T system (Sonata Magnetom) as described elsewhere.⁴ Left ventricular ejection fraction (%) and indexed left ventricular end-diastolic and end-systolic volumes (mL/m^2) were quantified. Vasodilator stress was induced with intravenous dipyridamole. After administering a gadolinium-based contrast agent, the ischemic burden was defined as the number of segments showing persistent perfusion defect (PD) during stress first-pass perfusion. Late gadolinium enhancement (LGE) imaging was performed after 10 min in the same locations.

Reasons for terminating ExECG and further description of cardiac magnetic resonance analysis are provided in Supplemental Digital Content 1 (available at: <http://links.lww.com/JCRP/A306>).

STATISTICAL ANALYSIS

Statistical analysis included univariate testing to check for differences in clinical, ExECG, and VS-CMR variables between patients according to whether or not they reached the serious adverse event (SAE) endpoint, defined as a combined endpoint of admission for acute coronary syndrome, admission for acute heart failure, or all-cause mortality. Components were weighted equally, and only the first to occur was considered.

Time to first SAE was assessed using Kaplan-Meier curves and the log-rank test. Variables with $P < .1$ in univariate analysis were incorporated as cofactors in a multivariable

Cox proportional hazard regression model to predict time to SAE, HR with 95% CIs were computed. Colinearity of variables was assessed using the tolerance statistic (excessive if < 0.2) and the variance inflation factor (excessive if > 5).

A risk score was calculated using the parameters that were independent predictors of SAE in multivariate analysis. Points were assigned according to the incremental chi-square value in multivariate Cox stepwise analysis. Receiver operating characteristic curves were computed, and different models were compared by means of z-test. Changes in risk reclassification (using the continuous reclassification improvement index) when ExECG data were included in the final multivariable model were computed. A subanalysis in patients on β -blocker therapy was performed using the same statistical analysis as in the whole cohort (see Supplemental Digital Content 2, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A307>).

Statistical significance was defined as two-tailed $P < .05$. The SPSS statistical package version 15.0 (SPSS Inc) and STATA version 9.0 (StataCorp) were used throughout.

RESULTS

The final cohort comprised 288 patients who underwent testing for typical chest pain ($n = 149$ [52%]), atypical chest pain ($n = 113$; 39%), or symptoms suggestive of anginal equivalent such as dyspnea on exertion ($n = 26$ [9%]). Exercise testing was performed using a Bruce treadmill protocol ($n = 231$ [80%]) or a modified Bruce treadmill protocol ($n = 57$ [20%]).

The mean follow-up time after VS-CMR was 4.2 ± 2.2 yr (201.7 ± 103.1 wk) during which we registered 27 first SAE (15 admissions for acute coronary syndrome, eight admissions for acute heart failure, and four all-cause deaths). Median (IQR) time elapsed from ExECG to VS-CMR was 82 (14, 141.8) d.

Baseline, ExECG, and VS-CMR indices of the whole study group, and of patients with and without SAE during follow-up, are displayed in Tables 1-3, respectively. The

Table 1
Patient Baseline Characteristics^a

	All Patients (N = 288)	SAE Endpoint		P Value
		Absent (n = 261)	Present (n = 27)	
Age, yr	61.9 \pm 11	61.5 \pm 11	65.9 \pm 10.6	.05
Male	173 (60)	153 (59)	20 (74)	.15
Diabetes mellitus	61 (21)	56 (22)	5 (19)	1
Hypertension	170 (59)	149 (57)	21 (78)	.04
Dyslipidemia	166 (58)	147 (56)	19 (70)	.22
Smoking habit	54 (19)	49 (19)	5 (19)	1
Previous CCS	89 (31)	75 (29)	14 (52)	.02
Family history of CCS	20 (7)	19 (7)	1 (4)	.71
Previous PCI	59 (21)	52 (20)	7 (26)	.46
Previous CABG	20 (7)	14 (5)	6 (22)	<.01
β -Blocker therapy	102 (35)	88 (34)	14 (52)	.09

Abbreviations: CABG, coronary artery bypass grafting; CCS, chronic coronary syndrome; PCI, percutaneous coronary intervention; SAE, serious adverse event.

^aData are presented as mean \pm SD or n (%). The following variables were selected as cofactors for multivariate analysis ($P < .1$): age, hypertension, previous CCS, previous CABG, and β -blocker therapy.

Table 2

Patient ExECG Characteristics^a

	All Patients (N = 288)	SAE Endpoint		P Value
		Absent (n = 261)	Present (n = 27)	
Exercise time, min	7.4 ± 3.1	7.4 ± 3.1	6.9 ± 2.9	.36
METs reached	8.6 ± 3.4	8.7 ± 3.4	7.8 ± 3.2	.18
Functional capacity, % of predicted	105 ± 37	107 ± 37	94 ± 36	.11
ExECG limited by maximal perceived fatigue	227 (79)	207 (79)	20 (74)	.62
Maximum ST change, mm	1.4 ± 1.3	1.4 ± 1.3	1.41 ± 1.4	.97
Number of leads with >1-mm ST changes	2 (0, 5)	2 (0, 5)	3 (0, 5)	.94
Type of ST change				
No change	84 (29)	75 (29)	9 (33)	.82
Upsloping	28 (10)	26 (10)	2 (7)	
Slowly upsloping	5 (2)	5 (2)	0 (0)	
Horizontal	101 (35)	90 (35)	11 (41)	
Downsloping	70 (24)	65 (25)	5 (19)	
Chest pain index				
Absent	190 (66)	170 (65)	20 (74)	.62
Nonlimiting	75 (26)	70 (27)	5 (19)	
Limiting	23 (8)	21 (8)	2 (7)	
HR _{max} , bpm	141.4 ± 24	142.5 ± 24	131 ± 21.5	.02
HR _{max} , % of predicted	89.2 ± 13.9	89.6 ± 13.8	85.2 ± 14.2	.11
HR _{max} >85% of predicted	174 (60)	162 (62)	12 (44)	.1
HR _{max} increase, % from baseline	206 ± 43	207 ± 43	197 ± 43	.27
HR recovery at 1-min rest, bpm	24.5 ± 16.5	24.4 ± 14.5	25.6 ± 29.9	.84
Chronotropic reserve index	81.9 ± 24.6	82.7 ± 24.6	73.8 ± 24	.08
Chronotropic reserve index >80%	145 (50)	136 (52)	9 (33)	.07
Double-product reserve, mm Hg × bpm	15 620 ± 5311	15 792 ± 5297	13 953 ± 5260	.09
Duke Treadmill Score	0.13 ± 7	0.24 ± 7.1	−0.92 ± 6.2	.41

Abbreviations: ExECG, exercise ECG testing; HR_{max}, maximum heart rate; METs, metabolic equivalents; SAE, serious adverse event.

^aData are presented as mean ± SD or n (%). Continuous nonparametric variables are presented as median (IQR). The following variables were selected as cofactors for multivariate analysis ($P < .1$): HR_{max}, HR_{max}>85% of predicted, chronotropic reserve index, chronotropic reserve index >80%, and double-product reserve.

patient subset reaching the SAE endpoint had a higher prevalence of hypertension, history of CAD and coronary artery bypass grafting, worse chronotropic reserve, especially with a lower HR_{max} during ExECG, and more extensive PD and LGE.

In multivariable analysis, and once adjusted for baseline, ExECG and VS-CMR SAE-associated ($P < .1$) variables in Tables 1-3, respectively, the only independent predictors of SAE were HR_{max} during ExECG (HR = 0.98; 95% CI, 0.96-0.99; $P = .01$) and more segments with PD in the VS-CMR (HR = 1.19; 95% CI, 1.07-1.34; $P < .01$). These additional findings and the reasons for sequential stress testing are provided in Supplemental Digital Content 3 (available at: <http://links.lww.com/JCRP/A308>). Using these two variables, we calculated an SAE risk score. Variables were kept in their continuous state. A maximum of 12.4 points were assigned according to segments with PD on VS-CMR and 5.6 points according to HR_{max} during ExECG, and the score was calculated as follows: SAE risk score = PD points − HR_{max} points. This score had a mean of −2.58

± 2.57 points and maximum and minimum values of 9.56 and −5.6 points, respectively. The area under the curve (AUC) of this combined risk score (AUC = 0.71; 95% CI, 0.61-0.81; $P < .01$) showed better predictive power than the model with only PD on VS-CMR (AUC = 0.68; 95% CI, 0.57-0.79; $P < .01$) or HR_{max} during ExECG (AUC = 0.64; 95% CI, 0.54-0.74; $P = .02$), P for the comparison = .02 (Table 4). Moreover, adding HR_{max} to the multivariable model including stress-induced PD by VS-CMR significantly improved the predictive power of SAE as derived from the continuous reclassification improvement index (0.47; 95% CI, 0.10-0.81; $P < .05$) (Table 4).

For HR_{max} and PD, we used the Youden index derived from receiver operating characteristic analysis to identify the best cutoffs to predict SAE, which were ≤130 bpm for HR_{max} during ExECG and PD ≥ 2 segments on VS-CMR. These cutoffs allowed us to stratify the annualized rate of SAE, which was very low (1%/yr) in patients with HR_{max} > 130 bpm and PD < 2 segments, intermediate in patients with only abnormal HR_{max} (2%/yr) or PD (3.2%/yr), and

Table 3
Patient CMR Characteristics^a

	All Patients (N = 288)	SAE Endpoint		P Value
		Absent (n = 261)	Present (n = 27)	
LVEF, %	67.2 ± 9.1	67.5 ± 8.7	64.6 ± 12.6	.26
LVEDV, mL/m ²	66.3 ± 19.3	66 ± 17.5	70.1 ± 31.9	.51
LVESV, mL/m ²	22.7 ± 13.6	22.2 ± 11.9	27.3 ± 24.2	.29
PD, number of segments	0 (0, 2)	0 (0, 2)	2.5 (0, 5)	<.01
LGE, number of segments	0 (0, 0.75)	0 (0, 0)	0 (0, 3.75)	<.01

Abbreviations: CMR, cardiac magnetic resonance; LGE, late gadolinium enhancement; LVEDV, left ventricular end-diastolic volume; LVEF, left ventricular ejection fraction; LVESV, left ventricular end-systolic volume; PD, perfusion defect; SAE, serious adverse event.

^aData are presented as mean ± SD. Continuous nonparametric variables are presented as median (IQR). The following variables were selected as cofactors for multivariate analysis (P < .1): PD and LGE.

high in patients with HR_{max} ≤ 130 bpm and PD ≥ 2 segments (6.3%/yr) (Figure). Specific subanalysis in patients on β-blocker therapy (n = 102; 35%), however, showed no predictive value for HR_{max}, while PD on VS-CMR remained an independent predictor of SAE (HR = 1.18; 95% CI, 1.01-1.38; P = .04) (see Supplemental Digital Content 2, available at: <http://links.lww.com/JCRP/A307>).

DISCUSSION

The main finding is that ExECG-derived HR_{max} can contribute additive prognostic value regarding long-term risk of SAE beyond VS-CMR-derived ischemic burden in this population.

In the current study, ischemic burden from VS-CMR predicted a 19% [7-34%] increase in risk of SAE per segment detected with PD. The prognostic value of stress-induced PD by VS-CMR has been previously confirmed in patients with known or suspected CCS.^{5,7} The optimal threshold of PD ≥ 2 segments to identify patients with an increased risk of SAE is consistent with previous studies. Patients with PD = 0 or 1 segment had an excellent prognosis, but in one study, patients with PD ≥ 2 segments had an increased risk of SAE.²⁰ SAE risk stratification can also be performed accurately by means of VS-CMR²¹ and can influence clinical care and decision making, since a more intensive medical

Table 4
Comparison of Predictive Models for Risk of Serious Adverse Events

Analysis	Variable	AUC/NRI	95% CI	P Value
ROC	HR _{max} , bpm	0.64	0.54-0.74	.02
	PD, number of segments	0.68	0.57-0.79	<.01
	Combined risk score (PD + HR _{max})	0.71	0.61-0.81	<.01
NRI	Combined risk score (PD + HR _{max}) vs PD (number of segments) alone	0.47	0.10-0.81	<.05

Abbreviations: AUC, area under the curve; HR_{max}, maximum heart rate; NRI, continuous reclassification improvement index; PD, perfusion defect; ROC, receiver operating characteristic.

and interventional treatment should be granted to high-risk patients.⁷

For ExECG, the only variable independently associated with risk of SAE during follow-up was HR_{max} during the exercise test. A higher HR_{max} conferred a 2% [1-4%] reduced risk of SAE per increased bpm even after accounting for age, a possible confounding factor since HR_{max} decreases with increasing age.²² However, in patients on β-blocker therapy, we found no prognostic value for HR_{max}. The attenuated HR response in this subgroup may underlie this finding.²³

Several previous studies have evidenced a worse prognosis when impaired chronotropic response is confirmed in ExECG.²⁴ In line with our results, one study of 5437 asymptomatic women found that all-cause mortality risk was reduced by 3% per increased bpm during ExECG after adjusting for traditional risk factors and exercise capacity.²⁵ In another study of 1575 male participants without CCS, the HR_{max} and the chronotropic response index were inversely predictive of all-cause mortality and incidence of CAD.²⁶ HR_{max} during ExECG has proven predictive of adverse outcomes, even allowing for thallium scintigraphy perfusion defects.²⁴

Since ExECG is routinely performed simultaneously with myocardial perfusion single photon emission computed tomographic studies, plenty of data exist on the additive value of exercise parameters to PD detected with this imaging test.²⁷ The noninvasive VS-CMR is an upfront imaging technique for comprehensive diagnostic and prognostic evaluation of patients with CCS.^{3,6} However, since stress during CMR is routinely performed pharmacologically in clinical practice, there are no data on the additive prognostic value of exercise parameters on top of VS-CMR data. Importantly, we found that ExECG (specifically HR_{max}) can have additive prognostic benefit beyond such a robust prognostic technique as VS-CMR.

