

UNIVERSIDAD DE A CORUÑA
FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD
DEPARTAMENTO DE MEDICINA



**VALOR PRONÓSTICO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN PICO
DE EJERCICIO EN CINTA RODANTE EN PACIENTES CON
ERGOMETRÍA CONVENCIONAL NEGATIVA Y EN OTROS
SUBGRUPOS CLÍNICAMENTE RELEVANTES**

TESIS DOCTORAL

Alberto Bouzas Mosquera

DIRECTORES

Dr. Alfonso Castro Beiras

Dr. Jesús Peteiro Vázquez

A Coruña, 2012

D. Alfonso Castro Beiras, Doctor en Medicina y Cirugía, Jefe del Servicio de Cardiología y Área del Corazón del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Catedrático de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud de la Universidad de A Coruña y Director del Instituto de Ciencias de la Salud de A Coruña, y

D. Jesús Carlos Peteiro Vázquez, Doctor en Medicina y Cirugía, y Médico Adjunto de la Unidad de Imagen y Función Cardiacas del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña

Hacemos constar

Como Directores de la Tesis Doctoral que lleva por título “VALOR PRONÓSTICO DE LA ECOCARDIOGRAFÍA EN PICO DE EJERCICIO EN CINTA RODANTE EN PACIENTES CON ERGOMETRÍA CONVENCIONAL NEGATIVA Y EN OTROS SUBGRUPOS CLINICAMENTE RELEVANTES”, presentado por el Licenciado en Medicina y Cirugía, D. Alberto Bouzas Mosquera, que la mencionada Tesis Doctoral cumple todos los requisitos para ser presentada y defendida ante el tribunal correspondiente para optar al grado de doctor por la Universidad de La Coruña

Y para que así conste firmamos el presente informe en La Coruña, a 21 de marzo de 2012.

Prof. Dr. Alfonso Castro Beiras

Dr. Jesús Peteiro Vázquez

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mi más sincero y profundo agradecimiento a todas aquellas personas que con su ayuda han contribuído a llevar a cabo este trabajo de investigación, en especial:

- Al Dr. Jesús Peteiro Vázquez, por el apoyo y los consejos que me brindó en la elaboración de esta Tesis, y por sus atinadas correcciones.
- Al Dr. Alfonso Castro Beiras, por su permanente respaldo en el desarrollo de mi trabajo de investigación dentro del Servicio a su cargo.
- Al Dr. Nemesio Álvarez García, por su inestimable confianza en mi persona.
- A Francisco Javier Broullón Molanes, por su inquebrantable amistad y por su colaboración en el suministro de los datos necesarios para llevar a cabo esta investigación.
- Al Dr. Luis Ferro González, amigo y maestro.
- Al Dr. Víctor Mosquera Rodríguez, por su generosidad.
- A mis compañeros de la Unidad de Imagen y Función Cardiacas, al cuerpo de Enfermería y Auxiliares de dicha unidad, y a todo el resto del personal del Servicio de Cardiología del Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, con quienes he tenido la fortuna y el privilegio de compartir muchas horas de trabajo en la atención conjunta de pacientes.
- A mis padres y a mi hermana, por su apoyo perenne e incondicional.

*No hay cuestiones agotadas
sino hombres agotados en las cuestiones.*

Santiago Ramón y Cajal.

ABREVIATURAS

ACSR: alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo

ARA-II: antagonistas de los receptores ARA-II

CI: cardiopatía isquémica

DP: doble producto

EC: enfermedad coronaria

EE: ecocardiografía de ejercicio

FCMT: frecuencia cardiaca máxima teórica

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

HR: hazard ratio

IAM: infarto agudo de miocardio

IC: intervalo de confianza

IECAs: inhibidores de la enzima convertora de angiotensina

IMS: índice de motilidad segmentaria

Lpm: latidos por minuto

METs: equivalentes metabólicos

OR: odds ratio

U: unidades

INDICE

RESUMEN	1
1. INTRODUCCIÓN	9
1.1. FISIOLÓGÍA DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA.....	11
1.1.1. <i>Fisiología cardiaca del ejercicio</i>	11
1.1.2. <i>Base bioquímica de la isquemia miocárdica</i>	12
1.1.3. <i>Cascada isquémica: dianas de las pruebas de estrés</i>	13
1.1.3.1. Alteraciones de la perfusión miocárdica.....	15
1.1.3.2. Alteraciones en la función ventricular izquierda.....	15
1.1.3.3. Alteraciones electrocardiográficas.....	16
1.1.3.4. Dolor torácico.....	17
1.2. ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO.....	18
1.2.1. <i>Perspectiva histórica</i>	18
1.2.2. <i>Modalidades de ejercicio</i>	21
1.2.3. <i>Protocolo de la ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante</i>	23
1.2.4. <i>Análisis e interpretación de las imágenes</i>	25
1.2.4.1. Segmentación del ventrículo izquierdo.....	25
1.2.4.2. Correspondencia de los segmentos con territorios coronarios.....	27
1.2.4.3. Cuantificación de la motilidad segmentaria.....	30
1.2.4.4. Imágenes basales.....	31
1.2.4.5. Imágenes de estrés.....	32
1.2.5. <i>Seguridad</i>	33

1.2.6.	<i>Valor diagnóstico</i>	33
1.2.6.1.	Factores que influyen en el valor diagnóstico.....	35
1.2.6.2.	Causas de falsos negativos.....	37
1.2.6.3.	Causas de falsos positivos.....	39
1.2.7.	<i>Valor pronóstico</i>	40
1.3.	COMPARACIÓN CON OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS.....	44
1.3.1.	<i>Comparación con la ergometría convencional</i>	44
1.3.1.1.	Pacientes con electrocardiograma no interpretable.....	45
1.3.1.2.	Pacientes con electrocardiograma interpretable.....	47
1.3.2.	<i>Comparación con otras técnicas de imagen</i>	50
1.3.2.1.	Ventajas de la ecocardiografía de ejercicio.....	50
1.3.2.2.	Limitaciones de la ecocardiografía de ejercicio.....	52
1.3.3.	<i>Comparación con el SPECT de perfusión miocárdica</i>	54
1.3.3.1.	Comparación en la evaluación diagnóstica.....	54
1.3.3.2.	Comparación en la evaluación pronóstica.....	54
1.4.	INDICACIONES DE LA ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO.....	55
2.	JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS	59
3.	MATERIAL Y MÉTODOS	65
3.1.	PACIENTES.....	67
3.2.	PRUEBA DE ESFUERZO.....	69
3.3.	ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO.....	70
3.4.	ANÁLISIS ECOCARDIOGRÁFICO.....	71
3.5.	SEGUIMIENTO Y ENDPOINTS.....	73
3.6.	PICO VS. POST-EJERCICIO.....	74

3.7.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO	75
4.	RESULTADOS.....	79
4.1.	POBLACIÓN GLOBAL DE PACIENTES.....	81
4.2.	PACIENTES CON ERGOMETRÍA NEGATIVA.....	86
4.2.1.	<i>Características basales.....</i>	<i>86</i>
4.2.2.	<i>Resultados de la ecocardiografía de ejercicio.....</i>	<i>88</i>
4.2.3.	<i>Predictores de isquemia supersilente</i>	<i>89</i>
4.2.4.	<i>Eventos.....</i>	<i>90</i>
4.2.5.	<i>Valor predictivo de la ecocardiografía de ejercicio.....</i>	<i>93</i>
4.2.6.	<i>Análisis por subgrupos</i>	<i>97</i>
4.2.6.1.	<i>Mujeres.....</i>	<i>97</i>
4.2.6.2.	<i>Pacientes mayores de 65 años</i>	<i>102</i>
4.2.6.3.	<i>Pacientes diabéticos.....</i>	<i>107</i>
4.2.6.4.	<i>Pacientes sin historia de enfermedad coronaria.....</i>	<i>112</i>
4.2.6.5.	<i>Score de Duke de bajo riesgo</i>	<i>118</i>
4.3.	PACIENTES CON BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA.....	124
4.3.1.	<i>Características basales.....</i>	<i>124</i>
4.3.2.	<i>Resultados de los tests.....</i>	<i>125</i>
4.3.3.	<i>Variabilidad intra e interobservador.....</i>	<i>127</i>
4.3.4.	<i>Eventos, predictores y valor pronóstico.....</i>	<i>127</i>
4.4.	PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR	133
4.4.1.	<i>Características basales.....</i>	<i>133</i>
4.4.2.	<i>Resultados de los tests</i>	<i>134</i>
4.4.3.	<i>Eventos y predictores.....</i>	<i>136</i>

4.5.	PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA.....	139
4.5.1.	<i>Características basales y resultados de los tests.....</i>	139
4.5.2.	<i>Variabilidad intra e interobservador.....</i>	142
4.5.3.	<i>Eventos y predictores.....</i>	143
4.6.	PACIENTES ANCIANOS.....	147
4.6.1.	<i>Características basales.....</i>	147
4.6.2.	<i>Resultados de los tests.....</i>	148
4.6.3.	<i>Eventos y predictores.....</i>	150
4.7.	VALOR PRONÓSTICO DEL PICO DE EJERCICIO FRENTE AL POST-EJERCICIO	157
4.7.1.	<i>Características basales y resultados de los tests.....</i>	157
4.7.1.	<i>Variabilidad intra e interobservador.....</i>	160
4.7.2.	<i>Eventos y valor pronóstico</i>	162
5.	DISCUSIÓN.....	169
5.1.	PACIENTES CON ERGOMETRÍA NEGATIVA.....	171
5.1.1.	<i>Correlación clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica.....</i>	172
5.1.2.	<i>Comparación con estudios previos.....</i>	174
5.1.3.	<i>Subgrupos.....</i>	176
5.1.3.1.	<i>Diabéticos.....</i>	176
5.1.3.2.	<i>Pacientes >65 años</i>	177
5.1.3.3.	<i>Mujeres.....</i>	179
5.1.3.4.	<i>Pacientes sin historia de enfermedad coronaria.....</i>	179
5.1.3.5.	<i>Pacientes con score de Duke de bajo riesgo</i>	180
5.1.4.	<i>Valor de los datos hemodinámicos del ejercicio.....</i>	181
5.1.5.	<i>Implicaciones clínicas y recomendaciones actuales.....</i>	181

5.2.	PACIENTES CON BLOQUEO DE RAMA IZQUIERDA.....	184
5.3.	PACIENTES CON FIBRILACIÓN AURICULAR.....	188
5.4.	PACIENTES CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA.....	190
5.5.	PACIENTES ANCIANOS.....	191
5.6.	ECOCARDIOGRAFÍA EN PICO VS. EN POST-EJERCICIO.....	193
5.7.	LIMITACIONES.....	195
6.	CONCLUSIONES.....	199
7.	BIBLIOGRAFÍA	205
8.	DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS	255
8.1.	PUBLICACIONES.....	257
8.2.	PRESENTACIONES EN CONGRESOS.....	260
8.2.1.	<i>Congresos internacionales.....</i>	<i>260</i>
8.2.2.	<i>Congresos nacionales.....</i>	<i>263</i>
9.	ANEXOS.....	267

RESUMEN

RESUMEN

Antecedentes y objetivos: El valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con ergometría convencional normal no ha sido evaluado. Nuestro objetivo fue estudiar el valor de la ecocardiografía de ejercicio para predecir mortalidad y eventos cardiacos graves en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada y ergometría convencional negativa.

Métodos: Estudiamos a 4004 pacientes consecutivos (2358 hombres, edad media $59,6 \pm 12,5$ años) con electrocardiograma basal interpretable que fueron sometidos a ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante y no desarrollaron dolor torácico o cambios ECG isquémicos durante los tests. Se calculó un índice de motilidad segmentaria (IMS) en reposo y en ejercicio así como la diferencia entre ambos valores (Δ IMS). La isquemia se definió como el desarrollo de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria o empeoramiento de las previamente presentes. Los endpoints fueron mortalidad total y eventos cardiacos graves (muerte cardiaca o infarto no fatal).

Resultados: En total, 669 pacientes (16,7%) desarrollaron isquemia con el ejercicio. Durante un seguimiento de $4,5 \pm 3,4$ años, 313 pacientes fallecieron, y 183 pacientes presentaron un evento cardiaco grave antes de cualquier procedimiento de revascularización coronaria. La tasa de mortalidad y de eventos cardiacos graves a 5 años fue del 6,4% y 4,2% en pacientes sin isquemia frente al 12,1% y

10,1% en aquellos con isquemia, respectivamente ($p < 0,001$). En el análisis multivariado, el Δ IMS resultó predictor independiente de mortalidad (hazard ratio [HR] 2,73, intervalo de confianza [IC] del 95% 1,40-5,32, $p = 0,003$) y de eventos cardiacos graves (HR 3,59, IC 95% 1,42-9,07, $p = 0,007$) e incrementó el χ^2 global de los modelos para la predicción de mortalidad ($p = 0,005$) y de eventos cardiacos graves ($p = 0,009$).

Conclusiones: La ecocardiografía de ejercicio proporciona información pronóstica significativa para la predicción de mortalidad y eventos cardiacos graves en pacientes con electrocardiograma interpretable y ergometría convencional normal.

RESUMO

Antecedentes e obxectivos: O valor pronóstico da ecocardiografía de exercicio en pacientes cunha ergometría convencional normal non foi avaliado. O noso obxectivo foi estudar o valor da ecocardiografía de exercicio para predicir mortalidade e eventos cardíacos graves en pacientes con enfermidade coronaria coñecida ou sospeitada e cunha ergometría convencional negativa.

Métodos: Estudamos a 4004 pacientes consecutivos (2358 homes, idade media $59,6 \pm 12,5$ anos) cun electrocardiograma basal interpretable que foron sometidos a ecocardiografía de exercicio en cinta rodante e non desenvolveron dor torácica ou cambios electrocardiográficos isquémicos durante os tests. Calculouse un índice de motilidade segmentaria (IMS) en repouso e en exercicio así como a diferenza entre ambos valores (Δ IMS). A isquemia definiuse coma a aparición de novas alteracións da contractilidade segmentaria ou o empeoramento das previamente presentes. Os endpoints foron a mortalidade total e os eventos cardíacos graves (morte cardíaca ou infarto non fatal).

Resultados: En total, 669 pacientes (16,7%) desenvolveron isquemia co exercicio. Durante un seguimento de $4,5 \pm 3,4$ anos, 313 pacientes faleceron, e 183 pacientes presentaron un evento cardíaco grave antes de calquera procedemento de revascularización coronaria. A taxa de mortalidade e de eventos cardíacos graves a 5 anos foi do 6,4% e 4,2% en pacientes sen isquemia fronte ó 12,1% e 10,1% en

aqueles con isquemia, respectivamente ($p < 0,001$). No análise multivariado, o Δ IMS resultou predictor independente de mortalidade (hazard ratio [HR] 2,73, intervalo de confianza [IC] do 95% 1,40-5,32, $p = 0,003$) e de eventos cardíacos graves (HR 3,59, IC 95% 1,42-9,07, $p = 0,007$) e incrementou o valor do χ^2 global dos modelos para a predición de mortalidade ($p = 0,005$) e de eventos cardíacos graves ($p = 0,009$).

Conclusións: A ecocardiografía de exercicio proporciona información pronóstica significativa para a predición de mortalidade e de eventos cardíacos graves en pacientes con electrocardiograma interpretable e ergometría convencional normal.

ABSTRACT

Background and objectives: The prognostic value of exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing has not been characterized. Our aim was to assess the value of exercise echocardiography for predicting outcome in patients with known or suspected coronary artery disease and normal exercise electrocardiogram.

Methods: We studied 4004 consecutive patients (2358 men, mean age [\pm SD] 59.6 \pm 12.5 years) with interpretable electrocardiograms who underwent treadmill exercise echocardiography and did not develop chest pain or ischemic electrocardiographic abnormalities during the tests. Wall motion score index (WMSI) was evaluated at rest and with exercise, and the difference (Δ WMSI) was calculated. Ischemia was defined as the development of new or worsening wall motion abnormalities with exercise. End points were all-cause mortality and major cardiac events.

Results: Overall, 669 patients (16.7%) developed ischemia with exercise. During a mean follow-up of 4.5 \pm 3.4 years, 313 patients died, and 183 patients had a major cardiac event before any revascularization procedure. The 5-year mortality and major cardiac event rates were 6.4% and 4.2% in patients without ischemia vs. 12.1% and 10.1% in those with ischemia, respectively ($p < 0.001$). In the multivariate analysis, Δ WMSI remained an independent predictor of mortality

(hazard ratio [HR] 2.73, 95% confidence interval [CI] 1.40-5.32, p=0.003) and major cardiac events (HR 3.59, 95% CI 1.42-9.07, p=0.007). The addition of the exercise echocardiography results to the clinical, resting echocardiographic and exercise hemodynamic data significantly increased the global χ^2 of the models for the prediction of mortality (p=0.005) and major cardiac events (p=0.009).

Conclusions: Exercise echocardiography provides significant prognostic information for predicting mortality and major cardiac events in patients with interpretable electrocardiogram and normal exercise electrocardiographic testing.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Fisiología de la isquemia miocárdica

1.1.1. Fisiología cardiaca del ejercicio

La respuesta normal del corazón al ejercicio es un incremento del gasto cardiaco causado por un aumento en la frecuencia y en la contractilidad cardiaca, con un incremento de la fracción de eyección causada principalmente por una reducción de las dimensiones sistólicas ventriculares izquierdas. El ejercicio aeróbico da lugar a un aumento de la carga de volumen a nivel cardiaco, y la presión arterial sistólica aumenta mientras que la presión diastólica se mantiene igual o disminuye ligeramente. La vasodilatación y el reclutamiento de los lechos capilares que están cerrados en reposo sirven para disminuir la resistencia vascular periférica. A pesar de esta vasodilatación, existe un incremento en la presión arterial sistémica debido a que el gasto cardiaco aumenta a un ritmo mayor. El incremento de la temperatura corporal con el ejercicio y el incremento en el dióxido de carbono de los tejidos metabólicamente activos dan lugar a un aumento de la disociación del oxígeno de la hemoglobina para facilitar su liberación a los tejidos.

De los determinantes de la demanda miocárdica de oxígeno, la frecuencia cardiaca aumenta de 2 a 3 veces, la contractilidad de 3 a 4 veces, y la presión sistólica aproximadamente el 50% (1). El volumen telediastólico inicialmente se incrementa para colaborar en el aumento del volumen sistólico a través del mecanismo de Frank-Starling, y posteriormente se reduce a frecuencias cardiacas

más elevadas. El flujo coronario se incrementa de 3 a 4 veces en sujetos normales, pero la reducción en la duración del periodo diastólico (muy superior a la reducción del periodo sistólico) limita la perfusión del subendocardio (la cual es fundamentalmente diastólica, lo que difiere de la perfusión del subepicardio, que también es sistólica).

Todos estos cambios fisiológicos representan importantes adaptaciones que el organismo experimenta durante el ejercicio. En condiciones normales, estos cambios sirven para aumentar la entrega de oxígeno a los tejidos y músculos metabólicamente activos, en particular el miocardio. En presencia de una estenosis coronaria que limite el flujo sanguíneo, el suministro de nutrientes al miocardio puede verse reducido. A medida que la demanda de oxígeno miocárdica aumenta, los vasos de resistencia se dilatan, y la isquemia aparece cuando la demanda excede la oferta.

1.1.2. Base bioquímica de la isquemia miocárdica

En reposo, alrededor del 60% de los fosfatos de alta energía producidos por el metabolismo celular cardíaco son usados para la contracción miocárdica, cerca del 15% para la relajación, un 3-5% para el mantenimiento de la actividad eléctrica, y el restante 20% para su reparación (2). En el corazón normal en reposo, el calcio intracelular es secuestrado por el retículo sarcoplásmico, donde no puede ser usado para la contracción miocárdica (mediada por el sistema actina-miosina). La excitación y despolarización de la membrana celular se siguen de una rápida caída de la entrada de calcio extracelular, disparando la liberación de calcio

intracelular del retículo sarcoplásmico; la consiguiente interacción entre la troponina y el calcio expone la miosina al lugar de unión de la actina, y esto activa la contracción miocárdica. Para que tenga lugar la relajación miocárdica el calcio intracelular tiene que ser recaptado al retículo sarcoplásmico en contra de un gradiente de concentración, lo que conlleva un gasto energético.

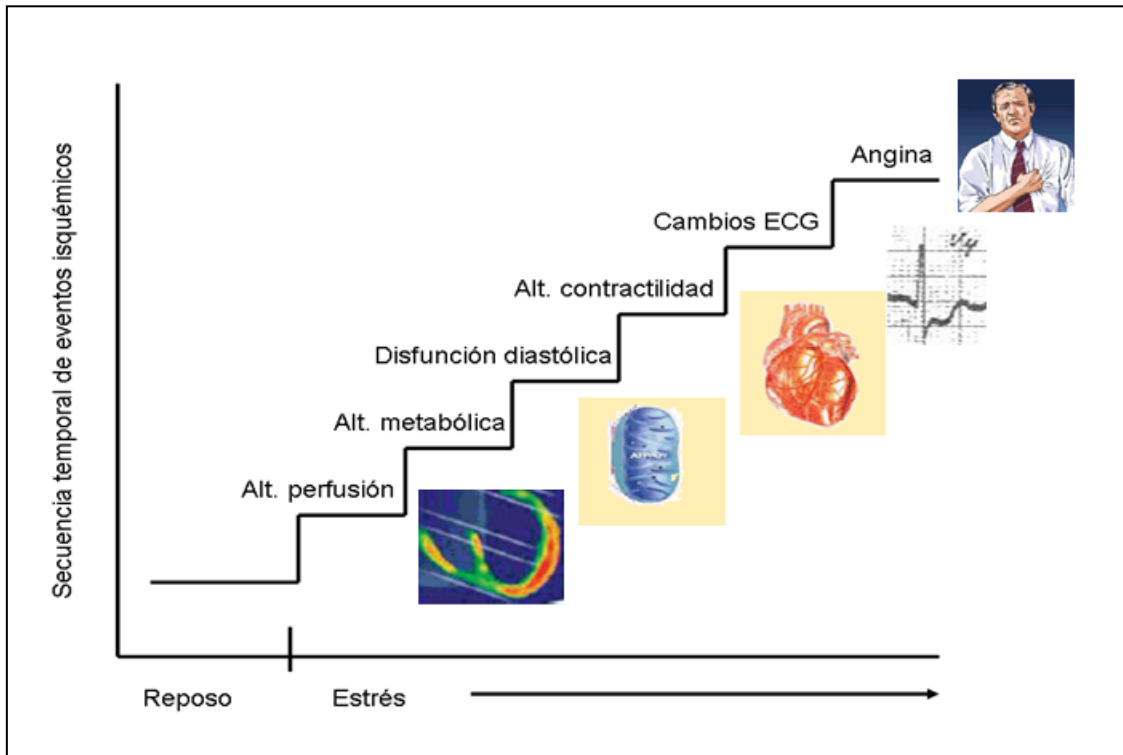
En situación de isquemia, la prioridad celular es su autorreparación. Por tanto, durante la isquemia, la célula miocárdica minimiza su gasto de energía en la contracción cardíaca y usa la restante para el mantenimiento de la integridad celular. El proceso de contracción y relajación se ve enlentecido por 2 procesos bioquímicos: la reducción de los fosfatos de alta energía (debido al bloqueo del metabolismo aeróbico mitocondrial) y el incremento de iones de hidrógeno (debido a la activación de la glicólisis anaeróbica). La reducción de los fosfatos de alta energía a su vez reduce la recaptación de calcio al retículo sarcoplásmico, lo que conlleva a una alteración de la relajación miocárdica.

1.1.3. Cascada isquémica: dianas de las pruebas de estrés

La isquemia miocárdica es la consecuencia de un desajuste entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio, y sus síntomas y signos pueden ser utilizados como una herramienta diagnóstica (3). La isquemia miocárdica sigue una “cascada” típica de eventos en la que los diferentes marcadores aparecen de una forma jerárquica en una secuencia temporal bien definida (4). El primer elemento de la cascada es la aparición de una heterogeneidad en la perfusión miocárdica, especialmente entre la perfusión del subendocardio y del subepicardio; a medida

que el flujo coronario disminuye, aparecen de forma secuencial una alteración metabólica, disfunción diastólica, una disinergia regional, alteraciones electrocardiográficas y, finalmente, el dolor torácico (Figura 1).

Figura 1. Secuencia temporal de eventos en la cascada isquémica.



El marcador ideal de isquemia miocárdica debería proporcionar valores absolutos de sensibilidad y especificidad, así como un diagnóstico de la localización y extensión de la isquemia. Por desgracia, tal marcador no existe. En cambio disponemos de un número de marcadores imperfectos que proporcionan una estimación no invasiva razonable de la presencia, extensión y severidad de la isquemia. El concepto fisiopatológico de “cascada isquémica” se traduce en un gradiente de sensibilidad de diferentes marcadores clínicos de isquemia, siendo la

alteración de la perfusión regional el más sensible y el dolor torácico el menos sensible.

1.1.3.1. Alteraciones de la perfusión miocárdica

Una estenosis de una arteria epicárdica reduce el flujo máximo alcanzable en el territorio del que depende, aunque el flujo en condiciones de reposo pueda ser similar al que se observa en regiones irrigadas por arterias coronarias normales. En una situación de hiperemia (p. ej, durante el ejercicio o tras dipiridamol o adenosina) tiene lugar una heterogeneidad en la perfusión con menor incremento de flujo en las regiones irrigadas por la arteria estenótica (5). La visualización de la perfusión se puede llevar a cabo mediante gamma-cámara (SPECT), tomografía de emisión de positrones, ecocardiografía de contraste y resonancia magnética.

1.1.3.2. Alteraciones en la función ventricular izquierda

La isquemia miocárdica da lugar a una disinergia regional ventricular izquierda (un marcador precoz, sensible y específico de isquemia) y a disfunción ventricular global (un marcador tardío y poco sensible). Se han propuesto varias técnicas para la valoración de la función ventricular izquierda, incluyendo la ecocardiografía, la ventriculografía isotópica, la tomografía computerizada y la resonancia magnética (6).

Desde el punto de vista ecocardiográfico, la presencia de anomalías de la contractilidad parietal en reposo sugiere necrosis, hibernación o aturdimiento miocárdico, mientras que la isquemia miocárdica se manifiesta durante el ejercicio como el desarrollo de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria, el empeoramiento de las previamente presentes, el desarrollo de contracción tardía, o, si la isquemia es severa, el aumento de las dimensiones ventriculares izquierdas o la caída de la fracción de eyección. El desarrollo de alteraciones de la contractilidad segmentaria con el estrés implica una limitación significativa del flujo coronario, correspondiendo generalmente con una estenosis coronaria de más del 50% del diámetro del vaso, si bien la relación entre la severidad anatómica y las consecuencias fisiopatológicas es pobre.

1.1.3.3. Alteraciones electrocardiográficas

Las alteraciones eléctricas provocadas por la isquemia pueden ser fácilmente detectadas mediante un electrocardiograma de 12 derivaciones. Los signos electrocardiográficos de isquemia subendocárdica incluyen típicamente descensos del segmento ST o inversión de las ondas T. Por el contrario, la isquemia transmural se asocia generalmente con elevación del segmento ST. Aunque la localización de la elevación del segmento ST se correlaciona con la localización de la isquemia, esta correlación no se mantiene con el descenso del segmento ST, que es el hallazgo más frecuente. Además, las desviaciones del segmento ST y los cambios en las ondas T son a menudo signos engañosos de isquemia, porque la línea que separa lo normal de lo anormal no es abrupta, y existen una serie de

factores (eléctricos, metabólicos, farmacológicos, neurohumorales, hemodinámicos) que pueden inducir cambios en el segmento ST o en las ondas T similares a los provocados por la isquemia (7). Por tanto, el marcador electrocardiográfico (solo o asociado con dolor torácico) no es siempre capaz de detectar la presencia de isquemia miocárdica, y en general no puede predecir su localización y extensión.

1.1.3.4. Dolor torácico

El dolor torácico es el síntoma más frecuente por el que el paciente con enfermedad coronaria busca atención médica. Sin embargo, en torno a un 80% de pacientes que consultan por dolor torácico no tienen una causa isquémica y en torno al 25% de las muertes debidas a enfermedad coronaria tienen lugar en pacientes que nunca han manifestado dolor torácico (8-10). La isquemia miocárdica se considera “silente” cuando la aparición de cambios electrocardiográficos diagnósticos no se asocia a síntomas, y “supersilente” cuando la aparición de alteraciones mecánicas, metabólicas o de la perfusión miocárdica no se asocian con dolor torácico o cambios electrocardiográficos. Más del 60% de los episodios isquémicos observados en un Holter son silentes, y en torno al 20% de las disinergias transitorias detectadas por ecocardiografía son supersilentes. Por tanto, aunque el dolor torácico es un síntoma clave, es una herramienta diagnóstica muy limitada (11).

1.2. Ecocardiografía de ejercicio

1.2.1. Perspectiva histórica

En 1935, Tennant y Wiggers demostraron que una oclusión coronaria se seguía de forma casi inmediata de una anomalía en la motilidad parietal ventricular (12). Estudios experimentales realizados 40 años después en modelos caninos utilizando cristales ultrasónicos (13) y ecocardiografía bidimensional (14) demostraron que durante la isquemia aguda y el infarto agudo de miocardio (IAM), las reducciones en el flujo coronario se acompañaban de alteraciones de la contractilidad; paralelamente se llevaron a cabo estudios utilizando modo M en reposo y durante el ejercicio en sujetos normales (15) y en pacientes con enfermedad coronaria (16). Estos estudios establecieron las bases para la utilización clínica de la ecocardiografía en la cardiopatía isquémica.

Durante los primeros años de la ecocardiografía de estrés, la ecocardiografía 2D estaba limitada a scanners de 30 grados con resolución limitada y *frame rates* muy bajos. Esto, combinado con las dificultades de visualizar el corazón durante el ejercicio representaban obstáculos muy importantes. A pesar de ello, en 1979 Wann y colaboradores (17) demostraron la factibilidad de identificar alteraciones de la contractilidad segmentaria inducidas por el ejercicio con ecocardiografía bidimensional y su resolución tras cirugía de revascularización coronaria.

Una de las primeras soluciones a los retos técnicos fue registrar las secuencias ecocardiográficas inmediatamente después de realizar el ejercicio en una cinta rodante. Esto tenía la ventaja de permitir el ejercicio en un formato más familiar que el estrés en bicicleta, mientras se mantenía la posibilidad de utilizar protocolos para el análisis del electrocardiograma que eran de probada eficacia diagnóstica. Así, el ecocardiograma se convirtió en un añadido a una ergometría convencional en cinta rodante, que era la forma tradicionalmente aceptada de evaluar pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada. Los primeros estudios fueron realizados registrando los estudios en cinta de video, permitiendo una evaluación secuencial de la motilidad segmentaria del ventrículo izquierdo (18) pero no una comparación simultánea de las imágenes en reposo y en post-ejercicio. Esta limitación representó un obstáculo para el desarrollo de la ecocardiografía de ejercicio hasta que a mediados de los años 80 aparecieron los sistemas de adquisición de imágenes digitales offline, que hicieron factible este tipo de comparación de imágenes. Estos sistemas permitieron la adquisición de ciclos ecocardiográficos individuales, que podían ser editados para eliminar aquellos con artefactos y seleccionar aquellos de mejor calidad. En 1986, Armstrong y colaboradores publicaron uno de los primeros estudios que utilizó la tecnología digital en la ecocardiografía de estrés (19). Este estudio evaluó el valor de la ecocardiografía de ejercicio bidimensional sobre la ergometría convencional en 96 pacientes, y concluyó que la parte ecocardiográfica del estudio era aditiva y complementaria a los parámetros de la ergometría cuando el electrocardiograma no era diagnóstico.

Las técnicas de captura continua, la visualización de *loops* continuos y la posibilidad de comparar las imágenes en reposo con las obtenidas en el post-ejercicio inmediato mediante la sincronización de las mismas proyecciones en diferentes etapas de la prueba permitieron una evaluación más fiable del engrosamiento miocárdico y de las anomalías de la contractilidad segmentaria.

Las dificultades técnicas para la adquisición de imágenes durante el ejercicio (20) llevaron al desarrollo de alternativas basadas en estrés no físico, lo que dio origen a la ecocardiografía de estrés farmacológica mediante el empleo de dipiridamol (21) y dobutamina (22). Debido a consideraciones de índole económica, el fármaco seleccionado predominantemente para imitar la respuesta inotrópica y cronotrópica del ejercicio fue la dobutamina en Estados Unidos y el dipiridamol en Europa.

Durante las últimas 2 décadas (23) se han introducido una serie de mejoras sucesivas, incluyendo técnicas digitales (que permiten la sincronización de las mismas proyecciones en distintas etapas del ejercicio) (24), la imagen harmónica (que ofrece una mejoría en la detección de bordes endocárdicos) (25), y agentes de contraste que permiten opacificar el ventrículo izquierdo (26). Estas mejoras han dado lugar a un incremento exponencial en el interés de la ecocardiografía de estrés y a una amplia aceptación de esta técnica como competidor de las previamente bien establecidas técnicas de medicina nuclear.

1.2.2. Modalidades de ejercicio

Entre las distintas modalidades de estrés que se utilizan en la práctica clínica para la demostración de isquemia miocárdica, el ejercicio es la modalidad más fisiológica y segura, así como la más sensible para el diagnóstico de enfermedad coronaria. Por tanto, representa la primera elección para el paciente que pueda caminar.

Las 2 modalidades de ejercicio más ampliamente utilizadas en la práctica clínica para la realización de ecocardiografía de ejercicio son la cinta rodante y el cicloergómetro. La modalidad de elección es motivo de controversia. En la mayoría de los laboratorios en nuestro país (27), así como en Estados Unidos (28;29), se utiliza la cinta rodante. En muchos centros de Europa se prefiere el cicloergómetro (30). La cinta rodante proporciona una mayor carga de ejercicio (31). Los cicloergómetros basculantes permiten la adquisición de imágenes en decúbito lateral izquierdo durante el ejercicio, contribuyendo a una mejoría en la calidad de imagen (32). Sin embargo, el ejercicio en posición de decúbito no es fisiológico y es particularmente problemático en ancianos, y la incapacidad de muchos de estos pacientes para realizar un esfuerzo máximo compromete la sensibilidad del test. Además, un motivo frecuente de suspensión de un test en cicloergómetro es el dolor de muslos (33). Por ello es difícil alcanzar un ejercicio máximo mediante ecocardiografía de ejercicio en cicloergómetro, especialmente en pacientes ancianos. Sin embargo, a una carga equivalente, el ejercicio en cicloergómetro en supino se asocia a un mayor incremento en la tensión arterial (34) y sobrecarga hemodinámica que el ejercicio en cinta rodante (con un volumen

telediastólico aumentado, al contrario de lo que sucede con el ejercicio ortostático, en el que disminuye), lo que a su vez puede aumentar el grado de isquemia (35).

Cuando se detiene el ejercicio, la demanda de oxígeno miocárdica disminuye, aunque el tiempo que transcurre hasta la resolución de las anomalías de la contractilidad segmentaria es muy variable (36); estas alteraciones de la contractilidad regional pueden ser persistentes si la isquemia es lo suficientemente severa como para inducir “aturdimiento miocárdico”, lo que permite su detección en el periodo post-ejercicio; sin embargo, con frecuencia la motilidad segmentaria se recupera muy rápido, por lo que la adquisición de imágenes en post-ejercicio puede no detectar estas anomalías (37). Si la adquisición de imágenes en la ecocardiografía en cinta rodante se limita al post-ejercicio (permitiendo el retraso en la adquisición una recuperación de la isquemia), la sensibilidad de la prueba puede verse reducida (37-40). La adquisición de imágenes en pico de ejercicio (ya sea en cicloergómetro o en cinta rodante) permite reducir la tasa de falsos negativos, aunque a costa de una menor especificidad (39-41), que puede ser debida a interpretaciones erróneas de anomalías de la contractilidad segmentaria debidas a movimientos corporales. Aunque la adquisición de imágenes en pico de ejercicio se ha considerado tradicionalmente como no factible (30;42) es, de hecho, factible (33;39;40).

1.2.3. Protocolo de la ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante

Al contrario que en el caso del SPECT de perfusión miocárdica o la ecocardiografía de estrés farmacológica, la ecocardiografía de ejercicio no requiere la canalización de una vía intravenosa. Los electrodos electrocardiográficos V2 y V5 deben ser desplazados más abajo (generalmente un espacio intercostal), ya que de otra manera pueden impedir la correcta optimización de las ventanas paraesternal y apical, respectivamente. Este desplazamiento puede interferir en la interpretación de las ondas Q del electrocardiograma, pero tiene muy poco efecto en la interpretación del segmento ST (43). La medicación antiisquémica, especialmente los betabloqueantes, deben suspenderse previamente al test si éste se realiza con finalidad diagnóstica.

Durante la prueba se realiza control electrocardiográfico y de presión arterial como en una ergometría convencional. Se deben utilizar protocolos ajustados a las características del paciente, aunque el más utilizado es el de Bruce (cambio de velocidad y pendiente cada 3 minutos). Si existen dudas podemos hacer caminar al paciente fuera de la cinta, previamente a la prueba de ejercicio, para decidir el protocolo más adecuado para cada caso en particular. Las imágenes ecocardiográficas se adquieren en situación basal en la camilla y en el pico de ejercicio con el paciente caminando o corriendo (planos apicales y paraesternales). En caso de que las imágenes de pico de ejercicio no sean concluyentes (por dudas o baja calidad) también adquirimos imágenes en el post-ejercicio inmediato. Nuestro grupo demostró que la imagen en pico de ejercicio es más sensible que la de post-

ejercicio para el diagnóstico de enfermedad coronaria, con igual calidad de las imágenes. Un entrenamiento apropiado en adquisición de imagen en pico de ejercicio tiene otras ventajas: 1) se puede escanear al paciente durante distintas fases de la prueba o cuando existen dudas sobre la conveniencia de suspenderla, por ejemplo, en caso de síntomas o cambios en el segmento ST; 2) no existe la limitación de tiempo de adquisición que hay en el caso de la imagen de post-ejercicio; en este último caso, la adquisición de imágenes no debe tardar más de 45 segundos, pues de no ser así las anomalías contráctiles pueden recuperarse. Lógicamente, para poder escanear al paciente durante el pico de ejercicio (así como rápidamente en el post-ejercicio inmediato), la cinta rodante, el ecocardiógrafo y la camilla deben estar muy próximos. Es importante que la longitud de la sonda ecocardiográfica sea el mayor posible, pues no es similar en todos los aparatos.