As stated earlier, recent guidelines recommend against ExECG as the first-line diagnosis of obstructive CAD, due to its limited diagnostic performance and the widespread availability of more precise diagnostic methods.² Cardiopulmonary exercise testing can provide unique diagnostic and prognostic values^{15,16} but is more limited in clinical practice. Under these circumstances, the prognostic value of ExECG in addition to contemporary and routinely used imaging techniques such as VS-CMR must be underlined. Exploring its additive contribution to other techniques such as stress echocardiography or coronary computed tomography angiography^{1,2} could also be valuable.

The study has several limitations. First, the registry included a relatively small number of patients. Second, different ExECG protocols were used. Third, pharmacological treatment reporting was limited to patients on β-blocker therapy, a subset that could merit analysis in specific studies. Finally, because of the observational nature of the study, we cannot rule out the possibility of selection and referral bias, as well as bias from multiple testing. In daily practice, many patients undergo only ExECG or VS-CMR, so our cohort comprises only the subset in which the clinician requested both techniques, mainly due to inconclusive results in ExECG or persistent symptoms.

CONCLUSIONS

ExECG contributes significantly to prognostic information beyond VS-CMR regarding long-term risk of SAE in patients with known or suspected CCS. Patients with HR_{max} during ExECG ≤ 130 bpm and PD ≥ 2 segments on VS-CMR are at the highest risk of SAE. The prognostic value

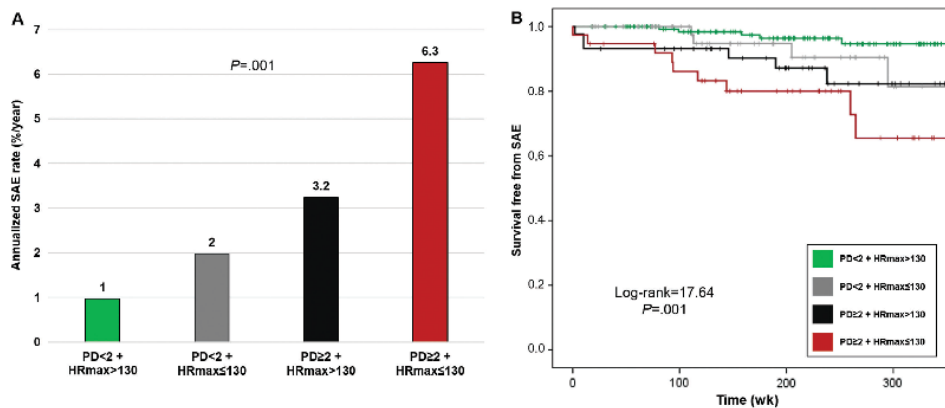


Figure. SAE risk stratification by stress-induced PD (PD \geq 2 segments on VS-CMR) and maximum HR during ExECG (\leq 130 bpm) groups. (A) Annualized rate of SAE. (B) Kaplan-Meier survival curves. Abbreviations: ExECG, exercise electrocardiogram test; HR_{max}, maximum HR on ExECG; PD, perfusion defects; SAE, serious adverse event; VS-CMR, vasodilator stress cardiac magnetic resonance. This figure is available in color online (www.jcrjournal.com).

of HR_{max} is not observed in patients on β -blocker therapy. Further studies should validate the prognostic benefit of ExECG added to other noninvasive functional and anatomical techniques in this scenario.

ACKNOWLEDGMENT

This study was funded by “Instituto de Salud Carlos III” and “Fondos Europeos de Desarrollo Regional FEDER” (PIE15/00013, PI17/01836, PI20/00637, and CIBERCV16/11/00486 grants) and by Generalitat Valenciana (GV/2018/116 grant).

REFERENCES

1. Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, et al. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J.* 2018;39(35):3322-3330.
2. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477.
3. Kiaos A, Tziatzios I, Hadjimiltiades S, Karvounis C, Karamitsos TD. Diagnostic performance of stress perfusion cardiac magnetic resonance for the detection of coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cardiol.* 2018;252:229-233.
4. Bodi V, Husser O, Sanchis J, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology.* 2012;262(1):91-100.
5. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, et al. Prognostic value of vasodilator stress cardiac magnetic resonance imaging: a multicenter study with 48 000 patient-years of follow-up. *JAMA Cardiol.* 2019;4(3):256-264.
6. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(12):1174-1179.
7. Marcos-Garcés V, Gavara J, Monmeneu JV, et al. Vasodilator stress CMR and all-cause mortality in stable ischemic heart disease: a large retrospective registry. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2020;13(8):1674-1686.
8. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart.* 2009;95(1):49-55.
9. Bourque JM, Beller GA. Value of exercise ECG for risk stratification in suspected or known CAD in the era of advanced imaging technologies. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015;8(11):1309-1321.

10. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE Jr, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987;106(6):793-800.
11. Beri N, Dang P, Bhat A, Venugopal S, Amsterdam EA. Usefulness of excellent functional capacity in men and women with ischemic exercise electrocardiography to predict a negative stress imaging test and very low late mortality. *Am J Cardiol.* 2019;124(5):661-665.
12. Löffler AI, Perez MV, Nketiah EO, Bourque JM, Keeley EC. Usefulness of achieving \geq 10 METs with a negative stress electrocardiogram to screen for high-risk obstructive coronary artery disease in patients referred for coronary angiography after exercise stress testing. *Am J Cardiol.* 2018;121(3):289-293.
13. Squires RW, Kaminsky LA, Porcari JP, Ruff JE, Savage PD, Williams MA. Progression of exercise training in early outpatient cardiac rehabilitation: an official statement from the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(3):139-146.
14. Reeves GR, Gupta S, Forman DE. Evolving role of exercise testing in contemporary cardiac rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2016;36(5):309-319.
15. Popovic D, Kumar N, Chaudhry S, Bagai A, Arena R, Kumar N. Improvements in key cardiopulmonary exercise testing variables following cardiac rehabilitation in patients with coronary artery disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(5):E5-E8.
16. Guazzi M, Arena R, Halle M, Piepoli MF, Myers J, Lavie CJ. 2016 focused update: clinical recommendations for cardiopulmonary exercise testing data assessment in specific patient populations. *Circulation.* 2016;133(24):e694-e711.
17. Kadariya D, Canada JM, Del Buono MG, et al. Peak oxygen uptake recovery delay after maximal exercise in patients with heart failure. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(6):434-437.
18. Ehrman JK, Fernandez AB, Myers J, Oh P, Thompson PD, Keteyian SJ. Aortic aneurysm: diagnosis, management, exercise testing, and training. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2020;40(4):215-223.
19. Myers J, Kaminsky LA, Lima R, Christle JW, Ashley E, Arena R. A reference equation for normal standards for VO₂max: analysis from the Fitness Registry and the Importance of Exercise National Database (FRIEND Registry). *Prog Cardiovasc Dis.* 2017;60(1):21-29.
20. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress perfusion CMR in patients with known and suspected CAD: prognostic value and optimal ischemic threshold for revascularization. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10(5):526-537.
21. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(9):826-838.
22. Fox SM, Naughton JP, Haskell WL. Physical activity and the prevention of coronary heart disease. *Ann Clin Res.* 1971;3(6):404-432.

23. Godlasky E, Hoffman T, Weber-Peters S, et al. Effects of β -blockers on maximal heart rate prediction equations in a cardiac population. *J Cardiopulm Rehabil Prev.* 2018;38(2):111-117.
24. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA.* 1999;281(6):524-529.
25. Gulati M, Shaw LJ, Thisted RA, Black HR, Bairey Merz CN, Arnsdorf MF. Heart rate response to exercise stress testing in asymptomatic women: the St. James Women Take Heart Project. *Circulation.* 2010;122(2):130-137.
26. 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(8):1520-1526.
27. Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, et al. Long-term prognostic value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2012;19(5):907-913.

Anexo III. Artículo nº3: “Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease - A Large Retrospective Registry”

- Título de la publicación: *“Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease - A Large Retrospective Registry”*.
- Autores: Victor Marcos-Garces, Jose Gavara, Jose V. Monmeneu, Maria P. Lopez-Lereu, Maria J. Bosch, Pilar Merlos, Nerea Perez, Cesar Rios-Navarro, Elena De Dios, Clara Bonanad, Paolo Racugno, Alejandro Bellver Navarro, Bruno Ventura Perez, Jose Aguilar Botella, Silvia Ventura, Luis Mainar, Joaquim Canoves, Mauricio Pellicer, David Moratal, Gema Miñana, Julio Nuñez, Francisco J. Chorro y Vicente Bodi.
- Revista científica: *JACC Cardiovascular Imaging*.
- Factor de impacto: 14.805.
- Cuartil: D1 en el Journal Citation Reports (8/141) en la categoría *“Cardiac & Cardiovascular Systems”* (JIF 2020).
- Año de publicación: 2020.
- DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2020.02.027>
- Referencia bibliográfica completa: Marcos-Garces V, Gavara J, Monmeneu JV, Lopez-Lereu MP, Bosch MJ, Merlos P, et al. Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. agosto de 2020;13(8):1674-86.

Se adjunta el artículo publicado a continuación.

ORIGINAL RESEARCH

Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease



A Large Retrospective Registry

Victor Marcos-Garces, MD,^{a,*} Jose Gavara, MSc,^{b,c,*} Jose V. Monmeneu, MD, PhD,^d Maria P. Lopez-Lereu, MD, PhD,^d Maria J. Bosch, MD,^e Pilar Merlos, MD,^e Nerea Perez, BSc,^b Cesar Rios-Navarro, MSc,^b Elena De Dios, MSc,^f Clara Bonanad, MD, PhD,^{a,b} Paolo Racugno, MD,^{a,b} Alejandro Bellver Navarro, MD,^{g,h} Bruno Ventura Perez, MD,^g Jose Aguilar Botella, MD,ⁱ Silvia Ventura, MD,ⁱ Luis Mainar, MD, PhD,^j Joaquim Canoves, MD, PhD,^a Mauricio Pellicer, MD,^a David Moratal, PhD,^c Gema Miñana, MD, PhD,^{a,b,f,k} Julio Nuñez, MD, PhD,^{a,b,f,k} Francisco J. Chorro, MD, PhD,^{a,b,f,k} Vicente Bodi, MD, PhD^{a,b,f,k}

ABSTRACT

OBJECTIVES This study explored the association of ischemic burden, as measured by vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance (CMR), with all-cause mortality and the effect of revascularization on all-cause mortality in patients with stable ischemic heart disease (SIHD).

BACKGROUND In patients with SIHD, the association of ischemic burden, derived from vasodilator stress CMR, with all-cause mortality and its role for decision-making is unclear.

METHODS The registry consisted of 6,389 consecutive patients (mean age: 65 ± 12 years; 38% women) who underwent vasodilator stress CMR for known or suspected SIHD. The ischemic burden (at stress first-pass perfusion imaging) was computed (17-segment model). The effect of CMR-related revascularization (within the following 3 months) on all-cause mortality was retrospectively explored using the electronic regional health system registry.

RESULTS During a 5.75-year median follow-up, 717 (11%) deaths were documented. In multivariable analyses, more extensive ischemic burden (per 1-segment increase) was independently related to all-cause mortality (hazard ratio: 1.04; 95% confidence interval: 1.02 to 1.07; $p < 0.001$). In 1,032 1:1 matched patients using a limited number of variables (516 revascularized, 516 non-revascularized), revascularization within the following 3 months was associated with less all-cause mortality only in patients with extensive CMR-related ischemia (>5 segments, $n = 432$; 10% vs. 24%; $p = 0.01$).