De todos modos existen tres requerimientos técnicos para que la adquisición de imágenes en pico o post-ejercicio sea posible y efectiva: 1) conexión directa de la señal del ECG desde la consola del ergómetro al ecógrafo, con lo que se optimiza la señal ECG, indispensable para adquirir imágenes durante los ciclos R-R bien registrados; 2) un sistema de adquisición continua de imágenes, que permite adquirir múltiples imágenes durante múltiples ciclos cardíacos en un *loop* continuo durante varios minutos, con lo que el observador sólo tiene que escoger *a posteriori* las imágenes correspondientes a los distintos planos para compararlas con las basales, y 3) un sistema de pantalla en formato *quad* para la comparación de las imágenes basales y de ejercicio. Casi todos los aparatos ofrecen las dos últimas posibilidades. El rendimiento de un laboratorio de estrés se optimiza si se

dispone de un sistema *offline* para la evaluación de las imágenes, pues mientras se evalúan las imágenes de un estudio se puede disponer del ecocardiógrafo para otros fines (44;45).

1.2.4. Análisis e interpretación de las imágenes

1.2.4.1. Segmentación del ventrículo izquierdo

El ventrículo izquierdo puede ser dividido en una serie de segmentos para su análisis ecocardiográfico. La utilización de modelos con pocos segmentos conduciría a una reducción de la resolución del análisis, mientras que modelos con demasiados segmentos llevan a una complicación inaceptable en el análisis ecocardiográfico. El modelo de 16 segmentos propuesto por la American Society of Echocardiography (46), modificado a uno de 17 segmentos para incluir el segmento apical puro (47), proporciona un buen balance entre resolución y facilidad de análisis. Estos modelos tienen una buena correspondencia con la distribución de las arterias coronarias y han sido validados en estudios multicéntricos. Cada segmento puede visualizarse generalmente en más de una proyección ecocardiográfica. La motilidad segmentaria puede valorarse de forma segura cuando es posible visualizar al menos el 50% de la longitud del borde endocárdico del segmento analizado.

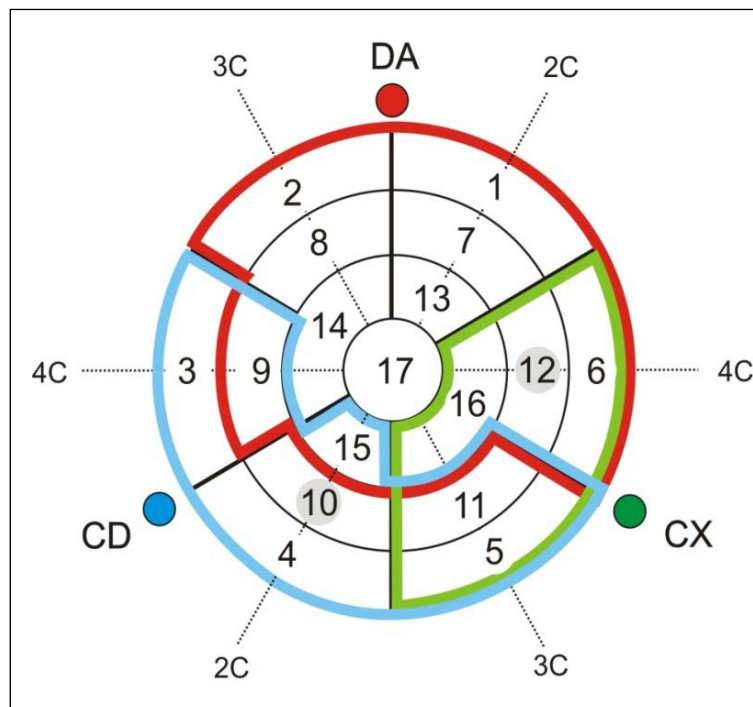
El modelo de 17 segmentos puede ofrecer ventajas en la ecocardiografía de contraste y para la estandarización y comparación con otras técnicas de imagen. Aún así, el modelo de 16 segmentos puede ser adecuado para la evaluación de la

motilidad segmentaria, ya que la punta del ápex normal (segmento 17) no se mueve.

En cualquiera de los 2 modelos, el ventrículo izquierdo es seccionado en 3 tercios perpendiculares al eje largo del ventrículo izquierdo (basal, medio y apical). Dentro de cada uno de los tercios, los segmentos son nombrados con respecto a su localización circunferencial en el eje corto; los 360° de los tercios medio y basal son divididos en segmentos de 60° cada uno. En sentido antihorario, estos segmentos reciben el nombre de anterior, anteroseptal, inferoseptal, inferior, inferolateral y anterolateral. El septo es la porción de pared ventricular izquierda comprendida entre las inserciones de la pared ventricular derecha. A su vez, la unión de la pared ventricular derecha al ventrículo izquierdo establece la separación del septo con respecto a las paredes anterior e inferior del ventrículo izquierdo. En el modelo de 17 segmentos, éstos se numeran desde el segmento anterior basal (segmento 1) siguiendo una dirección antihoraria y desde la base al ápex del ventrículo izquierdo (figura 2). El ventrículo izquierdo se estrecha conforme se aproxima al ápex verdadero, y se ha considerado apropiado usar 4 segmentos para el tercio apical, denominados, en sentido antihorario, apical anterior, apical septal, apical inferior y apical lateral.

Cada uno de los segmentos se puede asignar a un territorio coronario concreto (figura 3), con la consideración de que existe una gran variabilidad individual (48). La asignación de regiones miocárdicas a territorios coronarios puede variar sustancialmente dependiendo del paciente, especialmente dependiendo de la dominancia coronaria.

Figura 2: Modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo con la numeración correspondiente a cada segmento. Cortesía del Dr. Nemesio Álvarez García.

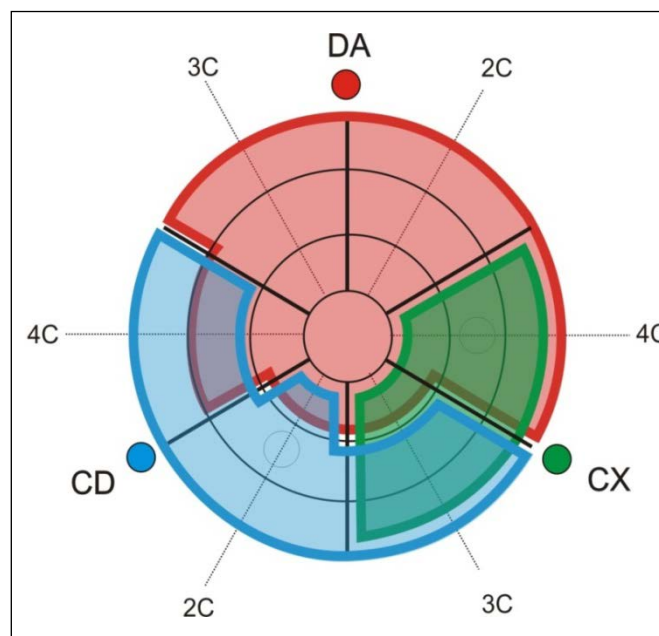


1.2.4.2. Correspondencia de los segmentos con territorios coronarios

Los segmentos 1, 2, 7, 8, 13, 14 y 17 son habitualmente irrigados por la arteria coronaria descendente anterior; los segmentos 3, 4, 9, 10 y 15 por la arteria coronaria derecha; y los segmentos 5, 6, 11, 12 y 16 por la arteria circunfleja (48).

Los planos apicales (4-cámaras, 2 cámaras y eje largo) permiten una evaluación completa de todos los segmentos ventriculares izquierdos (figura 4). Sin embargo, es importante utilizar múltiples proyecciones para una evaluación más integral.

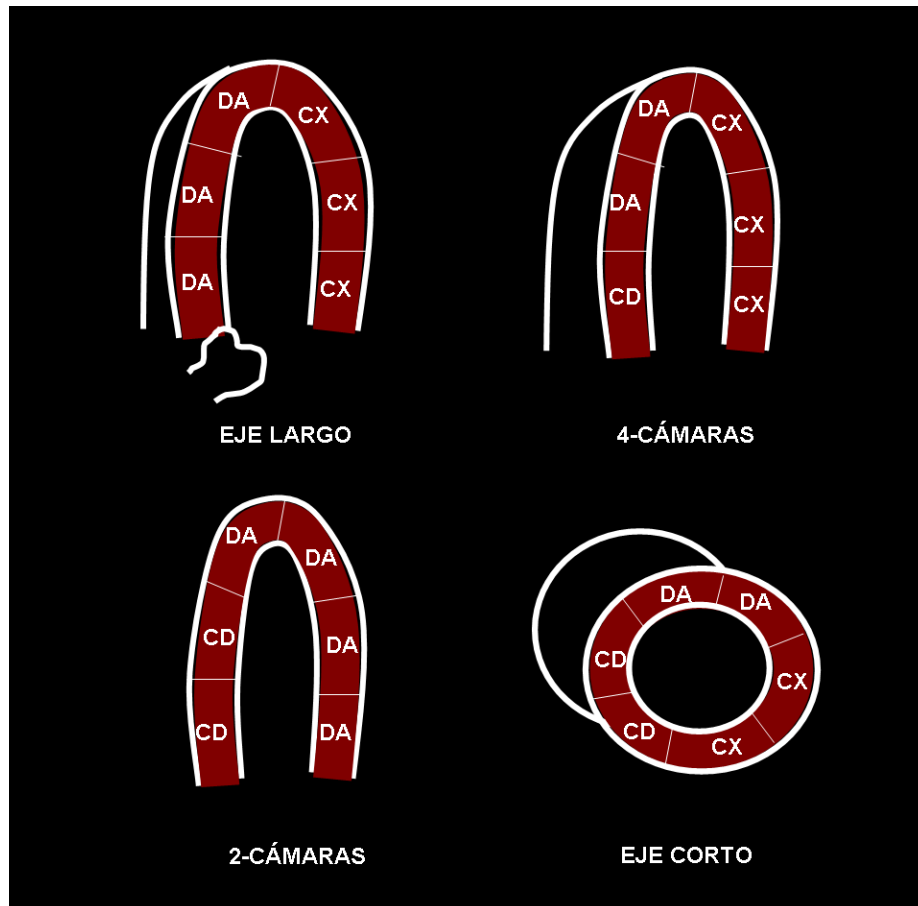
Figura 3. Modelo de 17 segmentos del ventrículo izquierdo con sus territorios coronarios. DA, arteria descendente anterior (rojo); CX, arteria circunfleja (verde); CD, arteria coronaria derecha (azul). Cortesía del Dr. Nemesio Álvarez García



En el plano paraesternal eje largo, la pared inferolateral es irrigada por la arteria circunfleja o por la coronaria derecha, dependiendo de cual de las arterias proporciona el segmento posterolateral. El segmento anteroseptal basal (segmento 2) es irrigado por la primera septal, por lo que puede verse afectado en una estenosis significativa del segmento proximal de la arteria descendente anterior.

El plano paraesternal eje corto es el más adecuado para la evaluación de la distribución de las 3 arterias coronarias simultáneamente. La arteria descendente posterior irriga la porción posterior del septo interventricular así como la pared inferior. Si se ve afectada la porción basal de la pared anterior (segmento 1), debe sospecharse una estenosis significativa del tercio basal de la arteria descendente anterior (antes del origen de la primera septal).

Figura 4. Modelo de 16 segmentos en los distintos planos ecocardiográficos con sus territorios coronarios. DA, arteria descendente anterior; CX, arteria circunfleja; CD, arteria coronaria derecha.



En la ventana subcostal podemos obtener un plano de 4 cámaras y ejes cortos que son muy similares a los obtenidos en la ventana apical y paraesternal, respectivamente. Esto permite realizar estudios diagnósticos en pacientes en los que las ventanas habitualmente empleadas son subóptimas, como en pacientes obesos o con bronconeumopatías.

1.2.4.3. Cuantificación de la motilidad segmentaria

El grado de motilidad de cada uno de los segmentos puede ser cuantificada en forma de score. De acuerdo a las recomendaciones de la American Society of Echocardiography (28;29), una motilidad normal se cuantifica como 1, mientras que la hipocinesia, acinesia y discinesia se cuantifican como 2, 3 y 4 respectivamente.

Los valores de motilidad de cada uno de los segmentos se suman para dar lugar al score de motilidad segmentaria, y el total se divide por el número de segmentos evaluados para obtener el índice de motilidad segmentaria (wall motion score index). Este índice puede calcularse en situación basal y durante el estrés, y su incremento representa una medida de la extensión y severidad de la isquemia.

El índice de motilidad segmentaria es un parámetro semicuantitativo de la función sistólica global que presenta importantes ventajas con respecto a la fracción de eyección. Se trata de un parámetro que no depende de asunciones geométricas, que se analiza en tiempo real (no requiere imágenes congeladas para el trazado de los bordes endocárdicos) y que no requiere la utilización de una computadora. Además, el índice de motilidad segmentaria es mucho más sensible que la fracción de eyección a las alteraciones de la contractilidad segmentaria. Así, una hipocinesia de un segmento apenas altera la fracción de eyección, mientras que sí genera un índice de motilidad segmentaria anormal. Por último, el índice de motilidad segmentaria no requiere la visualización completa de toda la silueta

miocárdica en una misma proyección, sino que para su obtención basta con que cada uno de los segmentos pueda ser evaluado en al menos una proyección.

1.2.4.4. Imágenes basales

La contractilidad segmentaria en reposo puede clasificarse como normal, hipocinética, acinética o discinética.

La presencia de una disinergia regional se considera en general compatible con necrosis para el propósito diagnóstico de la ecocardiografía de estrés. En un infarto crónico, la extensión transmural del daño miocárdico se correlaciona con la severidad de la disinergia regional. Una necrosis confinada a menos del 20% del espesor del miocardio se asocia tan solo con hipocinesia leve (49). La discinesia se produce como consecuencia de una extensión más transmural de la necrosis que implica al menos el 30-40% del espesor miocárdico en dirección vertical (del endocardio al epicardio). Sin embargo, la necrosis no es la única causa posible de asinergia regional. Estas regiones disinérgicas pueden estar formadas por tejido viable (pudiendo tratarse de aturdimiento o de hibernación miocárdica), y para la evaluación de la viabilidad miocárdica debe utilizarse otra estrategia diagnóstica. De todos modos, el diagnóstico de necrosis puede reafirmarse en presencia de un miocardio adelgazado y ecodenso, si bien un miocardio de grosor normal no descarta infarto reciente o no transmural. En cambio, los segmentos hipocinéticos suelen implicar la presencia de miocardio residual viable. Los segmentos que no se engruesan y que se mueven únicamente en la sístole tardía de forma pasiva

(después de que los segmentos adyacentes lo hayan hecho) deben considerarse acinéticos.

Existen una serie de condiciones que pueden producir alteraciones de la contractilidad segmentaria sin causa coronaria, como la fibrosis miocárdica o las alteraciones de la motilidad septal secundarias a bloqueo de rama izquierda, marcapasos ventricular, Wolff-Parkinson-White, postoperatorio de cirugía cardiaca, sobrecarga de volumen de ventrículo derecho o constricción pericárdica (50).

1.2.4.5. Imágenes de estrés

Además del empeoramiento de la contractilidad segmentaria, son signos de isquemia miocárdica una excursión sistólica retrasada de la pared ventricular (tardocinesis) y una reducción del engrosamiento miocárdico en sístole.

El diagnóstico de isquemia en segmentos con contractilidad anormal en reposo es más difícil de interpretar. En general, si un segmento es identificado como acinético en situación basal, no debe interpretarse como isquemia un deterioro adicional de la contractilidad a ese nivel (51).

El diagnóstico de isquemia en segmentos hipocinéticos en reposo es muy difícil. Si la motilidad de estos segmentos mejora debe considerarse normal. En cambio, no existe consenso acerca de la interpretación de la falta de mejoría de la contractilidad en segmentos hipocinéticos en reposo. Un deterioro adicional es compatible con isquemia, aunque este empeoramiento puede ser difícil de identificar de forma fiable.

1.2.5. Seguridad

El ejercicio es el estrés más seguro. La seguridad de la ecocardiografía de ejercicio viene apoyada por una vasta experiencia con la ergometría convencional (52) y por amplios registros de ecocardiografía de estrés incluyendo a miles de pacientes (53-55). En el estudio de Varga et al (53), la ecocardiografía de ejercicio fue el test más seguro; en este estudio los eventos graves (muerte, fibrilación ventricular, infarto de miocardio, bloqueo AV completo, shock, asistolia, rotura cardiaca o accidente cerebrovascular) tuvieron lugar en 1 de cada 6574 pacientes, frente a 1 de cada 557 con ecocardiografía de estrés con dobutamina y 1 de cada 1295 con dipiridamol.

1.2.6. Valor diagnóstico

Para estudiar el valor diagnóstico de la ecocardiografía de ejercicio se debe utilizar un umbral de corte para definir una estenosis significativa. El umbral más utilizado en la literatura es una estenosis superior al 50% del diámetro del vaso. Este umbral se asocia a una gran especificidad, ya que incluye a casi todas las lesiones que producen una limitación fisiológicamente significativa del flujo coronario bajo condiciones de vasodilatación en pico de estrés (5;56), pero puede limitar la sensibilidad ya que incluye también algunas lesiones que no suponen una limitación significativa del flujo. El empleo de un umbral de más del 70% del diámetro del vaso asegura que casi todas las lesiones son fisiológicamente significativas (lo que da lugar a una gran sensibilidad), pero algunas lesiones

<70%, a pesar de ser clasificadas como no significativas, serán de hecho fisiológicamente significativas, lo que compromete la especificidad (18).

La interpretación cualitativa de la coronariografía acarrea limitaciones de cara a la validación de tests no invasivos, incluyendo la variabilidad interobservador (57), la valoración de estenosis coronarias excéntricas y una pobre correlación entre la severidad anatómica de las estenosis y sus efectos sobre el flujo coronario (58). La coronariografía cuantitativa (59) ha superado algunas de estas limitaciones y supone una mejoría en la correlación con parámetros funcionales (60). Utilizando esta técnica, Shiekh y cols. (61) reportaron una sensibilidad del 81% y una especificidad del 92% para el diagnóstico de enfermedad coronaria usando un punto de corte del 50%.

Existen otras técnicas invasivas que ofrecen índices fisiológicos de la severidad de las estenosis coronarias teniendo en cuenta tanto el flujo anterógrado como el colateral, por lo que se consideran mejores “gold standard” que la anatomía coronaria. Estas técnicas incluyen medidas invasivas de la reserva de flujo coronario y la reserva fraccional de flujo (62-64).

La mayoría de estudios que han evaluado la fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio en comparación con la coronariografía han reportado una sensibilidad en torno al 80-85% y una especificidad del 85 al 90% (19;36;37;41;41;65-74). Sin embargo, existen una serie de factores que pueden influir en su fiabilidad diagnóstica (75).

1.2.6.1. Factores que influyen en el valor diagnóstico

La fiabilidad diagnóstica puede verse afectada en primer lugar por un sesgo de selección y de referencia (76). La muestra de pacientes evaluada debería ser representativa de los pacientes valorados en la práctica clínica. Sin embargo, la mayoría de los estudios que comparan los hallazgos de la ecocardiografía de ejercicio con la anatomía coronaria están necesariamente sesgados hacia un grupo de pacientes que presentan cardiopatía isquémica lo suficientemente severa o que desarrollan alteraciones de la contractilidad segmentaria con el ejercicio lo suficientemente importantes como para justificar una coronariografía. Este sesgo produce una alta sensibilidad (únicamente los pacientes con resultados positivos serían remitidos para coronariografía) y una baja especificidad (las escasas coronariografías normales serían consecuencia de falsos positivos de la ecocardiografía de ejercicio) (76;77).

Los estudios que excluyen exámenes con pobre calidad de imagen pueden aumentar artificialmente la fiabilidad diagnóstica del test, lo que limita su validez en la práctica clínica. La pobre calidad de imagen de los primeros estudios de ecocardiografía de estrés constituía una limitación importante. Sin embargo, varios estudios realizados en poblaciones no seleccionadas han contrarrestado las críticas acerca de la aplicación clínica de la ecocardiografía de estrés (19;65;66). Utilizando ecocardiógrafos modernos, es raro que la calidad de imagen constituya un impedimento para llevar a cabo un estudio (78). Los segmentos más afectados por la calidad de imagen son los laterales y anteriores. La implementación de técnicas como la imagen harmónica o la ecocardiografía de contraste ha

contribuido a reducir la importancia de este problema. Por otra parte, la imagen digital también ha permitido facilitar la comparación directa de las imágenes en reposo con las obtenidas durante el estrés.

La fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio también depende de la modalidad de ejercicio. Si la adquisición de imágenes en la ecocardiografía en cinta rodante se limita al post-ejercicio (permitiendo el retraso en la adquisición una recuperación de la isquemia), la sensibilidad de la prueba puede verse reducida (37-40). La adquisición de imágenes en pico de ejercicio (ya sea en cicloergómetro o en cinta rodante) permite reducir la tasa de falsos negativos, aunque a costa de una menor especificidad (39-41), que puede ser debida a interpretaciones erróneas de anomalías de la contractilidad segmentaria debidas a movimientos corporales. Los cicloergómetros basculantes permiten la adquisición de imágenes en decúbito lateral izquierdo durante el ejercicio, contribuyendo a una mejoría en la calidad de imagen (32). Sin embargo, el ejercicio en posición de decúbito puede ser problemática en ancianos, y la incapacidad de muchos de estos pacientes para realizar un esfuerzo máximo compromete la sensibilidad del test. Por el contrario, esta técnica produce una mayor sobrecarga hemodinámica, lo que a su vez puede aumentar el grado de isquemia (35) y la sensibilidad (32;37).

La ecocardiografía permite identificar la presencia y localización de zonas de necrosis miocárdica (79). La inclusión de pacientes con historia de infarto de miocardio incrementa la sensibilidad del test para el diagnóstico de enfermedad coronaria. Más aún, en muchas ocasiones la presencia de enfermedad coronaria en estos pacientes ya es conocida con anterioridad a la realización de la prueba de esfuerzo. Por tanto, no es apropiado incluir pacientes con historia de infarto de

miocardio en estudios que evalúen la fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio. El papel de la ecocardiografía de estrés en estos pacientes debe centrarse en la identificación de isquemia periinfarto o a distancia y en la valoración de la viabilidad miocárdica.

Errores en la adquisición de una determinada proyección pueden generar falsos diagnósticos en la evaluación de la contractilidad segmentaria, dando lugar a pseudodisinergias. Un plano apical acortado crea una falsa hipercinesia en el ápex y una falsa hipocinesia de los segmentos basales, y puede ocultar de hecho una verdadera hipocinesia de los segmentos apicales. Asimismo, el eje corto debe obtenerse lo más circular posible. Una forma elíptica del mismo puede ocultar una disinergia anterior y puede simular una hipocinesia inferolateral. El eje corto a nivel de la válvula mitral puede crear una falsa disinergia del segmento inferior basal, ya que el acortamiento sistólico del ventrículo izquierdo a lo largo de su eje largo hace que, mientras que en diástole se visualiza la verdadera pared ventricular izquierda, en sístole la aurícula izquierda entre en el plano a ese nivel. Este acortamiento sistólico es aún más pronunciado durante el estrés.

Por último, un factor que puede comprometer de forma muy importante el valor diagnóstico de la ecocardiografía de estrés es la experiencia del examinador (80).

1.2.6.2. Causas de falsos negativos

La evaluación de la precisión diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio se basa en la comparación de índices anatómicos (coronariografía) y funcionales

(ecocardiografía) de enfermedad coronaria. Por desgracia, la distinción binaria entre “presente” y “ausente” requiere una separación arbitraria, cuyo dintel influye en los valores de sensibilidad y especificidad. Algunas imprecisiones reflejan simplemente estas limitaciones; por ejemplo un ecocardiograma de ejercicio falsamente negativo en presencia de una estenosis del 60% puede ser debido a ausencia de isquemia debida a esta lesión más que a una limitación del test no invasivo.

Sin embargo, no todas las imprecisiones son debidas a problemas inherentes a la comparación de tests anatómicos y funcionales. Estenosis coronarias moderadas en un solo vaso pueden inducir isquemia en regiones miocárdicas de pequeño tamaño que no son identificadas mediante ecocardiografía de estrés. Otras causas de resultados falsamente negativos incluyen una pobre calidad de imagen, adquisición tardía de imágenes en el periodo post-ejercicio (37;39;40), realización de tests bajo la influencia de medicación antianginosa y ejercicio submáximo. Los 3 últimos ocurren porque la isquemia se resuelve antes de la adquisición de imágenes o no llega a ocurrir en absoluto. En estas situaciones, debería considerarse el término “no diagnóstico” para reportar estos resultados negativos, aunque se sabe que la incapacidad de alcanzar la frecuencia cardiaca submáxima con un estrés adecuado (incompetencia cronotrópica) puede ser un marcador de enfermedad de la arteria coronaria derecha y está claramente asociado a un pronóstico adverso (81). Durante la prueba de esfuerzo, esto se puede reconocer por una incapacidad para alcanzar el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La dependencia de la ecocardiografía de estrés en la generación de isquemia para la aparición de

alteraciones de la contractilidad segmentaria hace que los estudios submáximos sean la única causa corregible de un test falsamente negativo (66).

Finalmente, también pueden ser causa de resultados falsamente negativos una reducción de los volúmenes ventriculares (como en el caso del remodelado concéntrico), la enfermedad de la arteria circunfleja, una calidad subóptima de la imagen, o problemas técnicos.

1.2.6.3. Causas de falsos positivos

Las causas de falsos positivos en ecocardiografía de estrés pueden reflejar problemas metodológicos o problemas relacionados con el paciente.

Los problemas metodológicos pueden ser debidos a la sobreinterpretación de anomalías leves de la contractilidad segmentaria, especialmente en planos subóptimos (fuera del eje), y en particular si implican a los segmentos basales inferior y septal, cerca del plano de la válvula mitral (82); tales anomalías deben ser interpretadas con cautela.

Los problemas relacionados con el paciente pueden aparecer en enfermos con enfermedad no coronaria, ya que no todas las alteraciones de la contractilidad global son debidas a isquemia. Ejemplos de falsos positivos debidos a enfermedad no coronaria son las miocardiopatías y la insuficiencia aórtica (83).

Por otra parte, las áreas adyacentes a una zona de necrosis pueden sufrir una tracción por los segmentos aquinéticos infartados, con la consecuente ausencia de mejoría de la función contráctil con el estrés, siendo difícil distinguir

en estas circunstancias la isquemia periinfarto de la tracción por una zona necrótica.

Se pueden inducir también resultados falsamente positivos en pacientes con una secuencia de activación ventricular izquierda anormal (bloqueo de rama izquierda, marcapasos), o una motilidad septal anormal (sobrecarga de volumen ventricular derecha, cirugía cardíaca previa); en estas situaciones, el error diagnóstico puede evitarse centrándose en el engrosamiento parietal más que en la motilidad.

Finalmente, una de las fuentes de sobreinterpretación más importantes es el sesgo del observador, cuando éste se ve influenciado por el conocimiento de otros datos clínicos o por los resultados globales del test.

1.2.7. Valor pronóstico

La ecocardiografía de estrés proporciona información pronóstica muy valiosa para la evaluación del riesgo de pacientes con enfermedad coronaria sospechada o conocida. Numerosos estudios han documentado el valor pronóstico de la ecocardiografía de estrés en pacientes con diversas probabilidades pretest de enfermedad coronaria, enfermedad coronaria conocida, antecedentes de revascularización miocárdica o infarto de miocardio previo. La ecocardiografía de estrés proporciona información pronóstica independiente e incremental para la predicción de mortalidad total, mortalidad cardíaca y endpoints compuestos tras el ajuste por datos clínicos, datos de la ecocardiografía de reposo y otros parámetros de la prueba de estrés (84;85).

Entre los factores clínicos que se asocian a un mayor riesgo de eventos en la población referida a ecocardiografía de estrés destacan la edad avanzada, el sexo masculino, la diabetes, la historia de disnea, el antecedente de infarto de miocardio y la probabilidad pretest elevada de cardiopatía isquémica.

La función sistólica ventricular izquierda en reposo (evaluada en forma de fracción de eyección o como un índice de motilidad segmentaria), la presencia de hipertrofia ventricular izquierda y la insuficiencia mitral son también poderosos predictores de eventos adversos en la población referida a ecocardiografía de estrés.

El ejercicio como modalidad de estrés aporta datos de contrastado valor pronóstico que o bien no son proporcionados por el estrés farmacológico (como la capacidad funcional), o bien carecen de la misma significación pronóstica cuando son inducidos por fármacos (como una respuesta hipotensiva o la aparición de arritmias ventriculares durante el estrés). Por ello, el ejercicio debería ser el estrés de elección en aquellos pacientes capaces de deambular.

Un ecocardiograma de estrés normal se asocia con una tasa anual de eventos cardiacos graves (muerte cardiaca o IAM) inferior al 1%, lo que equivale al pronóstico de la población general (86-89). Por tanto, en general, en estos pacientes no está justificado el intervencionismo coronario.

Dentro de las variables obtenidas durante el ejercicio, la capacidad funcional es uno de los predictores más poderosos de mortalidad. El valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio se mantiene tanto en pacientes con buena capacidad funcional (90;91) como en aquellos con una capacidad funcional reducida (92). La incapacidad para realizar un ejercicio físico adecuado es en sí

mismo un factor de riesgo de eventos. Por ello, los pacientes con un ecocardiograma de estrés farmacológico normal tienen un pronóstico peor que aquellos con un ecocardiograma de ejercicio normal (86;89), lo que también puede ser la traducción de una mayor edad y mayor prevalencia de comorbilidades en esta población.

En los pacientes con un ecocardiograma de estrés negativo, existen varias características que se han asociado a una mayor tasa de eventos. En la experiencia del grupo de la Mayo Clinic, los eventos tras un ecocardiograma de ejercicio negativo tuvieron lugar especialmente en individuos que alcanzaron una baja carga de esfuerzo, pacientes de edad avanzada, pacientes que desarrollaron angina durante la prueba, e individuos con hipertrofia ventricular izquierda (86), mientras que tras un ecocardiograma de estrés con dobutamina normal los eventos fueron más frecuentes en pacientes de edad avanzada, diabéticos y aquellos que no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica (89). La ausencia de isquemia en un test llevado a cabo con un estrés submáximo (inferior al 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica o inferior a 6 METs) puede ser un mero reflejo de que el estrés fue insuficiente como para desencadenar alteraciones de la contractilidad segmentaria.

La isquemia miocárdica ecocardiográfica (es decir, la aparición de nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria con el estrés o empeoramiento de las previamente presentes en reposo) se ha asociado con un incremento del riesgo de mortalidad y eventos cardiacos en múltiples estudios. Los pacientes con un ecocardiograma de estrés anormal pueden ser estratificados de acuerdo a su perfil de riesgo clínico, otros datos obtenidos durante el test (como capacidad funcional,

respuesta hemodinámica al ejercicio, respuesta del segmento ST), el umbral de isquemia, y el tipo y extensión de las alteraciones de la contractilidad segmentaria. Dentro de la información ecocardiográfica obtenida durante el estrés, existen una serie de parámetros que se han relacionado con un mayor riesgo de eventos, como la isquemia extensa (> 3 segmentos), la isquemia con una distribución multivaso, la presencia de anomalías de la contractilidad segmentaria basales con isquemia a distancia, la aparición de isquemia a baja carga y/o a una baja frecuencia cardiaca, y la ausencia de cambio o la reducción de la fracción de eyección o del volumen telesistólico con el ejercicio o el estrés con dobutamina. En estos pacientes, la coronariografía y la revascularización miocárdica pueden estar justificadas (93).

El valor pronóstico de la ecocardiografía de estrés ha sido evaluado en diversos subgrupos de pacientes, incluyendo mujeres (94;95), ancianos (96-100), pacientes con bloqueo de rama izquierda (101), diabéticos (102-105), hipertensos (106;107), pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (108), pacientes con fibrilación auricular (109;110), pacientes con historia de revascularización coronaria (111-113) y pacientes con infarto de miocardio previo (114;115). Sin embargo, la mayor parte de estos estudios se han basado en ecocardiografía de estrés farmacológico.

1.3. Comparación con otras técnicas diagnósticas

1.3.1. Comparación con la ergometría convencional

La provocación de depresión del segmento ST en respuesta a un incremento del trabajo cardiaco está aceptado como el test más simple y ampliamente utilizado para la documentación de isquemia miocárdica (116;117). Este fenómeno refleja cambios en la polaridad de un segmento miocárdico a consecuencia de alteraciones en el estado eléctrico de los miocitos inducidas por la isquemia miocárdica (118), y dependen en parte de la localización y la extensión de la isquemia.

La ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante consiste, a la postre, en la adición de la imagen ecocardiográfica a una prueba de esfuerzo convencional, con lo que junto a la información clínica (síntomas durante la prueba) y el ECG (descenso/ascenso del segmento ST), dispondremos de información ecocardiográfica basal (zonas de necrosis, valvulopatías, miocardiopatías, patología del pericardio, etc.) y de ejercicio (nuevas anomalías de la contractilidad indicativas de isquemia). Esta es la razón de su mayor sensibilidad y especificidad con respecto a la prueba de esfuerzo convencional. Su principal ventaja radica en la evaluación de pacientes con ECG basal anormal en quienes la interpretación basada en el ECG no es fiable, o en poblaciones con alta frecuencia de falsos positivos (mujeres). Según la Sociedad Europea de Cardiología, la ecocardiografía de ejercicio se considera una alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de

esfuerzo convencional en aquellos centros donde existan facilidades para ello (indicación clase IIa) (119).

La comparación entre la ergometría convencional y ecocardiografía de ejercicio tiene diferentes implicaciones dentro del amplio espectro de pacientes estudiados. Existen 2 grupos de pacientes que deben ser estudiados de forma separada: pacientes con un ECG no interpretable (debido a bloqueo de rama izquierda, hipertrofia ventricular izquierda, tratamiento con digoxina, marcapasos u otras alteraciones de la repolarización) y aquellos con un ECG interpretable que son capaces de realizar un esfuerzo máximo. En un estudio de 1814 pacientes que fueron referidos a un laboratorio de ecocardiografía de un centro terciario (93), estos grupos estaban representados aproximadamente por igual. La comparación entre la ergometría convencional y la ecocardiografía de estrés tiene diferentes implicaciones en cada grupo y será analizada por separado.

1.3.1.1. Pacientes con electrocardiograma no interpretable

Los pacientes con evidencia electrocardiográfica de bloqueo de rama izquierda, marcapasos, hipertrofia ventricular izquierda con patrón de sobrecarga, tratamiento con digoxina y, en ocasiones, pacientes con historia de infarto previo, presentan alteraciones de la repolarización en el electrocardiograma que dificultan o imposibilitan una adecuada valoración de las alteraciones del segmento ST inducidas por la isquemia. Estos electrocardiogramas se clasifican como “no interpretables” para la valoración de isquemia. En este contexto, no es apropiado comparar los resultados de la ergometría convencional con la ecocardiografía de

ejercicio. En su lugar, la cuestión debe ser si la ecocardiografía de ejercicio es un test efectivo para el diagnóstico de enfermedad coronaria en estas circunstancias. La precisión de la ecocardiografía de ejercicio en estos casos fue confirmada en 2 estudios. Armstrong y colaboradores (19) encontraron que de 18 pacientes con una respuesta del segmento ST ambigua, la sensibilidad de la ecocardiografía de ejercicio en los 12 pacientes con enfermedad coronaria fue del 75%, mientras que su especificidad fue del 100% en los 6 pacientes sin enfermedad. Marwick y colaboradores (66) estudiaron a 34 pacientes con capacidad de ejercicio submáxima o electrocardiograma no interpretable; la sensibilidad de la ecocardiografía de ejercicio fue del 71% en los 21 pacientes con enfermedad coronaria, y su especificidad fue del 85%.

El bloqueo de rama izquierda es una condición que supone un reto diagnóstico para cualquier prueba no invasiva de diagnóstico de enfermedad coronaria. El electrocardiograma no es diagnóstico y la ecocardiografía de estrés ofrece información diagnóstica (120;121). La detección de isquemia en el territorio de la descendente anterior todavía presenta limitaciones con el SPECT, aunque menos cuando se utilizan fármacos vasodilatadores que con otros tipos de estrés (122). La especificidad de la ecocardiografía de estrés parece superior a la del SPECT (123;124), aunque la precisión diagnóstica depende de la capacidad para interpretar el engrosamiento parietal y de visualizar en el plano apical de 2 cámaras el segmento anterior distal (que está vascularizado por la descendente anterior y no se ve afectado por el movimiento anómalo del septo). La sensibilidad de la ecocardiografía de estrés puede no ser tan alta en el territorio de la descendente anterior como en la circulación posterior (121;125).

La identificación de enfermedad coronaria en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda es frecuente debido a la asociación de estas 2 condiciones. En presencia de un descenso del segmento ST $>0,1$ mV en reposo existe un acuerdo general en que está indicada una prueba de diagnóstico por imagen (116;117). En presencia de un descenso $<0,1$ mV, cambios adicionales del segmento ST no son marcadores específicos de enfermedad coronaria, aunque la sensibilidad del electrocardiograma (y su valor predictivo negativo) también pueden estar comprometidos (126;127). Por el contrario, la fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio no se ve afectada en estos pacientes (128).

1.3.1.2. Pacientes con electrocardiograma interpretable

La indicación principal de la prueba de esfuerzo es como test inicial para confirmar o descartar el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con dolor torácico (116;117). La fiabilidad diagnóstica de la ergometría convencional varía considerablemente en función de los criterios de selección de los pacientes y de la metodología de la prueba de esfuerzo. En una revisión, la sensibilidad y especificidad medias fueron, respectivamente, del $68 \pm 16\%$ y del $77 \pm 17\%$ (129). En otra serie de 8 estudios seleccionados en base a tener poblaciones clínicamente representativas con mínimo sesgo de referencia y sin sesgo de revisión (130), la sensibilidad y especificidad medias fueron del 71% y del 73%. Estos niveles de precisión son inferiores a los niveles reportados con ecocardiografía de estrés, que se sitúan en torno al 80-85% de sensibilidad y especificidad (19;36;37;41;41;65-74). Este modesto nivel de precisión diagnóstica de la ergometría convencional

puede ser incluso inferior en determinados subgrupos. En una combinación de metanálisis resumidos en las guías de práctica clínica de la American Heart Association/American College of Cardiology sobre la ergometría convencional (116), los resultados combinados de sensibilidad y especificidad fueron del 68% y del 77% respectivamente, comparados con el 68% y 69% en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda, 68% y 74% en aquellos tratados con digoxina, y 69% y 70% en aquellos con depresión basal del segmento ST.