CONCLUSIONS In a large retrospective registry of unselected patients with known or suspected SIHD who underwent vasodilator stress CMR, extensive ischemic burden was related to a higher risk of long-term, all-cause mortality. Revascularization was associated with a protective effect only in the restricted subset of patients with extensive CMR-related ischemia. Further research will be needed to confirm this hypothesis-generating finding.

(J Am Coll Cardiol Img 2020;13:1674-86) © 2020 by the American College of Cardiology Foundation.

From the ^aDepartment of Cardiology, Hospital Clinico Universitario de Valencia, Valencia, Spain; ^bInstituto de Investigacion Sanitaria INCLIVA, Valencia, Spain; ^cCenter for Biomaterials and Tissue Engineering, Universitat Politècnica de València, Valencia, Spain; ^dCardiovascular Magnetic Resonance Unit, Exploraciones Radiológicas Especiales (ERESA), Valencia, Spain; ^eDepartment of Cardiology, Hospital Francisc de Borja, Gandia, Spain; ^fCentro de Investigación Biomédica en Red - Cardiovascular (CIBER-CV), Madrid, Spain; ^gDepartment of Cardiology, Hospital General Universitario, Castellón de la Plana, Spain; ^hUniversitat Jaume I, Castellón de la Plana, Spain; ⁱDepartment of Cardiology, Hospital Universitario La Plana, Vila-real, Spain; ^jDepartment of Cardiology, Hospital of Manises, Manises, Spain; and the ^kDepartment of Medicine, Faculty of Medicine and Odontology, University of Valencia, Valencia, Spain. *Dr. Marcos-Garces and Mr. Gavara contributed equally to the study. This work was supported by the Instituto de Salud Carlos III and co-funded by Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (grant numbers PI17/01836, PIE15/00013, CIBERCv16/11/00486). The authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Any cardiac imaging technique to be included in routine practice needs to contribute unique information in 3 areas: diagnosis, prognosis, and decision-making. Vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance (CMR) permits a comprehensive diagnostic work-up of patients with stable ischemic heart disease (SIHD) (1-3).

The value of this technique for prognostication and decision-making is mostly derived from studies that analyzed the occurrence of combined endpoints in the short- to mid-term follow-up of small groups or meta-analyses made up of heterogeneous series of patients (1-3).

Recently, the multicenter SPINS (Stress CMR Perfusion Imaging in the United States) study comprehensively demonstrated the value of stress CMR for predicting the occurrence of death and/or myocardial infarction, as well as the cost-effectiveness of this approach (4).

Whether coronary revascularization can improve prognosis in patients with SIHD and the role of myocardial ischemia in the decision-making process are matters of constant debate (5). The association of the effect of revascularization with all-cause mortality, depending on the extent of myocardial ischemia as derived from vasodilator stress CMR, has not been explored.

We hypothesized that in a large registry of unselected patients with known or suspected SIHD who underwent vasodilator stress CMR, a more extensive ischemic burden would be associated with long-term, all-cause mortality and might help to identify those patients who derive the most benefit from revascularization in terms of all-cause mortality.

METHODS

REGISTRY. This study was based on a large registry that included all consecutive patients who underwent vasodilator stress CMR for known or suspected SIHD in our health department from 2001 to 2016. To guarantee the robustness of data collection and avoid missing values over such a long period of time, the database was defined to include a limited number of baseline characteristics—CMR data that were prospectively recorded and immediately entered into the predefined database. Of 6,700 patients included in the registry, the final registry consisted of 6,389

patients. Reasons for exclusion and for using vasodilator stress CMR are displayed in **Figure 1**. The referring cardiologists indicated the CMR studies as part of routine medical practice. They had full and unrestricted access to clinical reports, which includes all the variables described in the following. Decision-making (i.e., referral for revascularization) was left to their discretion.

Our registry was carried out in accordance with the Declaration of Helsinki. In September 2018, the local ethics committee approved a retrospective revision of the occurrence of all-cause mortality in the patients included in the registry. Authorized personnel carried out this revision using the electronic regional health system registry from October 2018 to November 2018.

CMR DATA ANALYSIS. Technical aspects related to CMR studies are depicted in the **Supplemental Appendix** and elsewhere (1,3). All studies were carried out and reported by 2 cardiologists accredited by the European Society of Cardiology who had >10 years of experience in the use and interpretation of vasodilator stress CMR testing. Images were examined using customized software (Syngo, Siemens, Erlangen, Germany). If needed, both operators subsequently evaluated the studies, and the final results were adjudicated by consensus.

Left ventricular ejection fraction (LVEF [%]) and left ventricular (LV) end-diastolic and end-systolic volumes indexes (ml/m²) were quantified in cine images. Using the 17-segment model (6), 2 segmental post-contrast CMR indexes were visually defined:

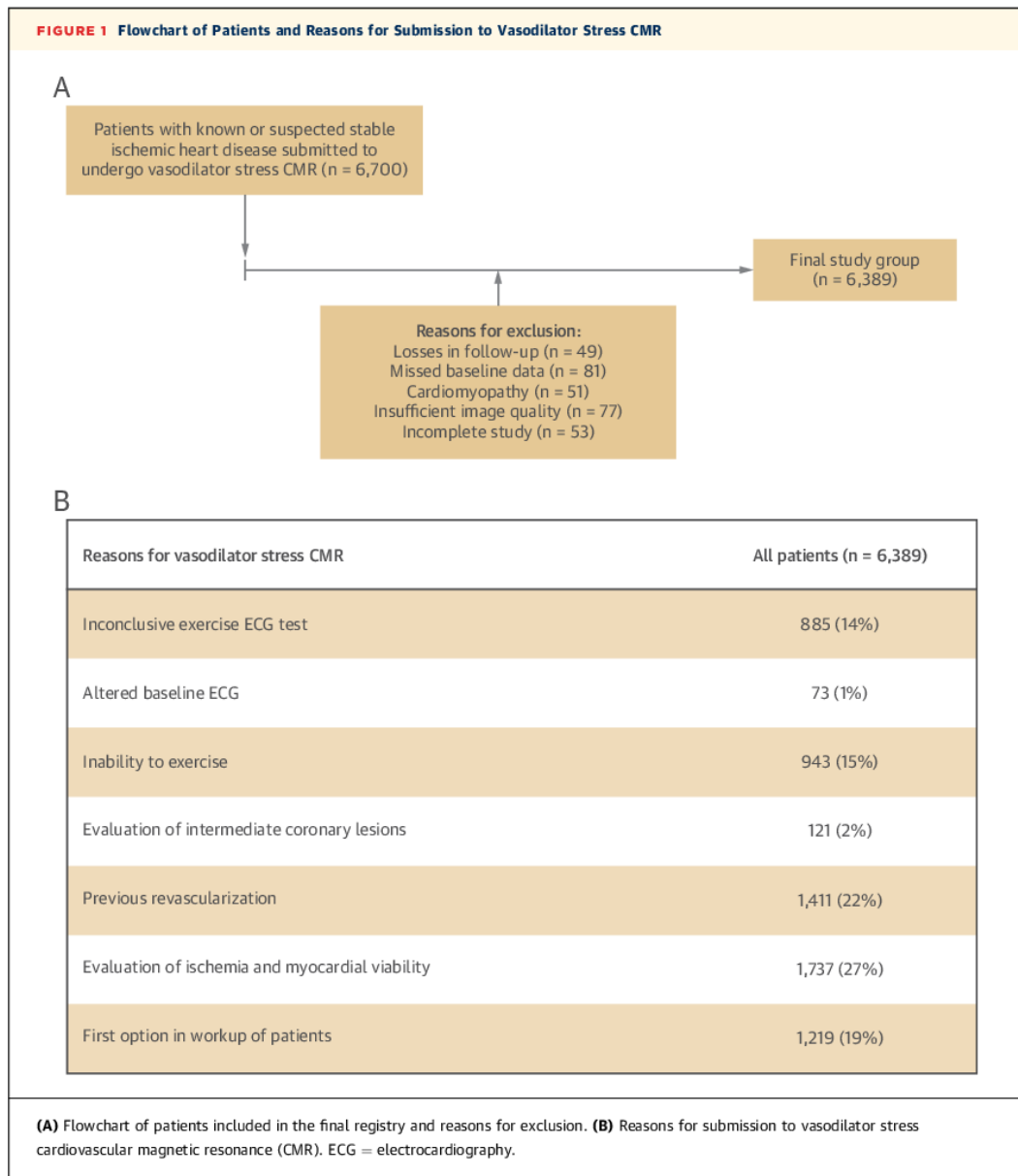
- Ischemic burden: the presence of a segmental perfusion deficit (PD) was defined as a persistent delay (in at least 3 consecutive temporal images in comparison with other segments in the same slice) during the first pass of contrast through the myocardium after vasodilator infusion. Ischemic burden was defined as the number of segments that showed PD post-stress. The presence of stress-induced PD was disregarded in those segments that exhibited transmural late gadolinium enhancement (LGE) and segments with simultaneous PD and nontransmural LGE in which the extent of PD did not clearly exceed the extent of LGE.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

CABG	= coronary artery bypass grafting
CI	= confidence interval
CMR	= cardiovascular magnetic resonance
DM	= diabetes mellitus
HR	= hazard ratio
LGE	= late gadolinium enhancement
LV	= left ventricular
LVEF	= left ventricular ejection fraction
PCI	= percutaneous coronary intervention
PD	= perfusion deficit
SIHD	= stable ischemic heart disease

The authors attest they are in compliance with human studies committees and animal welfare regulations of the authors' institutions and Food and Drug Administration guidelines, including patient consent where appropriate. For more information, visit the *JACC: Cardiovascular Imaging* [author instructions page](#).

Manuscript received May 20, 2019; revised manuscript received December 31, 2019, accepted February 7, 2020.



- LGE extent was visually defined as the number of segments that manifested LGE.

Interobserver and intraobserver variability for all CMR indexes used in the present registry are shown in [Supplemental Tables 1A and 1B](#).

ENDPOINT AND FOLLOW-UP. The only clinical endpoint of this registry was all-cause mortality. Follow-up was centrally carried out by 4 cardiologists using the unified electronic regional health system registry. Adjudication of events was made by

consensus of the 4 cardiologists authorized by the ethics committee for this purpose.

The specific objectives were to explore the potential of the extent of ischemic burden associated with the following: 1) long-term all-cause mortality; and 2) the effect of revascularization procedures prompted by the index vasodilator stress CMR study on long-term, all-cause mortality.

CMR-RELATED REVASCLARIZATION. CMR-related revascularization was identified as those procedures (either coronary artery bypass grafting [CABG] or

TABLE 1 Baseline and CMR Characteristics of the Whole Registry and of Patients With and Without All-Cause Mortality

	All Patients (N = 6,389)	All-Cause Mortality		p Value
		Yes (n = 717)	No (n = 5,672)	
Age (yrs)	65 ± 12	71 ± 9	64 ± 12	<0.001
Male	3,958 (62)	477 (67)	3,481 (61)	0.007
DM	1,786 (28)	284 (40)	1,502 (26)	<0.001
Hypertension	4,079 (64)	498 (69)	3,581 (63)	0.001
Hypercholesterolemia	3,575 (56)	394 (55)	3,181 (56)	0.60
Current smoker	1,141 (18)	121 (17)	1,020 (18)	0.60
Previous revascularization	1,481 (23)	166 (23)	1,315 (23)	0.90
Previous infarction	1,164 (18)	165 (23)	999 (18)	<0.001
ST-segment depression	189 (3)	42 (6)	147 (3)	<0.001
T-wave inversion	471 (7)	69 (10)	402 (7)	0.01
Left bundle branch block	373 (6)	52 (7)	321 (6)	0.09
Calendar time (year of inclusion)	9 (6-13)	6 (5- 9)	10 (7-13)	<0.001
CMR indexes				
LVEF (%)	62 ± 13	57 ± 16	63 ± 13	<0.001
LV end-diastolic volume index (ml/m ²)	73 ± 26	78 ± 31	72 ± 25	<0.001
LV end-systolic volume index (ml/m ²)	30 ± 22	37 ± 29	29 ± 21	<0.001
Ischemic burden (segments with PD post-stress)	0 (0-4)	2 (0-6)	0 (0-4)	<0.001
LGE segments)	0 (0-2)	0 (0-4)	0 (0-2)	<0.001

Values are mean ± SD, n (%), and n (range). Calendar time is the year of inclusion since 1 to 16 corresponding to the years since 2001 to 2016.
 CMR = cardiovascular magnetic resonance; DM = diabetes mellitus; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEF = left ventricular ejection fraction; PD = perfusion deficit.

percutaneous coronary intervention [PCI] performed within 3 months following the index vasodilator stress CMR study, as long as no hospital admission for cardiovascular indications took place during that period (in this case, patients were censored upon re-admission). This definition was previously used by our group (3) and by other investigators (7).