Las limitaciones de la respuesta del segmento ST han sido uno de los motivos principales del desarrollo de la ecocardiografía de estrés, aunque se han hecho intentos de mejorar los niveles de precisión diagnóstica de la ergometría incluyendo datos derivados de la prueba de esfuerzo más allá del segmento ST. El uso de derivaciones electrocardiográficas adicionales a las 12 estándar, incluyendo derivaciones de ventrículo derecho, ha generado interés, pero el balance de los resultados no justifica su empleo (131). Existen estudios (132) que apoyan la incorporación de los datos de la frecuencia cardiaca en el análisis del segmento ST, aunque otros no (133). Sin embargo, el uso de scores que combinan datos electrocardiográficos (principalmente la depresión del segmento ST) con la respuesta de la frecuencia cardiaca y la duración del ejercicio (134;135) permite obtener resultados más fiables, si bien pocos estudios han comparado la precisión de estos scores con la ecocardiografía de ejercicio.

Para llevar a cabo una comparación adecuada entre la precisión diagnóstica de la ergometría y de la ecocardiografía de ejercicio se requiere que ambos tests sean llevados a cabo en el mismo grupo de pacientes, que deben ser además testados mediante una referencia independiente (coronariografía). En este tipo de

estudios puede ser necesario recolocar los electrodos V2 y V5 más allá de las ventanas paraesternal y apical, aunque como hemos dicho esto tiene poca transcendencia en la interpretación de la respuesta del segmento ST (78). Los estudios iniciales que compararon la ecocardiografía de ejercicio en post-ejercicio en cinta rodante o en pico de ejercicio en bicicleta con la respuesta del segmento ST de la ergometría convencional encontraron una mayor sensibilidad de la ecocardiografía de ejercicio en comparación con la respuesta del segmento ST (19;32;41;66;68;69;71). La ergometría también parecía ser muy inferior con respecto a la especificidad, aunque esto pudo ser en parte reflejo de la comparación entre ambos tests en todos los pacientes, incluyendo aquellos con electrocardiograma no interpretable. En un estudio de Marwick y colaboradores (66), la exclusión de los pacientes con resultados no diagnósticos llevó a un incremento de la especificidad de la ergometría convencional desde un 47% a un 74%, frente a un 87% de la ecocardiografía de estrés (diferencias estadísticamente no significativas). Sin embargo, la exclusión de pacientes con resultados no diagnósticos no alteró la superioridad de la ecocardiografía de estrés frente a la ergometría con respecto a la sensibilidad. Estos datos apoyan la conclusión de que la ecocardiografía de ejercicio mejora la precisión de la ergometría convencional para el diagnóstico de enfermedad coronaria, principalmente debido a un aumento de la sensibilidad para su detección. La mayor sensibilidad de la ecocardiografía de ejercicio sobre la ergometría convencional no es sorprendente, ya que los cambios en el segmento ST son posteriores a las alteraciones de la contractilidad segmentaria en la “cascada isquémica”. Esta superior precisión diagnóstica se

mantiene incluso cuando, además de la respuesta del segmento ST, se tienen en cuenta otros datos proporcionados por la ergometría convencional (136).

A pesar de que basalmente puedan presentar un electrocardiograma interpretable, la fiabilidad diagnóstica de la ergometría convencional en mujeres es inferior a la de los varones, pudiendo verse afectadas tanto la sensibilidad como la especificidad (137-141). Existen múltiples factores que pueden explicar este hecho, incluyendo una menor prevalencia de enfermedad coronaria, una mayor probabilidad de alcanzar un ejercicio submáximo, y diferencias intrínsecas en la respuesta del segmento ST. Por el contrario, la fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio no se ve afectada en mujeres, con sensibilidades del 81-88% y especificidades del 81-86% (65;136;142). En un análisis de coste-eficacia (142), el empleo de la ecocardiografía de estrés como técnica inicial en mujeres con enfermedad coronaria conocida o sospechada se asoció a un coste global significativamente inferior a la ergometría convencional, debido a que la mayor tasa de falsos positivos de la ergometría lleva a la realización de coronariografías innecesarias.

1.3.2. Comparación con otras técnicas de imagen

1.3.2.1. Ventajas de la ecocardiografía de ejercicio

Las ventajas de la ecocardiografía de ejercicio vienen proporcionadas tanto por la modalidad de estrés como por la modalidad de imagen utilizada en dicha técnica.

Con respecto a otras modalidades de estrés, el ejercicio es el estrés más fisiológico; se trata de la única modalidad realmente no invasiva, ya que no solo no requiere administración de medicación, sino que ni siquiera requiere la canalización de una vía venosa; tiene una mayor capacidad de inducir isquemia que el estrés farmacológico y, por tanto, proporciona una mayor sensibilidad (36;143); mantiene el valor diagnóstico de la angina y de los cambios electrocardiográficos inducidos por el estrés; y nos proporciona variables con un valor pronóstico contrastado que, o bien no son proporcionados por el estrés farmacológico (como la capacidad funcional), o bien carecen de la misma significación pronóstica cuando son inducidos por fármacos (como una respuesta hipotensiva o la aparición de arritmias ventriculares durante el estrés); por todo ello tiene una menor dependencia en la calidad de imagen que la ecocardiografía de estrés farmacológico; se trata, además, de una técnica más segura, con una tasa de eventos significativamente inferior (53).

Con respecto a otras modalidades de imagen (fundamentalmente el SPECT de perfusión miocárdica), la ecocardiografía tiene una mayor versatilidad y disponibilidad; es más rápida, tanto en la adquisición de las imágenes como en la obtención de los resultados; se trata de la técnica de diagnóstico por imagen en cardiopatía isquémica más barata (si 1 es el coste de una prueba de esfuerzo, 2,1 sería el de la ecocardiografía de estrés, 5,7 el de la medicina nuclear, y más de 6 el resto de las técnicas) (144); tiene una precisión diagnóstica (145) y un valor pronóstico (146) comparables al del SPECT de perfusión miocárdica, con la ventaja de que se trata de una tecnología “verde” que no emplea radiación (144;147); hay que recordar que un SPECT de perfusión miocárdica puede radiar lo equivalente a

entre 600 y 1300 radiografías de tórax, y que la Comisión Europea, en su Directiva Euratom, recomienda la utilización de técnicas no radiactivas frente a aquellas radiactivas siempre que las primeras proporcionen información comparable (30); finalmente, es más informativa que el SPECT, ya que proporciona información acerca de la función valvular, presión sistólica de la arteria pulmonar, función diastólica y la posible presencia de pericardiopatías, evitando la duplicación de exploraciones complementarias.

1.3.2.2. Limitaciones de la ecocardiografía de ejercicio

El principal inconveniente de la ecocardiografía de ejercicio es la existencia de un porcentaje de pacientes con ventana ecocardiográfica subóptima. Este porcentaje ha disminuido considerablemente con la tecnología de segundo armónico que resalta el borde endocárdico y está disponible en todos los ecocardiógrafos modernos. Aún en el 5-7% de los casos de mala ventana ecocardiográfica se puede utilizar contraste ecocardiográfico. Sin embargo, la necesidad de una visión “excelente” es más necesaria en el caso de la ecocardiografía de estrés farmacológico (en la que todo el potencial diagnóstico se basa en la imagen) que en el de la ecocardiografía de ejercicio, donde existe importante información diagnóstica y pronóstica adicional proporcionada por los síntomas, el ECG y la capacidad funcional.

La naturaleza de la prueba hace que la adquisición de imágenes sea más difícil durante el ejercicio que durante la ecocardiografía de estrés farmacológico, sobre todo por el aumento de las frecuencias cardíaca y respiratoria. Por ello, la

experiencia y la habilidad del operador son esenciales. Se ha dicho que la ecocardiografía de estrés farmacológico constituye la escuela primaria y secundaria, mientras que la ecocardiografía de ejercicio representa la universidad (80).

Debido a las dificultades que entraña la identificación de pequeñas diferencias en la gradación de la contractilidad segmentaria, la detección de isquemia dentro de áreas con anomalías de la contractilidad basales puede resultar problemática.

La interpretación de las imágenes se realiza de forma semicuantitativa, lo que ha llevado solo a un acuerdo moderado interobservador en diferentes estudios (27;148). La variabilidad de interpretación fue objeto de análisis en el ya clásico estudio de Hoffmann et al (148), en el que se identificaron, como causas del bajo acuerdo entre observadores, la interpretación subjetiva y la ausencia de criterios uniformes en la adquisición y en la valoración de las imágenes. Posteriormente, un segundo análisis realizado 6 años después (149) demostró que la concordancia interinstitucional en la interpretación de ecocardiogramas de estrés con dobutamina mejoraba utilizando nuevas técnicas como el segundo armónico, la imagen digital y aplicando criterios estandarizados de lectura.

Por último, la ecocardiografía de ejercicio exige que el paciente sea capaz de deambular. Aunque en pacientes incapaces de realizar un esfuerzo físico adecuado existe la alternativa del estrés farmacológico, en casos en los que la limitación física sea leve se puede plantear la realización de ecocardiografía de ejercicio con administración de atropina (150).

1.3.3. Comparación con el SPECT de perfusión miocárdica

1.3.3.1. Comparación en la evaluación diagnóstica

Los estudios más relevantes que han evaluado la precisión diagnóstica del SPECT de perfusión miocárdica y de la ecocardiografía de ejercicio han demostrado una superior sensibilidad del SPECT y una mayor especificidad de la ecocardiografía de ejercicio, brindando una precisión diagnóstica comparable (70-72;145;151-153). Dado que el SPECT de perfusión miocárdica no requiere del desarrollo de isquemia en un sentido funcional, puede presentar una mayor sensibilidad en la detección de isquemia en pacientes con enfermedad coronaria de 1 vaso (154), en enfermos en tratamiento antianginoso (155) o en pacientes con alteraciones basales de la contractilidad, así como en pacientes con mala ventana acústica. Por el contrario, la ecocardiografía de estrés ha mostrado una especificidad superior (70-72;145;151-153), en particular en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (128;156), con bloqueo de rama izquierda (157), o en mujeres (158).

1.3.3.2. Comparación en la evaluación pronóstica

Los estudios que han comparado la ecocardiografía de estrés con el SPECT de perfusión miocárdica en la misma población (146;159;160) y los metanálisis llevados a cabo al respecto (87;161) han demostrado que ambas técnicas tienen un valor pronóstico similar. La tasa de eventos tras un ecocardiograma de estrés

normal (inferior al 1%) es comparable a la que predice un SPECT de perfusión miocárdica normal (87), y estos resultados son análogos en lo que respecta a las implicaciones de un test positivo. En un grupo de 225 pacientes seguidos durante una media de 4 años tras las pruebas, los modelos de predicción de eventos fueron equivalentes con ecocardiografía de ejercicio y con SPECT de ejercicio con Talio²⁰¹ (146). De forma similar, 220 pacientes consecutivos con dolor torácico sometidos a ecocardiografía de estrés con dobutamina-atropina y SPECT sestamibi con Tc^{99m} mostró que los predictores independientes de eventos fueron la edad, la presencia de un estudio de ecocardiografía o de SPECT anormal, y la presencia de isquemia en el estudio ecocardiográfico o en el SPECT; el único beneficio de combinar tests se encontró cuando los pacientes tenían un SPECT no diagnóstico (159).

1.4. Indicaciones de la ecocardiografía de ejercicio

La aplicación más importante de la ecocardiografía de ejercicio es la detección de isquemia miocárdica. Existe un amplio consenso en señalar que la ecocardiografía de ejercicio es apropiada en pacientes sintomáticos con enfermedad coronaria conocida o sospechada y que presentan un electrocardiograma no interpretable (bloqueo de rama izquierda, ritmo de marcapasos ventricular, preexcitación, descenso basal del segmento ST >1 mm), una ergometría previa dudosa, una historia previa de revascularización coronaria o estenosis coronarias de significado incierto en la coronariografía (119;162).

La utilización de la ecocardiografía de ejercicio como alternativa a la ergometría convencional en el resto de indicaciones es más controvertida. El

documento de indicaciones apropiadas de ecocardiografía de estrés suscrito por diversas sociedades americanas (162) señala como indicaciones apropiadas su utilización en pacientes con probabilidad pretest intermedia o alta de enfermedad coronaria (independientemente de la interpretabilidad electrocardiográfica). En pacientes con probabilidad pretest baja, sería apropiado en aquellos con ECG no interpretable, pero no en aquellos con ECG interpretable. Por el contrario, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (119) avalan la indicación de ecocardiografía de estrés en pacientes con baja probabilidad pretest de cardiopatía isquémica (p. ej., mujeres con dolor torácico atípico), y como alternativa a la ergometría en aquellos centros que dispongan de los recursos materiales, económicos y humanos necesarios (ambas indicaciones de clase IIa).

Otras indicaciones de la ecocardiografía de ejercicio más allá de la valoración diagnóstica o pronóstica de la isquemia miocárdica (163) quedan fuera del ámbito de este trabajo.

2. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Las guías de práctica clínica de la American College of Cardiology/American Heart Association recomiendan la realización de una ergometría convencional como la prueba de elección para el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con electrocardiograma basal interpretable en ausencia de tratamiento con digoxina (116;117;164). Esta recomendación se basa en el hecho de que, aunque las pruebas de diagnóstico por imagen presentan una mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de enfermedad coronaria, su elevado coste puede no compensar el rendimiento diagnóstico obtenido.

De entre todas las modalidades de diagnóstico por imagen de enfermedad coronaria, la ecocardiografía de ejercicio es la que presenta un menor coste relativo (144;165). De hecho, no está claro que el menor coste de una ergometría en relación a la ecocardiografía de ejercicio se traduzca necesariamente en un menor gasto en el cuidado global del paciente, ya que los errores derivados de una menor precisión diagnóstica pueden acabar invirtiendo la balanza (166).

Existen pocos estudios que hayan comparado a la ecocardiografía de ejercicio con la ergometría convencional en pacientes con ECG interpretable (85;167). Una prueba de esfuerzo negativa (ausencia de dolor torácico o cambios electrocardiográficos isquémicos durante el test) se ha asociado históricamente a un buen pronóstico, y en las guías de práctica clínica (116;117;164) no se contempla ninguna prueba evaluativa de isquemia adicional en pacientes con ergometría convencional negativa. Sin embargo, el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con ergometría normal no ha sido previamente estudiado.

Por otra parte, el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio no ha sido específicamente evaluado en pacientes con bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular o disfunción ventricular izquierda, circunstancias en las que existen limitaciones tanto de la propia técnica como de las pruebas de imagen competidoras. Además, existe poca información relativa a su valor pronóstico en otros subgrupos, como los pacientes ancianos. Esto contrasta de forma llamativa con el elevado número de estudios que han evaluado el valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica y de la ecocardiografía de estrés farmacológico en estos subgrupos, y todo ello a pesar de las ventajas de la ecocardiografía sobre las técnicas de medicina nuclear, y del ejercicio sobre el estrés farmacológico.

Finalmente, el valor pronóstico relativo de la ecocardiografía en pico de ejercicio en cinta rodante y el proporcionado por la ecocardiografía en post-ejercicio inmediato no han sido comparados.

Por tanto, nuestros objetivos fueron los siguientes:

- Investigar el valor de la ecocardiografía de ejercicio para la predicción de mortalidad y eventos cardiacos graves en pacientes con ECG interpretable y ergometría normal.
- Evaluar el valor de la ecocardiografía de ejercicio en otros subgrupos clínicamente relevantes en los que la información relativa al valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio es nula o muy limitada (pacientes con bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda y ancianos).
- Determinar el valor pronóstico relativo de la ecocardiografía en pico de ejercicio frente a la obtenida en post-ejercicio inmediato.

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. Pacientes

Entre el 1 de marzo de 1995 y el 31 de diciembre de 2007, 8088 pacientes con enfermedad coronaria sospechada o conocida y con datos de seguimiento disponibles fueron sometidos a ecocardiografía de ejercicio en tapiz rodante en nuestro centro y fueron incluidos en este estudio (128 pacientes adicionales fueron excluidos por falta de datos de seguimiento). El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Galicia.

Los datos demográficos y clínicos fueron introducidos en una base de datos prospectiva en el momento de la realización de los tests. Los pacientes referidos para estudio de dolor torácico se clasificaron como enfermos con angina típica, angina probable/atípica o dolor torácico no isquémico de acuerdo a la escala de Diamond (168). Se definió una historia previa de cardiopatía isquémica como el antecedente de IAM, revascularización coronaria o documentación angiográfica previa de cualquier estenosis coronaria significativa (estenosis $\geq 50\%$ de la luz arterial). En el subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria, la probabilidad pretest de enfermedad coronaria se evaluó de acuerdo al score de Morise (169) que tiene en cuenta el sexo, la edad, los síntomas (de acuerdo a la escala de Diamond descrita arriba) y los factores de riesgo cardiovascular; los puntos se asignan de la siguiente forma: los varones <40 años reciben 3 puntos, entre 40 y 54 años, 6 puntos, y si tienen >54 años reciben 9 puntos; las mujeres <50 años reciben 3 puntos, entre 50 y 64 años, 6 puntos, y si tienen >64 años reciben 9 puntos; la angina típica recibe 5 puntos, la angina atípica 3 puntos, el

dolor torácico no anginoso 1 punto y los pacientes asintomáticos 0 puntos; la presencia de cualquier forma de diabetes añade 2 puntos, y el resto de los factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, tabaquismo, historia familiar de enfermedad coronaria) añaden 1 punto cada uno. Por último, en las mujeres premenopáusicas se restan 3 puntos y en las postmenopáusicas se suman 3 puntos. En caso de carecer de información sobre el estado hormonal de las pacientes se seleccionó la edad de 50 años como punto de corte. Los resultados del score definen los subgrupos de probabilidad pretest de cardiopatía isquémica de la siguiente manera: 0-8 puntos, baja probabilidad pretest; 9-15 puntos, probabilidad pretest intermedia, >16 puntos, probabilidad pretest alta.

El ECG basal se consideró interpretable en ausencia de bloqueo de rama izquierda, síndrome de preexcitación, ritmo de marcapasos, hipertrofia ventricular izquierda con patrón de sobrecarga, alteraciones de la repolarización, o tratamiento con digoxina. Se consideraron alteraciones ECG isquémicas durante el test cuando se objetivó un ascenso o un descenso del segmento ST horizontal o descendente ≥ 1 mm a 80 mseg del punto J en ≥ 1 derivación. El bloqueo de rama izquierda se definió como una duración de QRS ≥ 120 ms, con complejos predominantemente positivos y ondas R con muescas en I, V5 y V6, y patrón de QS o rS en V1.

Siempre que fue posible, se suspendió el tratamiento beta-bloqueante al menos 48 horas antes del test.

3.2. Prueba de esfuerzo

La frecuencia cardíaca, la presión arterial y un ECG de 12 derivaciones se obtuvieron en situación basal y en cada etapa del protocolo de ejercicio tal y como se realiza habitualmente en una ergometría convencional. Los pacientes fueron animados a realizar un protocolo de ejercicio en cinta rodante hasta alcanzar uno de los siguientes objetivos: agotamiento físico, angina severa, descenso de ST >2 mm, arritmia significativa, hipertensión severa (presión arterial sistólica >240 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg) o una respuesta hipotensiva con el ejercicio (descenso de la presión arterial sistólica >20 mmHg desde el valor basal). Los protocolos utilizados fueron seleccionados en función de las características de los pacientes. La incompetencia cronotrópica (test submáximo) se definió como la imposibilidad de alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca máxima teórica.

Los cambios electrocardiográficos isquémicos inducidos por el ejercicio se definieron como el desarrollo de una desviación del ST de al menos 1 mm a 80 mseg del punto J. Una ergometría positiva se definió como el desarrollo de dolor torácico o cambios electrocardiográficos isquémicos durante el ejercicio.

El Duke Treadmill Score se calculó de acuerdo a las publicaciones de Mark y colaboradores (134;170); en los pacientes que fueron sometidos a un protocolo de Bruce la fórmula aplicada fue la siguiente: *score de Duke = tiempo de ejercicio + (5 x máxima desviación del segmento ST en mm) + 4 x índice de angina*), siendo el índice de angina 0 en pacientes sin angina, 1 en aquellos con angina no limitante y 2 en pacientes con angina limitante. En los pacientes sometidos a protocolos

alternativos al Bruce, se utilizó el equivalente al tiempo de ejercicio en múltiplos de los METs (170). Los pacientes fueron clasificados como de bajo riesgo si presentaban un score de Duke $\geq +5$, de riesgo intermedio si presentaban un score entre +4 y -10, y de alto riesgo si tenían un score < -10 .

3.3. Ecocardiografía de ejercicio

Se realizó un ecocardiograma bidimensional en las proyecciones apicales y paraesternales estándar en situación basal, en pico de ejercicio (39;40;171) e inmediatamente después del ejercicio.

La adquisición de imágenes en pico y en post-ejercicio requiere una disposición especial de la cinta rodante, la camilla y el ecocardiógrafo. La figura 5 muestra la disposición de estos elementos adoptada en nuestro laboratorio. Además, se requiere una conexión directa del cable de ECG desde el ergómetro al ecocardiógrafo para optimizar la señal de ECG y obtener registros adecuados de los ciclos RR.

Figura 5. Disposición espacial de la cinta rodante, la camilla y el ecocardiógrafo en nuestro laboratorio.



El ecocardiograma en pico de ejercicio fue obtenido con el paciente todavía deambulando en la cinta cuando aparecieron los primeros signos de agotamiento o se alcanzó uno de los objetivos. Cuando se consideró necesario, se solicitó a los pacientes que caminasen rápido en lugar de correr, para disminuir los movimientos corporales. El transductor se posicionó firmemente en la región apical para obtener las proyecciones apicales (eje largo, 4 cámaras y 2 cámaras) aplicando al mismo tiempo una presión firme en la espalda del paciente con la otra mano para disminuir el movimiento relativo entre el transductor y el tórax del paciente. Finalmente, el transductor se colocó en la región paraesternal para obtener los planos paraesternales (eje largo y eje corto). Las imágenes en pico de ejercicio y en post-ejercicio fueron obtenidas mediante captura continua; este sistema permite la adquisición de una serie continua de ciclos cardiacos de varios minutos, para posteriormente seleccionar offline los ciclos correspondientes a cada proyección con la mejor calidad para su comparación posterior con las imágenes de reposo. Todos los estudios fueron almacenados en un disco óptico.

3.4. Análisis ecocardiográfico

El análisis ecocardiográfico se llevó a cabo utilizando una pantalla digital en formato "quad", que permite comparar las imágenes en reposo con aquellas obtenidas en pico y post-ejercicio. Se evaluó la motilidad segmentaria siguiendo el modelo de 16 segmentos del ventrículo izquierdo (46). Cada segmento se valoró según una escala de 4 puntos con los siguientes valores: motilidad normal = 1, hipocinesia = 2, acinesia = 3, discinesia = 4. Se calculó el índice de motilidad

segmentaria (IMS) en reposo y en ejercicio como la suma de las puntuaciones dividida entre el número total de segmentos. Asimismo, se calculó el incremento del índice de motilidad segmentaria con el ejercicio (Δ IMS), es decir, la diferencia entre el IMS en ejercicio y en reposo.

La isquemia ecocardiográfica se definió como el desarrollo de anomalías de la contractilidad segmentaria de nueva aparición o empeoramiento de las previamente presentes (Δ IMS >0), excepto el empeoramiento de acinesia a discinesia (51) y la hipocinesia aislada del segmento inferobasal (82;172). En pacientes con bloqueo de rama izquierda o ritmo de marcapasos ventricular, el movimiento septal anómalo aislado no se consideró isquemia. En su lugar, se utilizó el empeoramiento del engrosamiento miocárdico septal (125) y de la contractilidad de los segmentos apicales en el plano apical 2 cámaras como criterios de isquemia.

La isquemia supersilente se definió como la aparición de isquemia ecocardiográfica en ausencia de dolor torácico o cambios electrocardiográficos isquémicos (37;173;174). Se definió isquemia extensa como el desarrollo de isquemia en al menos 3 segmentos miocárdicos, e isquemia multivaso como la aparición de isquemia en al menos 2 territorios coronarios diferentes. La presencia de las mismas alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo y ejercicio se definió como alteraciones de la contractilidad segmentaria fijas o necrosis. Se definió un estudio anormal como la presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo o de isquemia con el ejercicio (29).

La fracción de eyección en reposo y en ejercicio se estimó de forma visual (175). Los pacientes con ventana acústica subóptima no se excluyeron del estudio.

3.5. Seguimiento y endpoints

Los datos del seguimiento fueron obtenidos a partir de la revisión de historias clínicas, bases de datos hospitalarias, certificados de defunción y entrevistas por vía telefónica cuando se consideró necesario. El Departamento de Tecnologías de la Información de nuestro centro dispone de acceso a todas las bases de datos hospitalarias de nuestra institución, a los registros de gran parte de la actividad de los pacientes en el sistema sanitario de nuestra provincia y a la base de datos de la Tarjeta Sanitaria que a su vez permite conocer sus estados vitales. Estos datos fueron contrastados con los facilitados por el Registro Galego de Mortalidade, que a su vez nos proporcionó las causas de la muerte. En caso de duda acerca del estado vital de un paciente, se contactó con éste o con su familia por vía telefónica.

En los pacientes en los que no había constancia de éxitus ni en la base de datos del Registro Galego de Mortalidade ni en la de la Tarjeta Sanitaria, el seguimiento fue censurado en la última fecha en la que el paciente tuvo contacto conocido con el sistema sanitario, incluyendo consultas ambulatorias, altas hospitalarias, y exploraciones complementarias ambulatorias (pruebas cardiológicas, pruebas radiológicas, pruebas de laboratorio, etc), o el 28/07/2008.

El objetivo primario fue mortalidad total, y el objetivo secundario fue la ocurrencia de un evento cardiaco grave, definido como muerte de causa cardiaca o IAM no mortal. En el subanálisis de pacientes con bloqueo de rama izquierda se incluyó también el trasplante cardiaco dentro de los eventos cardiacos graves.

La muerte se consideró como de causa cardíaca cuando fue debida a IAM, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias ventriculares malignas o parada cardíaca; la muerte súbita inesperada sin otra causa no cardíaca identificada también se consideró como muerte cardíaca.

El IAM se definió como la aparición de nuevos síntomas de isquemia miocárdica o alteraciones ECG isquémicas acompañado de elevación de marcadores de necrosis miocárdica (176). En todos los casos se revisaron los códigos CIE-9 (Clasificación Internacional de Enfermedades, 9ª revisión) de alta hospitalaria, considerándose IAM los códigos 410.x. Desde el año 2000, se revisaron además las bases de datos del laboratorio de nuestro centro para identificar a los pacientes con elevación de troponina I que cumplieren los criterios previamente establecidos (176). En los casos en que la fecha de IAM coincidió con la fecha de revascularización se diferenciaron 2 posibilidades: a) Se consideró IAM aquellos casos de pacientes en los que el procedimiento de revascularización se llevó a cabo como tratamiento de urgencia del IAM; b) Los casos de IAM tras un procedimiento de revascularización no fueron considerados eventos para el análisis de eventos cardíacos graves, y en estos casos los pacientes fueron censurados en el momento de la revascularización.

3.6. Pico vs. post-ejercicio

Para investigar el valor relativo de la ecocardiografía en pico de ejercicio con respecto a la imagen en post-ejercicio para la estratificación pronóstica de los pacientes, se seleccionó una muestra de 3000 pacientes sometidos a

ecocardiografía de ejercicio entre el 1 de agosto de 2002 y el 15 de septiembre de 2006. De ellos, 18 fueron excluidos por imposibilidad para adquirir imagen durante el pico de ejercicio o en el post-ejercicio inmediato, y 34 pacientes por haber sido referidos para evaluación de valvulopatías o miocardiopatías, por lo que la población final se compuso de 2947 pacientes. En este subgrupo se evaluó específicamente la presencia y extensión de la isquemia en las imágenes adquiridas en pico y en post-ejercicio, y se analizó su prevalencia y valor pronóstico.

3.7. Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresan como porcentajes y la comparación entre grupos se realizó con el test de χ^2 . Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar y las diferencias entre grupos fueron contrastadas mediante el test de la t de Student o mediante el test de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

La supervivencia fue evaluada mediante el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante el test de rangos logarítmicos. Los pacientes que fueron sometidos a procedimientos de revascularización coronaria fueron censurados en el momento de la revascularización para el análisis de eventos cardiacos graves (pero no para el análisis de mortalidad total) (177).

Se realizó análisis de regresión logística para determinar los predictores de isquemia supersilente, y se estimaron las odds ratio (OR) y los intervalos de

confianza (IC) al 95%. Las asociaciones uni y multivariantes de las variables clínicas, hemodinámicas y ecocardiográficas con los eventos fueron evaluadas mediante un modelo de riesgos proporcionales de Cox. Las variables fueron seleccionadas mediante el método de pasos hacia delante, con la entrada y salida del modelo fijadas a un nivel de significación de 0,05. Se estimaron los hazard ratios (HR) y los intervalos de confianza (IC) al 95%.

El valor incremental de la ecocardiografía de ejercicio fue evaluado en 4 pasos en el mismo orden que en la práctica clínica: el primer paso se basó en las variables clínicas; en el siguiente paso se añadieron los datos de la ecocardiografía de reposo. El tercer paso consistió en las variables hemodinámicas obtenidas durante el ejercicio. En el paso final se añadieron los datos de la ecocardiografía de ejercicio. Se calculó el valor de la χ^2 de cada modelo y el valor incremental de la adición de las diferentes variables (178).

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete SPSS versión 15.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

4. RESULTADOS

4.1. Población global de pacientes

Las características basales de los 8088 pacientes aparecen listadas en la tabla 1, y los resultados de los tests se exponen en la tabla 2.

Durante un seguimiento medio de $4,1 \pm 3,5$ años ocurrieron 984 muertes y 530 pacientes sufrieron un evento cardiaco grave antes de cualquier procedimiento de revascularización coronaria, incluyendo 318 muertes cardiacas y 212 infartos no fatales. Las tasas de mortalidad y de eventos cardiacos graves fueron del 6,1% y 3,7% en el subgrupo sin isquemia frente al 11,7% y 6,7% en los pacientes con isquemia, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas comparaciones).

Un total de 1467 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria durante el seguimiento (1104 revascularizaciones percutáneas y 428 revascularizaciones quirúrgicas). De ellas, 787 tuvieron lugar en los 90 días siguientes al ecocardiograma de ejercicio.

Los predictores uni y multivariados de mortalidad en la población global de pacientes aparecen listados en las tablas 3 y 4. En el análisis multivariado, el incremento de la motilidad segmentaria fue predictor independiente de mortalidad y de eventos cardiacos graves.

Tabla 1. Características basales de los 8088 pacientes, clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia.

	Todos (n=8088)	No isquemia (n = 5499)	Isquemia (n=2589)	p
Varones, n (%)	5210 (64,4)	3187 (58)	2023 (78)	<0,001
Edad, años	61±12	60±12	64±10	<0,001
Fumadores, n (%)	2052 (25,3)	1296 (23,6)	756 (29,2)	<0,001
Diabetes, n (%)	1362 (16,8)	799 (14,5)	563 (21,7)	<0,001
Hipertensión, n (%)	3919 (48,5)	2608 (47,4)	1311 (50,6)	0,008
Hipercolesterolemia, n (%)	3509 (43,4)	2330 (42,4)	1179 (45,5)	<0,001
Historia de enfermedad coronaria	3160 (39)	1498 (27,2)	1662 (64,2)	<0,001
IAM previo, n (%)				
≤30 días antes de la EE	1010 (12,5)	462 (8,4)	548 (21,2)	<0,001
>30 días antes de la EE	1181 (14,6)	579 (10,5)	602 (23,3)	<0,001
Revascularización coronaria, n (%)				
Percutánea, n (%)	949 (11,7)	514 (9,3)	435 (16,8)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	395 (4,9)	201 (3,7)	194 (7,5)	<0,001
Dolor torácico, n (%)				
Angina típica, n (%)	549 (6,8)	198 (3,6)	351 (13,6)	<0,001
Angina atípica/probable, n (%)	3507 (43,4)	2418 (44)	1089 (42)	<0,001
Dolor torácico no anginoso, n (%)	1777 (22)	1421 (25,8)	356 (13,8)	<0,001
Medicaciones, n (%)				
β-bloqueantes	629 (7,7)	402 (7,3)	227 (8,8)	0,022
Antagonistas del calcio	1164 (14,4)	732 (13,3)	432 (16,7)	<0,001
Nitratos	2456 (30,4)	1430 (26)	1026 (40)	<0,001
IECAs/ARA-II	2371 (29,3)	1507 (27)	864 (33,4)	<0,001
Diuréticos	712 (8,8)	498 (9)	214 (8,3)	0,24
Digital	266 (3,2)	204 (3,7)	62 (2,4)	0,002

Tabla 2. Resultados de los tests en los 8088 pacientes de acuerdo a la presencia o no de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

	Todos (n=8088)	No isquemia (n = 5499)	Isquemia (n=2589)	P
Presión arterial sistólica, mm Hg				
Reposo	135±20	134±20	136±20	<0,001
Pico	170±30	172±30	167±29	<0,001
Frecuencia cardiaca, lpm				
Reposo	78±15	79±15	77±15	<0,001
Pico	147±22	149±22	141±20	<0,001
DP, x10 ³ mm Hg lpm				
Reposo	10,585±2,623	10,654±2,648	10,437±2,563	<0,001
Pico	25,077±6,101	25,702±6,152	23,755±5,776	<0,001
Test submáximo, n (%)	1934 (23,9)	1136 (20,6)	798 (30,8)	<0,001
Capacidad funcional (METs)	9,2±3,1	9,5±3,1	8,5±3,0	<0,001
Angina durante el test, n (%)	1039 (12,8)	228 (4,1)	811 (31,3)	<0,001
ECG positivo, n (%)	1331 (16,5)	456 (8,2)	875 (33,8)	<0,001
Ergometría positiva, n (%)	1914 (23,7)	631 (11,5)	1283 (49,6)	<0,001
ECG no interpretable, n (%)	2353 (29,1)	1544 (28,1)	809 (31,2)	<0,001
FEVI, %				
Reposo	57±9	58±9	55±9	<0,001
Pico	61±13	66±11	51±13	<0,001
ACSR, n (%)	2268 (28)	1073 (19,5)	1195 (46,2)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria				
Reposo	1,13±0,27	1,10±0,26	1,19±0,29	<0,001
Pico	1,24±0,36	1,09±0,25	1,54±0,35	<0,001

Tabla 3. Predictores de mortalidad en la población global de pacientes.

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
VARIABLES CLÍNICAS						
Sexo masculino	1,83	1,58-2,11	<0,001	1,98	1,69-2,32	<0,001
Edad (por año)	1,07	1,06-1,07	<0,001	1,04	1,03-1,05	<0,001
Diabetes	1,66	1,42-1,94	<0,001	1,23	1,05-1,44	0,012
Fumador	1,24	1,06-1,44	0,006	1,38	1,17-1,62	<0,001
Angina típica	1,16	1,02-1,32	0,025			
Fibrilación auricular	1,36	1,06-1,73	0,014			
Infarto de miocardio previo	1,38	1,21-1,57	<0,001			
Revascularización coronaria	1,44	1,27-1,63	<0,001			
Historia de CI	2,67	2,16-3,32	<0,001	1,66	1,31-2,09	<0,001
ECG anormal en reposo	2,15	1,90-2,44	<0,001	1,24	1,07-1,43	0,003
Nitratos	1,70	1,49-1,92	<0,001	1,16	1,02-1,32	0,025
Antagonistas del calcio	1,39	1,20-1,62	<0,001			
Diuréticos	1,68	1,46-1,92	<0,001			
IECAs/ARA-II	2,51	2,12-2,97	<0,001	1,40	1,17-1,68	<0,001
Digoxina	2,31	1,81-2,95	<0,001			
DP basal (por 10 ³ unidades)	1,03	1,00-1,05	0,03			
Frecuencia cardiaca basal	1,01	1,00-1,01	0,003			
ECOCARDIOGRAFÍA DE REPOSO						
ACSR	2,18	1,92-2,47	<0,001			
IMS basal	4,36	3,72-5,11	<0,001			
FEVI basal	0,95	0,95-0,96	<0,001	0,98	0,98-0,99	<0,001
ERGOMETRÍA						
Angina durante el ejercicio	1,27	1,06-1,49	0,01			
% de la FCMT	0,23	0,14-0,38	<0,001			
DP máximo (por 10 ³ U)	0,93	0,92-0,94	<0,001			
ΔDP (por 10 ³ U)	0,90	0,89-0,91	<0,001	0,97	0,96-0,99	<0,001
Capacidad funcional (METs)	0,79	0,78-0,82	<0,001	0,87	0,85-0,90	<0,001
Ergometría positiva	1,46	1,26-1,68	<0,001			
ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO						
FEVI pico	0,96	0,96-0,96	<0,001			
Δ FEVI	0,96	0,96-0,96	<0,001			
IMS pico	4,33	3,77-4,98	<0,001			
ΔIMS	3,35	2,68-4,18	<0,001	1,66	1,31-2,10	<0,001
Isquemia	1,94	1,71-2,20	<0,001			

Tabla 4. Predictores de eventos cardiacos graves en la población global de pacientes

	Univariado			Multivariado		
	HR	IC al 95%	p	HR	IC al 95%	p
Variables clínicas						
Sexo masculino	2,29	1,87-2,82	<0,001	1,71	1,37-2,14	<0,001
Edad (por año)	1,03	1,02-1,04	<0,001			
Diabetes	1,91	1,55-2,34	<0,001	1,67	1,35-2,06	<0,001
Fumador	1,29	1,05-1,59	0,015			
Angina típica	1,42	1,01-2,00	0,044			
Fibrilación auricular	1,93	1,40-2,67	<0,001			
Infarto de miocardio previo	2,14	1,80-2,54	<0,001			
Revascularización coronaria	1,46	1,19-1,81	<0,001			
Historia de CI	3,30	2,76-3,94	<0,001	2,42	2,00-2,93	<0,001
ECG anormal en reposo	2,33	1,96-2,76	<0,001	1,46	1,21-1,76	<0,001
Nitratos	1,77	1,49-2,10	<0,001			
Antagonistas del calcio	1,51	1,23-1,85	<0,001			
Diuréticos	2,10	1,65-2,66	<0,001	1,44	1,12-1,86	0,004
IECAs/ARA-II	1,80	1,50-2,16	<0,001			
Digoxina	1,97	1,40-2,78	<0,001			
Ecocardiografía de reposo						
ACSR	3,28	2,76-3,89	<0,001			
IMS basal	5,21	4,23-6,41	<0,001			
FEVI basal	0,95	0,95-0,96	<0,001	0,98	0,97-0,99	<0,001
Ergometría						
% de la FCMT	0,11	0,06-0,22	<0,001			
DP máximo (por 10 ³ U)	0,93	0,92-0,95	<0,001			
ΔDP (por 10 ³ U)	0,92	0,91-0,94	<0,001	0,98	0,96-1,00	0,047
Capacidad funcional (METs)	0,86	0,83-0,88	<0,001	0,90	0,87-0,93	<0,001
Ergometría positiva	1,46	1,19-1,79	<0,001			
Ecocardiografía de ejercicio						
FEVI pico	0,95	0,95-0,96	<0,001			
Δ FEVI	0,94	0,94-0,95	<0,001			
IMS pico	5,75	4,77-6,94	<0,001			
ΔIMS	18,16	3,56-92,52	<0,001	2,18	1,53-3,10	<0,001
Isquemia	4,77	2,54-8,06	<0,001			

4.2. Pacientes con ergometría negativa

Entre el 1 de marzo de 1995 y el 31 de diciembre de 2007, 5740 pacientes con ECG interpretable fueron sometidos a ecocardiografía de ejercicio en tapiz rodante en nuestro centro. De ellos, 1736 pacientes (30,2%) desarrollaron dolor torácico o alteraciones ECG isquémicas durante el test y fueron excluidos. Por tanto, 4004 pacientes sin evidencia clínica o electrocardiográfica de isquemia durante los tests fueron incluidos finalmente en el estudio.