STATISTICAL ANALYSIS. Standard tests for assessing normal distribution of variables and for comparisons of normally distributed and nonparametric data were applied.

The association of variables with time to all-cause mortality was assessed using multivariable Cox proportional hazard regression models. Hazard ratios (HRs) with the corresponding 95% confidence intervals (CIs) were computed. The proportional hazards assumption based on Schoenfeld’s residuals was considered accomplished if the p value was >0.05.

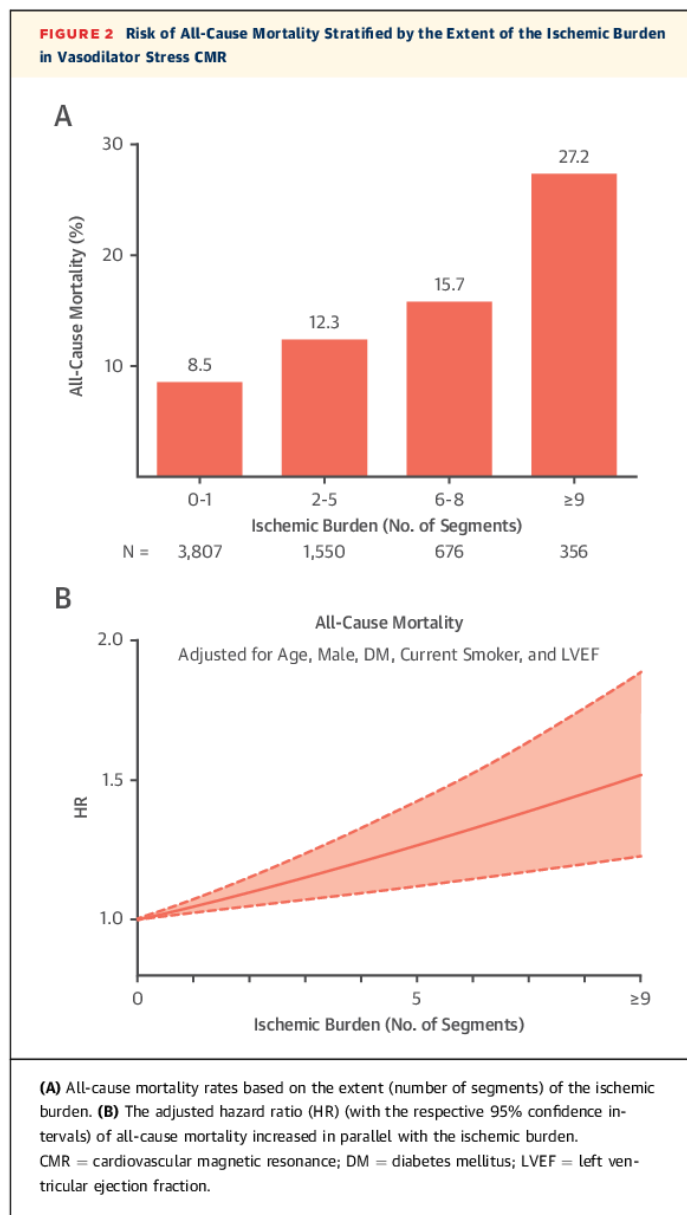
Martingale residuals were used to detect nonlinearity in continuous variables. Colinearity of variables tested in the multivariate model was assessed using the tolerance statistic (considered excessive if <0.20) and the variance inflation factor (considered excessive if >5) (Supplemental Tables 2 and 3).

To minimize a potential selection bias, the effect of CMR-related revascularization on all-cause mortality was specifically addressed in a 1:1 (with CMR-related revascularization vs. without CMR-related revascularization) propensity score-matched population. This propensity score, aimed at predicting the use of

CMR-related revascularization, was obtained using a non-parsimonious model (8) that included (of the limited number of variables recorded in our registry) those cofactors independently related to the occurrence of all-cause mortality (age, male sex, diabetes mellitus [DM], current smoker, LVEF and ischemic burden). The C-statistics of the resulting model was 0.807, which suggested good discrimination. Then, the remaining variables associated with the use of CMR-related revascularization were also tested. None of these variables significantly improved the C-statistics of the model. However, extent of LGE was also used in selecting the 1:1 propensity score-matched population because of its potential relevance in indicating the use of CMR-related revascularization. The probit model with 1-to-1 nearest neighbor matching and without replacement was used to identify 1 subject not treated (n = 516) for each treated patient (n = 516). Standardized mean differences calculated using Yang and Dalton’s method <0.2 were used as a proxy of covariate balance.

We constructed the forest plots and explored interactions (using a partial likelihood ratio test) between the tested variables and the effect of CMR-related revascularization on all-cause mortality.

Statistical significance was achieved at 2-tailed p < 0.05. The SPSS statistical package version 15.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois) and STATA version 9.0 (StataCorp, College Station, Texas) were used for analysis.



Further information on the statistical analysis can be found in the [Supplemental Appendix](#).

RESULTS

ISCHEMIC BURDEN AND ASSOCIATION WITH ALL-CAUSE MORTALITY. During a median follow-up of 5.75 years (276 weeks; range 120 to 443 weeks), all-cause mortality occurred in 717 patients (11%). The baseline and CMR characteristics of the entire registry, as well as of survivors and deceased patients, are

displayed in [Table 1](#). Regarding vasodilator stress CMR indexes, those patients who reached the endpoint displayed more dilated LV end-systolic and end-diastolic volumes indexes, more depressed LVEF, and a larger ischemic burden and a larger extent of LGE.

The all-cause mortality rate increased in parallel with the ischemic burden ([Figure 2, Central Illustration](#)). Once adjusted for variables independently related to the occurrence of all-cause mortality (age, male sex, diabetes mellitus, current smoker and LVEF), a positive and significant association persisted between the ischemic burden and the risk of all-cause mortality (HR: 1.04; 95% CI: 1.02 to 1.07 per increasing number of segments with PD post-stress; $p < 0.001$) ([Table 2, Figure 2](#)). Although LGE was not included in the multivariate analysis, its presence and extent were also associated with all-cause mortality in different ischemic burden populations ([Supplemental Figure 1](#)).

ISCHEMIC BURDEN AND THE EFFECT OF CMR-RELATED REVASCULARIZATION ON ALL-CAUSE MORTALITY. During follow-up, 587 CMR-related revascularization procedures (9%) were registered in the entire registry. The proportions of patients evaluated with CMR-related angiography and treated with CMR-related revascularization (PCI or CABG) are displayed in [Supplemental Figure 2](#). The baseline and CMR characteristics of patients in the entire registry who were treated with a CMR-related revascularization procedure, as well as those who were not treated, are shown in [Supplemental Table 4](#).

Variables used to obtain the propensity-matched population ($n = 1,032$, 516 treated and 516 not treated with a CMR-related revascularization procedure) are displayed in [Table 3](#).

All-cause mortality occurred in 150 of the 1,032 patients included in this population (15%)—80 (15%) of non-revascularized cases and 70 (14%) of revascularized cases ($p = 0.40$) ([Figure 3B](#)). Baseline and CMR characteristics of patients (treated and not treated) with a CMR-related revascularization procedure are listed in [Table 4](#).

The all-cause mortality rate in patients with and without CMR-related revascularization differed according to the extent of the ischemic burden. In non-revascularized patients, the all-cause mortality rate increased as the ischemic burden rose. However, this tendency did not occur in patients who underwent a CMR-related revascularization procedure ([Figure 3, Central Illustration](#)). [Figure 3](#) illustrates the divergent effect of the ischemic burden on the all-cause mortality risk depending on the use or not of CMR-related revascularization.

TABLE 2 Multivariable Analysis of All-Cause Mortality

	HR (95% CI)	p Value
Age (yrs)	1.07 (1.06-1.08)	<0.001
Male (%)	1.32 (1.11-1.56)	0.001
DM (%)	1.62 (1.39-1.89)	<0.001
Hypertension (%)	1.18 (0.98-1.41)	0.08
Hypercholesterolemia (%)	0.93 (0.79-1.10)	0.80
Current smoker (%)	1.35 (1.10-1.66)	0.004
Previous revascularization (%)	1.05 (0.86-1.28)	0.70
Previous infarction (%)	0.98 (0.80-1.21)	0.90
ST-segment depression (%)	1.22 (0.87-1.69)	0.30
T-wave inversion (%)	1.08 (0.83-1.40)	0.50
Left bundle branch block (%)	1.01 (0.75-1.36)	0.80
Calendar time (year of inclusion)	1.02 (0.99-1.05)	0.20
LVEF (%)	0.98 (0.97-0.98)	<0.001
LV end-diastolic volume index (ml/m ²)	1.00 (0.99-1.006)	0.20
Ischemic burden (no. of segments with PD post-stress)	1.04 (1.02-1.07)	<0.001
LGE (n of segments)	0.99 (0.96-1.03)	0.80

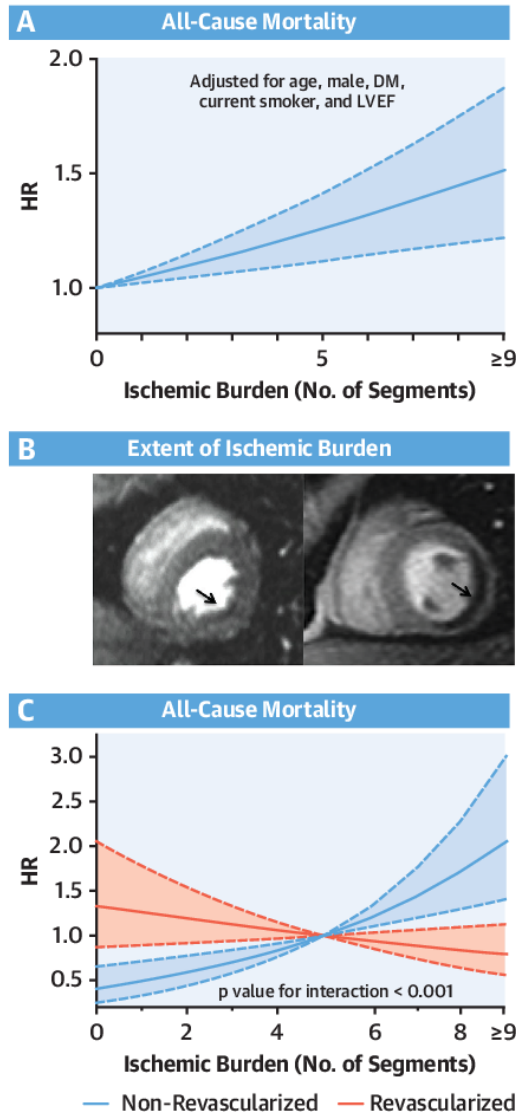
LV end-systolic volume index was removed of multivariable analysis due to excessive co-linearity (Supplemental Table 2) and correlation (Supplemental Table 3) with LVEF and LV end-diastolic volume index. Co-linearity of variables independently associated with all-cause mortality (age, male, DM, current smoker, LVEF, and ischemic burden) was assessed using the tolerance statistic (excessive if <0.20) and the variance inflation factor (excessive if >5) and was as follows: age: tolerance statistic 0.87; variance inflation factor 1.15. Male sex: tolerance statistic 0.90; variance inflation factor 1.11. DM: tolerance statistic 0.97; variance inflation factor 1.03. Current smoker: tolerance statistic 0.91; variance inflation factor 1.10. LVEF: tolerance statistic 0.88; variance inflation factor 1.13. Ischemic burden: tolerance statistic 0.90; variance inflation factor 1.12. Thus, none of the variables independently associated with all-cause mortality exhibited an excessive tolerance statistic or variance inflation factor.

CI = confidence interval; HR = hazard ratio; other abbreviations as in Table 1.

We used a cutoff point of 5 segments with PD post-stress to stratify patients into categories of extensive and nonextensive ischemic burden. This was the best cutoff point, which was derived from the Youden index, and applied to the receiver-operating curve analysis that explored the association of the extent of ischemic burden with all-cause mortality. In addition, this selection coincided with the point where the effects of the ischemic burden on all-cause mortality in revascularized and non-revascularized patients intersected (Figure 3).

In the nonextensive ischemic burden group (≤ 5 ischemic segments), patients who underwent a CMR-related revascularization procedure displayed a significantly higher risk of all-cause mortality than those who did not (16% vs. 10%; $p = 0.01$). In contrast, patients in the extensive ischemic burden group (>5 ischemic segments) treated with a CMR-related revascularization procedure displayed a lower risk of all-cause mortality than those who had CMR-related revascularization was not done (10% vs. 24%; $p = 0.02$) (Figures 4 and 5). Thus, at 5.75-year follow-up, in the group of patients with extensive

CENTRAL ILLUSTRATION Ischemic Burden by Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Is Associated With Long-Term All-Cause Mortality and the Effect of Revascularization



Marcos-Garces, V. et al. J Am Coll Cardiol Img. 2020;13(8):1674-86.