4.2.1. Características basales

La edad media fue de $59,6 \pm 12,5$ años, y 2358 pacientes (58,9%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron diabetes mellitus en 620 pacientes (15,5%), tabaquismo activo en 1110 (27,7%), hipertensión en 1957 (48,9%), hipercolesterolemia en 1808 (45,2%) y antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz en 617 (15,4%). De los pacientes, 1153 (28,8%) tenían historia de enfermedad coronaria, 871 (21,8 %) tenían antecedentes de infarto de miocardio previo (incluyendo 368 pacientes [9,2%] que tuvieron un infarto en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio y 519 pacientes [13%] que lo sufrieron con anterioridad), 611 (15,3%) habían sido sometidos a revascularización coronaria previa (465 [11,6%] a intervencionismo coronario percutáneo, y 158 [3,9%] a cirugía de revascularización coronaria). Un total de 72 pacientes (1,8%) estaba en fibrilación auricular en el momento de los tests. En cuanto al tratamiento antiisquémico, 235 pacientes (5,9%) estaban recibiendo

betabloqueantes (en las 48 horas previas al test), 497 (12,4%) antagonistas del calcio, y 1009 (25,2%) nitratos.

Tabla 5. Características basales de los 4004 pacientes con ECG interpretable y ergometría convencional normal de acuerdo al desarrollo de isquemia.

	Pacientes sin isquemia (n = 3335)	Pacientes con isquemia (n = 669)	p
Varones, n (%)	1855 (55,6)	503 (75,2)	<0,001
Edad, años	59,0±12,7	62,8±11,1	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	880 (26,4)	230 (34,4)	<0,001
Diabetes, n (%)	481 (14,4)	139 (20,8)	<0,001
Hipertensión, n (%)	1621 (48,6)	336 (50,2)	0,45
Hipercolesterolemia, n (%)	1511 (45,3)	297 (44,4)	0,67
Antecedentes familiares de CI, n (%)	524 (15,7)	93 (13,9)	0,24
IAM previo, n (%)	559 (16,8)	312 (46,6)	<0,001
≤30 días antes de la EE	224 (6,7)	144 (21,5)	<0,001
>30 días antes de la EE	341 (10,2)	178 (26,6)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	432 (13,0)	179 (26,8)	<0,001
Percutánea, n (%)	321 (9,6)	144 (21,5)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	119 (3,6)	39 (5,8)	0,006
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	108 (3,2)	43 (6,4)	<0,001
Angina atípica/probable	1465 (43,9)	283 (42,3)	0,44
Dolor torácico no anginoso	833 (25)	47 (7)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	62 (1,9)	10 (1,5)	0,52
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	186 (5,6)	49 (7,3)	0,08
Antagonistas del calcio	404 (12,1)	93 (13,8)	0,20
Nitratos	808 (24,2)	201 (30,0)	0,002
Aspirina	305 (9,1)	72 (10,8)	0,19
IECAs/ARA-II	865 (25,9)	208 (31,1)	0,006
Diuréticos	228 (6,8)	46 (6,9)	0,97

En los pacientes referidos por dolor torácico, las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 151 casos (3,8%), angina probable/atípica en 1748 (43,7%), y dolor torácico no anginoso en 880 (22%). La

tabla 5 expone las características clínicas y demográficas de los 4004 pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia. Los pacientes con isquemia presentaban una edad media ligeramente superior, eran con mayor frecuencia varones, tenían con mayor probabilidad historia previa de IAM o de revascularización coronaria, y presentaban con mayor frecuencia angina típica.

4.2.2. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio

Los protocolos utilizados incluyeron el protocolo de Bruce (86,5%), Bruce deportista (7,9%), Bruce modificado (4,4%) y Naughton (1,2%).

En total, 782 pacientes (19,5%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La presión arterial sistólica pasó de 134 ± 19 mmHg en situación basal a 173 ± 29 mmHg en pico de ejercicio, y la frecuencia cardiaca se incrementó de 79 ± 15 latidos por minuto a 149 ± 21 . El doble producto pasó de 10550 ± 2550 en situación basal a 25910 ± 5930 con el ejercicio. La capacidad funcional estimada media fue de $9,7 \pm 3,2$ METs. La fracción de eyección basal fue de $59,7 \pm 6,9\%$ y se incrementó al $66,5 \pm 9,9\%$ con el ejercicio. Por su parte el IMS pasó de $1,07 \pm 0,19$ a $1,11 \pm 0,24$.

De los 4004 pacientes, 1100 pacientes presentaron un ecocardiograma de ejercicio anormal; 431 (10,8%) pacientes tenían alteraciones de la contractilidad segmentaria basales pero no desarrollaron isquemia durante el ejercicio; 669 (16,7%) pacientes presentaron isquemia durante el test (de los cuales 284 [7,1%] pacientes tenían alteraciones basales de la contractilidad segmentaria que empeoraron con el ejercicio y 385 [9,6%] tenían una motilidad regional basal

normal); en 2904 casos no se objetivaron alteraciones de la contractilidad segmentaria basales ni con el ejercicio.

La tabla 6 muestra las variables obtenidas durante el ejercicio estratificadas de acuerdo al desarrollo o no de isquemia. En los pacientes que presentaron isquemia, la fracción de eyección basal, la capacidad funcional y el doble producto fueron inferiores a los pacientes sin isquemia.

Tabla 6. Variables obtenidas durante la ecocardiografía de ejercicio en los 4004 pacientes con ECG interpretable y ergometría convencional normal.

	Todos los pacientes (n = 4004)	Pacientes sin isquemia (n = 3335)	Pacientes con isquemia (n = 669)	p
Presión arterial sistólica, mm Hg				
Reposo	134±19	134±19	135±19	0,14
Pico	173±29	173±30	171±29	0,09
Frecuencia cardíaca, lpm				
Reposo	79±15	79±15	77±14	<0,001
Pico	149±21	150±21	145±19	<0,001
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm				
Reposo	10,55±2,55	10,59±2,56	10,35±2,44	0,02
Pico	25,91±5,93	26,09±5,96	25,01±5,70	<0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	9,7±3,2	9,8±3,1	9,4±3,3	0,01
Fracción de eyección, %				
Reposo	59,7±6,9	60,3±6,6	56,6±7,3	<0,001
Pico	66,5±9,9	68,5±8,4	56,3±10,8	<0,001
Índice de motilidad segmentaria				
Reposo	1,07±0,19	1,05±0,18	1,15±0,24	<0,001
Pico	1,11±0,24	1,05±0,17	1,42±0,30	<0,001

4.2.3. Predictores de isquemia supersilente

La tabla 7 muestra los predictores de isquemia supersilente en pacientes con ergometría negativa.

Tabla 7. Predictores de isquemia supersilente en pacientes con ergometría negativa.

	OR	IC al 95%	p
Sexo varón	1,95	1,58-2,41	<0,001
Edad ≥65 años	1,85	1,54-2,23	<0,001
Diabetes mellitus	1,56	1,24-1,95	<0,001
Tabaquismo activo	1,25	1,02-1,52	0,03
Infarto de miocardio previo	3,55	2,93-4,31	<0,001
Angina típica	1,88	1,28-2,77	0,001
Fracción de eyección <55%	1,60	1,27-2,02	<0,001

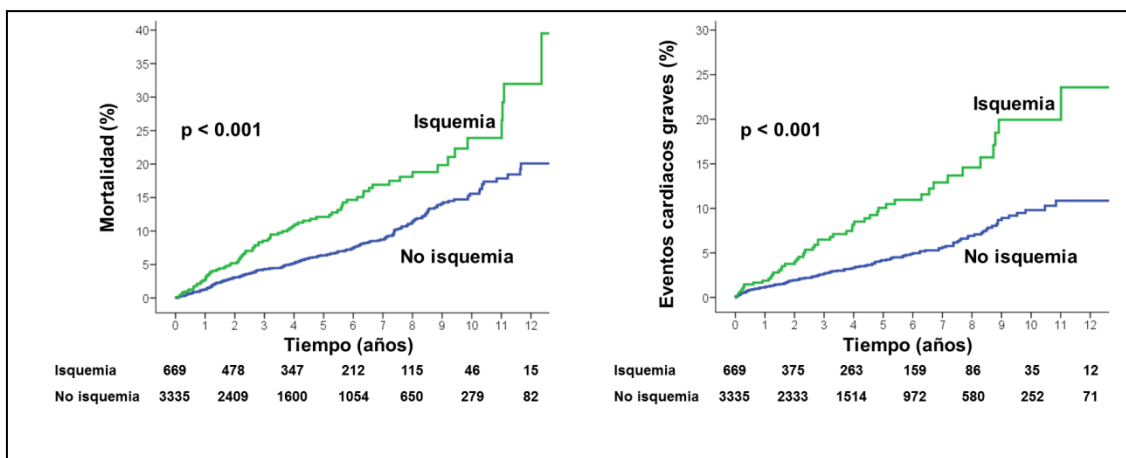
4.2.4. Eventos

Durante un seguimiento medio de $4,5 \pm 3,4$ años, 313 pacientes fallecieron. La tasa de mortalidad a 5 años fue del 6,4% en el grupo de pacientes sin isquemia frente al 12,1% en los pacientes con isquemia ($p < 0,001$, figura 6).

En total, 380 pacientes fueron sometidos a un procedimiento de revascularización coronaria durante el seguimiento, de los cuales 313 (7,8%) pacientes fueron revascularizados percutáneamente y 67 (1,7%) quirúrgicamente. Un total de 183 pacientes presentaron un evento cardiaco mayor antes de un procedimiento de revascularización coronaria (63 muertes cardiacas y 120 IAM no mortales).

La tasa de eventos cardiacos graves a 5 años fue del 4,2% en el grupo sin isquemia frente al 10,1% en el grupo con isquemia ($p < 0,001$, figura 6). Los pacientes con isquemia extensa o isquemia con afectación multivaso presentaron una tasa de eventos superior (tasa de mortalidad a 5 años 13,3% y 15,9%, y tasa de eventos cardiacos graves 12,1% y 16,1%, respectivamente).

Figura 6. Curvas de mortalidad y de eventos cardiacos graves en función de la presencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.



La asociación de isquemia durante la ecocardiografía de ejercicio con mortalidad y con la ocurrencia de eventos cardiacos graves fue consistente en diversos subgrupos (figuras 7 y 8).

La presencia de anomalías de la contractilidad segmentaria en reposo también se asociaron con un pronóstico significativamente peor (figura 9). Los pacientes con alteraciones basales de la contractilidad segmentaria e isquemia tuvieron una mayor tasa de mortalidad (16,3%) y de eventos cardiacos graves (13,2%) a los 5 años. Por el contrario, los pacientes sin isquemia ni alteraciones basales de la contractilidad tuvieron un mejor pronóstico (tasa de mortalidad a 5 años del 5,9% y tasa de eventos cardiacos graves a 5 años del 3,2%).

Figura 7. Tasa de mortalidad a 5 años estratificada por subgrupos.

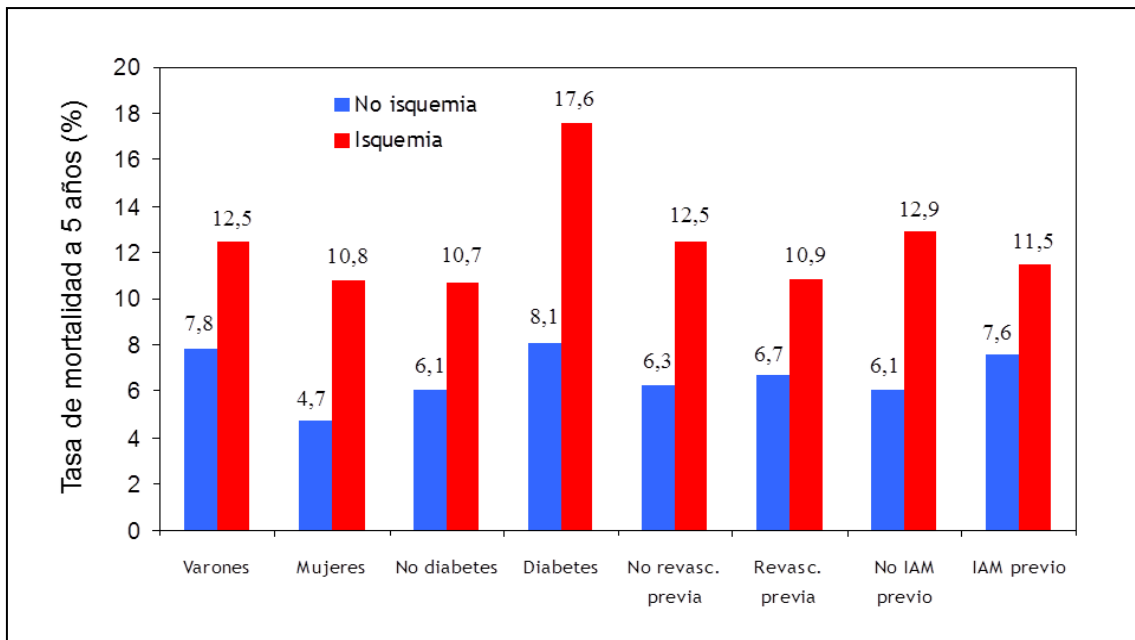


Figura 8. Tasa de eventos cardiacos graves a 5 años estratificada por subgrupos.

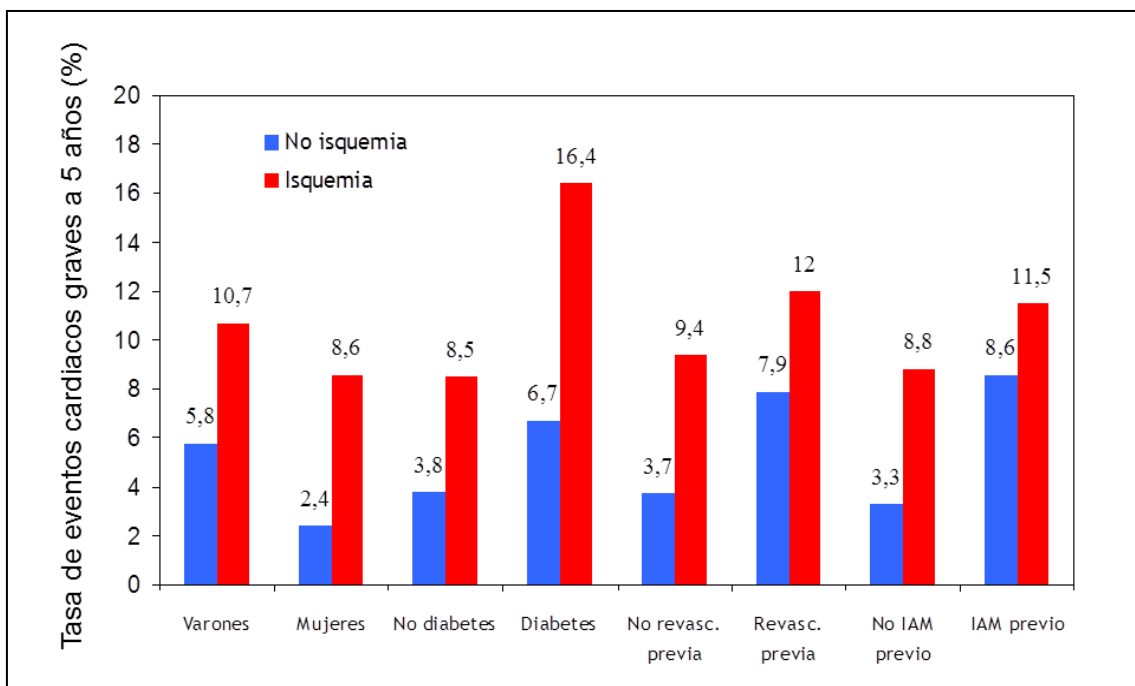
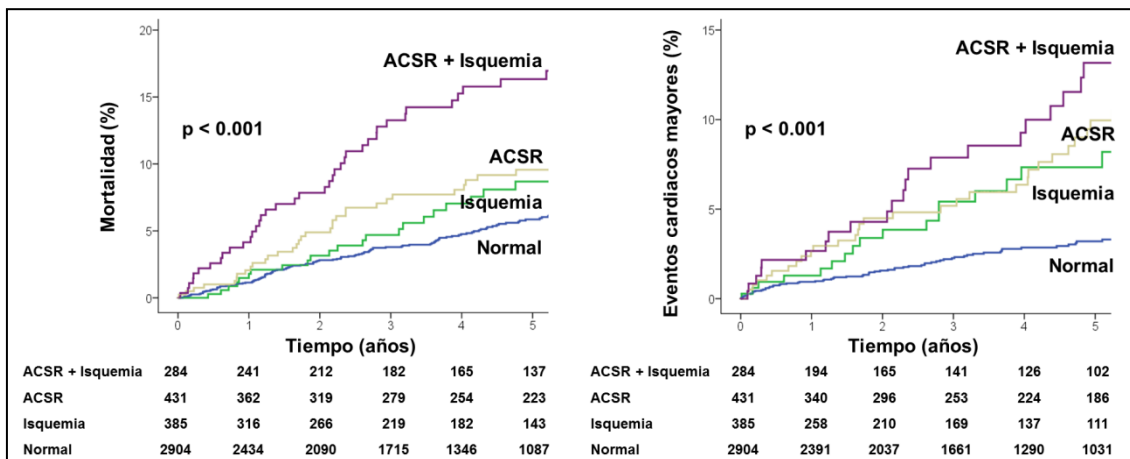


Figura 9. Curvas de mortalidad y de eventos cardiacos graves estratificadas de acuerdo a la presencia o ausencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo (ACSR) y/o isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.



En el subgrupo de pacientes sin historia conocida de enfermedad coronaria, la presencia de alteraciones basales de la contractilidad segmentaria también identificó a un grupo con peor pronóstico en comparación con aquellos con contractilidad segmentaria basal normal (tasa de mortalidad a 5 años del 19,5% frente al 5,7%, $p < 0,001$, y tasa de eventos cardiacos graves del 12,7% frente al 2,7%, $p < 0,001$).

4.2.5. Valor predictivo de la ecocardiografía de ejercicio

La mortalidad total y los eventos cardiovasculares mayores se asociaron, entre otras variables, con sexo masculino, edad, diabetes mellitus, historia previa de IAM, y también fueron más frecuentes en pacientes que presentaban alteraciones basales de la contractilidad segmentaria o que desarrollaron isquemia

durante el ejercicio. Las asociaciones univariadas con la mortalidad y los eventos cardiacos graves se presentan en la tabla 8 y 9 respectivamente.

En el análisis multivariado, tanto el IMS basal como el Δ IMS resultaron predictores independientes de mortalidad total y de eventos cardiacos graves (tablas 8 y 9).

Tabla 8. Predictores univariados de mortalidad.

	Mortalidad total		
	HR	IC 95%	p
Sexo varón	1,78	1,39-2,27	<0,001
Edad (por año)	1,07	1,06-1,08	<0,001
Tabaquismo activo	1,24	0,58-1,60	0,10
Diabetes mellitus	1,83	1,40-2,39	<0,001
Hipertensión	1,29	1,03-1,62	0,03
Hipercolesterolemia	0,85	0,67-1,08	0,19
IAM previo	1,40	1,10-1,78	0,006
Revascularización coronaria previa	1,20	0,89-1,61	0,24
Angina típica	1,42	0,84-2,39	0,19
DP en reposo (por 10 ³ unidades)	1,04	0,99-1,08	0,06
DP máximo (por 10 ³ unidades)	0,91	0,89-0,93	<0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	0,77	0,74-0,80	<0,001
FEVI basal	0,95	0,94-0,96	<0,001
FEVI pico	0,96	0,95-0,96	<0,001
IMS basal	5,23	3,70-7,39	<0,001
IMS pico	5,31	3,88-7,27	<0,001
Δ IMS	5,34	2,75-10,37	<0,001
ACSR	1,97	1,56-2,49	<0,001
Isquemia	1,84	1,43-2,36	<0,001

Tabla 9. Predictores univariados de eventos cardiacos graves.

	Eventos cardiacos graves		
	HR	IC al 95%	p
Sexo varón	2,32	1,66-3,23	<0,001
Edad (por año)	1,02	1,00-1,03	0,02
Tabaquismo activo	1,57	1,14-2,17	0,006
Diabetes mellitus	1,85	1,31-2,63	0,001
Hipertensión	1,26	0,94-1,69	0,13
Hipercolesterolemia	0,96	0,71-1,30	0,80
IAM previo	2,78	2,07-3,72	<0,001
Revascularización coronaria previa	1,80	1,26-2,55	0,001
Angina típica	1,62	0,83-3,16	0,16
DP en reposo (por 10 ³ unidades)	1,01	0,96-1,07	0,61
DP máximo (por 10 ³ unidades)	0,94	0,92-0,97	0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	0,90	0,86-0,95	<0,001
FEVI basal	0,95	0,93-0,96	<0,001
FEVI pico	0,96	0,95-0,97	<0,001
IMS basal	6,76	4,42-10,35	<0,001
IMS pico	6,97	4,71-10,31	<0,001
Δ IMS	7,41	3,00-18,33	<0,001
ACSR	3,24	2,42-4,35	<0,001
Isquemia	2,30	1,66-3,18	<0,001

Tabla 10. Predictores multivariados de mortalidad total.

	HR	IC al 95%	p
Sexo varón	2,49	1,92-3,22	<0,001
Edad (por año)	1,04	1,02-1,05	<0,001
Diabetes mellitus	1,23	0,93-1,61	0,14
IMS basal	2,16	1,48-3,15	<0,001
METs	0,81	0,78-0,85	<0,001
DP máximo (por 10 ³ unidades)	0,97	0,95-0,99	0,01
Δ IMS	2,58	1,32-5,03	0,005

Tabla 11. Predictores multivariados de eventos cardiacos graves.

	HR	IC al 95%	p
Sexo varón	2,19	1,53-3,12	<0,001
Diabetes mellitus	1,64	1,15-2,34	0,006
IAM previo	1,70	1,21-2,37	0,002
IMS basal	3,15	1,85-5,36	<0,001
METs	0,91	0,86-0,96	<0,001
DP máximo (por 10 ³ U)	0,97	0,95-1,00	0,06
Δ IMS	3,57	1,43-8,90	0,006

El valor de χ^2 global del modelo clínico para predecir mortalidad total fue de 171; la adición de los datos ecocardiográficos de reposo (IMS basal) incrementó el valor de χ^2 a 233 ($p < 0,001$); la inclusión de las variables hemodinámicas durante el ejercicio (METs y doble producto máximo) añadió valor al modelo (χ^2 396, $p < 0,001$); por último, la adición de los datos de la ecocardiografía en pico de ejercicio (Δ IMS) también proporcionó información pronóstica incremental para la predicción de mortalidad total (χ^2 407, $p = 0,008$).

El valor de la χ^2 global del modelo clínico para la predicción de eventos cardiacos graves fue de 75 ($p < 0,001$); tras la adición del IMS basal aumentó a 121 ($p < 0,001$); la posterior inclusión de las variables hemodinámicas durante el ejercicio añadió valor (χ^2 150, $p < 0,001$); finalmente, la adición de los datos del pico de ejercicio también proporcionó información pronóstica incremental (χ^2 160, $p = 0,009$).

4.2.6. Análisis por subgrupos

4.2.6.1. Mujeres

El estudio incluyó a 1646 mujeres (41,1%) con una edad media de $61,9 \pm 11,7$ años (inferior a la de los varones, que fue de $58,1 \pm 12,8$, $p < 0,001$). Los factores de riesgo cardiovascular en este subgrupo incluyeron tabaquismo activo en 181 pacientes (11%), diabetes mellitus en 278 (16,9%), hipertensión en 940 (57,1%), hipercolesterolemia en 790 (48%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 290 (17,6%). De las pacientes, 238 (14,5%) tenían historia de enfermedad coronaria, 179 (10,9%) tenían antecedentes de IAM previo (incluyendo 78 pacientes [4,7%] que sufrieron un IAM en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio y 105 [6,4%] con un IAM previo a los 30 días anteriores al test), y 108 (6,6%) habían sido sometidas a revascularización coronaria (78 [4,7%] a intervencionismo coronario percutáneo, y 32 (1,9%) a cirugía de revascularización coronaria). Las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 49 pacientes (3%), angina probable/atípica en 770 (46,8%), y dolor torácico no anginoso en 469 (28,5%). En 23 pacientes (1,4%), el ritmo en el momento del test fue fibrilación auricular. Un total de 65 pacientes (3,9%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 186 (11,3%) antagonistas del calcio, 374 (22,7%) nitratos y 465 (28,3%) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina. La tabla 12 expone las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

Tabla 12. Características basales de las 1646 mujeres de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

	Mujeres sin isquemia	Mujeres con isquemia	p
Edad, años	61,5±11,8	65,4±10,7	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	162 (10,9)	19 (11,4)	0,85
Diabetes mellitus, n (%)	244 (16,5)	34 (20,5)	0,19
Hipertensión, n (%)	842 (56,9)	98 (59)	0,60
Hipercolesterolemia, n (%)	705 (47,6)	85 (51,2)	0,38
Antecedentes familiares de CI, n (%)	263 (17,8)	27 (16,3)	0,63
Historia de CI, n (%)	174 (11,8)	64 (38,6)	<0,001
IAM previo, n (%)	123 (8,3)	56 (33,7)	<0,001
≤30 días antes de la EE	46 (3,1)	32 (19,3)	<0,001
>30 días antes de la EE	78 (5,3)	27 (16,3)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	88 (5,9)	20 (12)	0,003
Percutánea, n (%)	62 (4,2)	16 (9,6)	0,002
Quirúrgica, n (%)	27 (1,8)	5 (3)	0,29
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	42 (2,8)	7 (4,2)	0,32
Probable angina	685 (46,3)	85 (51,2)	0,23
Dolor torácico no anginoso	453 (30,6)	16 (9,6)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	22 (1,5)	1 (0,6)	0,36
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	60 (4,1)	5 (3)	0,51
Antagonistas del calcio	169 (11,4)	17 (10,2)	0,65
Nitratos	323 (21,8)	51 (30,7)	0,009
IECAs/ARA-II	421 (28,4)	44 (26,5)	0,60
Diuréticos	130 (8,8)	15 (9)	0,91

En total, 265 pacientes (16,1%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica; este porcentaje fue inferior al registrado en el subgrupo de varones (517 de 2358 pacientes, 21,9%, $p < 0,001$). La presión arterial sistólica pasó de $134,8 \pm 20,6$ mmHg en situación basal a $169,9 \pm 29,7$ mmHg en pico de ejercicio, y la frecuencia cardiaca se incrementó de $80,4 \pm 14,7$ latidos por minuto a $148,8 \pm 20,3$. El doble producto pasó de 10851 ± 2644 en situación basal a 25325 ± 5740 con el ejercicio. La capacidad funcional estimada media fue de $8,5 \pm 2,7$ METs.

La fracción de eyección basal fue de $60,6 \pm 6,0\%$ y se incrementó al $67,7 \pm 8,2\%$ con el ejercicio. El IMS basal pasó de $1,04 \pm 0,15$ a $1,06 \pm 0,18$. En 1364 pacientes (82,9%) el score de Duke resultó indicativo de bajo riesgo, porcentaje inferior al registrado en varones (2137 de 2358 pacientes, 90,6%, $p < 0,001$). En 150 pacientes (9,1%) se detectaron anomalías basales de la contractilidad segmentaria. En 166 pacientes (10,1%) se documentó isquemia con el ejercicio; este porcentaje fue inferior al observado en el subgrupo de varones, en el que el 21,3% de los mismos (503 de 2358 pacientes) desarrolló isquemia durante el test ($p < 0,001$). La tabla 13 muestra los datos hemodinámicos y ecocardiográficos obtenidos durante los tests en mujeres de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

Los predictores de isquemia supersilente en el subgrupo de mujeres fueron la edad >65 años (OR 1,65, IC al 95% 1,18-2,31, $p=0,003$), el antecedente de infarto de miocardio previo (OR 4,61, IC al 95% 3,09-6,88, $p < 0,001$) y una fracción de eyección basal $<55\%$ (OR 1,83, IC al 95% 1,12-3,00, $p 0,017$).

La mortalidad a 5 años fue del 10,8% en mujeres con isquemia supersilente frente al 4,7% en aquellas sin isquemia ($p = 0,001$). En varones, fue del 12,5% en pacientes con isquemia y del 7,8% en pacientes sin isquemia ($p = 0,005$) (Figura 10). De forma similar, la tasa de eventos cardiacos graves a 5 años en mujeres fue del 8,6% en pacientes con isquemia frente al 2,4% en aquellas sin isquemia ($p < 0,001$), mientras que en los varones fue del 10,7% en pacientes con isquemia y del 5,8% en pacientes sin isquemia ($p = 0,002$) (Figura 11).

Tabla 13. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio según el desarrollo o no de isquemia en el subgrupo de mujeres.

	Mujeres sin isquemia	Mujeres con isquemia	p
Test submáximo, n (%)	227 (15,3)	38 (22,9)	0,01
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	134,7±20,5	135,4±20,8	0,69
Pico	170,1±29,4	167,9±32	0,37
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	80,7±14,7	77,8±14,5	0,01
Pico	149,2±20,2	144,4±20,4	0,003
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm			
Reposo	10,89±2,66	10,50±2,43	0,07
Pico	25,43±5,67	24,39±6,23	0,02
Equivalentes metabólicos (METs)	8,6±2,7	8,0±2,7	0,02
Fracción de eyección, %			
Reposo	60,9±5,9	57,8±6,1	<0,001
Pico	68,8±7,2	57,2±9,4	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,03±0,14	1,10±0,20	<0,001
Pico	1,03±0,13	1,36±0,26	<0,001

Figura 10. Curvas de mortalidad estratificadas según el sexo.

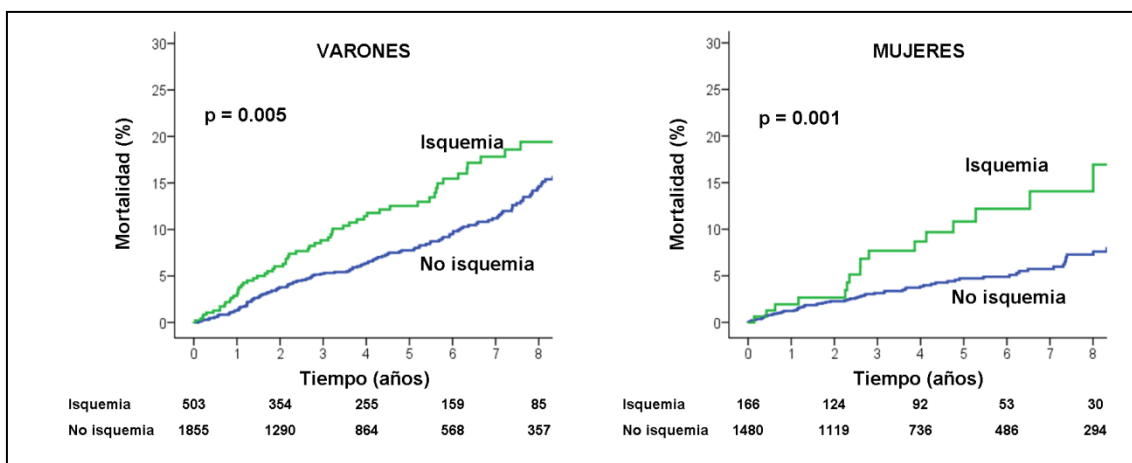
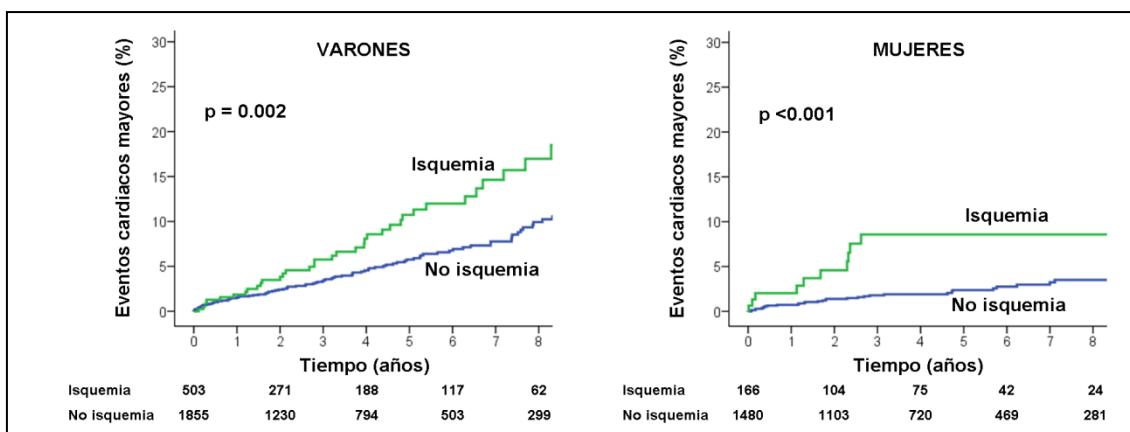


Figura 11. Curvas de eventos cardiacos graves estratificadas según el sexo.



En el análisis multivariante, el Δ IMS fue un predictor independiente de mortalidad (tabla 14) y de eventos cardiacos graves (tabla 15).

Tabla 14. Predictores de mortalidad en el subgrupo de mujeres.

	HR (IC 95%)	p
Edad	1,02 (1,00-1,05)	0,04
Nitratos	1,82 (1,17-2,83)	0,009
IMS en reposo	4,56 (2,25-9,13)	<0,001
METs	0,82 (0,76-0,89)	<0,001
Δ IMS	9,41 (2,63-33,67)	<0,001

Tabla 15. Predictores de eventos cardiacos graves en el subgrupo de mujeres.

	HR (IC 95%)	p
IAM previo	2,66 (1,29-5,49)	0,008
Nitratos	1,91 (1,02-3,58)	0,04
IMS en reposo	4,32 (1,38-13,49)	0,01
METs	0,85 (0,77-0,95)	0,003
Δ IMS	9,91 (1,42-69,27)	0,02

4.2.6.2. Pacientes mayores de 65 años

Un total de 1497 pacientes tenían una edad superior o igual a 65 años, de los que 760 pacientes (50,8%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron diabetes mellitus en 288 pacientes (19,2%), tabaquismo activo en 231 (15,4%), hipertensión en 897 (59,9%), hipercolesterolemia en 725 (48,4%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 170 (11,4%). Dentro de este subgrupo, 440 (29,4%) tenían historia de enfermedad coronaria, 317 (21,2%) tenían antecedentes de infarto de miocardio previo (incluyendo 148 pacientes que tuvieron un infarto en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio y 177 que lo sufrieron con anterioridad), 223 pacientes (14,9%) tenían antecedentes de revascularización coronaria previa, 155 (10,4%) habían sido sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, y 73 (4,9%) tenían antecedentes de cirugía de revascularización coronaria. Un total de 82 pacientes (5,5%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 246 (16,4%) antagonistas del calcio, 488 (32,6%) nitratos y 522 (34,9%) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina. En los pacientes referidos por dolor torácico, las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 72 casos (4,8%), angina probable/atípica en 739 (49,4%), y dolor torácico no anginoso en 276 (18,4%).

La tabla 16 expone las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

Tabla 16. Características basales de los pacientes ≥ 65 años de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

	Ancianos sin isquemia	Ancianos con isquemia	p
Varones, n (%)	548 (45,6)	222 (69,8)	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	160 (13,6)	71 (22,3)	<0,001
Diabetes mellitus, n (%)	210 (17,8)	78 (24,5)	0,007
Hipertensión, n (%)	707 (60)	190 (59,7)	0,94
Hipercolesterolemia, n (%)	583 (49,4)	142 (44,7)	0,13
Antecedentes familiares de CI, n (%)	138 (11,7)	32 (10,1)	0,41
Historia de CI, n (%)	264 (22,4)	176 (55,3)	<0,001
IAM previo, n (%)	171 (14,5)	146 (45,9)	<0,001
≤ 30 días antes de la EE	71 (6)	77 (24,2)	<0,001
>30 días antes de la EE	102 (8,7)	75 (23,6)	<0,001
Revascularización coronaria, n (%)	149 (12,6)	74 (23,3)	<0,001
Percutánea, n (%)	99 (8,4)	56 (17,6)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	54 (4,6)	19 (6)	0,31
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	54 (4,6)	18 (5,7)	0,42
Probable angina	585 (49,6)	154 (48,4)	0,71
Dolor torácico no anginoso	259 (22)	17 (5,3)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	42 (3,6)	9 (2,8)	0,52
Tratamiento, n (%)			
β -Bloqueantes	70 (5,9)	12 (3,8)	0,13
Antagonistas del calcio	199 (16,9)	47 (14,8)	0,37
Nitratos	372 (31,6)	116 (36,5)	0,10
IECAs/ARA-II	403 (34,2)	119 (37,4)	0,28
Diuréticos	123 (10,4)	28 (8,8)	0,39

En total, 326 pacientes (21,8%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica; este porcentaje fue superior al observado en el subgrupo de pacientes <65 años (456 de 2507 pacientes, 18,2%, $p = 0,006$).