(A) In a large cohort of 6,389 patients with known or suspected stable ischemic heart disease (SIHD) who underwent vasodilator stress cardiac magnetic resonance (CMR), the risk of all-cause mortality increased in parallel with the ischemic burden. (B) Vasodilator stress first-pass perfusion imaging illustrating 2 cases without (left, arrow) and with (right, arrow) an extensive ischemic burden. (C) In a 1,032 1:1 propensity-matched population, the risk of all-cause mortality increased in parallel with the extent of the ischemic burden in non-revascularized patients whereas the opposite tendency was observed in patients who underwent CMR-related revascularization. DM = diabetes mellitus; HR = hazard ratio; LVEF = left ventricular ejection fraction.

TABLE 3 Baseline and CMR Characteristics Tested and Finally Included in the Propensity Score		
	C-Statistics	p Value for Increment
Model 1: Variables associated with the occurrence of all-cause mortality: Age (yrs), male, DM, current smoker, LVEF (%), and ischemic burden (no. of segments)	0.807	—
Model 2: Model 1 + variables (apart from those of model 1) associated with the use of CMR-related revascularization: hypertension, previous revascularization, LGE (no. of segments)	0.808	0.30
Final model: Model 1 + LGE	0.808	—
<p>The propensity score, aimed at predicting the use of CMR-related revascularization, was obtained using a non-parsimonious model that included in model 1, those co-factors that were independently related to the occurrence of all-cause mortality (age, male sex, DM, current smoker, LVEF, and ischemic burden). The C-statistics of the resulting model was 0.807, indicating good discrimination. Then, the rest of variables associated with the use of CMR-related revascularization were also tested in model 2. None of these variables significantly improved the C-statistics of model 1. However, LGE extent was also used for selecting the 1:1 propensity score–matched population (final model) because of its potential relevance in indicating the use of CMR-related revascularization.</p> <p>Abbreviations as in Table 1.</p>		

ischemic burden CMR-related revascularization saved 14 lives per 100 cases treated.

Figure 4 illustrates subgroups risk analyses. CMR-related revascularization exerted a neutral effect on the risk of all-cause mortality in the entire group of matched patients. The same tendency was observed in all variables evaluated, with the exception of ischemic burden. As previously described, a potent interaction ($p < 0.001$) existed between patients with and without extensive ischemic burden. CMR-related revascularization exerted a protective effect in patients with an extensive ischemic burden (HR: 0.54; 95% CI: 0.33 to 0.89) but not in those without extensive ischemic burden (HR: 1.93; 95% CI: 1.21 to 3.08).

The effect of CMR-related revascularization on all-cause mortality in the entire registry of 6,389 patients was similar to that shown for the 1,032 patients selected for the 1:1 propensity-matched population (Figure 3, Supplemental Figure 3).

DISCUSSION

The present registry demonstrated that in unselected patients with known or suspected SIHD who underwent vasodilator stress CMR, a larger ischemic burden was associated with a higher risk of long-term, all-cause mortality. In an exploratory analysis, only patients with an extensive ischemic burden seemed to benefit from revascularization in terms of risk reduction for all-cause mortality.

Currently, the use of cardiac imaging techniques and their therapeutic implications for the assessment of myocardial ischemia in SIHD are under debate (9). Thus, beyond diagnosis, a full consolidation of stress vasodilator CMR in the routine management of SIHD demands further validation in terms of risk stratification and decision-making. To draw convincing conclusions on both elements and considering the retrospective revision of events carried out in the

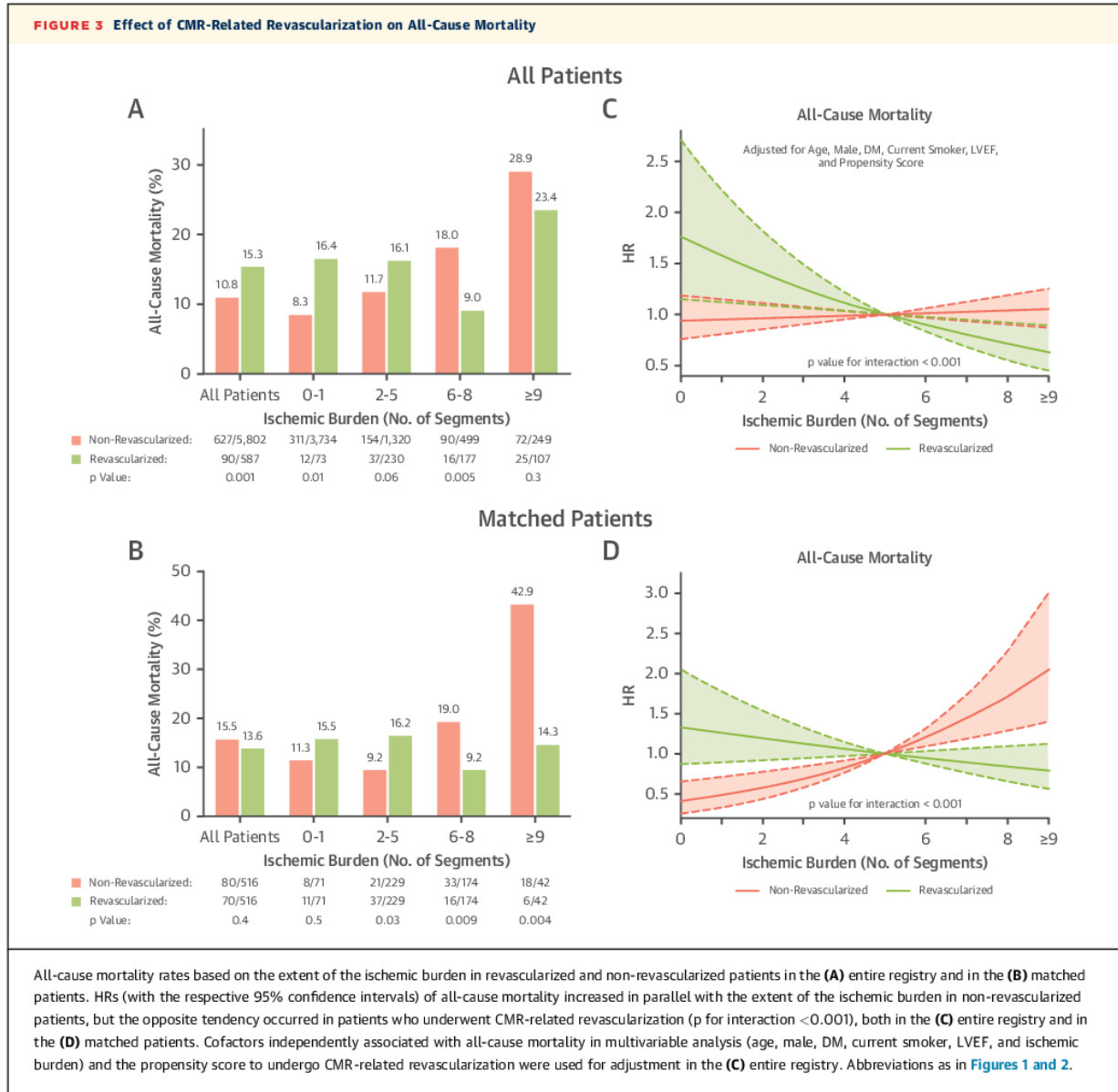
present registry, we only focused on a serious and verifiable endpoint—all-cause mortality.

ISCHEMIC BURDEN BY VASODILATOR STRESS CMR.

Association with all-cause mortality. Vasodilator stress CMR has been shown to predict adverse cardiovascular events in SIHD. Although the presence of inducible PD confers an adverse prognosis, a negative test predicts event rates comparable to the normal healthy population. However, until recently, this prognostic evidence was mostly derived from relatively small study groups or meta-analyses focused on the occurrence of combined endpoints during a short- to mid-term follow-up (1-3). The large multicenter SPINS study confirmed the usefulness and cost-effectiveness of a stress CMR strategy to predict patient outcomes (cardiovascular death and nonfatal myocardial infarction) and reduced downstream testing and costs.

Although the extension of myocardial ischemic burden using single-photon emission computed tomography was shown to stratify all-cause mortality in patients with known or suspected SIHD (10,11), studies specifically addressed to scrutinize this association by vasodilator stress CMR are unavailable. In the present registry, we demonstrated that the long-term risk of all-cause mortality increased in parallel with the extent of ischemic burden.

During follow-up, after a median of nearly 6 years, this risk increased progressively from 8% in patients with 0 to 1 segments with inducible PD to 27% in those with a large ischemic burden (≥ 9 segments). This association persisted even after adjustment for potent independent predictors such as age, sex, DM, current smoker, and LVEF. LGE was strongly associated with the occurrence of all-cause mortality in the unadjusted analysis but it was not an independent predictor. This suggested that in patients such as ours, who were evaluated because of ischemic chest pain and mostly had preserved systolic function, the



presence of severe residual ischemia was what really determined the clinical outcome.

The results obtained in our large registry could help to reinforce the concept that detection of myocardial ischemia using vasodilator stress CMR provides solid and quantitative information to categorize the risk of all-cause mortality.

ROUTINE VERSUS ISCHEMIA-GUIDED REVASCU-LARIZATION TO IMPROVE PROGNOSIS IN PATIENTS WITH SIHD. Patients with SIHD must receive medical therapies optimally aimed at modifying the natural

history of the disease, which could improve outcome and maximize quality of life (12). However, the overall benefit derived from routine revascularization in this setting remains uncertain (9,13). A number of randomized clinical trials analyzed this issue. In patients with angiographic evidence of coronary disease, the BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes) (14) and COURAGE (Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation) (15) trials failed to demonstrate significant differences in the occurrence of all-cause mortality between patients managed

TABLE 4 Baseline and CMR Characteristics of the Whole Propensity-Matched Population and of Patients Treated and Not Treated With a CMR-Related Revascularization Procedure

	All Patients (N = 1,032)	Revascularized (n = 516)	Non revascularized (n = 516)	SMD
Age (yrs)	66 ± 11	66 ± 11	65 ± 11	-0.04
Male	757 (73)	379 (73)	378 (73)	-0.004
DM	348 (34)	165 (32)	183 (35)	0.07
Hypertension	706 (68)	369 (72)	337 (65)	-0.10
Hypercholesterolemia	642 (62)	326 (63)	316 (61)	-0.04
Current smoker	194 (19)	106 (21)	88 (17)	-0.09
Previous revascularization	345 (33)	173 (34)	172 (33)	-0.004
Previous infarction	247 (24)	120 (23)	127 (25)	0.03
ST-segment depression	33 (3)	20 (4)	13 (3)	-0.08
T-wave inversion	78 (8)	46 (9)	32 (6)	-0.10
Left bundle branch block	43 (4)	18 (3)	25 (5)	0.07
Calendar time (year of inclusion)	10 (6-13)	10 (6-14)	9 (6-12)	-0.20
CMR indexes				
Ejection fraction (%)	61 ± 13	61 ± 13	60 ± 13	-0.08
End-diastolic volume (ml/m ²)	73 ± 25	74 ± 26	73 ± 24	-0.04
End-systolic volume (ml/m ²)	31 ± 21	31 ± 22	31 ± 21	0.02
Ischemic burden (no. of segments with PD post-stress)	5 (3-7)	5 (3-7)	5 (3-7)	-0.02
LGE (no. of segments)	1 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-3)	0.04

Values are mean ± SD, n (%), and n (range). All covariates had standardized mean difference (SMD) of <0.2, which was considered to be a sign of covariate balance.
Other abbreviations as in Table 1.

medically and those who underwent routine revascularization. These neutral results seemed to suggest that to prove a benefit a stricter selection would be needed.

A physiology-based strategy (PCI only in lesions with fractional flow reserve <0.80) was superior to an anatomy-based strategy (PCI in lesions >50% by angiography) in the FAME trial (16). In the FAME-2 (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) trial (17), it was also more effective than optimal medical therapy alone in reducing the risk of a combined endpoint (but the benefit was restricted to the rate of unplanned revascularization). In a large registry of patients with known or suspected SIHD who underwent stress myocardial perfusion single-photon emission computed tomography, Hachamovitch et al. (10,11) demonstrated both short- and long-term survival benefits associated with revascularization in patients with significant (>10%) ischemic myocardium.

Based on these sources, current guidelines (18) recommend myocardial revascularization in patients with SIHD for 2 indications: 1) for symptomatic relief when a hemodynamically significant coronary stenosis is present and the patient remains symptomatic despite optimal medical therapy; and 2) to improve prognosis when anatomic or functional risk factors are present, such as the

detection of >10% ischemic myocardium by functional testing.