Durante los tests, la presión arterial sistólica pasó de $136,9 \pm 20,2$ mmHg en situación basal a $171,8 \pm 29,8$ mmHg en pico de ejercicio, y la frecuencia cardiaca se incrementó de $76,9 \pm 14,5$ a $138,7 \pm 19,1$ latidos por minuto. El doble producto pasó de 10534 ± 2567 en situación basal a 23947 ± 5631 con el ejercicio. La

capacidad funcional estimada media fue de $8,1 \pm 2,8$ METs. La fracción de eyección basal fue de $58,9 \pm 7,8\%$ y se incrementó al $64,6 \pm 11,7\%$ con el ejercicio. El IMS basal pasó de $1,09 \pm 0,22$ a $1,14 \pm 0,27$. En 1172 pacientes (78,3%) el score de Duke fue indicativo de bajo riesgo; este porcentaje fue inferior al observado en los pacientes <65 años (2329 de 2507 pacientes, 92,9%).

En 299 pacientes (20,0%) se detectaron anomalías basales de la contractilidad segmentaria, y 318 pacientes (21,2%) desarrollaron isquemia con el ejercicio. Estos porcentajes fueron superiores a los registrados en el subgrupo de pacientes <65 años, en el que el 16,6% de los pacientes tenía alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo ($p = 0,007$), y el 14% de los pacientes desarrolló isquemia durante el test ($p < 0,001$). La tabla 17 muestra los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio en los pacientes ≥ 65 años.

Los predictores de isquemia supersilente en este subgrupo fueron el sexo masculino (OR 2,30, IC al 95% 1,73-3,06, $p < 0,001$), diabetes mellitus (OR 1,61, IC al 95% 1,17-2,21, $p = 0,004$), infarto de miocardio previo (OR 4,07, IC al 95% 3,04-5,46, $p < 0,001$), y fracción de eyección basal $< 55\%$ (OR 1,44, IC 1,03-2,03, $p = 0,036$).

En este subgrupo de pacientes ≥ 65 años, la mortalidad global a 5 años fue del 16,9% en pacientes con isquemia supersilente frente al 11% en aquellos sin isquemia ($p = 0,016$). En pacientes <65 años fue del 8% en pacientes con isquemia y del 3,8% en pacientes sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 12). De forma similar, la tasa de eventos cardiacos graves a 5 años en pacientes ≥ 65 años fue del 10% en pacientes con isquemia frente al 4,8% en aquellos sin isquemia ($p = 0,01$),

mientras que en los pacientes <65 años fue del 10% en pacientes con isquemia y del 3,8% en pacientes sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 13).

Tabla 17. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio según el desarrollo o no de isquemia en los pacientes ≥ 65 años.

	Pacientes sin isquemia	Pacientes con isquemia	p
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	137,1±20,3	136,5±20,1	0,66
Pico	172,5±30,0	169,6±29,0	0,13
Frecuencia cardíaca, lpm			
Reposo	77,1±14,5	76,1±14,3	0,31
Pico	138,5±19,3	139,5±18,0	0,42
Doble producto, $\times 10^3$ mm Hg lpm			
Reposo	10,58±2,60	10,37±2,42	0,21
Pico	23,99±5,64	23,78±6,00	0,56
Equivalentes metabólicos (METs)	8,1±2,8	8,0±2,8	0,34
Fracción de eyección, %			
Reposo	59,6±7,8	56,3±7,5	<0,001
Pico	67,4±10,3	54,4±10,8	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,07±0,21	1,15±0,25	<0,001
Pico	1,06±0,20	1,44±0,31	<0,001

Figura 12. Curvas de mortalidad estratificadas según la edad.

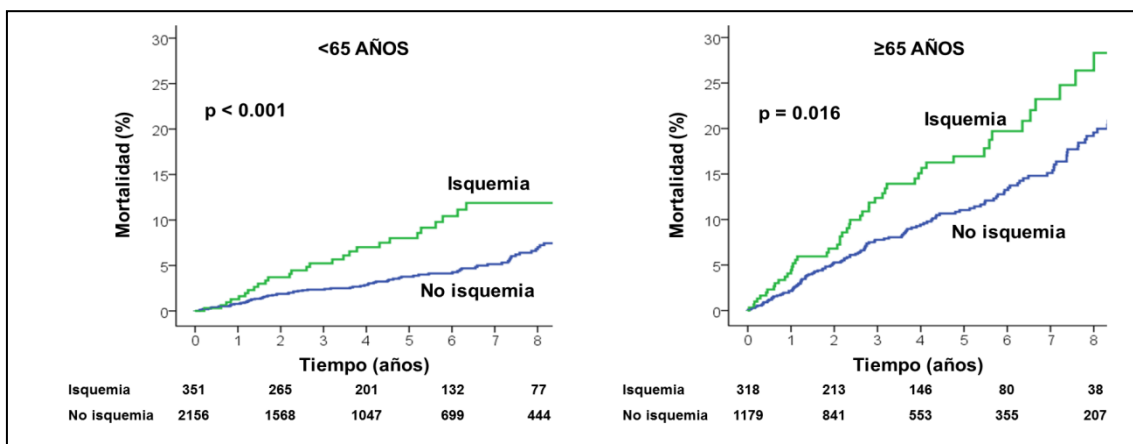
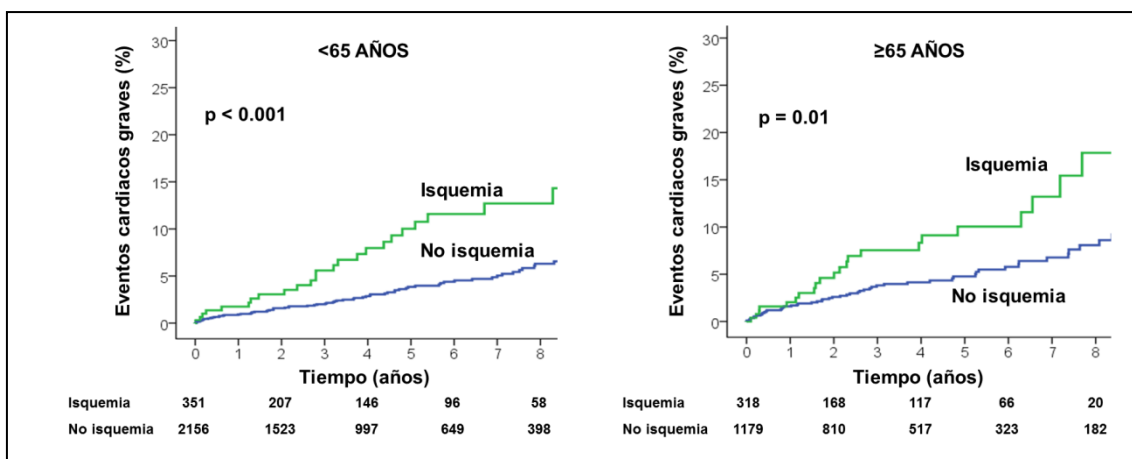


Figura 13. Curvas de eventos cardiacos graves estratificadas según la edad.



En el análisis multivariante, el Δ IMS resultó predictor independiente de mortalidad (tabla 18), aunque no de eventos cardiacos graves (tabla 19).

Tabla 18. Predictores de mortalidad en el grupo de pacientes ancianos.

	HR (IC 95%)	p
Varones	2,43 (1,76-3,34)	<0,001
Nitratos	1,44 (1,08-1,91)	0,01
IMS en reposo	2,23 (1,42-3,51)	<0,001
METs	0,83 (0,78-0,88)	<0,001
DP máximo (por 10 ³ unidades)	0,96 (0,94-0,99)	0,009
Δ IMS	2,58 (1,07-6,23)	0,03

Tabla 19. Predictores de eventos cardiacos graves en el grupo de pacientes ancianos.

	HR (IC 95%)	p
Varones	1,99 (1,23-3,24)	0,005
IMS en reposo	4,11 (2,22-7,63)	<0,001
METs	0,91 (0,84-0,99)	0,04
DP máximo (por 10 ³ unidades)	0,94 (0,90-0,98)	0,007

4.2.6.3. Pacientes diabéticos

De los pacientes con una ergometría normal, 620 tenían historia de diabetes mellitus. La edad media en este subgrupo fue de 63 ± 10 años y 342 (55,2%) eran varones. De estos pacientes, 164 (26,5%) presentaban historia de tabaquismo activo, 386 (62,3%) hipertensión arterial, 378 (61%) hipercolesterolemia, y 94 (15,2%) historia familiar de cardiopatía isquémica. Un total de 177 pacientes (28,5%) tenían historia de enfermedad coronaria: 128 (20,6%) tenían antecedentes de infarto de miocardio previo (incluyendo 55 pacientes que tuvieron un infarto en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio) y 93 (15%) habían sido sometidos a revascularización coronaria (70 pacientes a intervencionismo coronario percutáneo y 26 a cirugía de revascularización coronaria). Un total de 22 pacientes (3,5%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 85 (13,7%) antagonistas del calcio, 189 (30,5%) nitratos, y 248 (40%) inhibidores de la enzima convertora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina. En los pacientes referidos por dolor torácico, las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 30 casos (4,8%), angina probable/atípica en 306 (49,4%), y dolor torácico no anginoso en 105 (16,9%).

En total, 139 pacientes desarrollaron isquemia con el ejercicio, lo que representa un 22,4% de los casos (de los que 91 pacientes [65%] presentaron isquemia extensa). Este porcentaje de isquemia supersilente fue superior al observado en el subgrupo de pacientes no diabéticos (530 de 3384 pacientes,

15,7% , $p < 0,001$). La tabla 20 expone las características demográficas y clínicas de los pacientes diabéticos de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

Tabla 20. Características basales de los pacientes diabéticos de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

	Diabéticos sin isquemia	Diabéticos con isquemia	p
Varones, n (%)	237 (49,3)	105 (75,5)	<0,001
Edad, años	62,5 ± 10,2	65,2 ± 9,8	0,007
Tabaquismo activo, n (%)	121 (25,2)	43 (30,9)	0,17
Hipertensión, n (%)	303 (63)	83 (59,7)	0,48
Hipercolesterolemia, n (%)	298 (62)	80 (57,6)	0,35
Antecedentes familiares de CI, n (%)	71 (14,8)	23 (16,5)	0,61
Historia de CI, n (%)	110 (22,9)	67 (48,2)	<0,001
IAM previo, n (%)	74 (15,4)	54 (38,8)	<0,001
≤30 días antes de la EE	33 (6,9)	22 (15,8)	0,001
>30 días antes de la EE	41 (8,5)	35 (25,2)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	61 (12,7)	32 (23)	0,003
Percutánea, n (%)	46 (9,6)	24 (17,3)	0,01
Quirúrgica, n (%)	17 (3,5)	9 (6,5)	0,13
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	17 (3,5)	13 (9,4)	0,005
Probable angina	241 (50,1)	65 (46,8)	0,49
Dolor torácico no anginoso	95 (19,8)	10 (7,2)	0,001
Fibrilación auricular, n (%)	7 (1,5)	2 (1,4)	0,99
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	14 (2,9)	8 (5,8)	0,11
Antagonistas del calcio	66 (13,7)	19 (13,7)	0,99
Nitratos	144 (29,9)	45 (32,4)	0,58
IECAs/ARA-II	194 (40,3)	54 (38,8)	0,75
Diuréticos	38 (7,9)	15 (10,8)	0,28

Un total de 169 pacientes (27,3%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La presión arterial sistólica se incrementó de 139,1 ± 20,6 mmHg en reposo a 176,9 ± 31,3 mmHg en pico de ejercicio, y la frecuencia cardiaca pasó de 80,4 ± 14,2 latidos por minuto a 142,8 ± 19,3. El doble producto

pasó de 11193 ± 2667 en situación basal a 25389 ± 6092 con el ejercicio. La capacidad funcional estimada media fue de $8,4 \pm 3,0$ METs. De acuerdo al score de Duke, 481 pacientes (77,6%) fueron clasificados como de riesgo bajo y 139 (22,4%) como de riesgo intermedio. La fracción de eyección basal fue de $59,1 \pm 7,4\%$ y se incrementó al $64,7 \pm 10,6\%$ con el ejercicio. El IMS basal pasó de $1,08 \pm 0,21$ a $1,13 \pm 0,26$. La tabla 21 muestra los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la aparición o no de isquemia durante la ecocardiografía de ejercicio.

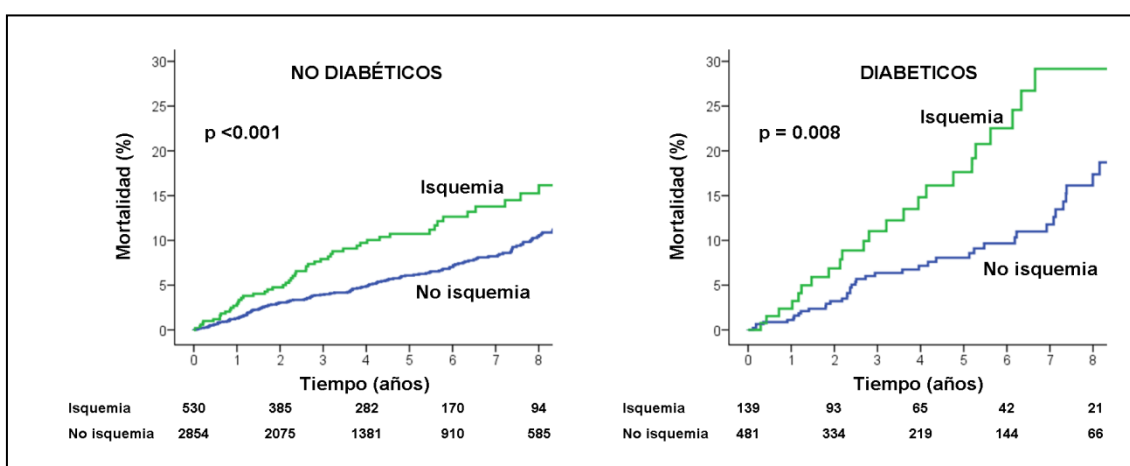
Tabla 21. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio según el desarrollo o no de isquemia.

	Diabéticos sin isquemia	Diabéticos con isquemia	p
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	140±21	137±20	0,29
Pico	179±30	170±30	0,06
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	81,2±14,3	77,5±13,2	0,007
Pico	143,2±19,3	141,6±19,2	0,40
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm			
Reposo	11,4±2,8	10,6±2,3	0,005
Pico	25,7±6,1	24,3±6,0	0,02
Equivalentes metabólicos (METs)	8,4±3,0	8,4±3,0	0,99
Fracción de eyección, %			
Reposo	59,7±7,2	56,9±7,4	<0,001
Pico	67,3±8,8	55,7±11,2	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,06±0,20	1,12±0,23	<0,001
Pico	1,06±0,20	1,39±0,28	<0,001

Los predictores de isquemia supersilente en este subgrupo fueron la edad >65 años (OR 1,92, IC al 95% 1,27-2,89, p=0,002), sexo masculino (OR 3,03, IC al 95% 1,93-4,75, p <0,001), infarto de miocardio previo (OR 3,22, IC al 95% 2,06-5,04, p <0,001) y angina típica (OR 4,01, IC al 95% 1,80-8,97, p <0,001).

En pacientes diabéticos, la supervivencia a 5 años fue del 82,4% en pacientes con isquemia supersilente frente al 91,9% en aquellos sin isquemia ($p = 0,008$). En pacientes no diabéticos, fue del 89,3% en pacientes con isquemia y del 93,9% en pacientes sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 14).

Figura 14. Curvas de mortalidad estratificadas de acuerdo al antecedente de diabetes mellitus.



De forma similar, la supervivencia libre de eventos cardiacos graves a 5 años en pacientes diabéticos fue del 83,6% en pacientes con isquemia frente al 93,3% en aquellos sin isquemia ($p = 0,006$), mientras que en los pacientes no diabéticos fue del 91,5% en pacientes con isquemia y del 96,2% en pacientes sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 15).

En el análisis multivariado, el Δ IMS fue predictor independiente de mortalidad (HR 9,27, IC al 95% 2,68-32,05, $p < 0,001$) (tabla 22) y de eventos cardiacos graves (HR 11,00, IC al 95% 1,99-60,82, $p = 0,006$) (tabla 23), y

proporcionó información incremental para la predicción de ambos eventos ($p < 0,05$ para ambos).

Figura 15. Curvas de eventos cardiacos graves estratificadas según la historia de diabetes mellitus.

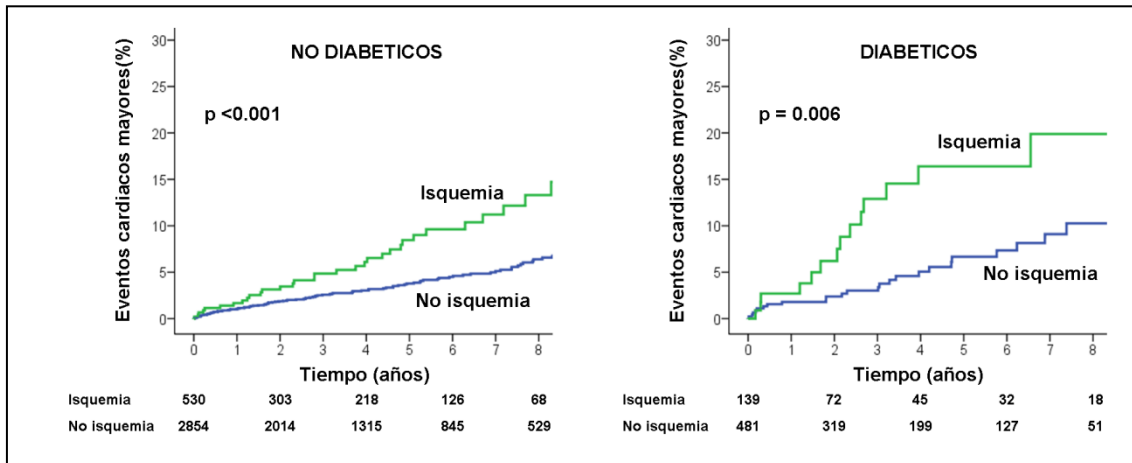


Tabla 22. Predictores de mortalidad en el grupo de pacientes diabéticos.

	HR (IC 95%)	p
Sexo masculino	1,87 (1,09-3,21)	0,02
IMS en reposo	2,92 (1,45-5,90)	0,003
METs	0,79 (0,73-0,86)	<0,001
DP máximo (por 10 ³ U)	0,96 (0,94-0,99)	0,009
ΔIMS	9,27 (2,68-32,05)	<0,001

Tabla 23. Predictores de eventos cardiacos graves en el grupo de pacientes diabéticos.

	HR (IC 95%)	p
IMS en reposo	7,03 (3,04-16,27)	<0,001
DP máximo (por 10 ³ U)	0,94 (0,89-0,99)	0,016
ΔIMS	11,00 (1,99-60,82)	0,006

4.2.6.4. Pacientes sin historia de enfermedad coronaria

Del total de pacientes incluidos en el subestudio, 2851 (71,2%) no tenían historia previa conocida de enfermedad coronaria. La edad media fue de $59,3 \pm 12,9$ años, y 1443 (50,6%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron diabetes mellitus en 443 pacientes (15,5%), tabaquismo activo en 709 (24,9%), hipertensión en 1469 (51,5%), hipercolesterolemia en 1254 (44%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 444 (15,6%). Las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 92 pacientes (3,2%), angina probable/atípica en 1383 (48,5%), y dolor torácico no anginoso en 784 (27,5%). Un total de 103 pacientes (3,6%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 274 (9,6%) antagonistas del calcio, 526 (18,4%) nitratos y 728 (25,5%) inhibidores de la enzima convertora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina. Las características basales de este subgrupo de pacientes de acuerdo a la presencia o no de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio aparecen listadas en la tabla 24.

En total, 462 pacientes (16,2%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica, y 2487 pacientes (87,2%) presentaron un score de Duke de bajo riesgo. La presión arterial basal pasó de $134,6 \pm 19,1$ mmHg a $174,2 \pm 29,6$ mmHg, la frecuencia cardiaca se incrementó de $79,5 \pm 14,5$ latidos por minuto a $151,2 \pm 20,5$, y el doble producto pasó de 10712 ± 2546 en situación basal a 26390 ± 5853 con el ejercicio. La capacidad funcional estimada media fue de $9,6 \pm 3,2$ METs. La fracción de eyección basal fue de $60,8 \pm 6,0\%$ y se incrementó al $68,3 \pm 9,0\%$ con el ejercicio. El IMS basal pasó de $1,03 \pm 0,14$ a $1,05 \pm 0,18$. En 142

pacientes (5%) se detectaron anomalías basales de la contractilidad segmentaria, y 293 pacientes (10,3%) desarrollaron isquemia con el ejercicio. Este porcentaje de isquemia fue inferior al observado en pacientes con historia de enfermedad coronaria (376 de 1153 pacientes, 32,6%, $p < 0,001$). La tabla 25 muestra los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

Tabla 24. Características basales de los 2851 pacientes sin historia de enfermedad coronaria según la presencia o no de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

	No isquemia (n=2558)	Isquemia (n=293)	p
Varones, n (%)	1252 (48,9)	191 (65,2)	<0,001
Edad (años)	58,8±13,0	63,6±11,0	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	622 (24,3)	87 (29,7)	0,04
Diabetes mellitus, n (%)	371 (14,5)	72 (24,6)	<0,001
Hipertensión, n (%)	1310 (51,2)	159 (54,3)	0,32
Hipercolesterolemia, n (%)	1133 (44,3)	121 (41,3)	0,33
Historia familiar de CI, n (%)	407 (15,9)	37 (12,6)	0,14
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	70 (2,7)	22 (7,5)	
Angina atípica/probable	1216 (47,5)	167 (57)	<0,001
Dolor torácico no anginoso	749 (29,3)	35 (11,9)	
Fibrilación auricular, n (%)	50 (2)	3 (1)	0,26
Fármacos antianginosos			
Betabloqueantes, n (%)	93 (3,6)	10 (3,4)	0,85
Antagonistas del calcio, n (%)	245 (9,6)	29 (9,9)	0,86
Nitratos, n (%)	471 (18,4)	55 (18,8)	0,88

Según la probabilidad pretest de cardiopatía isquémica, 492 de estos pacientes tenían una probabilidad pretest baja (de los que 25 [5%] desarrollaron isquemia durante los tests), 1873 tenían una probabilidad pretest intermedia (de los que 200 [10,7%] presentaron isquemia), y 486 tenían una probabilidad pretest alta (de los que 68 [14%] tenían isquemia).

Tabla 25. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio en los 2851 pacientes sin historia de enfermedad coronaria, de acuerdo a la presencia o no de isquemia.

	No isquemia (n=2558)	Isquemia (n=293)	p
Test submáximo, n (%)	408 (16,0)	54 (18,5)	0,27
Presión arterial sistólica (mmHg)			
Reposo	134,3±19,0	137,6±19,8	0,04
Pico	174,2±29,7	174,5±29,1	0,88
Frecuencia cardiaca (lpm)			
Reposo	79,8±14,6	77,2±12,9	0,002
Pico	151,7±20,7	146,6±18,4	<0,001
Doble producto (x10 ³ mm Hg lpm)			
Reposo	10,7±2,5	10,6±2,4	0,56
Pico	26,5±5,9	25,6±5,6	0,02
Fracción de eyección (%)			
Reposo	61,2±5,8	57,8±6,9	<0,001
Pico	69,5±7,7	57,1±10,7	<0,001
Indice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,02±0,13	1,07±0,21	<0,001
Pico	1,02±0,12	1,36±0,29	<0,001
ACSR, n (%)	91 (3,6)	51 (17,4)	<0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	9,7±3,1	9,1±3,2	0,006

Los predictores de isquemia supersilente en el subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria aparecen listados en la tabla 26.

Tabla 26. Predictores de isquemia supersilente en pacientes sin historia de enfermedad coronaria y con ergometría negativa.

	OR	IC al 95%	p
Sexo masculino	1,99	1,54-2,59	<0,001
Edad ≥65 años	1,70	1,32-2,18	<0,001
Diabetes mellitus	1,75	1,30-2,36	<0,001
Angina típica	2,51	1,51-4,17	<0,001
FEVI <55%	2,68	1,87-3,84	<0,001

La tasa acumulada de mortalidad y de eventos cardíacos graves a 5 años en el grupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria fue del 13,3% y del 7,8% en pacientes con isquemia frente al 6,3% y 2,7% en pacientes sin isquemia, respectivamente ($p < 0,001$ para ambas comparaciones). En el subgrupo de pacientes sin historia de infarto de miocardio, la tasa de mortalidad a 5 años fue del 12,9% en pacientes con isquemia frente al 6,1% en pacientes sin isquemia ($P < 0,001$), mientras que la tasa de eventos cardíacos graves a 5 años fue del 8,8% en pacientes con isquemia y del 3,3% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$). En la misma línea, en el subgrupo de pacientes sin historia de revascularización coronaria, la tasa de mortalidad a 5 años fue del 12,5% en pacientes con isquemia frente al 6,3% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$), en tanto que la tasa de eventos cardíacos graves a 5 años fue del 9,4% en pacientes con isquemia y del 3,7% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$). Por otra parte, los pacientes con historia previa conocida de enfermedad coronaria que desarrollaron isquemia tuvieron una tendencia no significativa hacia una mayor tasa de mortalidad (11,4% en pacientes con isquemia vs. 8,4% en pacientes sin isquemia, $p = \text{NS}$) y de eventos cardíacos

graves a 5 años (11,7% en pacientes con isquemia vs. 8,8% en aquellos sin isquemia, $p = \text{NS}$).

Cuando se estratificó a los pacientes sin historia previa de enfermedad coronaria de acuerdo a su probabilidad pretest de cardiopatía isquémica, la tasa de mortalidad a 5 años en pacientes con baja probabilidad pretest fue del 7,1% en los pacientes con isquemia y del 1,9% en aquellos sin isquemia ($p = \text{NS}$); en los pacientes con probabilidad pretest intermedia fue del 13,4% en los enfermos con isquemia frente al 6,1% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$); y en los pacientes con probabilidad pretest alta fue del 11,8 % en los enfermos con isquemia y del 6,1% en aquellos sin isquemia ($p = \text{NS}$). Por su parte, la tasa de eventos cardiacos graves a 5 años en pacientes con baja probabilidad pretest de cardiopatía isquémica fue del 5,9% en los pacientes con isquemia y del 1,7% en aquellos sin isquemia ($p = 0,016$); en los pacientes con probabilidad pretest intermedia fue del 7,1% en los enfermos con isquemia frente al 3,1% en aquellos sin isquemia ($p = 0,004$); y en los pacientes con probabilidad pretest alta fue del 10,5 % en los enfermos con isquemia y del 2,2% en aquellos sin isquemia ($p = 0,026$). La figura 16 muestra las curvas de eventos cardiacos graves en pacientes sin historia de enfermedad coronaria según su probabilidad pretest de cardiopatía isquémica y el desarrollo o no de isquemia durante los tests.

En el análisis multivariante, el ΔIMS fue un predictor independiente de eventos cardiacos graves (tabla 27) y de mortalidad (tabla 28), y proporcionó información pronóstica incremental para su predicción (tabla 29).

Figura 16. Curvas de eventos cardiacos graves en pacientes sin historia de enfermedad coronaria estratificadas según la probabilidad pretest de cardiopatía isquémica.

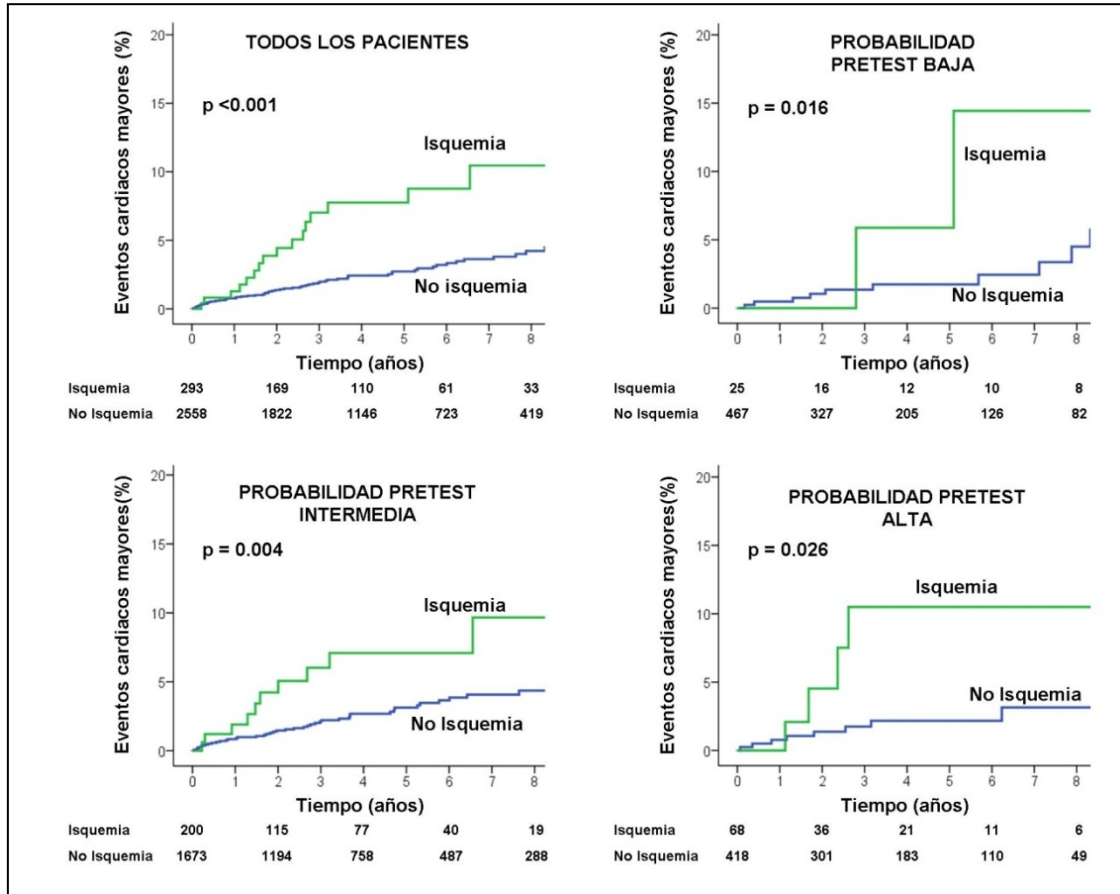


Tabla 27. Predictores de eventos cardiacos graves en el grupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria.

	HR (IC 95%)	p
Varones	2,59 (1,60-4,21)	<0,001
Nitratos	1,88 (1,17-3,02)	0,009
IMS en reposo	5,72 (2,89-11,32)	<0,001
METs	0,88 (0,82-0,94)	<0,001
ΔIMS	6,72 (1,99-22,66)	0,002

Tabla 28. Predictores de mortalidad en el grupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria.

	HR (IC 95%)	p
Varones	2,66 (1,94-3,63)	<0,001
Edad	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Calcioantagonistas	1,60 (1,10-2,31)	0,014
DP basal (por 10 ³ U)	1,08 (1,01-1,15)	0,02
IMS en reposo	2,57 (1,48-4,45)	0,001
METs	0,84 (0,79-0,89)	<0,001
DP máximo (por 10 ³ U)	0,95 (0,92-0,98)	0,002
ΔIMS	3,42 (1,46-8,03)	0,005

Tabla 29. Valor pronóstico incremental de la ecocardiografía de ejercicio en el grupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria para la predicción de eventos cardíacos graves.

MODELO	χ ²	p
Clínico	29	<0,001
Clínico + Eco basal	82	<0,001
Clínico + Eco basal + Ejercicio	96	<0,001
Clinico + Eco basal + Ejercicio + Eco de ejercicio	114	0,007

4.2.6.5. Score de Duke de bajo riesgo

La mayor parte de los pacientes incluidos en este estudio presentaron un score de Duke de bajo riesgo (3501 pacientes, 87,4%). La edad media de estos pacientes fue de $58,6 \pm 12,4$ años (inferior a la edad media de los pacientes con un score de Duke de riesgo intermedio, que fue de $67,0 \pm 10,4$, $p < 0,001$). En este

subgrupo, 2137 pacientes (61%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron diabetes mellitus en 481 pacientes (13,7%), tabaquismo activo en 986 (28,2%), hipertensión en 1631 (46,6%), hipercolesterolemia en 1585 (45,3%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 543 (15,5%). De estos pacientes, 1014 (29%) tenían historia de enfermedad coronaria, 776 (22,2%) tenían antecedentes de IAM (incluyendo 321 pacientes que tuvieron un infarto en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio), 428 (12,2%) habían sido sometidos a intervencionismo coronario percutáneo, y 126 (3,6%) tenían antecedentes de cirugía de revascularización coronaria. En lo que respecta al tratamiento antiisquémico, 206 pacientes (5,9%) estaban recibiendo betabloqueantes, 413 (1,8%) antagonistas del calcio, y 824 (23,5%) nitratos. En los pacientes referidos por dolor torácico, las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 124 pacientes (3,5%), angina probable/atípica en 1507 (43%), y dolor torácico no anginoso en 784 (22,4%).

La tabla 30 expone las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

En total, 579 pacientes (16,5%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La presión arterial sistólica pasó de $133,3 \pm 18,6$ mmHg en situación basal a $174,6 \pm 28,2$ mmHg en pico de ejercicio, y la frecuencia cardiaca se incrementó de $78,3 \pm 14,3$ latidos por minuto a $151,6 \pm 19,6$. El doble producto pasó de 10445 ± 2469 en situación basal a 26508 ± 5642 con el ejercicio. La capacidad funcional estimada media fue de $10,5 \pm 2,5$ METs. La fracción de eyección basal fue de $60,0 \pm 6,3$ % y se incrementó al $67,1 \pm 9,2$ % con el ejercicio. El IMS basal pasó de $1,06 \pm 0,17$ a $1,10 \pm 0,22$. En 601 pacientes (17,2%) se

detectaron anomalías basales de la contractilidad segmentaria. En 565 pacientes (16,1%) se objetivaron nuevas alteraciones de la contractilidad segmentaria con el ejercicio compatibles con isquemia; este porcentaje fue inferior al observado en pacientes con un score de Duke intermedio (104 de 503 pacientes, 20,7%, $p = 0,01$).

Tabla 30. Características basales de los pacientes con score de Duke de bajo riesgo de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

	Pacientes sin isquemia	Pacientes con isquemia	p
Varones, n (%)	1704 (58)	433 (76,6)	<0,001
Edad, años	58,0 ± 12,6	61,7 ± 10,9	<0,001
Tabaquismo activo, n (%)	796 (27,1)	190 (33,6)	0,002
Diabetes mellitus, n (%)	373 (12,7)	108 (19,1)	<0,001
Hipertensión, n (%)	1364 (46,5)	267 (47,3)	0,73
Hipercolesterolemia, n (%)	1329 (45,3)	256 (45,3)	0,99
Antecedentes familiares de CI, n (%)	467 (15,9)	76 (13,5)	0,14
Historia de CI, n (%)	691 (23,5)	323 (57,2)	<0,001
IAM previo, n (%)	507 (13,3)	269 (47,6)	<0,001
≤30 días antes de la EE	201 (6,8)	120 (21,2)	<0,001
>30 días antes de la EE	312 (10,6)	155 (27,4)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	383 (13)	159 (28,1)	<0,001
Percutánea, n (%)	296 (10,1)	132 (23,4)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	95 (3,2)	31 (5,5)	0,009
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	85 (2,9)	39 (6,9)	<0,001
Probable angina	1279 (43,6)	228 (40,4)	0,16
Dolor torácico no anginoso	739 (25,2)	45 (8)	<0,001
Fibrilación auricular, n (%)	38 (1,3)	7 (1,2)	0,92
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	164 (5,6)	42 (7,4)	0,09
Antagonistas del calcio	336 (11,4)	77 (13,6)	0,14
Nitratos	671 (22,9)	153 (27,1)	0,03
IECAs/ARA-II	705 (24)	164 (29)	0,01
Diuréticos	158 (5,4)	30 (5,3)	0,95

La tabla 31 muestra los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio en los pacientes con un score de Duke de bajo riesgo.

Tabla 31. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio según el desarrollo o no de isquemia en pacientes con score de Duke de bajo riesgo.

	Pacientes sin isquemia	Pacientes con isquemia	p
Prueba submáxima, n (%)	470 (16)	109 (19,3)	0,054
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	133,1±18,6	134,3±18,5	0,17
Pico	174,8±28,4	173,3±27,0	0,24
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	78,7±14,3	76,2±13,9	<0,001
Pico	152,4±19,8	147,5±18,0	<0,001
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm			
Reposo	10,5±2,5	10,2±2,3	0,02
Pico	26,7±5,7	25,6±5,3	<0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	10,5±2,5	10,3±2,6	0,16
Fracción de eyección, %			
Reposo	60,5±6,1	57,1±6,8	<0,001
Pico	69,0±7,7	57,5±10,1	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,05±0,16	1,14±0,22	<0,001
Pico	1,04±0,15	1,39±0,28	<0,001

Los predictores de isquemia supersilente en este subgrupo de pacientes con score de Duke de bajo riesgo fueron el sexo masculino (OR 1,88, IC al 95% 1,50-2,35, p <0,001), la edad >65 años (OR 1,78, IC al 95% 1,46-2,17, p <0,001), la diabetes mellitus (OR 1,63, IC al 95% 1,27-2,10, p <0,001), el infarto de miocardio previo (OR 3,49, IC al 95% 2,79-4,36, p <0,001), la angina típica (OR 2,32, IC al 95% 1,53-3,52, p <0,001) y una fracción de eyección basal <55% (OR 1,51, IC al 95% 1,16-1,96, p = 0,002).

La supervivencia a 5 años fue del 90,5% en pacientes con isquemia supersilente frente al 95,5% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 17). En pacientes con score de Duke de riesgo intermedio fue del 73,4% en pacientes con isquemia y del 78,9% en pacientes sin isquemia ($p = 0,06$). Por su parte, la supervivencia libre de eventos cardiacos graves a 5 años en pacientes con score de Duke de riesgo bajo fue del 92,6% en pacientes con isquemia frente al 96,5% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 18), mientras que en los pacientes con score de riesgo intermedio fue del 72,5% en pacientes con isquemia y del 89,7% en pacientes sin isquemia ($p = 0,002$).