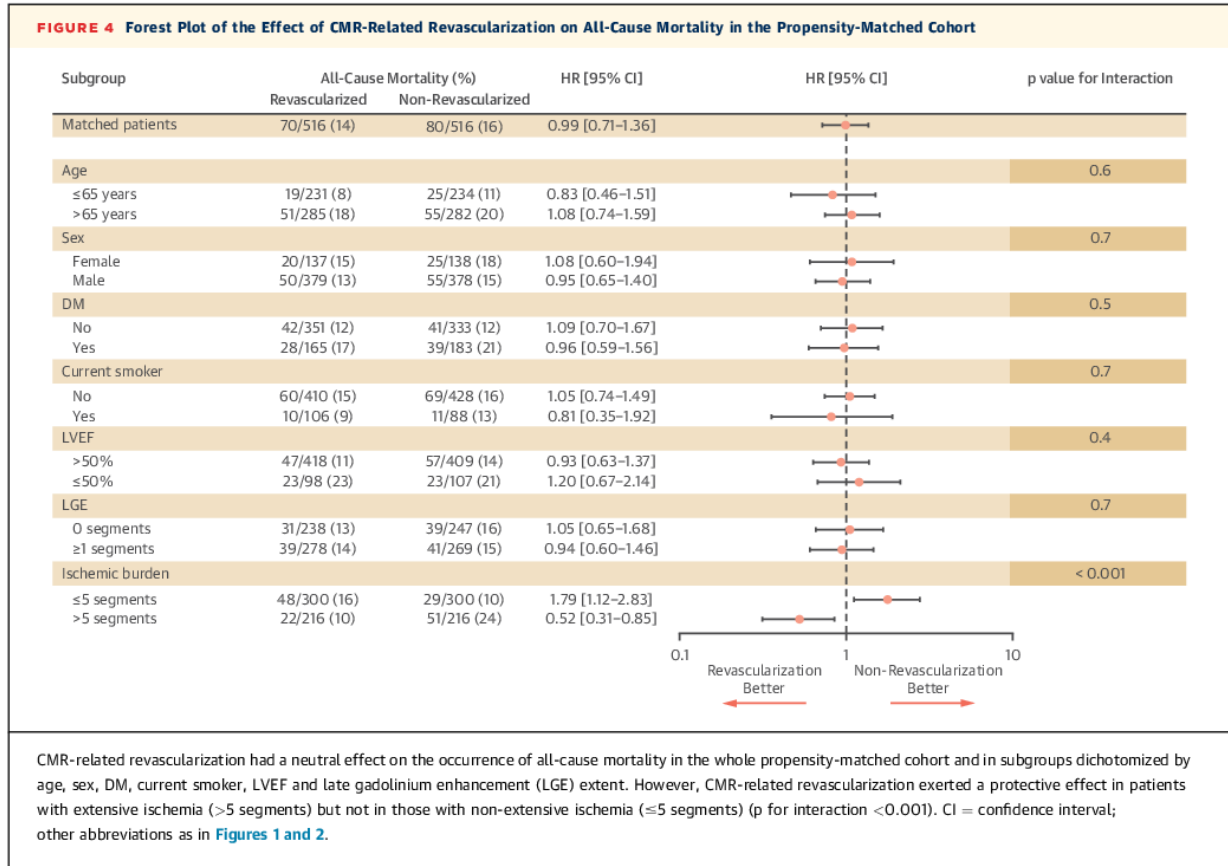
Evidence supporting these indications has been controversial. The ORBITA (Objective Randomised Blinded Investigation With Optimal Medical Therapy of Angioplasty in Stable Angina) trial (19) failed to demonstrate a sustained increase in exercise time in patients with a physiologically significant lesion when PCI was compared with optimal medical therapy alone.

EFFECT OF REVASCUARIZATION ON ALL-CAUSE MORTALITY IN THE PRESENT REGISTRY. First of all, because of its characteristics, the potential therapeutic implications of our registry should be interpreted with great caution. Our observations strictly referred to unselected patients with SIHD who underwent vasodilator stress CMR, and thus, these results did not substantiate that a strategy based on CMR-guided revascularization was superior to another when this technique was not applied (no alternative guiding technique was used for comparisons).

Overall, in parallel with current evidence, our results indicated a lack of benefit of revascularization in SIHD in terms of prolonged survival.

Myocardial ischemia is absent or moderate in most patients with known or suspected SIHD who undergo stress vasodilator CMR; in these cases, gains from revascularization in terms of survivorship cannot be expected (and the effect could even be deleterious). In this setting, risky and technically difficult interventions should probably be avoided, and the use of revascularization should be justified by other motivations, such as symptom relief or an attempt to reduce the risk of softer events. Preferences expressed by the patient and family, based on a comprehensive assessment by clinicians and operators, should play a central role in the decision-making process. Our findings paralleled recent research that reported an increased all-cause mortality risk in patients who underwent coronary angiography, despite the absence of significant coronary stenosis (>50%) by coronary computed tomographic angiography (20). Both these anatomically and our physiologically based results seemed to suggest that, in general, invasive management should be reserved for patients at the highest risk because overuse of these resources could potentially exert deleterious effects in low-risk patients with SIHD.

In contrast, a significant risk reduction associated with the use of CMR-related revascularization in the all-cause mortality rate was detected in patients with extensive (>5 segments) ischemic burden both in the entire registry and in the matched population. Our results suggested that revascularization should be

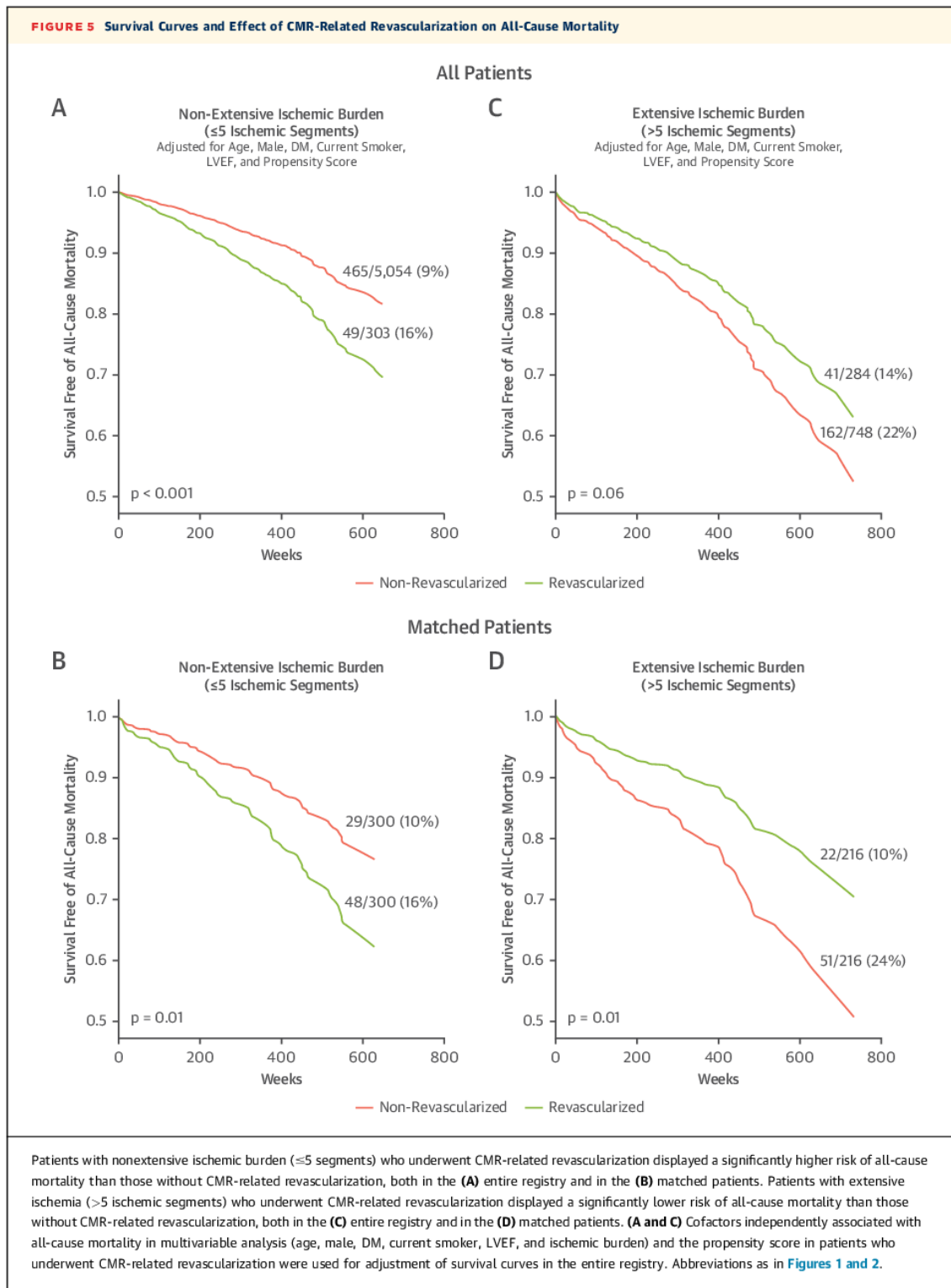


considered in this selected subset of patients who represented less than one-fifth of the whole population if technically feasible. The selection of PCI or CABG falls beyond the scope of the present registry and should be based on current evidence and recommendations (12,13).

Although a certain overuse of invasive therapies in the setting of SIHD could have occurred in the past (21), caution should be taken that the lack of benefit in reducing hard events with revascularization in randomized trials did not displace the balance toward an excessively conservative management. It should be kept in mind that an unknown proportion of high-risk patients are excluded from trials a priori (not randomized due to caution of investigators). Others, due to the pre-specified design of trials (22), are excluded a posteriori of ischemia tests (upon detection of severe anatomic disease). Thus, because of the results of large real-life registries such as ours, it might be helpful to remind clinicians that if severe ischemia is detected in noninvasive tests in patients with SIHD, an invasive management is reasonable.

The currently recommended 10% threshold of ischemic myocardium is mainly derived from studies that used exercise combined with nuclear imaging (10,11). We based the analyses in our series on the extent (number of segments) of inducible PD. This is probably the most widely used and easily interpreted parameter of myocardial ischemia by vasodilator stress CMR (1,2). The best cutoff point to identify patients who benefited most from revascularization in terms of all-cause mortality reduction was >5 segments with PD, which represented >30% of ischemic myocardium if crudely transformed in percentage of LV mass. Nevertheless this percentage should be interpreted with caution: the transmural extent of PD was not quantified, and consequently, the correct interpretation of the presented data must adhere to the units used for quantifying the extent of ischemic myocardium, namely, number of segments with inducible PD.

In summary, all these observations seem to suggest that to achieve a significant risk reduction in such a potent endpoint as all-cause mortality, an extensive ischemic burden by any of the available



noninvasive cardiac imaging techniques must be demonstrated.

STUDY LIMITATIONS. A 1:1 nearest neighbor method using a limited number of variables was applied to match revascularized to nonrevascularized patients, but this statistical exercise hardly contemplates the myriad of factors relevant in this question, which could only be correctly addressed by a true randomized study.

Pharmacological treatment, adherence by patients, and alterations made throughout the long follow-up period would probably have modified the clinical course of patients to some extent, but an in-depth analysis of the effects of any of these therapies demands a dedicated design that falls beyond the scope of the present registry.

The registry was planned to include a large number of patients over a long period of time. To avoid missing values and maximize the robustness of the data collection, only a limited number of variables were defined in the database. Undoubtedly, availability of additional data such as those derived from angiography (and the reason that prompted this test if used) would have permitted relevant collateral analyses that are now unfeasible.

All-cause mortality was selected as the only endpoint. This is a verifiable and worrisome event, and the retrospective strategy for the revision of data within a unified electronic regional health system guaranteed the quality of information obtained. Other events such as the cause of death, relief of symptoms, unplanned revascularization procedures, or re-infarctions could have contributed a more holistic vision of the course of patients.

CONCLUSIONS

Data obtained in this large registry of consecutive patients with known or suspected SIHD submitted to undergo vasodilator stress CMR showed that the

extent of the ischemic burden was associated with the long-term risk of all-cause mortality. We contributed preliminary evidence supporting that, in terms of survivorship, significant improvements from revascularization could not be expected in patients without or with nonextensive ischemia. In parallel to current recommendations, our results suggested that revascularization (if feasible after an individualized evaluation of symptoms, ischemia, and anatomy) was reasonable in patients with extensive vasodilator stress CMR-derived ischemia.

ACKNOWLEDGMENT The authors would like to thank Dr. Eduardo Nuñez for his invaluable help with the statistical analysis.

ADDRESS FOR CORRESPONDENCE: Prof. Vicente Bodi, Department of Cardiology, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Instituto de Investigación Sanitaria del Hospital Clínico Universitario de Valencia (INCLIVA), Universidad de Valencia, Blasco Ibañez 17, 46010 Valencia, Spain. E-mail: vicente.bodi@uv.es.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE: In unselected patients with known or suspected SIHD who underwent vasodilator stress CMR, the extent of the ischemic burden was associated with the long-term risk of all-cause mortality and might help to identify the restricted subset that could benefit from revascularization in terms of prolonged survival.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: The differing effect of revascularization on long-term survival in unselected patients with known or suspected SIHD who undergo vasodilator stress CMR, depending on the extension of ischemia, suggests the need for a careful interpretation of randomized trials and registries, as well as an individualized evaluation of symptoms, ischemia, and anatomy to guide decision-making.

REFERENCES

1. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1174-9.
2. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress perfusion CMR in patients with known and suspected CAD: prognostic value and optimal ischemic threshold for revascularization. *J Am Coll Cardiol Img* 2017;10:526-37.
3. Bodi V, Husser O, Sanchis J, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology* 2012; 262:91-100.
4. Kwong RY, Ge Y, Steel K, et al. Cardiac magnetic resonance stress perfusion imaging for evaluation of patients with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:1741-55.
5. Katritsis DG, Mark DB, Gersh BJ. Revascularization in stable coronary disease: evidence and uncertainties. *Nat Rev Cardiol* 2018;15:408-19.
6. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. 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;105:539-42.
7. Kelle S, Chiribiri A, Vierecke J, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress CMR. *J Am Coll Cardiol Img* 2011;4:161-72.
8. Caliendo M, Kopeinig S. Some practical guidance for the implementation of propensity score matching. *J Econ Surv* 2008;22:31-72.
9. Timmis A, Raharja A, Archbold RA, Mathur A. Validity of inducible ischaemia as a surrogate for

adverse outcomes in stable coronary artery disease. *Heart* 2018;104:1733-8.

10. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003;107:2900-7.

11. Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011;32:1012-24.

12. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013;34:2949-3003.

13. Doenst T, Haverich A, Serruys P, et al. PCI and CABG for treating stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2019;73:964-76.

14. Frye RL, August P, Brooks MM, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2009;360:2503-15.

15. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med* 2007;356:1503-16.

16. Van Nunen LX, Zimmermann FM, Tonino PA, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guidance of PCI in patients with multivessel coronary artery disease (FAME): 5-year follow-up of a randomised controlled trial. *Lancet* 2018;386:1853-60.

17. De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional flow reserve-guided PCI versus medical therapy in stable coronary disease. *N Engl J Med* 2012;367:991-1001.

18. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2019;40:87-165.

19. Al-Lamee R, Thompson D, Dehbi HM, et al. Percutaneous coronary intervention in stable angina (ORBITA): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2018;6:31-40.

20. Shaw LJ, Hausleiter J, Achenbach S, et al. Coronary computed tomographic angiography as a gatekeeper to invasive diagnostic and surgical procedures: results from the multicenter CONFIRM (Coronary CT Angiography Evaluation for Clinical Outcomes: an International Multicenter) registry. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:2103-14.

21. Herwig A, Weltermann B. Study protocol for a matter of heart: a qualitative study of patient factors driving overuse of cardiac catheterisation. *BMJ Open* 2017;7:e017629.

22. Maron DJ, Hochman JS, O'Brien SM, et al. International study of comparative health effectiveness with medical and invasive approaches (ISCHEMIA) trial: rationale and design. *Am Heart J* 2018;201:124-35.

KEY WORDS all-cause mortality, cardiovascular magnetic resonance, ischemic burden, ischemic heart disease, prognosis, revascularization

APPENDIX For supplemental tables and figures please see the online version of the paper.

Anexo IV: Otras publicaciones y trabajos derivados del desarrollo de la tesis

OTRAS PUBLICACIONES EN REVISTAS CIENTÍFICAS DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

1. Gavara J, Perez N, Marcos-Garces V, Monmeneu Jose V, Lopez-Lereu Maria P, Rios-Navarro C, et al. Combined assessment of stress cardiovascular magnetic resonance and angiography to predict the effect of revascularization in chronic coronary syndrome patients. *European Journal of Preventive Cardiology*. 23 de octubre de 2021; zwab170.
2. Gabaldón-Pérez A, Bonanad C, García-Blas S, Gavara J, Ríos-Navarro C, Pérez-Solé N, De Dios E, Marcos-Garces V, et al. Stress cardiac magnetic resonance for mortality prediction and decision-making: registry of 2496 elderly patients with chronic coronary syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. julio de 2021;S030089322100275X.
3. Miñana G, Núñez J, Monmeneu JV, López-Lereu MP, Gavara J, Marcos-Garcés V, et al. Sex differences in mortality in stable patients undergoing vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance. *Open Heart*. mayo de 2021;8(1):e001619.
4. Núñez J, Lorenzo M, Miñana G, Palau P, Monmeneu JV, López-Lereu MP, Gavara J, Marcos-Garcés V, et al. Sex differences on new-onset heart failure in patients with known or suspected coronary artery disease. *European Journal of Preventive Cardiology*. 10 de mayo de 2021; zwab078.
5. Miñana G, Núñez J, Marcos-Garcés V, Gavara J, Rios-Navarro C, Bodí V. Long-term prognostic implications of revascularization in patients with known or suspected chronic coronary syndromes without ischemia in vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance. *International Journal of Cardiology*. abril de 2021;S0167527321006732.

6. Gabaldon-Perez A*, Marcos-Garces V*, Gavara J, Rios-Navarro C, Miñana G, Bayes-Genis A, et al. Coronary Revascularization and Long-Term Survivorship in Chronic Coronary Syndrome. *Journal of Clinical Medicine*. 5 de febrero de 2021;10(4):610. *Estos autores contribuyeron por igual.

COMUNICACIONES A CONGRESOS DERIVADAS DEL DESARROLLO DE LA TESIS

2021 Congreso SEC 2021 de la Salud Cardiovascular

28 al 30 de octubre de 2021

- Presentación de la comunicación oral *“Implicaciones pronósticas a largo plazo de la revascularización en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado sin isquemia en la resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador”*, Víctor Marcos-Garcés, Julio Nuñez, Gema Miñana, Jose Vicente Monmeneu, Maria Pilar López-Lereu, Jose Gavara, César Ríos-Navarro, Nerea Perez, Elena De Dios, Agustín Fernández-Cisnal, Eduardo Nuñez, Francisco Javier Chorro, Juan Sanchis, Vicente Bodí.
- Presentación del póster moderado *“Diferencias de género en mortalidad en pacientes estables sometidos a resonancia magnética cardíaca de estrés”*, Víctor Marcos-Garcés, Gema Miñana, Julio Nuñez, Jose Vicente Monmeneu, Maria Pilar López-Lereu, Jose Gavara, César Ríos-Navarro, Nerea Perez, Elena De Dios, Agustín Fernández-Cisnal, Eduardo Nuñez, Francisco Javier Chorro, Juan Sanchis, Vicente Bodí.
- Presentación del póster moderado *“Resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador y mortalidad en un registro de 2496 pacientes mayores con síndrome coronario crónico. Pronóstico y toma de decisiones”*, Ana Gabaldón Pérez, Sergio García Blas, José Gavara Doñate, César Ríos Navarro, Nerea Pérez Solé, Elena de Dios Lluch, Víctor Marcos

Garcés, Héctor Merenciano González, José Vicente Monmeneu Menadas, M^a Pilar López Lereu, Julio Núñez Villota, Fco. Javier Chorro Gascó, Clara Bonanad Lozano y Vicente Bodí Peris.

- Presentación de la comunicación mini-oral *“Diferencias respecto al sexo en la aparición de insuficiencia cardiaca en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado”*, Miguel Lorenzo Hernández, Gonzalo Núñez Marín, Víctor Marcos Garcés, Meritxell Soler Costa, Gema Miñana Escrivà, Patricia Palau Sampió, Rafael de la Espriella Juan, Enrique Santas Olmeda, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas, José Gavara Doñate, César Ríos Navarro, Vicente Bodí Peris y Julio Núñez Villota.

2021 ESC Congress 2021: The Digital Experience

28 al 31 de agosto de 2021.

- Presentación de la comunicación: *“Sex differences in mortality in stable patients undergoing vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance”*, V. Marcos Garcés, G. Minana, J. Nunez, J.V. Monmeneu, M.P. Lopez-Lereu, J. Gavara, C. Rios-Navarro, N. Perez, E. De Dios, A. Fernandez-Cisnal, E. Nunez, F.J. Chorro, J. Sanchis, V. Bodi.
- Presentación de la comunicación *“Exercise ECG testing in patients without known ischemic heart disease: predictors of ischemia of downstream vasodilator stress cardiac magnetic resonance”*, H. Merenciano Gonzalez, V. Marcos-Garcés, A. Gabaldon-Perez, M. Lorenzo-Hernandez, G. Nunez-Marin, J. Gavara, N. Perez, C. Rios-Navarro, E. De Dios, C. Bonanad, P. Racugno, M.P. Lopez-Lereu, J.V. Monmeneu, F.J. Chorro, V. Bodi.
- Presentación de la comunicación *“Downstream testing after exercise ECG stress test - can we predict ischemia on subsequent vasodilator stress cardiac magnetic resonance?”*, A. Gabaldon-Perez, V. Marcos-Garcés,

H. Merenciano-Gonzalez, G. Nunez-Marin, M. Lorenzo-Hernandez, J. Gavara, N. Perez-Sole, E. De Dios, C. Bonanad, P. Racugno, M.P. Lopez-Lereu, J.V. Monmeneu, F.J. Chorro, V. Bodi.

- Presentación de la comunicación "*Sex differences on new-onset heart failure in patients with known or suspected chronic coronary syndrome*", M. Lorenzo Hernandez, J. Nunez, G. Minana, P. Palau, M.P. Lopez-Lereu, J.V. Monmeneu, V. Marcos, C. Rios-Navarro, J. Gavara, N. Perez, E. De Dios, G. Nunez, E. Nunez, F.J. Chorro, V. Bodi.

2021 **XXXVIII Congreso Virtual de las Enfermedades Cardiovasculares de la Sociedad Valenciana de Cardiología**

30 de junio al 2 de julio de 2021

- Presentación de la comunicación "*¿Es la resonancia magnética de estrés una herramienta útil para la evaluación clínica de los pacientes mayores con síndrome coronario crónico?*", Clara Bonanad; Ana Gabaldón; Jose Gavara; César Rios; Víctor Marcos; Héctor Merenciano; Maria Pilar López-Lereu; Jose Vicente Monmeneu; Javier Chorro; Vicente Bodi.
- Presentación de la comunicación "*Diferencias de sexo en la insuficiencia cardíaca de nueva aparición en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado*", Lorenzo Hernández, M; Núñez Marín, G; Marcos Garcés, V; Lopez Lereu, MP; Monmeneu, JV; Miñana, G; de la Espriella, R; Santas, E; Bodi, V; Núñez, J.

2021 **EuroCMR 2021**

6 al 8 de mayo de 2021.

- Presentación de la comunicación "*Sequential cardiovascular magnetic resonance assessment of left ventricular ejection fraction for prediction of subsequent events in a large multicenter STEMI registry*", J Gavara, V Marcos-Garcés, C Rios-Navarro, MP Lopez-Lereu, JV Monmeneu, C

Bonanad Lozanp, D Moratal, FJ Chorro, F Valente, D Lorenzatti, JF Rodriguez-Palomares, JT Ortiz-Perez, V Bodi.

- Presentación de la comunicación *“Stress cardiovascular magnetic resonance and mortality in a registry of 2496 elderly patients with chronic coronary syndrome. Prognosis and decision-making”*, C Bonanad Lozano, A Gabaldon-Perez, S Garcia-Blas, J Gavara, C Rios-Navarro, N Perez-Sole, E De Dios, V Marcos-Garces, H Merenciano-Gonzalez, JV Monmeneu-Menadas, MP Lopez-Lereu, J Nunez, FJ Chorro, V Bodi.

2021 **ESC Preventive Cardiology 2021**

7 al 9 de abril de 2021.

- Presentación de la comunicación *“Stress cardiovascular magnetic resonance and mortality in a registry of 2496 elderly patients with chronic coronary syndrome. Prognosis and decision-making”*, A Gabaldon-Perez, S Garcia-Blas, J Gavara, C Rios-Navarro, N Perez-Sole, E De Dios, V Marcos-Garces, H Merenciano-Gonzalez, JV Monmeneu, MP Lopez-Lereu, J Nunez, FJ Chorro, C Bonanad, V Bodi.