Figura 17. Curvas de mortalidad en pacientes con score de Duke de bajo riesgo estratificadas según la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

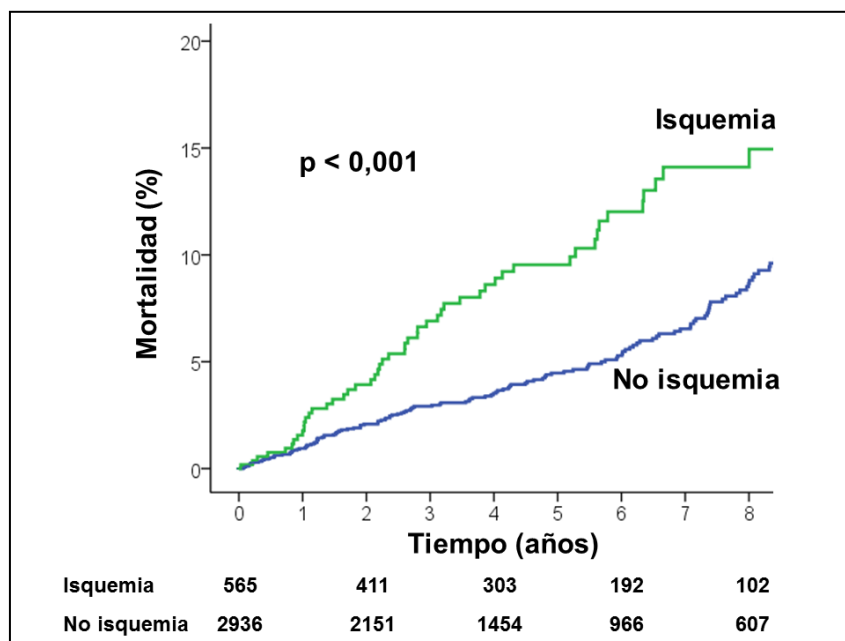
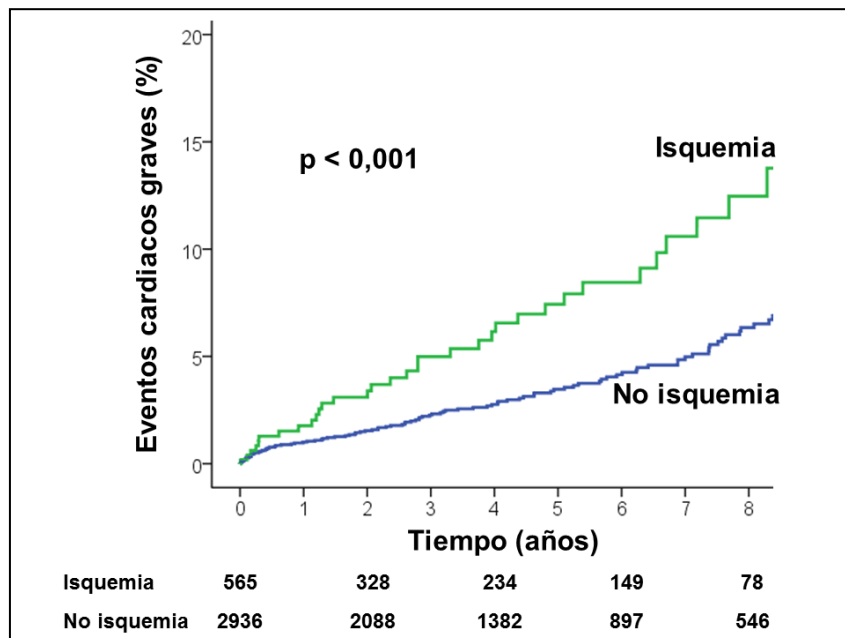


Figura 18. Curvas de eventos cardiacos graves en pacientes con score de Duke de bajo riesgo estratificadas según la presencia o ausencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.



En el análisis multivariante, el Δ IMS fue una vez más un predictor independiente de mortalidad (tabla 32) y de eventos cardiacos graves (tabla 33) en los pacientes con score de Duke de bajo riesgo.

Tabla 32. Predictores de mortalidad en el grupo de pacientes con score de Duke de bajo riesgo.

	HR (95% CI)	p
Sexo masculino	2,37 (1,72-3,26)	<0,001
Edad	1,04 (1,02-1,06)	<0,001
Calcioantagonistas	1,49 (1,09-2,05)	0,01
IMS en reposo	2,34 (1,37-4,01)	0,002
METs	0,78 (0,73-0,84)	<0,001
DP máximo (x10 ³ mmHg lpm)	0,97 (0,95-0,99)	0,04
Δ IMS	2,71 (1,17-6,32)	0,02

Tabla 33. Predictores de eventos cardiacos graves en el grupo de pacientes con score de Duke de bajo riesgo.

	HR (IC 95%)	p
Sexo masculino	2,35 (1,54-3,59)	<0,001
Diabetes mellitus	1,70 (1,12-2,58)	0,01
Hipertensión arterial	1,60 (1,13-2,25)	0,008
Infarto previo	1,85 (1,27-2,70)	0,001
Calcioantagonistas	1,57 (1,06-2,34)	0,03
IMS en reposo	2,63 (1,24-5,58)	0,01
Δ IMS	3,65 (1,18-11,33)	0,02

4.3. Pacientes con bloqueo de rama izquierda

4.3.1. Características basales

Se estudiaron 609 pacientes con bloqueo de rama izquierda que fueron sometidos a ecocardiograma de ejercicio entre el 1 de marzo de 1995 y el 30 de noviembre de 2007. La edad media fue de 66 ± 10 años y 331 pacientes (54% eran varones). Las características clínicas y demográficas de los 609 pacientes se exponen en la tabla 34. Los motivos principales para realizar los tests fueron angina típica en 31 pacientes (5,1%), angina probable en 307 pacientes (50,4%), dolor torácico no isquémico en 84 pacientes (13,8%), disnea en 42 pacientes (6,9%) y estratificación del riesgo en 145 pacientes (23,8%).

Tabla 34. Características basales de los pacientes con bloqueo de rama izquierda.

	Todos (n=609)	No isquemia (n = 432)	Isquemia (n=177)	p
Varones, n (%)	331 (54,4)	211 (48,8)	120 (67,8)	<0,001
Edad, años	65,7±10,2	64,8±10,5	68,1±8,9	<0,001
Fumadores, n (%)	101 (16,6)	67 (15,5)	34 (19,2)	0,27
Diabetes, n (%)	104 (17,1)	61 (14,1)	43 (24,3)	0,002
Hipertensión, n (%)	311 (51,1)	220 (50,9)	91 (51,4)	0,91
Hipercolesterolemia, n (%)	261 (42,9)	175 (40,5)	86 (48,6)	0,07
Historia de enfermedad coronaria	67 (11,0)	46 (10,6)	21 (11,9)	0,66
IAM previo, n (%)	79 (13,0)	39 (9)	40 (22,6)	<0,001
≤30 días antes de la EE	26 (4,3)	15 (3,5)	11 (6,2)	0,13
>30 días antes de la EE	55 (9,0)	26 (6)	29 (16,4)	<0,001
Revascularización coronaria, n (%)	61 (10,0)	31 (7,2)	30 (16,9)	<0,001
Percutánea, n (%)	38 (6,2)	21 (4,9)	17 (9,6)	0,03
Quirúrgica, n (%)	27 (4,3)	11 (2,5)	15 (8,5)	0,001
Angina típica, n (%)	31 (5,1)	9 (2,1)	22 (12,4)	<0,001
Disnea	42 (6,9)	38 (8,8)	4 (2,3)	0,004
Fibrilación auricular, n (%)	26 (4,3)	17 (3,9)	9 (5,1)	0,52
Medicaciones, n (%)				
β-bloqueantes	28 (4,6)	19 (4,4)	9 (5,1)	0,71
Antagonistas del calcio	98 (16,1)	67 (15,5)	31 (17,5)	0,54
Nitratos	178 (29,2)	109 (25,2)	69 (39)	0,001
Aspirina	46 (7,6)	36 (8,3)	10 (5,6)	0,26
IECAs/ARA-II	217 (35,6)	141 (32,6)	76 (42,9)	0,016
Digoxina	28 (4,6)	21 (4,9)	7 (4,0)	0,63
Diuréticos	93 (15,3)	60 (13,9)	33 (18,6)	0,14

4.3.2. Resultados de los tests

Los protocolos de ejercicio incluyeron el Bruce (88,2%), el Bruce modificado (4,9%), el Bruce deportista (4,6%) y el Naughton (2,3%).

De los 609 pacientes, 177 (29%) desarrollaron isquemia y 335 (55%) tenían un ecocardiograma de ejercicio anormal; 82 pacientes (13,5%) tenían ecocardiogramas normales en reposo y desarrollaron isquemia en el ejercicio; en

158 pacientes había alteraciones basales de la contractilidad segmentaria en reposo sin isquemia; los 95 pacientes restantes (15,6%) tenían alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo que empeoraron con el ejercicio.

Los pacientes con isquemia (con o sin alteraciones de la contractilidad segmentaria basal) tenían mayor edad, eran con mayor frecuencia varones y tenían con mayor probabilidad una historia previa de cardiopatía isquémica; estos pacientes se presentaron con mayor frecuencia con angina típica (tabla 34). Los datos hemodinámicas y ecocardiográficos obtenidos durante el ejercicio se muestran en la tabla 35.

Tabla 35. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio en los pacientes con bloqueo de rama izquierda.

	Todos (n=609)	No isquemia (n = 432)	Isquemia (n=177)	p
Presión arterial sistólica, mm Hg				
Reposo	138±21	137±22	140±19	0,22
Pico	167±30	168±32	164±26	0,06
Frecuencia cardiaca, lpm				
Reposo	80±15	81±15	80±14	0,64
Pico	145±22	147±21	141±22	0,001
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm				
Reposo	11,09±2,64	11,05±2,65	11,18±2,63	0,59
Pico	24,38±6,07	24,90±6,31	23,11±5,25	<0,001
Dolor torácico, n (%)	93 (15,3)	36 (8,3)	57 (32,2)	<0,001
Equivalentes metabólicos (METs)	8,1±3,0	8,5±2,9	7,1±2,9	<0,001
FEVI, %				
Reposo	47,5±12,9	47,8±13,2	46,8±12,1	0,38
Pico	49,1±15,8	52,7±15,4	40,4±13,0	<0,001
Índice de motilidad segmentaria				
Reposo	1,31±0,43	1,30±0,43	1,35±0,42	0,01
Pico	1,40±0,46	1,27±0,41	1,72±0,40	<0,001

4.3.3. Variabilidad intra e interobservador

La variabilidad intra e interobservador se evaluó en 20 casos seleccionados de forma aleatoria. Para el diagnóstico de alteraciones de la contractilidad segmentaria basal, el acuerdo intraobservador fue del 95% (kappa $0,88 \pm 0,12$) y el acuerdo interobservador fue del 90% (kappa $0,73 \pm 0,18$). El acuerdo intra e interobservador para el diagnóstico de isquemia fue del 90% (kappa $0,74 \pm 0,17$) y 90% (kappa $0,69 \pm 0,21$), respectivamente.

4.3.4. Eventos, predictores y valor pronóstico

Durante un seguimiento medio de $4,6 \pm 3,4$ años (rango intercuartílico 1,8 a 7,3 años) tuvieron lugar 124 muertes. La tasa de mortalidad a 5 años fue del 24,6% en el grupo de pacientes con isquemia frente al 12,6% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 19).

Un total de 80 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria durante el seguimiento, 38 dentro de los 3 meses siguientes al test y 42 más allá de los 3 meses. Los eventos cardiacos graves tuvieron lugar en 74 pacientes antes de cualquier procedimiento de revascularización coronaria, incluyendo 57 muertes cardiacas, 15 IAM no fatales y 2 trasplantes cardiacos. Un total de 19 pacientes que sufrieron un evento cardiaco grave tras un procedimiento de revascularización coronaria (14 de 177 pacientes en el grupo con isquemia y 5 de 432 pacientes en el grupo sin isquemia) fueron censurados en el momento de la revascularización para el análisis de eventos cardiacos graves. La tasa de estos eventos cardiacos graves a

5 años fue del 18,1% en pacientes con isquemia frente al 9,7% en aquellos sin isquemia ($p = 0,003$) (figura 20).

Figura 19. Supervivencia en función de la presencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

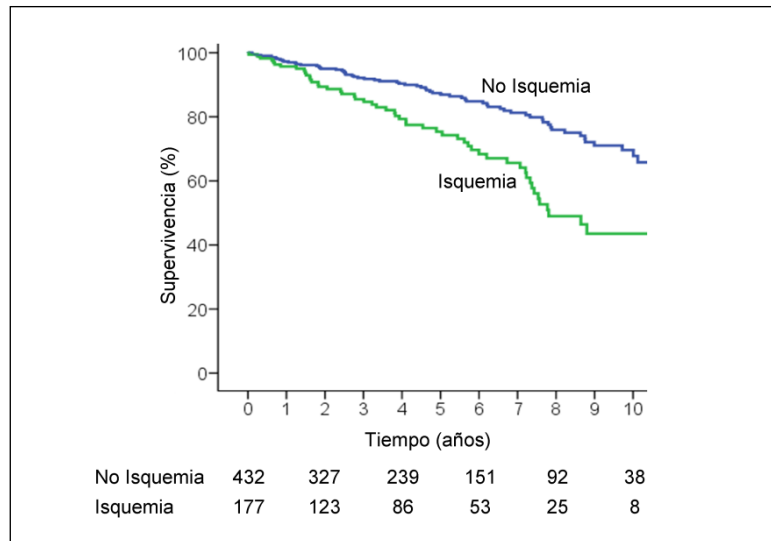
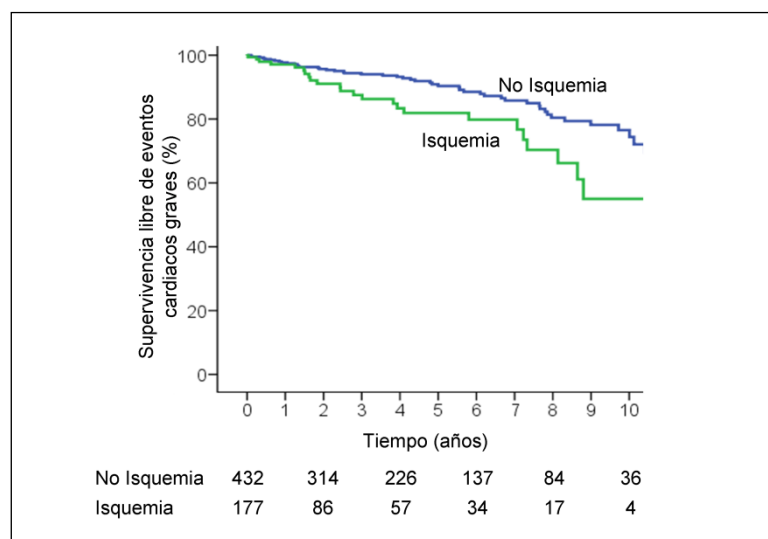
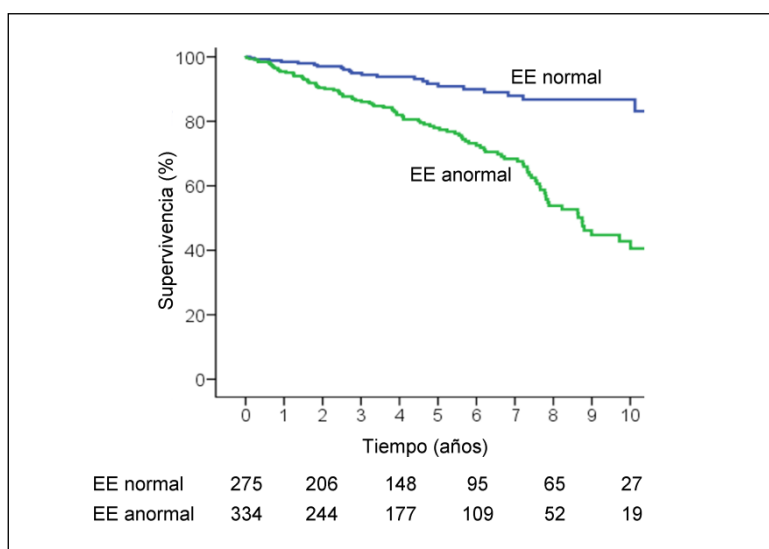


Figura 20. Supervivencia libre de eventos cardiacos graves en función de la presencia de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.



Cuando también se consideraron las alteraciones basales de la contractilidad segmentaria, los pacientes con un ecocardiograma de ejercicio normal tuvieron una tasa de mortalidad a 5 años del 8,3% comparado con el 22% en aquellos con un ecocardiograma de ejercicio anormal ($p < 0,001$) (figura 21).

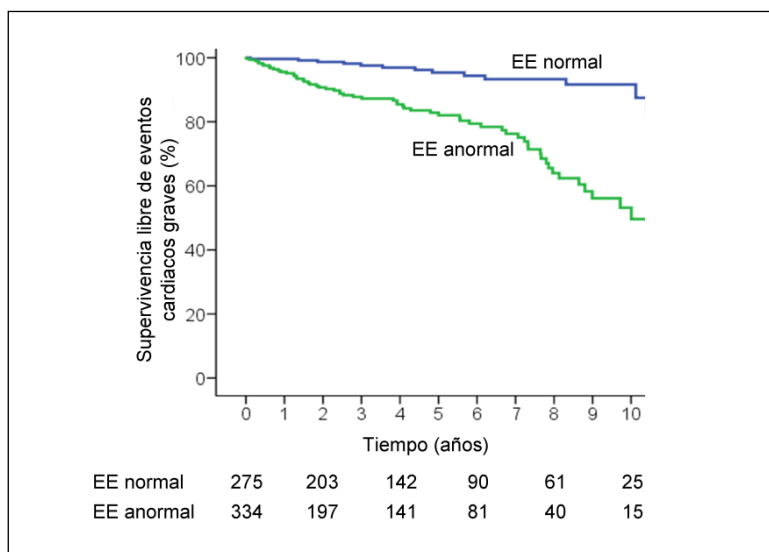
Figura 21. Supervivencia en pacientes con bloqueo de rama izquierda y con ecocardiograma de ejercicio normal y anormal.



La tasa de eventos cardíacos graves fue también significativamente inferior en aquellos pacientes con un ecocardiograma de ejercicio normal (4,6% vs. 18%, $p < 0,001$) (figura 22).

Los pacientes con alteraciones basales de la contractilidad en reposo e isquemia en el ejercicio tuvieron el peor pronóstico (tasa de mortalidad a 5 años del 35,8% y de eventos cardíacos graves del 22,7%).

Figura 22. Supervivencia libre de eventos cardiacos graves en pacientes con bloqueo de rama izquierda y con ecocardiograma de ejercicio normal y anormal.



Las asociaciones univariadas con mortalidad y eventos cardiacos graves se presentan en la tabla 36.

En el análisis multivariado, el índice de motilidad segmentaria basal y el incremento del índice de motilidad segmentaria resultaron predictores de mortalidad total y de eventos cardiacos graves (tablas 37 y 38).

El χ^2 global del modelo clínico para predecir mortalidad por todas las causas fue de 72 ($p < 0,001$); la adición de los datos ecocardiográficos basales (índice de motilidad segmentaria basal) incrementó el χ^2 a 119 ($p < 0,001$); la inclusión de los equivalentes metabólicos (pero no el doble producto) añadió de forma significativa al modelo (χ^2 138, $p < 0,001$); la adición posterior de los datos de la ecocardiografía de ejercicio (incremento del índice de motilidad segmentaria) también aportó información incremental para la predicción de mortalidad total (χ^2 143, $p = 0,014$).

Tabla 36. Predictores univariados de eventos.

	Mortalidad			Eventos cardiacos graves		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,28	1,53-3,40	<0,001	2,77	1,65-4,67	<0,001
Edad (por año)	1,07	1,05-1,09	<0,001	1,05	1,02-1,07	0,001
Fumadores	1,78	1,13-2,81	0,013	2,42	1,37-4,28	0,002
Diabetes	1,31	0,78-2,19	0,31	1,96	1,08-3,54	0,026
Hipertensión	0,88	0,61-1,28	0,52	1,30	0,81-2,11	0,28
Hipercolesterolemia	0,94	0,64-1,38	0,76	0,90	0,54-1,50	0,69
Historia familiar de IAM	1,02	0,55-1,91	0,94	1,22	0,58-2,56	0,60
IAM previo	3,02	2,03-4,46	<0,001	2,86	1,69-4,82	<0,001
Revascularización previa	1,51	0,92-2,46	0,10	1,41	0,72-2,75	0,32
Cirugía coronaria	2,33	1,28-4,24	0,006	2,99	1,43-6,27	0,004
Angina típica	2,04	1,03-4,02	0,04	2,45	1,06-5,67	0,035
Disnea	1,91	1,05-3,47	0,04	2,85	1,49-5,42	0,001
Fibrilación auricular	3,80	2,17-6,66	<0,001	3,78	1,88-7,61	<0,001
β-Bloqueantes	0,96	0,42-2,19	0,92	0,84	0,26-2,68	0,77
Antagonistas del calcio	1,22	0,80-1,87	0,37	1,04	0,59-1,85	0,89
Dolor torácico durante el EE	0,83	0,50-1,37	0,47	0,58	0,25-1,33	0,20
DP basal (por 10 ³ U)	0,99	0,93-1,06	0,74	1,02	0,93-1,11	0,73
Frecuencia cardiaca máxima	0,99	0,98-0,99	<0,001	0,99	0,98-1,00	0,07
Presión arterial sistólica pico	0,99	0,98-0,99	<0,001	0,99	0,98-0,99	0,004
DP pico (por 10 ³ U)	0,93	0,90-0,96	<0,001	0,94	0,91-0,98	0,001
% de la FCMT	0,99	0,98-1,00	0,16	0,99	0,97-1,00	0,10
Equivalentes metabólicos	0,79	0,75-0,85	<0,001	0,84	0,78-0,91	<0,001
FEVI basal	0,95	0,94-0,96	<0,001	0,94	0,93-0,96	<0,001
FEVI pico	0,96	0,95-0,97	<0,001	0,95	0,94-0,96	<0,001
IMS basal	4,12	2,86-5,94	<0,001	5,94	3,70-9,51	<0,001
IMS pico	4,91	3,40-7,09	<0,001	6,34	4,01-10,16	<0,001
ΔIMS	2,36	1,27-4,41	0,007	2,77	1,09-7,02	0,03
ACSR	3,70	2,52-5,42	<0,001	4,15	2,52-6,83	<0,001
Isquemia	2,30	1,61-3,29	<0,001	2,05	1,26-3,33	0,004
EE anormal	3,90	2,49-6,09	<0,001	5,30	2,9-9,66	<0,001

Tabla 37. Predictores multivariados de mortalidad.

	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,97	1,29-3,02	0,002
Edad (por año)	1,05	1,02-1,07	<0,001
Fibrilación auricular	2,24	1,27-3,97	0,006
IMS basal	3,12	2,02-4,80	<0,001
METs	0,88	0,82-0,94	<0,001
Δ IMS	2,42	1,21-4,82	0,012

Tabla 38. Predictores multivariados de eventos cardiacos graves.

	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,27	1,31-3,92	0,003
Edad (por año)	1,04	1,01-1,06	0,014
Diabetes	2,26	1,21-4,23	0,011
Fibrilación auricular	2,50	1,22-5,16	0,013
IMS basal	5,89	3,55-9,77	<0,001
Δ IMS	3,38	1,30-8,82	0,013

El χ^2 global del modelo clínico para la predicción de eventos cardiacos graves fue de 40 ($p < 0,001$); tras añadir el índice de motilidad segmentaria se incrementó a 94 ($p < 0,001$); los datos hemodinámicas del ejercicio no añadieron de forma significativa al modelo inicial; finalmente, la adición de los datos de la ecocardiografía de ejercicio incrementaron el valor del χ^2 a 101 ($p = 0,017$).

4.4. Pacientes con fibrilación auricular

4.4.1. Características basales

El estudio incluyó a 419 pacientes con fibrilación auricular. Los protocolos de ejercicio incluyeron el Bruce (376 pacientes, 89,7%), el Bruce modificado (34 pacientes, 8,1%) y el Naughton (9 pacientes, 2,1%). La edad media fue de 68,4 ± 8,5 años, y 256 pacientes (61,1%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron tabaquismo activo en 57 pacientes (13,6%), diabetes mellitus en 72 (17,2%), hipertensión en 219 (52,3%), hipercolesterolemia en 127 (30,3%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 48 (11,5%). De los pacientes, 88 (21%) tenían historia de enfermedad coronaria, 63 (15%) tenían antecedentes de infarto de miocardio previo (incluyendo 23 pacientes que sufrieron un infarto en los 30 días anteriores al ecocardiograma de ejercicio), 29 (6,9%) habían sido sometidos a revascularización coronaria percutánea, y 20 (4,8%) a cirugía de revascularización coronaria. Las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 22 pacientes (5,3%), angina probable/atípica en 201 (48%), y dolor torácico no anginoso en 87 (20,8%). Un total de 38 pacientes (9,1%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 66 (15,8%) antagonistas del calcio, 169 (40,3%) inhibidores de la enzima convertora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, y 173 (41,3%) digoxina. La tabla 39 expone las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio.

Tabla 39. Características basales de los 419 pacientes con fibrilación auricular de acuerdo al desarrollo o no de isquemia.

	No isquemia	Isquemia	p
Varones, n (%)	190 (58,1)	66 (71,7)	0,02
Edad, años	67,9±8,8	70,0±7,1	0,04
Tabaquismo activo, n (%)	44 (13,5)	13 (14,1)	0,87
Diabetes mellitus, n (%)	52 (15,9)	20 (21,7)	0,19
Hipertensión, n (%)	165 (50,5)	54 (58,7)	0,16
Hipercolesterolemia, n (%)	95 (29,1)	32 (34,8)	0,29
Antecedentes familiares de CI, n (%)	39 (11,9)	9 (9,8)	0,57
Historia de CI, n (%)	53 (16,2)	35 (38,0)	<0,001
IAM previo, n (%)	38 (11,6)	25 (27,2)	<0,001
≤30 días antes de la EE	12 (3,7)	11 (12,0)	0,002
>30 días antes de la EE	26 (8,0)	16 (17,4)	0,008
Revascularización coronaria previa, n (%)	24 (7,3)	22 (23,9)	<0,001
Percutánea, n (%)	14 (4,3)	15 (16,3)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	12 (3,7)	8 (8,7)	0,05
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	11 (3,4)	11 (12,0)	
Probable angina	158 (48,3)	43 (46,7)	<0,001
Dolor torácico no anginoso	79 (24,2)	8 (8,7)	
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	28 (8,6)	10 (10,9)	0,50
Antagonistas del calcio	49 (15,0)	17 (18,5)	0,42
Nitratos	99 (30,3)	30 (32,6)	0,67
IECAs/ARA-II	130 (39,8)	39 (42,4)	0,65
Digoxina	141 (43,1)	32 (34,8)	0,15

4.4.2. Resultados de los tests

En 134 pacientes (32%) había anomalías de la motilidad segmentaria basales, y en 92 pacientes (22%) se detectó isquemia. Los pacientes con isquemia tenían una edad media ligeramente superior y eran con mayor frecuencia varones, y tenían una mayor probabilidad de tener una historia previa de IAM o de revascularización coronaria, y de presentarse con angina típica.

En total, 57 pacientes (13,6%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La capacidad funcional media estimada fue de $7,2 \pm 2,8$ METs. La fracción de eyección basal fue de $52,9 \pm 12,0\%$, que aumentó a $57,4 \pm 15,0\%$ con el ejercicio. El índice de motilidad segmentaria basal aumentó de $1,20 \pm 0,36$ a $1,26 \pm 0,40$. La tabla 40 expone los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en el ecocardiograma de ejercicio.

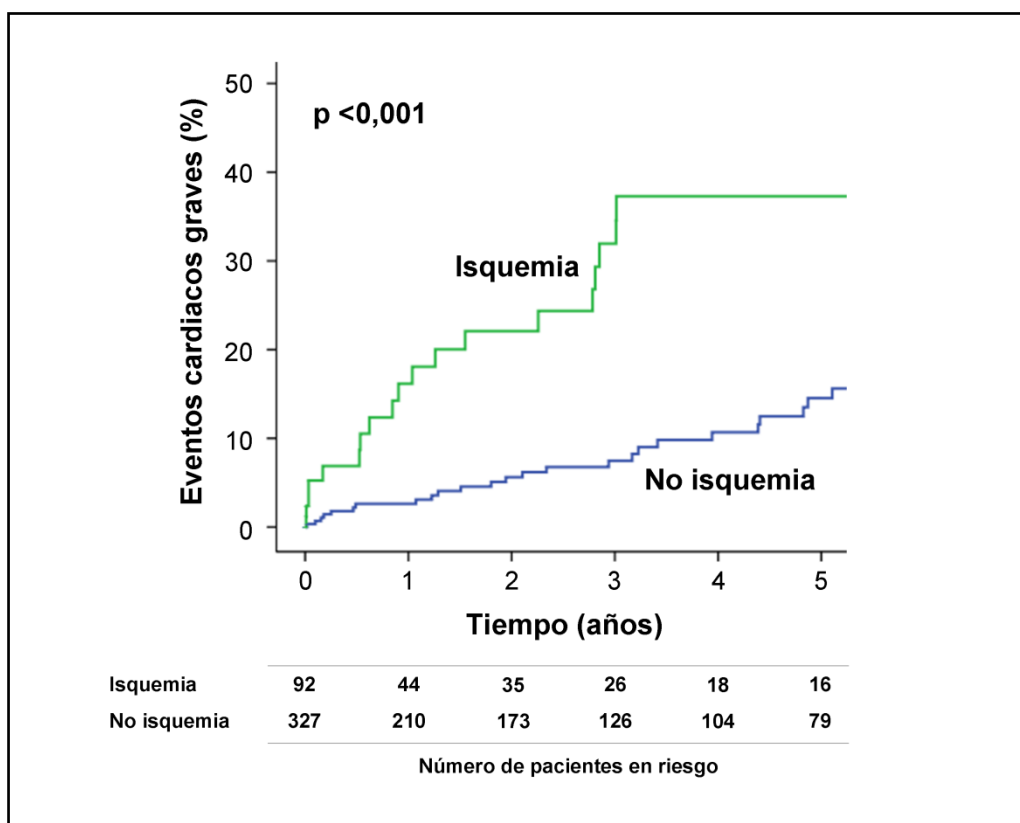
Tabla 40. Datos obtenidos durante los tests en pacientes con fibrilación auricular.

	No isquemia	Isquemia	p
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	133,2±20,0	131,7±21,4	0,55
Pico	158,9±30,1	157,1±30,2	0,61
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	89,3±19,0	87,0±19,8	0,30
Pico	161,7±30,4	156,2±28,0	0,13
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm			
Reposo	11,9±3,1	11,4±3,0	0,22
Pico	25,9±7,3	24,7±6,9	0,17
Test submáximo, n (%)	43 (13,2)	14 (15,2)	0,62
Dolor torácico durante el test, n (%)	15 (4,6)	21 (22,8)	<0,001
Cambios ECG isquémicos, n (%)	5 (1,5)	7 (7,6)	0,002
Equivalentes metabólicos (METs)	7,3±2,8	6,8±2,6	0,16
Fracción de eyección, %			
Reposo	53,6±12,1	50,7±11,4	0,05
Pico	60,4±14,1	47,1±13,6	<0,001
ACSR, n (%)	84 (25,7)	50 (54,3)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,18±0,36	1,29±0,37	<0,001
Pico	1,16±0,34	1,61±0,41	<0,001

4.4.3. Eventos y predictores

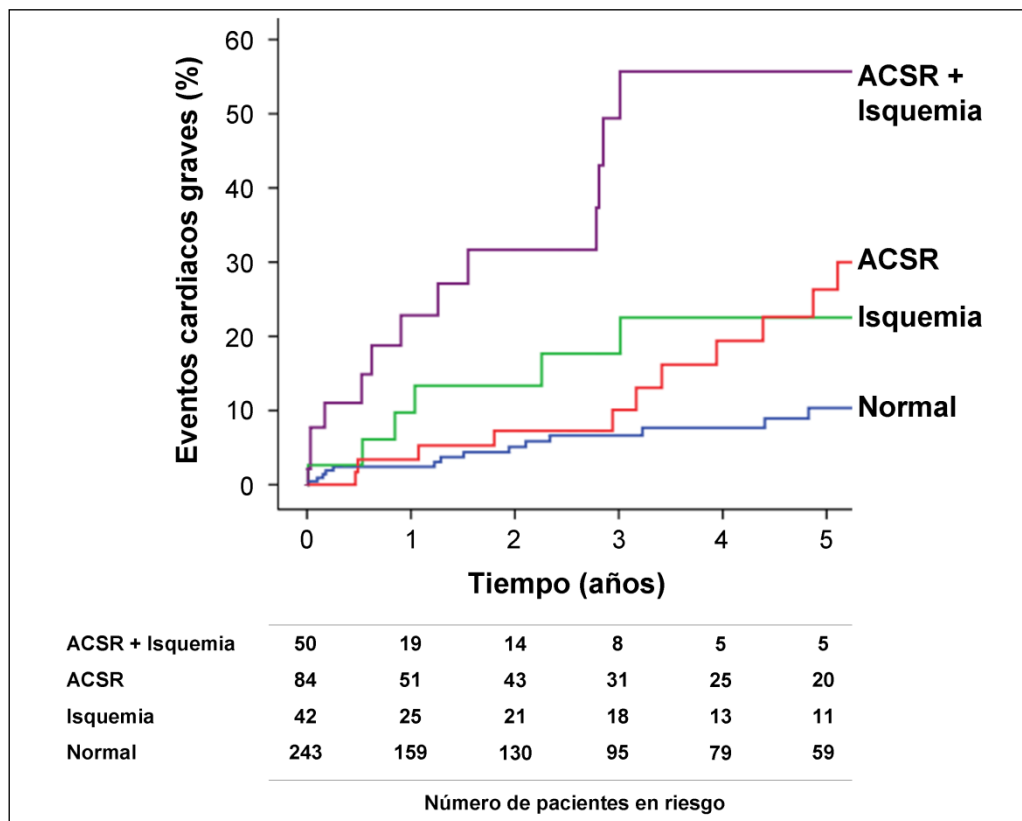
Durante un seguimiento medio de $3,1 \pm 2,98$ años (rango intercuartílico 0,45-4,98 años), se produjeron 59 eventos cardiacos graves, incluyendo 36 muertes cardiacas y 23 IAM no fatales. La tasa de eventos cardiacos graves a 5 años fue del 37,3% en pacientes con isquemia y del 14,5% en aquellos sin isquemia ($p < 0,001$) (figura 23).

Figura 23. Eventos cardiacos graves en pacientes con fibrilación auricular de acuerdo a la aparición o no de isquemia durante el ejercicio.



La combinación de anomalías de la contractilidad segmentaria basales e isquemia con el ejercicio se asoció a una tasa de eventos del 55,7%, frente al 10,3% en pacientes sin alteraciones de la contractilidad basales o inducidas por el ejercicio ($p < 0,001$) (figura 24).

Figura 24. Eventos cardiacos graves en pacientes con fibrilación auricular según la presencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria basales (ACSR) y/o isquemia.



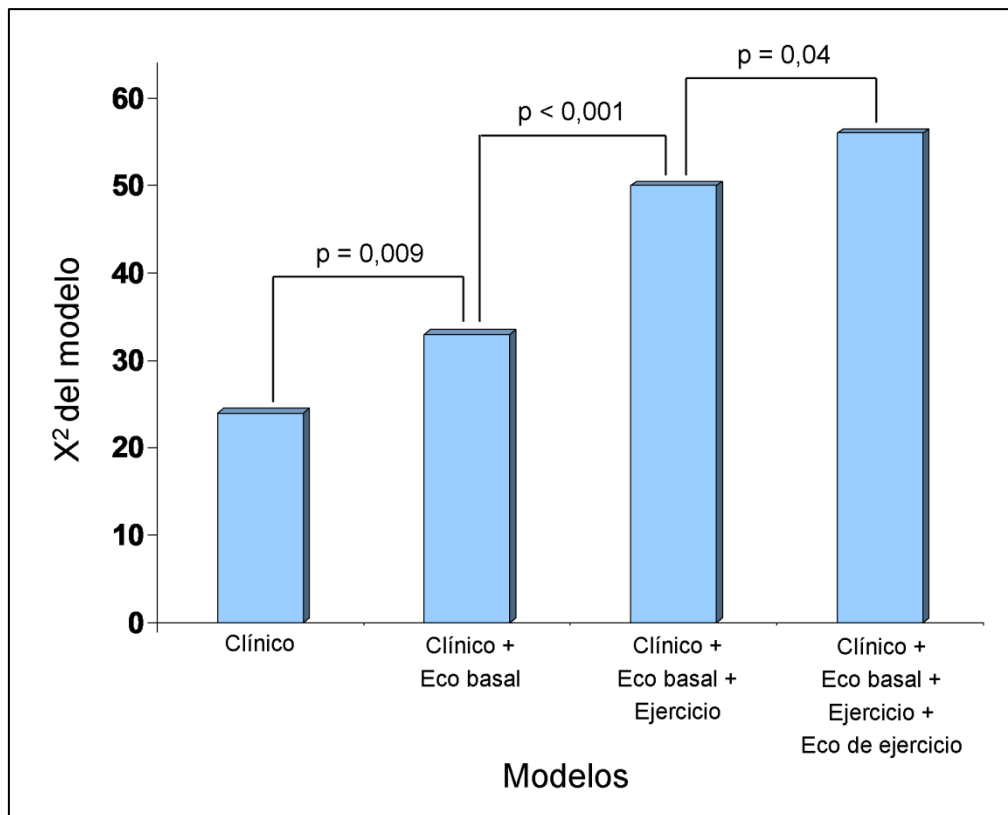
Las variables asociadas con eventos cardiacos graves en el análisis univariado se exponen en la tabla 41.

Tabla 41. Predictores uni y multivariados de eventos cardiacos graves.

	Univariado	Multivariado		
	p	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	0,01	1,79	0,93-3,44	0,08
Edad	0,71			
Tabaquismo activo	0,94			
Diabetes	0,30			
Hipertensión	0,06	2,11	1,12-3,97	0,02
Hipercolesterolemia	0,38			
Historia familiar de CI	0,56			
IAM previo	0,008			
Revascularización coronaria	0,01			
Angina típica	0,001	2,82	0,92-8,67	0,07
Dolor torácico inducido por ejercicio	0,02			
Cambios ECG isquémicos	0,04			
DP máximo (por 10 ³ U)	<0,001	0,94	0,90-0,98	0,007
Equivalentes metabólicos (METs)	0,004	0,88	0,78-1,00	0,05
FEVI basal	0,06			
IMS reposo	<0,001			
Isquemia en el EE	<0,001	1,99	1,06-3,74	0,03

En el análisis multivariado, la isquemia en el ecocardiograma de ejercicio resultó un predictor independiente de eventos cardiacos graves (tabla 41). Como se muestra en la figura 25, la adición de los resultados del ecocardiograma de ejercicio (isquemia) a un modelo basado en los datos clínicos, ecocardiográficos basales y del ejercicio proporcionaron información incremental para la predicción de eventos cardiacos graves.

Figura 25. Valor incremental de la ecocardiografía de ejercicio para la predicción de eventos cardiacos graves en pacientes con fibrilación auricular.



4.5. Pacientes con disfunción ventricular izquierda

4.5.1. Características basales y resultados de los tests

Se estudiaron un total de 1107 pacientes con una fracción de eyección en reposo $<50\%$.

Los motivos principales para referir a los pacientes a ecocardiografía de ejercicio incluyeron angina típica o probable en el 41,6%, disnea en el 8%, dolor torácico no isquémico en el 4%, estratificación del riesgo en el 43% y evaluación

funcional de lesiones coronarias conocidas en el 3,4%. Algunos de estos pacientes fueron referidos para evaluación de viabilidad; sin embargo, la ecocardiografía de ejercicio fue llevada a cabo como primer paso en aquellos pacientes capaces de deambular.

La mayor parte de los pacientes incluidos (n = 1021, 92,2%) tenían una historia de enfermedad coronaria (n = 637, 57,5%) o alteraciones basales de la contractilidad segmentaria (n = 997, 90,1%).

Un 63,7% de los pacientes (n = 705) tenía una FEVI de entre el 36 y el 49% (ambos inclusive), un 25,5% de los enfermos (n = 282) entre el 26 y el 35%, y un 10,8% (n = 120) tenía una FEVI \leq 25%.

Los protocolos de ejercicio incluyeron el Bruce en el 91,4% de los casos y otros protocolos en el 8,6%.

De los 1107 pacientes incluidos, 494 (44,6%) desarrollaron criterios de isquemia durante el ejercicio. Las características clínicas y demográficas de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia se muestran en la tabla 42, mientras que los resultados de los tests se presentan en la tabla 43. Los pacientes con isquemia fueron con mayor frecuencia varones, y tenían una mayor prevalencia de historia de IAM. Más pacientes en este subgrupo tuvieron síntomas o cambios ECG isquémicos durante el ejercicio, y tenían peor FEVI basal y en pico de ejercicio; la capacidad funcional también fue inferior.

Tabla 42. Características basales de los 1107 pacientes con disfunción ventricular de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia.

	No isquemia (n = 613)	Isquemia (n=494)	p
Varones, n (%)	438 (71,5)	429 (86,9)	<0,001
Edad, años	64,4±10,7	65,9±10,0	0,02
Tabaquismo activo, n (%)	161 (26,3)	158 (32,0)	0,04
Diabetes mellitus, n (%)	100 (16,3)	133 (26,9)	<0,001
Hipertensión, n (%)	267 (43,6)	233 (47,2)	0,23
Hipercolesterolemia, n (%)	239 (39,0)	212 (42,9)	0,19
Historia de CI, n (%)	292 (47,6)	345 (69,8)	<0,001
IAM previo, n (%)	236 (38,5)	281 (56,9)	<0,001
≤30 días antes de la EE	86 (14,0)	124 (25,1)	<0,001
>30 días antes de la EE	157 (25,6)	175 (35,4)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	140 (22,8)	108 (21,9)	0,70
Percutánea, n (%)	94 (15,3)	66 (13,4)	0,35
Quirúrgica, n (%)	54 (8,8)	47 (9,5)	0,69
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	22 (3,6)	61 (12,3)	<0,001
Probable angina	232 (37,8)	167 (33,8)	0,16
Dolor torácico no anginoso			
Fibrilación auricular, n (%)	73 (11,9)	34 (6,9)	0,005
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	186 (30,3)	92 (18,6)	<0,001
Tratamiento, n (%)			
β-Bloqueantes	43 (7,0)	46 (9,3)	0,16
Antagonistas del calcio	92 (15,0)	61 (12,3)	0,20
Nitratos	208 (33,9)	201 (40,7)	0,02
IECAs/ARA-II	301 (49,1)	234 (47,4)	0,57
Diuréticos	135 (22,0)	99 (20,0)	0,42
Digoxina	61 (10,0)	22 (4,5)	0,001

Tabla 43. Datos de los tests (en reposo y en ejercicio) de los 1107 pacientes clasificados de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia.

	No isquemia (n = 613)	Isquemia (n=494)	p
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	133±20	134±19	0,49
Pico	161±31	157±28	0,02
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	83±16	80±15	0,002
Pico	146±25	140±20	<0,001
Doble producto, x10 ³ mm Hg lpm			
Reposo	11,027±2,737	10,697±2,572	0,04
Pico	23,705±6,742	22,130±5,486	<0,001
Test submáximo, n (%)	162 (26,4)	152 (30,8)	0,13
Equivalentes metabólicos (METs)	8,2±3,1	7,3±2,8	<0,001
Dolor torácico, n (%)	41 (6,7)	137 (27,7)	<0,001
Cambios ECG isquémicos, n (%)	35 (5,7)	106 (21,5)	<0,001
Ergometría positiva, n (%)	72 (11,7)	205 (41,5)	<0,001
ECG no diagnóstico, n (%)	394 (64,3)	287 (58,1)	0,04
Fracción de eyección, %			
Reposo	37±9	40±8	<0,001
Pico	42±12	35±10	<0,001
Anomalías de la contractilidad basal, n (%)	534 (87)	463 (93,7)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,68±0,37	1,61±0,34	<0,001
Pico	1,63±0,38	1,94±0,33	<0,001

4.5.2. Variabilidad intra e interobservador

Las concordancias intra e interobservador para el diagnóstico de isquemia en 30 estudios seleccionados de forma aleatoria fue del 83% y del 76%, con índices kappa de 0,67 y 0,53, respectivamente.

4.5.3. Eventos y predictores

Durante un seguimiento medio de $4,1 \pm 3,4$ años, 301 pacientes fallecieron; además, 253 pacientes fueron sometidos a procedimientos de revascularización coronaria durante el seguimiento (171 intervenciones percutáneas y 89 quirúrgicas), y 166 pacientes presentaron un evento cardiaco grave antes de cualquier procedimiento de revascularización coronaria. Las tasas crudas de mortalidad y de eventos cardiacos graves fueron significativamente más elevadas en pacientes con isquemia frente a aquellos sin isquemia ($p < 0,001$ para ambas comparaciones, figura 26). Los pacientes con una fracción de eyección $< 35\%$ e isquemia tenían el peor pronóstico en el seguimiento (figura 27).

Figura 26. Curvas de Kaplan-Meier para mortalidad y eventos cardiacos graves en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda con y sin isquemia.

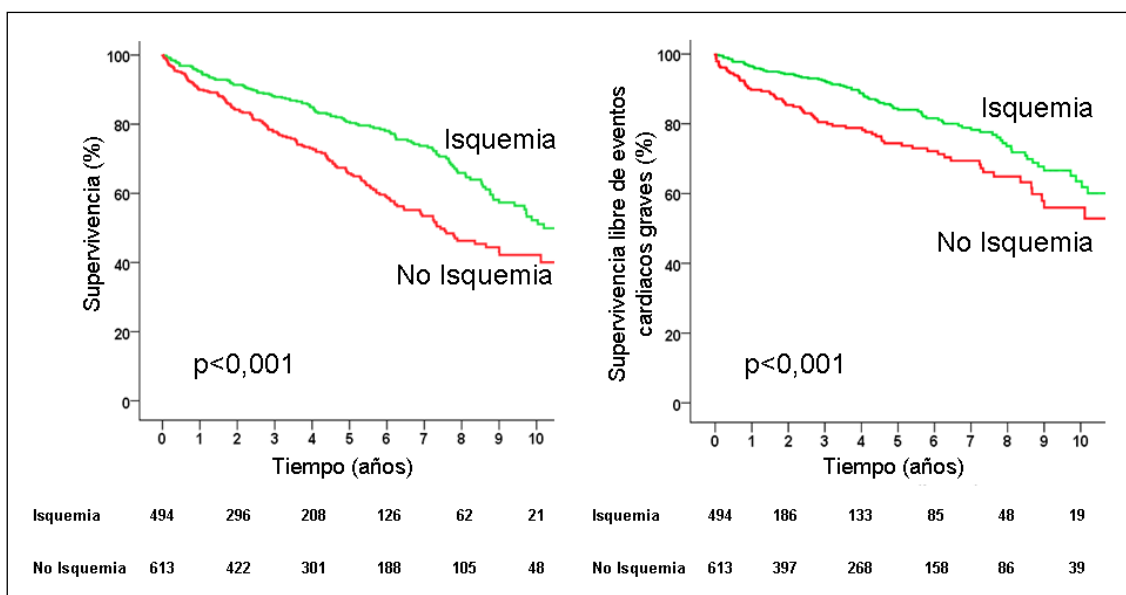
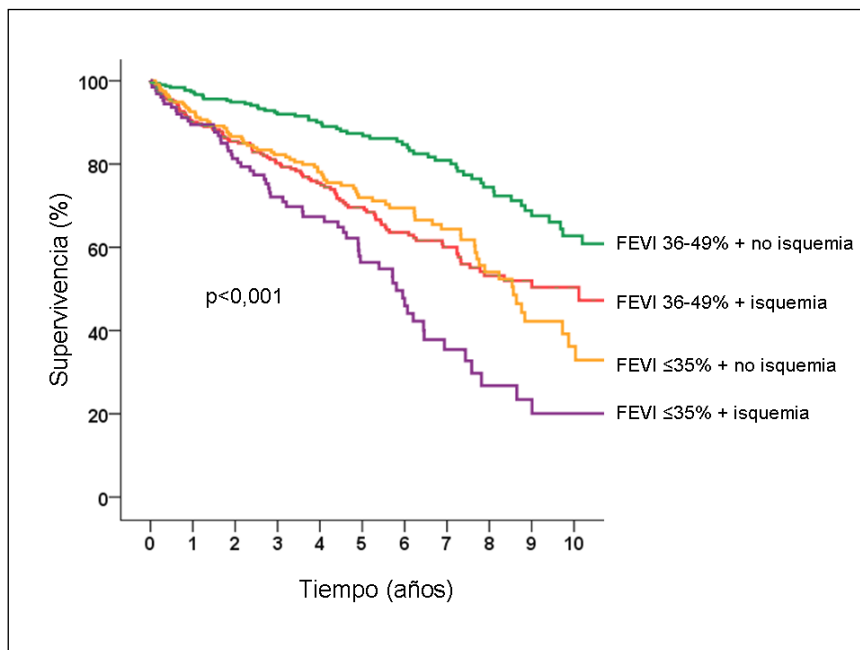


Figura 27. Supervivencia de los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda estratificados de acuerdo al grado de disfunción ventricular y a la presencia de isquemia.



Las variables asociadas con mortalidad y eventos cardíacos graves en el análisis univariado se recogen en la tabla 44.

En el análisis multivariado (tablas 45 y 46), el incremento del índice de motilidad segmentaria fue predictor de mortalidad global y de eventos cardíacos. La interacción entre el grado de disfunción ventricular y la presencia de isquemia en el ecocardiograma de ejercicio no fue significativa ni para mortalidad ($p = 0,17$) ni para eventos cardíacos graves ($p = 0,57$).

Tabla 44. Predictores univariados de eventos.

	Mortalidad			Eventos cardiacos graves		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Variables clínicas						
Sexo masculino	1,54	1,14-2,07	0,005	1,60	1,08-2,38	0,02
Edad (por año)	1,06	1,04-1,07	<0,001	1,04	1,02-1,06	<0,001
Diabetes	1,38	1,04-1,84	0,03	2,00	1,40-2,87	<0,001
Tabaquismo activo				1,42	1,00-2,02	0,049
Fibrilación auricular	1,48	1,01-2,18	0,045			
ECG anormal en reposo	1,30	1,02-1,66	0,037			
Angina típica	2,40	1,41-4,09	0,001			
Nitratos	1,66	1,32-2,08	<0,001	1,43	1,05-1,94	0,02
Diuréticos	1,73	1,34-2,22	<0,001			
Ecocardiografía de reposo						
ACSR	1,93	1,20-3,11	0,007	2,07	1,09-3,93	0,026
IMS basal	3,11	2,23-4,34	<0,001	3,22	2,05-5,03	<0,001
FEVI basal	0,96	0,95-0,98	<0,001	0,97	0,95-0,98	<0,001
Ergometría						
Ergometría positiva						
DP máximo (por 10 ³ U)	0,94	0,93-0,96	<0,001	0,94	0,91-0,96	<0,001
ΔDP (por 10 ³ U)	0,93	0,91-0,95	<0,001	0,93	0,90-0,96	<0,001
Capacidad funcional (METs)	0,83	0,80-0,86	<0,001	0,84	0,79-0,89	<0,001
% de la FCMT				0,22	0,08-0,62	0,004
Ecocardiografía de ejercicio						
FEVI pico	0,96	0,95-0,97	<0,001	0,95	0,94-0,97	<0,001
IMS pico	4,09	2,96-5,66	<0,001	4,55	2,93-7,08	<0,001
ΔFEVI	0,96	0,94-0,97	<0,001	0,94	0,93-0,96	<0,001
ΔIMS	2,17	1,42-3,34	<0,001	2,67	1,45-4,93	0,002
Nº de segmentos isquémicos	4,09	2,96-5,66	<0,001	4,55	2,93-7,08	<0,001

Tabla 45. Predictores multivariados de mortalidad.

	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,62	1,18-2,21	0,003
Edad	1,04	1,02-1,05	<0,001
Nitratos	1,35	1,07-1,70	0,01
Diuréticos	1,33	1,03-1,72	0,03
IMS basal	2,62	1,82-3,77	<0,001
METS	0,90	0,86-0,94	<0,001
Δ IMS	2,25	1,41-3,61	0,001

Tabla 46. Predictores multivariados de eventos cardiacos graves.

	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,78	1,18-2,67	0,006
Edad	1,02	1,00-1,04	0,02
Diabetes	1,78	1,24-2,57	0,002
IMS basal	3,01	1,86-4,87	<0,001
METS	0,89	0,84-0,95	<0,001
Δ IMS	2,60	1,34-5,04	0,005

El χ^2 global de los modelos basados en los datos clínicos, ecocardiográficos basales, ergométricos y de la ecocardiografía de ejercicio fueron de 102 ($p < 0,001$), 127 ($p < 0,001$), 156 ($p < 0,001$) y 167 ($p = 0,001$) para la predicción de mortalidad, y de 42 ($p < 0,001$), 62 ($p < 0,001$), 81 ($p < 0,001$) y 89 ($p = 0,005$) para la predicción de eventos cardiacos graves, respectivamente.

4.6. Pacientes ancianos

4.6.1. Características basales

Se incluyeron un total de 2159 pacientes con una edad de 70 o más años. Los protocolos de ejercicio fueron el Bruce (1877 pacientes, 86,9%), el Bruce modificado (214 pacientes, 9,9%) y el Naughton (68 pacientes, 3,1%). La edad media fue de $74,8 \pm 3,4$ años, y 1245 pacientes (57,7%) eran varones. Los factores de riesgo cardiovascular incluyeron tabaquismo activo en 314 pacientes (14,5%), diabetes mellitus en 459 (21,3%), hipertensión en 1267 (58,7%), hipercolesterolemia en 927 (42,9%), e historia familiar de cardiopatía isquémica en 201 (9,3%). De los pacientes, 733 (34%) tenían historia de enfermedad coronaria, 535 (24,8) tenían antecedentes de infarto de miocardio previo y 316 (14,6%) habían sido sometidos a revascularización coronaria percutánea (incluyendo intervencionismo percutáneo en 199 pacientes y cirugía de revascularización coronaria en 134 pacientes). Un total de 123 pacientes (5,7%) estaban recibiendo tratamiento betabloqueante, 372 (17,2%) antagonistas del calcio, 789 (36,5%) inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina, y 122 (5,7%) digoxina. Las razones principales para realizar el test incluyeron angina típica en 198 pacientes (9,2%), angina probable/atípica en 1062 (49,2%), y dolor torácico no anginoso en 383 (17,7%). El ECG basal fue considerado no interpretable en 777 pacientes (36%).

4.6.2. Resultados de los tests

En 677 pacientes (31,4%) había anomalías de la motilidad segmentaria basales, y se detectó isquemia en 835 pacientes (38,7%). La tabla 47 expone las características de los pacientes de acuerdo al desarrollo o no de isquemia en la ecocardiografía de ejercicio. Los pacientes con isquemia tenían una edad media ligeramente superior, eran con mayor frecuencia varones, y tenían una mayor probabilidad de tener una historia previa de IAM o de revascularización coronaria, y de presentarse con angina típica.

Se indujo dolor torácico con el esfuerzo en 328 pacientes (15,2%), y cambios electrocardiográficos isquémicos en 396 pacientes (18,3%).

En total, 535 pacientes (24,8%) no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardiaca máxima teórica. La capacidad funcional media estimada fue de $7,4 \pm 2,7$ METs. La fracción de eyección basal fue de $55,7 \pm 10,5\%$, que aumentó a $57,7 \pm 14,5\%$ con el ejercicio. El índice de motilidad segmentaria pasó de $1,17 \pm 0,31$ en reposo a $1,31 \pm 0,40$ con el ejercicio. La tabla 48 muestra los datos obtenidos durante los tests de acuerdo a la presencia o ausencia de isquemia en el ecocardiograma de ejercicio.

Tabla 47. Características basales de los 2159 pacientes ≥ 70 años.

	Pacientes sin isquemia	Pacientes con isquemia	p
Varones, n (%)	646 (48,8)	599 (71,7)	<0,001
Edad, años	74,8 \pm 3,5	74,9 \pm 3,4	0,15
Tabaquismo activo, n (%)	165 (12,5)	149 (17,8)	0,001
Diabetes mellitus, n (%)	247 (18,7)	212 (25,4)	<0,001
Hipertensión, n (%)	784 (59,2)	483 (57,8)	0,53
Hipercolesterolemia, n (%)	570 (43,1)	357 (42,8)	0,89
Antecedentes familiares de CI, n (%)	121 (9,1)	80 (9,6)	0,73
Historia de CI, n (%)	317 (23,9)	416 (49,8)	<0,001
IAM previo, n (%)	210 (15,9)	325 (38,9)	<0,001
≤ 30 días antes de la EE	83 (6,3)	170 (20,4)	<0,001
>30 días antes de la EE	133 (10,0)	174 (20,8)	<0,001
Revascularización coronaria previa, n (%)	160 (12,1)	156 (18,7)	<0,001
Percutánea, n (%)	96 (7,3)	103 (12,3)	<0,001
Quirúrgica, n (%)	74 (5,6)	60 (7,2)	0,13
Dolor torácico, n (%)			
Angina típica	75 (5,7)	123 (14,7)	
Probable angina	666 (50,3)	396 (47,4)	<0,001
Dolor torácico no anginoso	310 (23,4)	73 (8,7)	
Fibrilación auricular, n (%)	148 (11,2)	50 (6,0)	<0,001
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	155 (11,7)	82 (9,8)	0,17
Ritmo de marcapasos, n (%)	39 (2,9)	11 (1,3)	0,01
Tratamiento, n (%)			
β -Bloqueantes	73 (5,5)	50 (6,0)	0,64
Antagonistas del calcio	227 (17,1)	145 (17,4)	0,90
Nitratos	459 (34,7)	388 (46,5)	<0,001
IECAs/ARA-II	463 (35,0)	326 (39,0)	0,06
Diuréticos	196 (14,8)	104 (12,5)	0,12

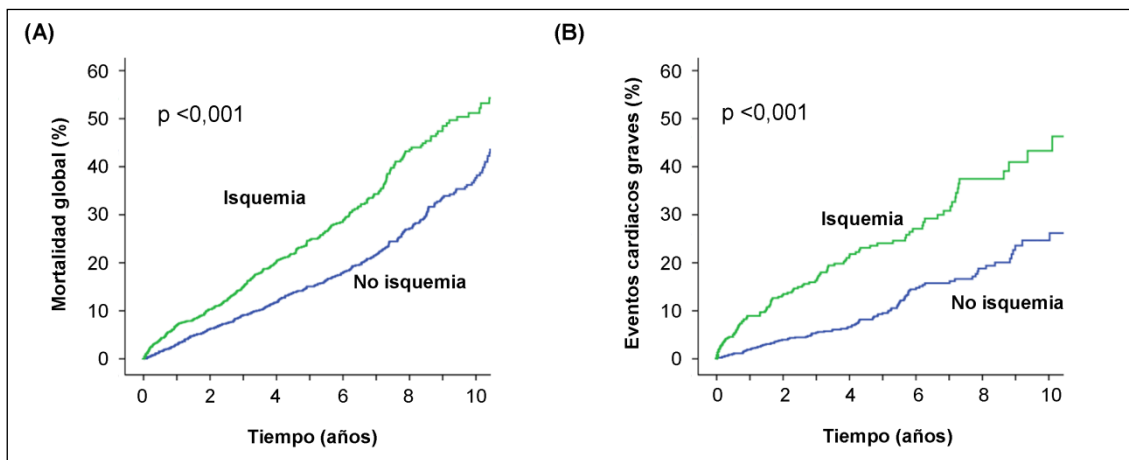
Tabla 48. Resultados de la ecocardiografía de ejercicio según el desarrollo o no de isquemia en los pacientes ≥ 70 años.

	Pacientes sin isquemia	Pacientes con isquemia	p
Presión arterial sistólica, mm Hg			
Reposo	136,7 \pm 21,0	137,7 \pm 20,1	0,26
Pico	168,0 \pm 30,2	164,7 \pm 30,0	0,01
Frecuencia cardíaca, latidos/minuto			
Reposo	77,7 \pm 15,0	76,3 \pm 14,7	0,04
Pico	136,5 \pm 21,3	135,2 \pm 18,9	0,13
Doble producto, $\times 10^3$ mm Hg lpm			
Reposo	10,6 \pm 2,6	10,5 \pm 2,6	0,44
Pico	23,0 \pm 5,8	22,4 \pm 5,5	0,008
Dolor torácico, n (%)	78 (5,9)	250 (29,9)	<0,001
Cambios ECG isquémicos, n (%)	111 (8,4)	285 (34,1)	<0,001
Test submáximo, n (%)	318 (24,1)	217 (26,1)	0,29
Equivalentes metabólicos (METs)	7,6 \pm 2,7	7,1 \pm 2,6	<0,001
Fracción de eyección, %			
Reposo	56,7 \pm 10,6	54,1 \pm 10,1	<0,001
Pico	63,3 \pm 12,5	48,8 \pm 12,9	<0,001
ACSR, n (%)	301 (22,7)	376 (45,0)	<0,001
Índice de motilidad segmentaria			
Reposo	1,14 \pm 0,31	1,21 \pm 0,32	<0,001
Pico	1,13 \pm 0,30	1,59 \pm 0,38	<0,001

4.6.3. Eventos y predictores

A lo largo de un seguimiento de $3,5 \pm 3,1$ años (rango intercuartílico 0,83-5,59 años) se produjeron 439 muertes. Además, 381 pacientes fueron sometidos a revascularización coronaria (287 pacientes a intervencionismo percutáneo y 94 pacientes a cirugía), y 226 pacientes sufrieron un evento cardíaco grave antes de cualquier procedimiento de revascularización (103 muertes cardíacas y 123 IAM no fatales). La mortalidad cruda a 5 años fue del 16,8% en pacientes sin isquemia frente al 29,3% en aquellos con isquemia ($p < 0,001$, figura 28).

Figura 28. Curvas de mortalidad y de eventos cardiacos graves en pacientes ancianos en función del resultado del ecocardiograma de ejercicio.



La tasa de eventos cardiacos graves a 5 años fue del 9,5% en el grupo no isquémico frente al 24,1% en el grupo con isquemia ($p < 0,001$, figura 28). Estos resultados fueron consistentes cuando se estratificó a los pacientes de acuerdo a la historia previa de enfermedad coronaria (figura 29) y a la presencia de incompetencia cronotrópica (figura 30).

Figura 29. Curvas de mortalidad y de eventos cardiacos graves en función de la presencia de isquemia estratificadas de acuerdo a la historia previa de enfermedad coronaria (EC).

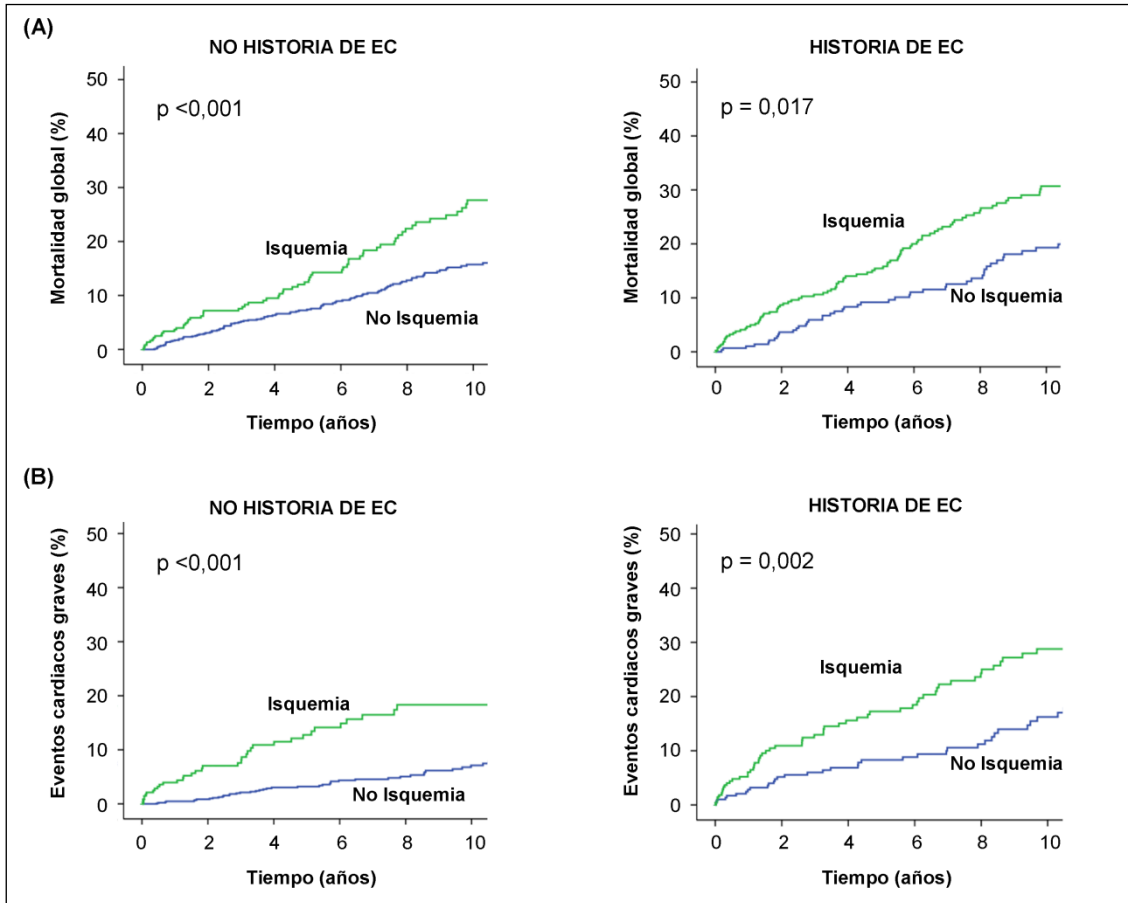
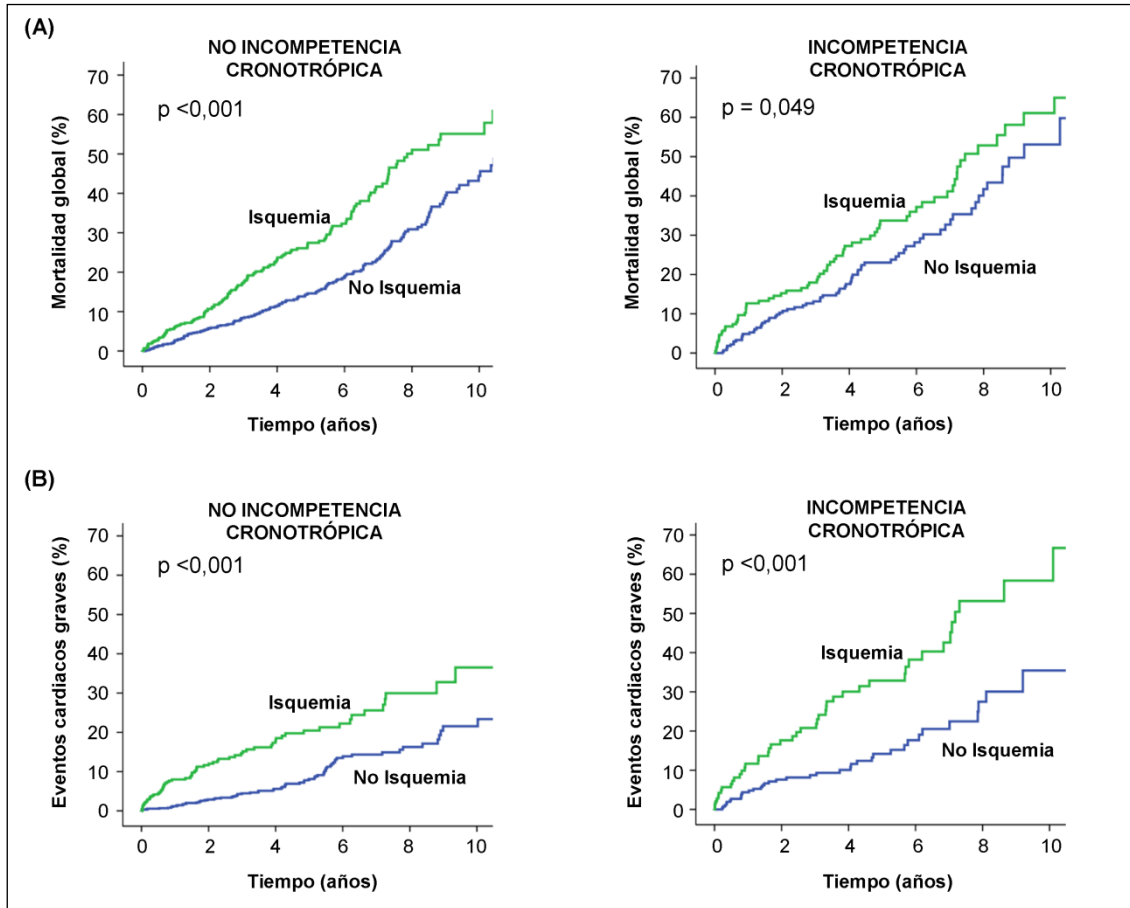


Figura 30. Curvas de mortalidad y de eventos cardiacos graves en función de la presencia de isquemia estratificadas de acuerdo a la presencia de incompetencia cronotrópica.



Las asociaciones univariantes de las variables clínicas, ecocardiográficas y de ejercicio con la mortalidad y los eventos cardiacos graves se recogen en las tablas 49 y 50.

Tabla 49. Predictores univariados y multivariados de mortalidad total.

	Univariado			Multivariado					
				Modelo 1			Modelo 2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,81	1,47-2,22	<0,001	1,51	1,19-1,90	0,001	1,54	1,22-1,95	<0,001
Edad	1,04	1,01-1,07	0,01						
Tabaquismo activo	2,18	1,70-2,80	<0,001	1,50	1,15-1,95	0,003	1,48	1,14-1,94	0,004
Diabetes	1,26	1,00-1,59	0,05						
Hipertensión	1,02	0,84-1,23	0,88						
Hipercolesterolemia	0,93	0,76-1,14	0,47						
Historia familiar de CI	0,92	0,64-1,31	0,64						
IAM previo	1,55	1,28-1,89	<0,001						
ICP previa	0,86	0,60-1,22	0,38						
Cirugía coronaria previa	1,15	0,80-1,65	0,45						
Angina típica	1,32	0,94-1,85	0,11						
Fibrilación auricular	1,67	1,24-2,25	0,001	1,79	1,31-2,44	<0,001	1,76	1,29-2,40	<0,001
ECG basal no interpretable	1,68	1,40-2,03	<0,001						
β-Bloqueantes	1,01	0,70-1,46	0,96						
Antagonistas del calcio	1,15	0,92-1,45	0,21						
Nitratos	1,37	1,13-1,65	0,001						
IECAs/ARA-II	1,35	1,10-1,65	0,003						
Diuréticos	1,57	1,24-2,00	<0,001						
Dolor torácico durante el test	1,22	0,94-1,58	0,13						
Cambios ECG isquémicos	1,21	0,94-1,55	0,14						
Doble producto (por 10 ³ U)	0,94	0,93-0,96	<0,001	0,98	0,96-1,00	0,035	0,98	0,96-1,00	0,023
Equivalentes metabólicos	0,84	0,82-0,87	<0,001	0,88	0,85-0,92	<0,001	0,88	0,84-0,91	<0,001
IMS basal	3,11	2,48-3,89	<0,001	2,28	1,78-2,93	<0,001	2,06	1,61-2,63	<0,001
ΔIMS	2,89	2,09-4,00	<0,001	2,37	1,66-3,39	<0,001	-	-	-
Isquemia	1,69	1,40-2,04	<0,001	-	-	-	1,40	1,15-1,71	<0,001

Tabla 50. Predictores univariados y multivariados de eventos cardiacos graves.

	Univariado			Multivariado					
				Modelo 1			Modelo 2		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,14	1,60-2,86	<0,001	1,64	1,20-2,26	0,002	1,66	1,21-2,28	0,002
Edad	1,03	0,99-1,07	0,18						
Tabaquismo activo	2,14	1,51-3,05	<0,001						
Diabetes	1,44	1,06-1,96	0,02				1,40	1,02-1,92	0,038
Hipertensión	1,13	0,86-1,48	0,37	1,70	1,28-2,27	<0,001	1,65	1,24-2,20	0,001
Hipercolesterolemia	1,04	0,79-1,37	0,77						
Historia familiar de CI	0,94	0,58-1,53	0,81						
IAM previo	2,02	1,54-2,63	<0,001						
ICP previa	1,28	0,83-1,96	0,27						
Cirugía coronaria previa	1,49	0,94-2,36	0,09						
Angina típica	1,73	1,11-2,68	0,015						
Fibrilación auricular	1,30	0,84-2,02	0,25						
ECG basal no interpretable	1,97	1,51-2,55	<0,001	1,65	1,18-2,32	0,003	1,69	1,21-2,37	0,002
β-Bloqueantes	1,48	0,94-2,32	0,09						
Antagonistas del calcio	1,41	1,05-1,90	0,02	1,42	1,05-1,92	0,02	1,49	1,10-2,02	0,01
Nitratos	1,50	1,15-1,95	0,002						
IECAs/ARA-II	1,51	1,15-1,99	0,003						
Diuréticos	1,41	1,00-1,99	0,05						
Dolor torácico durante el test	1,22	0,81-1,82	0,34						
Cambios ECG isquémicos	1,86	1,35-2,57	<0,001	2,24	1,47-3,40	<0,001	2,34	1,55-3,53	<0,001
Doble producto (por 10 ³ U)	0,92	0,90-0,94	<0,001	0,96	0,94-0,99	0,002	0,96	0,94-0,98	0,001
Equivalentes metabólicos	0,82	0,78-0,86	<0,001	0,87	0,83-0,92	<0,001	0,87	0,82-0,92	<0,001
IMS basal	4,42	3,29-5,93	<0,001	3,33	2,35-4,70	<0,001	2,91	2,07-4,09	<0,001
ΔIMS	5,67	3,70-8,68	<0,001	3,48	2,11-5,74	<0,001	-	-	-
Isquemia	2,67	2,05-3,46	<0,001	-	-	-	1,79	1,34-2,38	<0,001

En el análisis multivariado, el incremento del índice de motilidad segmentaria resultó predictor de mortalidad y de eventos cardiacos graves (tablas 49 y 50). La asociación del incremento del índice de motilidad segmentaria con los

eventos durante el seguimiento permaneció significativa incluso en el subgrupo de pacientes con incompetencia cronotrópica (HR ajustado para mortalidad 2,31, IC 95% 1,28-4,16, $p = 0,005$, y para eventos cardiacos graves 5,20, IC 95% 2,5-10,8, $p < 0,001$). Cuando la isquemia fue incluida en el modelo multivariante en lugar del incremento del índice de motilidad segmentaria también resultó predictor de mortalidad y de eventos cardiacos graves (tablas 49 y 50).

El χ^2 global del modelo clínico para predecir mortalidad total (edad, sexo, tabaquismo, diabetes, IAM previo, ECG no interpretable, fibrilación auricular y medicaciones) fue 134 ($p < 0,001$). La inclusión de los datos ecocardiográficos basales (alteraciones de la contractilidad segmentaria en reposo) incrementó el χ^2 a 181 ($p < 0,001$); las variables de ejercicio (METs y doble producto máximo) también añadieron de forma significativa al modelo (χ^2 243, $p < 0,001$); finalmente, la adición de los resultados de la ecocardiografía de ejercicio (incremento del índice de motilidad segmentaria) también proporcionó información incremental (χ^2 265, $p < 0,001$). Por su parte, el χ^2 del modelo clínico para predecir eventos cardiacos graves (sexo, edad, tabaquismo, diabetes, hipertensión, angina típica, ECG no interpretable y medicaciones) fue de 112; la inclusión de los datos ecocardiográficos en reposo (alteraciones basales de la contractilidad segmentaria), los datos de ejercicio (cambios electrocardiográficos isquémicos, METs y doble producto) y los datos de la ecocardiografía de ejercicio (incremento del índice de motilidad segmentaria) aumentó el valor de χ^2 a 169 ($p < 0,001$), 239 ($p < 0,001$) y 271 ($p < 0,001$) respectivamente. Cuando se incluyó la isquemia en lugar del índice de motilidad segmentaria, también proporcionó información

incremental para predecir mortalidad (χ^2 global 252, $p = 0,003$) y eventos cardiacos graves (χ^2 global 256, $p < 0,001$).