2021 **eCardio21, V Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología**

17 al 21 de febrero de 2021

- Presentación de la comunicación *“Predictores de isquemia en resonancia magnética de estrés sucesiva tras una prueba de esfuerzo”*, Héctor Merenciano, Víctor Marcos Garcés, Ana Gabaldon, Gonzalo Nuñez, Miguel Lorenzo, Jose Gavara, Nerea Perez, César Rios, Clara Bonanad, Paolo Racugno, Maria P Lopez, Jose V Monmeneu, F Javier Chorro, Vicente Bodi.

2020 **e-Congreso SEC 2020 de la Salud Cardiovascular**

28 al 31 de octubre de 2020

- Presentación del póster *“Prueba de esfuerzo: ¿podemos predecir la isquemia en la resonancia magnética de estrés con vasodilatador sucesiva?”*, Ana Gabaldón Pérez, Víctor Marcos Garcés, Héctor Merenciano González, Miguel Lorenzo Hernández, Gonzalo Núñez Marín, José Gavara Doñate, Nerea Pérez Solé, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas y Vicente Bodí Peris.
- Presentación de la comunicación mini-oral *“Ergometría y resonancia magnética cardíaca de estrés: valor aditivo para la predicción del riesgo de eventos a largo plazo en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado”*, Víctor Marcos Garcés, Ana Gabaldón Pérez, Héctor Merenciano González, Gonzalo Núñez Marín, Miguel Lorenzo Hernández, José Gavara Doñate, Nerea Pérez Solé, César Ríos Navarro, Elena de Dios Lluch, Clara Bonanad Lozano, Paolo Racugno, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas, Fco. Javier Chorro Gascó y Vicente Bodí Peris.
- Presentación de la comunicación oral *“La resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador como herramienta pronóstica en pacientes ancianos con síndrome coronario crónico”*, Ana Gabaldón Pérez, Clara Bonanad Lozano, Víctor Marcos Garcés, José Gavara Doñate, Héctor Merenciano González, Gonzalo Núñez Marín, Miguel Lorenzo Hernández, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas y Vicente Bodí Peris.
- Presentación de la comunicación oral *“Un nuevo score clínico y de resonancia magnética cardíaca de estrés (C-CMR-10) para predecir la mortalidad por todas las causas en pacientes con síndrome coronario crónico conocido o sospechado”*, Víctor Marcos Garcés, José Gavara Doñate, Nerea Pérez Solé, César Ríos Navarro, Elena de Dios Lluch, Ana Gabaldón Pérez, Héctor Merenciano González, Paolo Racugno, Clara

Bonanad Lozano, Joaquim Cànoves, Francisco López Fornas, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas, Fco. Javier Chorro Gascó y Vicente Bodí Peris.

- Presentación del póster *“Prueba de esfuerzo en pacientes sin enfermedad coronaria conocida: predictores de isquemia en resonancia magnética de estrés con vasodilatador sucesiva”*, Héctor Merenciano González, Víctor Marcos Garcés, Ana Gabaldón Pérez, Miguel Lorenzo Hernández, Gonzalo Núñez Marín, José Gavara Doñate, Nerea Pérez Solé, César Ríos Navarro, Elena de Dios Lluch, Clara Bonanad Lozano, Paolo Racugno, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas y Vicente Bodí Peris.

2020 ESC Congress 2020 - The Digital Experience

29 de agosto al 2 de septiembre de 2020

- Presentación de la comunicación mini-oral *“Chest pain of unknown coronary origin: can exercise ECG testing contribute to long-term risk prediction on top of vasodilator stress cardiac magnetic resonance?”*, V Marcos Garcés, H Merenciano-Gonzalez, A Gabaldon-Perez, G Nunez-Marin, M Lorenzo-Hernandez, J Gavara, N Perez, C Rios-Navarro, E De Dios, C Bonanad, P Racugno, MP Lopez-Lereu, JV Monmeneu, FJ Chorro y V Bodi.
- Presentación de la comunicación oral *“A novel clinical and stress cardiac magnetic resonance score to predict long-term all-cause mortality in patients with known or suspected chronic coronary syndrome”*, V Marcos Garcés, J Gavara, N Perez, C Rios-Navarro, E De Dios, A Gabaldon-Perez, H Merenciano-Gonzalez, P Racugno, C Bonanad, J Canoves, FJ Lopez-Fornas, MP Lopez-Lereu, JV Monmeneu, FJ Chorro y V Bodi.

- Presentación de la comunicación oral *“Prognostic value of vasodilator stress CMR in elderly patients with known or suspected chronic coronary syndrome”*, A Gabaldon-Perez, C Bonanad, V Marcos-Garces, J Gavara, H Merenciano-Gonzalez, G Nunez-Marin, M Lorenzo-Hernandez, N Perez, C Rios-Navarro, E De Dios, P Racugno, MP Lopez-Lereu, JV Monmeneu, FJ Chorro y V Bodi.

2020 **eCardio20, IV Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología**

17 al 21 de febrero de 2020

- Presentación del póster *“Efecto pronóstico de la revascularización guiada por resonancia magnética cardíaca de estrés en ancianos con síndrome coronario crónico”*, Ana Gabaldón Pérez, Clara Bonanad Lozano, José Gavara Doñate, Víctor Marcos Garcés y Vicente Bodí Peris. **Ganador del Premio al Póster de Medicina Mejor Valorado por la Audiencia.**
- Presentación de la comunicación *“Ergometría y resonancia magnética cardíaca de estrés: ¿valor aditivo para predicción de riesgo?”*, Víctor Marcos Garcés, Héctor Merenciano, Ana Gabaldon, Gonzalo Nuñez, Miguel Lorenzo, Jose Gavara, Nerea Perez, César Rios, Clara Bonanad, Paolo Racugno, Maria P Lopez, Jose V Monmeneu, F Javier Chorro, Vicente Bodi. **Ganador del Premio del Jurado a la Mejor Comunicación en Medicina.**

2019 **SEC 2019: el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares**

Barcelona, 17 al 19 de octubre de 2019

- Presentación de la comunicación oral *“Resonancia magnética cardíaca de estrés con vasodilatador y mortalidad por todas las causas en cardiopatía isquémica estable conocida o sospechada”*, Víctor Marcos Garcés, José Gavara Doñate, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas, María José Bosch Campos, Nerea Pérez Solé, César Ríos

Navarro, Clara Bonanad Lozano, Paolo Racugno, Alejandro Bellver Navarro, José Aguilar Botella, Luis J. Mainar Latorre, Julio Nuñez, Fco. Javier Chorro Gascó y Vicente Bodí Peris. **Tercer Premio a la Mejor Comunicación Oral en el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares 2019.**

- Presentación del póster “*Contraindicación para una prueba de esfuerzo: peor pronóstico en pacientes con dolor torácico de origen coronario conocido o sospechado*”, Víctor Marcos Garcés, José Gavara Doñate, Nerea Pérez Solé, Ana Gabaldón Pérez, Héctor Merenciano González, Miguel Lorenzo Hernández, Gonzalo Núñez Marín, César Ríos Navarro, Elena de Dios Lluch, Clara Bonanad Lozano, Paolo Racugno, M^a Pilar López Lereu, José Vicente Monmeneu Menadas, Fco. Javier Chorro Gascó y Vicente Bodí Peris.

2019 **ESC Congress 2019**

París, 31 de agosto al 4 de septiembre de 2019

- Presentación de la comunicación oral “*Ischemic burden by vasodilator stress CMR predicts long-term all-cause death and the effect of revascularization in patients with known or suspected stable ischemic heart disease*”, V Marcos Garcés, J Gavara, C Rios-Navarro, P Racugno, A Bellver Navarro, B Ventura Perez, J Aguilar Botella, S Ventura, L Mainar, MJ Bosch, P Merlos, MP Lopez-Lereu, JV Monmeneu, FJ Chorro, V Bodi.

2019 **XXXVI Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Comunidad Valenciana**

Alicante, 23 y 24 de mayo de 2019

- Presentación de la comunicación minioral “*La carga isquémica en RMC de estrés predice la mortalidad y el efecto de la revascularización en pacientes con cardiopatía isquémica conocida o sospechada*”, Víctor

Marcos-Garcés, Jose Gavara, Alejandro Bellver Navarro, Jose Aguilar Botella, Luis Mainar, Maria J. Bosch, Maria Pilar Lopez-Lereu, Jose Vicente Monmeneu, Francisco Javier Chorro, Vicente Bodi.

- Presentación de la comunicación minioral *“La contraindicación para una prueba de esfuerzo confiere un pronóstico adverso en pacientes con dolor torácico de origen coronario conocido o sospechado”*, Marcos-Garces V, Gavara J, Perez N, Merenciano-González H, Gabaldon-Pérez A, Nuñez-Marín G, Lorenzo-Hernández M, Rios-Navarro C, Chorro FJ, Bodi V.

2018 **"SEC 2018: el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares"**

Sevilla, 25 al 27 de octubre de 2018

- Presentación de la comunicación oral *“La resonancia magnética cardiaca de estrés en la predicción de la mortalidad por todas las causas a largo plazo. Exploración de su utilidad en la toma de decisiones”*, Víctor Marcos Garcés, José Gavara, Nerea Pérez-Sole, César Ríos-Navarro, Elena de Dios, Clara Bonanad, Paolo Racugno, Mauricio Pellicer, Julio Núñez, María Pilar López-Lereu, José Vicente Monmeneu, Francisco Javier Chorro y Vicent Bodí.

2018 **ESC Congress 2018**

Munich, 25 al 29 de agosto de 2018

- Presentación del póster moderado *“Vasodilator stress cardiovascular magnetic resonance imaging predicts long-term cardiac death and all-cause death in patients with known or suspected coronary artery disease”*, Marcos V, Gavara J, Perez N, Rios-Navarro C, Bonanad C, Racugno P, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, Chorro FJ, Bodi V. Ganador del **Best Moderated Poster** en la sesión *“CMR for outcome prediction”*.

Anexo V: Premios y distinciones obtenidas

- Tercer Premio a la Mejor Comunicación en el *"e-Congreso SEC 2020 de la Salud Cardiovascular"*. Sociedad Española de Cardiología (31/10/2020).
- Premio del Jurado a la Mejor Comunicación en Medicina en el *"eCardio20, IV Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología"*. Sociedad Española de Cardiología (21/02/2020).
- Premio al Póster de Medicina Mejor Valorado por la Audiencia en el *"eCardio20, IV Congreso Virtual de la Sociedad Española de Cardiología"*. Sociedad Española de Cardiología (21/02/2020).
- Primer Premio a la mejor comunicación en "Cardiopatía isquémica" en el *"XXXVII Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Comunidad Valenciana"*. Sociedad Valenciana de Cardiología (2020).
- Tercer Premio a la Mejor Comunicación Oral en *"SEC 2019: el Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares"*. Sociedad Española de Cardiología (Barcelona, 19/10/2019).
- Primer Premio a la mejor comunicación en "Cardiopatía isquémica" en el *"XXVI Congreso de las Enfermedades Cardiovasculares de la Comunidad Valenciana"*. Sociedad Valenciana de Cardiología (Alicante, 24/05/2019).
- Best Moderated Poster en el *"ESC Congress 2018"*. European Society of Cardiology (Munich, 29/08/2018).
- Primer Premio a la mejor comunicación oral en el *"X Premi de Recerca per a Estudiants Gemma Rosell i Romero"*. Facultat de Medicina de la Universitat de Barcelona (Barcelona, 08/05/2014).

- Primer Premio a la mejor comunicación oral en el “X Congreso Nacional y IV Internacional de Estudiantes de Medicina”. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (Granada, 30/03/2012).
- Tercer Premio a la mejor comunicación oral en el “X Congreso Nacional y IV Internacional de Estudiantes de Medicina”. Facultad de Medicina de la Universidad de Granada (Granada, 30/03/2012).
- Matrícula de Honor en Bachillerato LOGSE de Ciencias de la Naturaleza y de la Salud. Conselleria de Cultura, Educació i Ciència de la Comunitat Valenciana (Castellón de la Plana, 29/05/2009).

Anexo VI: Fuentes de financiación

El presente trabajo ha sido financiado por el Instituto de Salud Carlos III y cofinanciado por el Fondo Europeo de Desarrollo Regional (FEDER) (PIE15/00013, PI17/01836, PI20/00637 y CIBERCV16/11/00486) y por la Generalitat Valenciana (beca GV/2018/116).

Anexo VII: Comités de ética

El presente trabajo cuenta con la aprobación del Comité Ético de Investigación con Medicamentos (CEIm) del Hospital Clínico Universitario de Valencia (código 2018/202).