4.7. Valor pronóstico del pico de ejercicio frente al post-ejercicio

4.7.1. Características basales y resultados de los tests

El valor relativo de la isquemia en pico y en post-ejercicio para la predicción de eventos se analizó en un subgrupo de 2947 pacientes. Un total de 544 pacientes (18,5%) desarrollaron isquemia. Los pacientes con isquemia presentaron un IMS más elevado en pico que en post-ejercicio ($1,59 \pm 0,36$ vs. $1,42 \pm 0,38$, $p < 0,001$). La isquemia fue únicamente detectable en pico de ejercicio en 124 pacientes (4,2%), mientras que 420 (14,3%) pacientes presentaron isquemia en post-ejercicio. En la mayoría de pacientes con isquemia en post-ejercicio se detectó también isquemia en el pico de ejercicio (414 pacientes, 98,3%). En este subgrupo de pacientes con isquemia en pico y en post-ejercicio, el IMS también fue más elevado en pico de ejercicio ($1,62 \pm 0,37$ vs. $1,50 \pm 0,36$, $p < 0,001$). Las características clínicas y demográficas de acuerdo al desarrollo o no de isquemia en pico o post-ejercicio se exponen en la tabla 51. Los pacientes con isquemia eran con mayor frecuencia varones con una mayor prevalencia de cardiopatía isquémica previa.

Tabla 51. Características basales de los 2947 pacientes sin isquemia, en aquellos con isquemia únicamente en el pico de ejercicio y en aquellos con isquemia en post-ejercicio.

	No isquemia (n = 2403)	Isquemia en pico (n=124)	Isquemia en post-ejercicio (n=420)	p (isquemia en pico vs post- ejercicio)
Varones, n (%)	1355 (56,4) †§	101 (81,5)	330 (78,6)	0,53
Edad, años	61±12 §	63±10	65±10	0,005
Fumadores, n (%)	701 (29,2) *	47 (37,9)	138 (32,8)	0,30
Diabetes, n (%)	394 (16,4) †§	32 (25,8)	105 (25)	0,92
Hipertensión, n (%)	1339 (55,7) ‡	67 (54)	260 (61,9)	0,12
Hipercolesterolemia, n (%)	1179 (49,1)	72 (58,1)	218 (51,9)	0,23
Historia de enfermedad coronaria	429 (17,9) †§	55 (44,4)	203 (48,3)	0,44
IAM previo, n (%)	308 (12,8) †§	43 (34,5)	154 (36,7)	0,68
≤30 días antes de la EE	96 (4) †§	22 (17,7)	73 (17,4)	0,93
>30 días antes de la EE	214 (8,9) †§	24 (19,4)	85 (20,2)	0,83
Revascularización coronaria, n (%)	301 (12,5) †§	30 (24,2)	103(24,5)	0,94
Percutánea, n (%)	240 (10) †§	25 (20,2)	77(18,3)	0,65
Quirúrgica, n (%)	76 (3,2) §	5 (4)	29 (6,9)	0,25
Dolor torácico, n (%)				
Angina típica, n (%)	117 (4,9) §	4 (3,2)	59 (14)	0,001
Angina probable, n (%)	1038 (43,2) †§	75 (60,5)	228 (54,3)	0,14
Dolor no anginoso, n (%)	578 (24) †§	21 (16,9)	57 (13,6)	0,41
Fibrilación auricular, n (%)	143 (6) *	2 (1,6)	21 (5)	0,10
Bloqueo de rama izquierda, n (%)	154 (6,4)	6 (4,8)	19 (4,5)	0,88
Medicaciones, n (%)				
β-bloqueantes	154 (6,4)	7 (5,6)	35 (8,3)	0,32
Antagonistas del calcio	236 (9,8) ‡	18 (14,5)	57 (13,6)	0,79
Nitratos	572 (23,8) †§	51 (41,1)	192 (45,7)	0,37
IECAs/ARA-II	848 (35,3) ‡	39 (31,5)	177 (42,1)	0,03

* p<0,05 vs. isquemia en pico, † p <0,01 vs. isquemia en pico, ‡ p<0,05 vs. isquemia en post-ejercicio, § p<0,01 vs. isquemia en post-ejercicio.

Los datos obtenidos durante los tests se resumen en la tabla 52. Los pacientes con isquemia tuvieron una mayor probabilidad de tests submáximos,

síntomas o cambios electrocardiográficos durante el ejercicio, y una peor función sistólica ventricular izquierda en reposo.

Tabla 52. Resultados de los tests en los 2947 pacientes de acuerdo a la presencia o no de isquemia en pico exclusivamente o en post-ejercicio.

	No isquemia (n = 2403)	Isquemia en pico (n=124)	Isquemia en post-ejercicio (n=420)	p (isquemia en pico vs post- ejercicio)
Presión arterial sistólica, mm Hg				
Reposo	131±18 *§	134±18	137±20	0,19
Pico	168±29	173±28	168±30	0,11
Frecuencia cardiaca, lpm				
Reposo	80±15 †‡	76±14	78±16	0,17
Pico	150±21 †§	141±20	140±21	0,69
Post-ejercicio	131±24 §	127±22	123±21	0,24
DP, x10 ³ mm Hg lpm				
Reposo	10,505±2,543	10,171±2,140	10,747±2,823	0,02
Pico	25,316±5,971 §	24,494±5,598	23,731±6,068	0,21
Test submáximo, n (%)	425 (17,7) †§	39 (31,5)	131 (31,2)	0,90
Capacidad funcional (METs)	9,3±3,2 §	9,3±3,2	8,0±2,9	<0,001
Angina durante el test, n (%)	102 (4,3) †§	29 (23,4)	143 (34)	0,009
ECG positivo, n (%)	174 (7,2) †§	31 (25)	176 (41,9)	0,001
Ergometría positiva, n (%)	253 (10,5) †§	46 (37,1)	247 (58,8)	<0,001
ECG no interpretable, n (%)	529 (22) ‡	30 (24,2)	111 (26,4)	0,62
FEVI, %				
Reposo	60±8 †§	57±10	55±9	0,08
Pico	67±10 †§	56±13	49±13	<0,001
Post-ejercicio	67±11 †§	63±11	52±13	<0,001
ACSR, n (%)	289 (12) †§	40 (32,3)	178 (42,4)	0,04
Índice de motilidad segmentaria				
Reposo	1,07±0,21 †§	1,14±0,28	1,18±0,29	0,24
Pico	1,06±0,20 †§	1,55±0,33	1,61±0,37	0,05
Post-ejercicio	1,06±0,20 †§	1,14±0,28	1,50±0,36	<0,001

* p<0,05 vs. isquemia en pico, † p <0,01 vs. isquemia en pico, ‡ p<0,05 vs. isquemia en post-ejercicio, § p<0,01 vs. isquemia en post-ejercicio.

Los pacientes con isquemia únicamente en pico de ejercicio presentaron un perfil clínico y unos resultados de los tests más favorables que los pacientes con isquemia en post-ejercicio, incluyendo una menor edad media, una menor prevalencia de angina típica, una mayor capacidad funcional estimada y una menor prevalencia de ergometrías positivas. La función sistólica basal y en pico de ejercicio también fue más elevada.

Un total de 144 pacientes que no desarrollaron dolor torácico ni cambios en el electrocardiograma presentaron isquemia en el ecocardiograma de ejercicio. De ellos, 49 pacientes (es decir, un 34% de los pacientes que presentaron isquemia) presentaron isquemia únicamente en pico de ejercicio (figuras 31 y 32), 92 (63,9%) presentaron isquemia evidente en pico y en post-ejercicio, y tan sólo 3 pacientes (2%) desarrollaron isquemia detectada únicamente en post-ejercicio.

4.7.1. Variabilidad intra e interobservador

Los acuerdos intraobservador e interobservador para la detección de alteraciones de la contractilidad segmentaria basal fueron, respectivamente, del 100% (κ 1,0 \pm 0) y del 96% (κ 0,90 \pm 0,09). Los acuerdos intra e interobservador fueron del 92% (κ 0,83 \pm 0,16) y del 96% (κ 0,91 \pm 0,09) para el diagnóstico de isquemia en pico de ejercicio, y del 100% (κ 1,0 \pm 0) y 87% (κ 0,50 \pm 0,25) para el diagnóstico de isquemia en post-ejercicio, respectivamente.

Figura 31. Paciente con dolor torácico y con una ergometría clínica y eléctricamente negativa de teórico buen pronóstico (13 METs, 107% de la frecuencia cardiaca máxima teórica). Las imágenes corresponden a los frames telesistólicos en situación basal (arriba), en pico de ejercicio (medio), y en post-ejercicio inmediato (abajo). Nótese la presencia de isquemia extensa en territorio de la arteria circunfleja en pico de ejercicio (flechas), que no es detectable en el post-ejercicio inmediato.

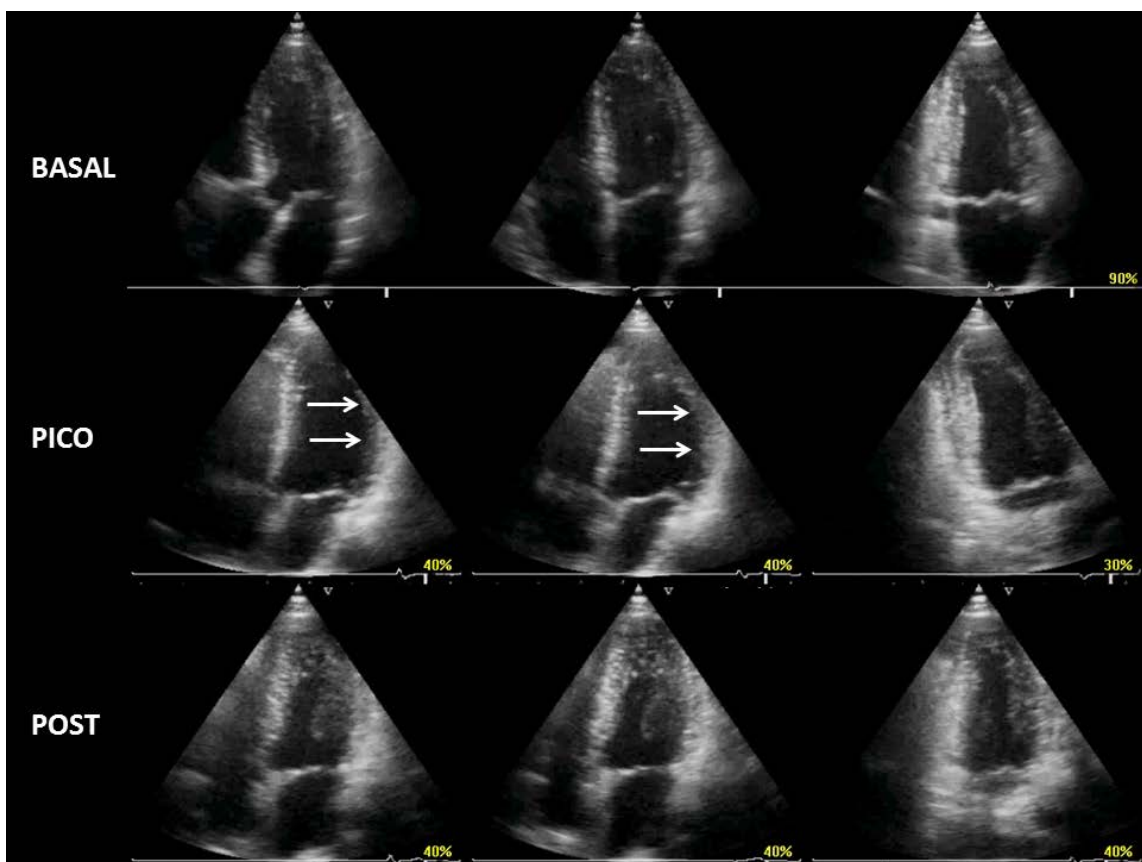
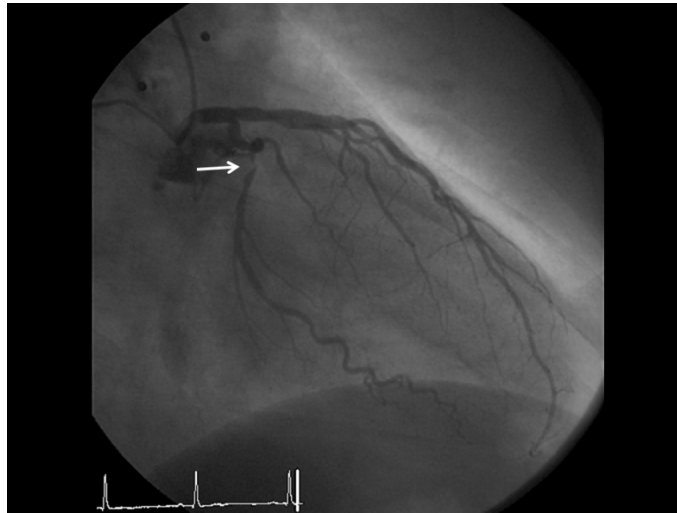


Figura 32. Coronariografía del paciente de la figura 31 mostrando una estenosis severa en el segmento medio de la arteria circunfleja (flecha).



4.7.2. Eventos y valor pronóstico

Durante un seguimiento medio de $1,9 \pm 1,6$ años, 164 pacientes fallecieron; además, 378 fueron sometidos a revascularización coronaria durante el seguimiento (incluyendo 298 intervenciones coronarias percutáneas y 94 quirúrgicas) y 88 pacientes presentaron un evento cardíaco grave antes de cualquier procedimiento de revascularización o muerte no cardíaca, incluyendo 40 IAM no fatales y 48 muertes cardíacas. Las figuras 33 y 34 muestran las curvas de mortalidad y de eventos cardíacos graves para los 3 subgrupos de pacientes. Como era esperable, los procedimientos de revascularización durante el seguimiento fueron más frecuentes en pacientes con isquemia que en aquellos sin isquemia (49,3% vs 4,7%, $p < 0,001$). Además, también fueron más frecuentes en pacientes con isquemia en post-ejercicio que en aquellos con isquemia exclusivamente en pico de ejercicio (55,1% vs 30,0%, $p < 0,001$).

Figura 33. Curvas de mortalidad según la presencia o no de isquemia en pico (exclusivamente) o en post-ejercicio (con o sin isquemia en pico).

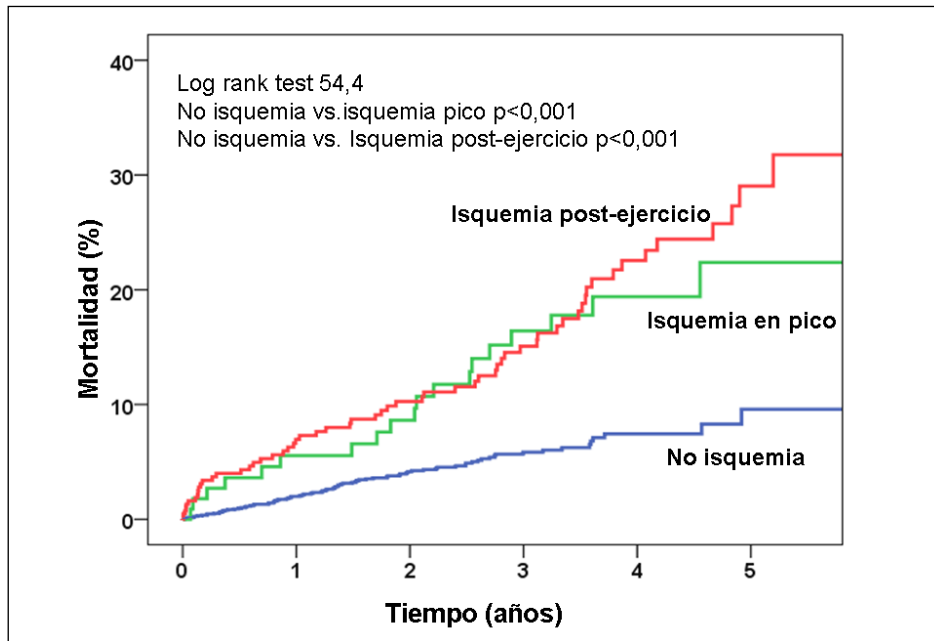
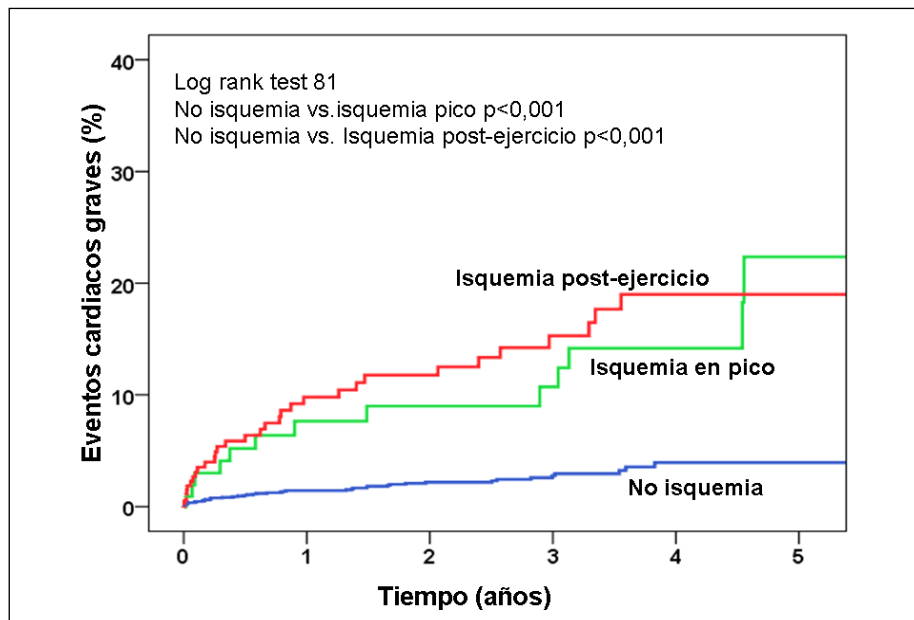


Figura 34. Curvas de eventos cardiacos graves según la presencia o no de isquemia en pico (exclusivamente) o en post-ejercicio (con o sin isquemia en pico).



Las variables asociadas con el riesgo de mortalidad y de eventos cardiacos graves en el análisis univariado se muestran en la tabla 53.

En el análisis multivariado, el IMS en post-ejercicio fue predictor de eventos cardiacos graves, mientras que el IMS resultó predictor de mortalidad (tabla 54) y de eventos cardiacos graves (tabla 55).

El χ^2 global del modelo clínico para predecir mortalidad total fue de 106 ($p < 0,001$); la adición de los datos de la ecocardiografía basal y la ergometría lo incrementó a 166 ($p < 0,001$); tras la incorporación de los datos de la ecocardiografía de post-ejercicio el χ^2 global pasó a 190 ($p = 0,016$); finalmente, la adición del incremento del índice de motilidad segmentaria entre el pico y el post-ejercicio aumentó el χ^2 global a 196 ($p = 0,043$). El χ^2 global de los modelos basados en los datos clínicos, ecocardiográficos basales/ergométricos, de la ecocardiografía de post-ejercicio y de la ecocardiografía de pico de ejercicio (incremento del índice de motilidad segmentaria entre el pico y el post-ejercicio) para la predicción de eventos cardiacos graves fueron, respectivamente, de 122 ($p < 0,001$), 158 ($p < 0,001$), 182 ($p = 0,028$) y 192 ($p = 0,041$).

Tabla 53. Predictores univariados de eventos

	Mortalidad			Eventos cardiacos graves		
	HR	IC del 95%	p	HR	IC del 95%	p
VARIABLES CLÍNICAS						
Sexo masculino	2,50	1,72-3,63	<0,001	2,69	1,62-4,47	<0,001
Edad (por año)	1,06	1,04-1,08	<0,001	1,03	1,01-1,05	<0,001
Diabetes	1,59	1,11-2,26	0,01	2,89	1,87-4,47	<0,001
Infarto de miocardio previo	1,65	1,17-2,33	0,004	3,68	2,41-5,63	<0,001
Revascularización coronaria				1,99	1,23-3,22	0,005
Historia de CI	1,51	1,09-2,08	0,013	4,19	2,75-6,38	<0,001
Fibrilación auricular	2,92	1,78-4,76	<0,001	2,42	1,21-4,83	0,01
ECG anormal en reposo	2,51	1,81-3,47	<0,001	3,86	2,53-5,89	<0,001
Angina típica	2,40	1,41-4,09	0,001			
Nitratos	1,95	1,43-2,65	<0,001	2,00	1,31-3,06	0,001
Antagonistas del calcio	1,90	1,27-2,86	0,002	2,37	1,41-3,98	0,001
IECAs/ARA-II	1,69	1,24-2,30	0,001	1,64	1,07-2,49	0,02
Diuréticos	2,21	1,49-3,27	<0,001			
Digoxina	2,24	1,10-4,56	0,03			
ECOCARDIOGRAFÍA DE REPOSO						
ACSR	2,81	2,05-3,86	<0,001	5,17	3,40-7,86	<0,001
IMS basal	4,70	3,09-7,16	<0,001	6,50	3,77-11,21	<0,001
FEVI basal	0,96	0,95-0,97	<0,001	0,95	0,93-0,96	<0,001
ERGOMETRÍA						
Ergometría positiva	2,41	1,72-3,39	<0,001	2,99	1,87-4,80	<0,001
DP máximo (por 10 ³ U)	0,91	0,89-0,94	<0,001	0,89	0,86-0,92	<0,001
ΔDP (por 10 ³ U)	0,89	0,86-0,92	<0,001	0,88	0,84-0,91	<0,001
Capacidad funcional (METs)	0,80	0,76-0,84	<0,001	0,82	0,76-0,87	<0,001
% de la FCMT	0,20	0,06-0,71	0,01	0,02	0,00-0,11	<0,001
ECOCARDIOGRAFÍA DE EJERCICIO						
FEVI post-ejercicio	0,96	0,95-0,97	<0,001	0,95	0,94-0,96	<0,001
IMS post-ejercicio	4,71	3,33-6,67	<0,001	7,76	4,95-12,16	<0,001
ΔIMS (post-ejercicio)	4,24	2,43-7,42	<0,001	11,09	5,37-22,88	<0,001
Isquemia en post-ejercicio	2,77	2,01-3,82	<0,001	4,74	3,06-7,34	<0,001
FEVI pico	0,96	0,95-0,97	<0,001	0,95	0,94-0,96	<0,001
IMS pico	4,70	3,40-6,50	<0,001	7,90	5,20-11,98	<0,001
ΔIMS (pico)	4,46	2,82-7,04	<0,001	10,86	5,99-19,67	<0,001
Isquemia en pico	3,00	2,21-4,10	<0,001	5,58	3,66-7,34	<0,001

Tabla 54. Predictores multivariados de mortalidad

	Modelo 1 (post-ejercicio)			Modelo 2 (pico)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Edad	1,03	1,02-1,05	<0,001	1,03	1,02-1,05	<0,001
Sexo masculino	2,81	1,89-4,17	<0,001	2,70	1,81-4,03	<0,001
ECG no interpretable	1,56	1,11-2,19	0,01	1,52	1,08-2,14	0,02
Ergometría positiva	1,53	1,07-2,20	0,02	1,46	1,01-2,11	0,04
METS	0,84	0,79-0,89	<0,001	0,84	0,79-0,89	<0,001
IMS en ejercicio	1,45	0,96-2,18	0,08	1,58	1,07-2,35	0,02

Tabla 55. Predictores multivariados de eventos cardiacos graves.

	Modelo 1 (post-ejercicio)			Modelo 2 (pico)		
	HR	IC 95%	p	HR	IC 95%	p
Sexo masculino	2,17	1,25-2,02	0,006	2,02	1,15-3,52	0,01
ECG no interpretable	2,34	1,51-2,22	<0,001	2,22	1,43-3,46	<0,001
Diabetes	2,32	1,49-2,29	<0,001	2,29	1,47-3,57	<0,001
Historia de CI	2,70	1,71-2,56	<0,001	2,56	1,62-4,05	<0,001
METS	0,89	0,82-0,90	0,007	0,90	0,83-0,98	0,01
Δ DP(por 10 ³ U)	0,95	0,90-0,95	0,03	0,95	0,90-0,99	0,03
IMS en ejercicio	1,87	1,09-2,19	0,02	2,19	1,30-3,69	0,003

5. DISCUSIÓN

5.1. Pacientes con ergometría negativa

Este estudio (179) es el primero en evaluar las implicaciones pronósticas de la ecocardiografía de ejercicio en una gran cohorte de pacientes con ECG interpretable y ergometría convencional negativa. Nuestro estudio demuestra que una proporción no desdeñable de pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada y ergometría convencional normal desarrolla isquemia ecocardiográfica durante el ejercicio, y estos datos proporcionan información pronóstica para la predicción de mortalidad y eventos cardíacos en estos pacientes.

Nuestros resultados reflejan las limitaciones del valor predictivo negativo de una ergometría convencional cuando se compara con la ecocardiografía de ejercicio. En nuestro estudio, uno de cada 6 pacientes sin dolor torácico o cambios ECG isquémicos durante el test desarrolló isquemia ecocardiográfica (isquemia supersilente). Además, 2 de cada 3 pacientes con isquemia presentaron isquemia extensa (≥ 3 segmentos), y uno de cada 3 isquemia multivaso.

La superioridad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio se traduce en una mejor estratificación del riesgo. Aunque los pacientes que no desarrollan dolor torácico o cambios ECG isquémicos durante una prueba de esfuerzo presentan globalmente un bajo riesgo de eventos, la ecocardiografía de ejercicio permite identificar un subgrupo de pacientes en mayor riesgo. La tasa anual de muerte y de eventos cardíacos mayores en el grupo de pacientes con isquemia detectada mediante ecocardiografía de ejercicio fue superior al 2%, incluso en el subgrupo con DTS de bajo riesgo, donde la tasa anual de eventos esperada sería inferior al

1%. Además, la tasa de mortalidad fue casi el doble que en el subgrupo sin isquemia, y la tasa de eventos cardíacos mayores fue 2,4 veces mayor. Por el contrario, un ecocardiografía de ejercicio normal se asocia a un buen pronóstico. La tasa anual de eventos cardíacos mayores fue de 0,84% en aquellos pacientes sin isquemia ecocardiográfica, y del 0,64% en aquellos con un ecocardiografía de ejercicio normal tal y como lo define la Sociedad Americana de Ecocardiografía (es decir, motilidad parietal ventricular izquierda normal en reposo y ejercicio). Estos resultados son similares a los reportados en un metanálisis reciente (87).

5.1.1. Correlación clínica, electrocardiográfica y ecocardiográfica

La isquemia miocárdica tiene lugar cuando existe un desequilibrio entre la oferta y la demanda de oxígeno al miocardio. La angina es un pobre indicador de la cantidad de isquemia miocárdica (180) e infraestima la frecuencia de los episodios de isquemia miocárdica (181). La isquemia silente (presencia de evidencia objetiva de isquemia miocárdica en ausencia de angina) ha sido estratificada por Cohn en 3 categorías (182): el tipo I ocurre en pacientes completamente asintomáticos (no presentan angina en ningún momento); el tipo II tiene lugar en pacientes con infarto de miocardio previo; y el tipo III, mucho más frecuente, ocurre en pacientes que alternan episodios de isquemia miocárdica asociados a angina con otros sin angina (silentes).

Los motivos por los que un paciente puede desarrollar angina durante algunos episodios de isquemia miocárdica y no en otros no están totalmente aclarados e incluyen los siguientes: incapacidad para alcanzar el umbral de dolor

durante un episodio de isquemia, presencia de un umbral de dolor más elevado, defecto generalizado de la percepción de estímulos dolorosos, mayores niveles de endorfinas (183;184), y/o mayor producción de citokinas antiinflamatorias que bloquean las vías de transmisión del dolor e incrementan el umbral para la activación nerviosa (185). Estos mecanismos son dependientes de una serie de factores que pueden influir en la aparición de angina, como la edad, la presencia de diabetes mellitus u otras causas de neuropatía autonómica, antecedentes de infarto de miocardio o de cirugía de revascularización coronaria, utilización de ciertos medicamentos, etc.

Tal y como señaló Maseri hace más de 30 años (186), para el diagnóstico de isquemia miocárdica se necesitan criterios objetivos y prácticos alternativos a los síntomas y a los cambios electrocardiográficos. Aunque puede existir cierta reticencia a reafirmar el origen isquémico de un dolor torácico en ausencia de cambios electrocardiográficos, la angina resultante de la isquemia miocárdica puede tener lugar sin la ocurrencia de alteraciones en el electrocardiograma (187), tal y como han demostrado estudios angiográficos, hemodinámicos (188), ecocardiográficos (189) y de medicina nuclear (190). Asimismo, también es bien conocido que la isquemia miocárdica asintomática, detectada por cambios electrocardiográficos y alteraciones de la motilidad segmentaria, es un hallazgo frecuente durante la actividad diaria de ciertos pacientes y durante las pruebas de estrés (191). La precisión diagnóstica del dolor torácico y de los cambios electrocardiográficos es marcadamente inferior a la de los cambios ecocardiográficos durante todas las clases de estrés (192). Teniendo en cuenta la baja precisión diagnóstica y pronóstica de los marcadores tradicionales de

isquemia transitoria aguda (dolor torácico y depresión del segmento ST) y la elevada especificidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria, éste último constituye por sí solo un criterio de isquemia (“isquemia supersilente”) (174).

En términos de impacto pronóstico, las alteraciones de la contractilidad segmentaria inducidas por el estrés tienen relevancia independientemente de la asociación con dolor torácico inducido (193;194), y la presencia de isquemia silente inducida por el ejercicio o durante las actividades de la vida diaria predice un peor pronóstico (195-197).

5.1.2. Comparación con estudios previos

Aunque el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio ha sido bien establecido previamente (95;96;111;198-200), el valor de esta técnica para predecir eventos en pacientes con ergometría negativa (en los que el riesgo teórico de eventos a tenor de dichos resultados es bajo) no había sido específicamente investigado.

Marwick y colaboradores (201) evaluaron el valor de la isquemia ecocardiográfica durante la ecocardiografía de ejercicio sobre la ergometría convencional para predecir mortalidad a largo plazo en una gran cohorte de pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada. Estos autores encontraron que la isquemia añadió información incremental a los resultados de la ergometría convencional para la predicción de mortalidad, y el mayor beneficio de la ecocardiografía de ejercicio se documentó en el subgrupo de pacientes con

riesgo intermedio según el score de Duke. A pesar de que en nuestra serie la mayor parte de los pacientes eran de bajo riesgo de acuerdo al score de Duke, la isquemia ecocardiográfica se asoció a peor pronóstico también en este subgrupo. Además, las mayores diferencias en mortalidad y eventos cardíacos mayores en nuestro estudio se encontraron en el subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria conocida, lo que representa más del 70% de la población incluida en nuestro estudio. El valor de la ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante para predecir eventos cardíacos en pacientes con ECG interpretable fue también reportado en un estudio previo por nuestro grupo (85), encontrándose el mayor beneficio de la ecocardiografía de ejercicio en la estratificación de pacientes con riesgo intermedio de acuerdo al score de Duke. Sin embargo, en dicho estudio los pacientes que no desarrollaron dolor torácico o cambios ECG isquémicos tampoco fueron evaluados de forma específica.

Los episodios de isquemia miocárdica, independientemente de que sean sintomáticos o no, tienen relevancia pronóstica. En el estudio de Laukkanen y colaboradores (202), la isquemia silente inducida por el ejercicio en varones sin enfermedad coronaria conocida se asoció a un incremento en la mortalidad y eventos coronarios de 5,9 y 3 veces en aquellos que fumaban, de 3,8 y 1,9 veces en los hipercolesterolémicos, y de 4,7 y 2,2 veces en pacientes hipertensos, respectivamente. Por su parte, el estudio Heart and Soul (203) demostró que la presencia de isquemia ecocardiográfica en pacientes con enfermedad coronaria estable sin angina se asoció a un riesgo 2 veces superior de sufrir eventos coronarios recurrentes.

5.1.3. Subgrupos

En nuestro estudio, la isquemia supersilente se asoció de forma significativa e independiente a mortalidad y eventos cardiacos graves en un amplio espectro de subgrupos clínicamente relevantes.

5.1.3.1. Diabéticos

Numerosos estudios han demostrado una prevalencia aumentada de isquemia silente en los pacientes diabéticos (204-209). De forma consistente, la prevalencia de isquemia supersilente en pacientes diabéticos en nuestro estudio fue superior a la observada en pacientes no diabéticos (22,4% frente al 15,7%, $p < 0,001$).

Los pacientes con diabetes mellitus constituyen un grupo particularmente importante no sólo por una mayor probabilidad de ausencia de dolor torácico durante la prueba de esfuerzo, sino también por su mayor prevalencia de enfermedad coronaria. Todo ello hace que el valor predictivo negativo de la ergometría se reduzca considerablemente.

La causa principal de la isquemia silente en pacientes con diabetes mellitus es una denervación sensorial secundaria a neuropatía autonómica que implica a las fibras nerviosas aferentes cardiacas. En este sentido, se han demostrado alteraciones histológicas en las fibras nerviosas autonómicas en pacientes diabéticos que fallecieron tras un infarto silente (210). Además, los pacientes diabéticos con isquemia miocárdica silente muestran evidencia de alteraciones

difusas en el SPECT con m-yodobencilguanidina, lo que sugiere que las alteraciones en la percepción del dolor en estos pacientes pueden estar ligadas a denervación simpática (211).

5.1.3.2. Pacientes >65 años

Los pacientes de edad avanzada constituyen un grupo clínicamente relevante tanto por su mayor prevalencia de enfermedad coronaria como por una mayor susceptibilidad a una percepción alterada de la angina. Al igual que los pacientes con diabetes mellitus, los pacientes ancianos tienen una mayor prevalencia de isquemia silente. En el registro GRACE (212), el 14,3% de los pacientes con síndrome coronario agudo mayores de 75 años presentaron síntomas atípicos (con ausencia de dolor torácico), frente al 8,1% de los pacientes entre 70 y 75 años o el 5,3% de aquellos menores de 65 años. En el estudio de Fleg y colaboradores (213) realizado en pacientes sometidos a SPECT de perfusión miocárdica, que presentaron descenso de ST y alteraciones de la perfusión, el 15% de los pacientes de más de 79 años no presentaron dolor torácico durante el test, en comparación con el 2% de aquellos menores de 60 años. En nuestro estudio, la prevalencia de isquemia supersilente en pacientes con ergometría negativa fue del 21,2% en pacientes ≥ 65 años frente al 14% en aquellos < 65 años. Por otra parte, el tiempo que transcurre desde una oclusión coronaria hasta la aparición de angina también está elevado en pacientes ancianos en comparación con pacientes más jóvenes (214).

Se han propuesto múltiples mecanismos para explicar esta mayor prevalencia de alteración en la percepción de la angina en pacientes ancianos; en primer lugar, podría existir una disminución de la percepción del dolor con la edad, lo que se ha dado en llamar “presbialgos”, que podría deberse a cambios en las terminales nerviosas autonómicas miocárdicas, a un aumento de los niveles de opioides endógenos, a un aumento de la sensibilidad de los receptores de opioides, o bien a mecanismos centrales. En pacientes ancianos también se ha observado un aumento exagerado de la presión telediastólica del ventrículo izquierdo inducido por el ejercicio, debido a una disminución de la distensibilidad ventricular izquierda con la edad; esto se traduce en una mayor probabilidad de aparición de síntomas atípicos (como disnea, fatiga o mareo) y equivalentes anginosos. La edad avanzada se asocia a un mayor consumo de medicamentos que pueden influir en la percepción del dolor (como analgésicos, neurolépticos y psicotrópicos), a una mayor prevalencia de patología cerebrovascular y de diabetes (y consecuentemente también de neuropatía autonómica), que también pueden tener influencia en la percepción de la angina. También existe una mayor prevalencia de enfermedad coronaria multivaso, que a su vez se traduce en una mayor presencia de circulación colateral y de preconditionamiento isquémico. Además, la reducción en la actividad física de las personas mayores hace que tengan una menor probabilidad de alcanzar el umbral de angina. A diferencia de los pacientes más jóvenes, el score de Duke no demostró valor predictivo significativo en pacientes ≥ 75 años (215).

5.1.3.3. Mujeres

En nuestro estudio, la prevalencia de isquemia supersilente en mujeres fue inferior a la mitad de la observada en varones (10,1 vs 21,3%, $p < 0,001$). Además, el sexo masculino no solo resultó predictor de isquemia supersilente, sino también de mortalidad y de eventos cardíacos graves.

Existen varios factores que pueden explicar esa discrepancia en el porcentaje de isquemia supersilente con el ejercicio entre ambos sexos, incluyendo una menor prevalencia de enfermedad coronaria en mujeres y diferencias intrínsecas en la respuesta del segmento ST.

Estos resultados están en la línea de los obtenidos en estudios previos en mujeres, en los que el principal problema de la ergometría fue una mayor tasa de falsos positivos. En el estudio de Marwick y colaboradores (142), el empleo de la ecocardiografía de estrés como técnica inicial en mujeres con enfermedad coronaria conocida o sospechada se asoció a un coste global significativamente inferior a la ergometría convencional, debido a que la mayor tasa de falsos positivos de la ergometría llevó a la realización de una mayor cantidad de coronariografías innecesarias.

5.1.3.4. Pacientes sin historia de enfermedad coronaria

A pesar de una menor prevalencia de isquemia silente que en pacientes con historia previa conocida de enfermedad coronaria, las mayores diferencias en mortalidad y eventos cardíacos mayores en nuestro estudio se encontraron en el

subgrupo de pacientes sin historia de enfermedad coronaria conocida, que representa más del 70% de la población incluida en nuestro estudio. Dentro de este subgrupo, el mayor beneficio de la ecocardiografía de ejercicio para la estratificación del riesgo de estos pacientes se encontró en aquellos con una probabilidad pretest intermedia de acuerdo al score de Morise.

En el año 2010, la publicación de las guías NICE (216) para el manejo de pacientes con dolor torácico agudo en el Reino Unido supuso un cambio muy importante del papel de la ergometría convencional en el manejo de estos pacientes, ya que estas directrices desaconsejan explícitamente el empleo de la ergometría convencional en pacientes sin historia previa de enfermedad coronaria debido a su pobre fiabilidad diagnóstica en comparación con otros tests, todo ello apoyado por una relación de coste-eficacia favorable a estrategias diagnósticas alternativas.

5.1.3.5. Pacientes con score de Duke de bajo riesgo

Dados los criterios de inclusión en nuestro estudio, la mayor parte de los pacientes (87,4%) presentaron un score de Duke de bajo riesgo. A pesar del bajo riesgo teórico predicho por el score de Duke en este subgrupo, la tasa de mortalidad y de eventos cardiacos graves en los pacientes que presentaron isquemia en nuestro estudio fue de aproximadamente el doble que la que presentaron los pacientes sin isquemia.

En 2 estudios previos que evaluaron el valor de la ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante en función del score de Duke (85;217) se encontró que el mayor beneficio de la ecocardiografía de ejercicio radicaba en la estratificación del

riesgo de pacientes con un score de Duke de riesgo intermedio, tanto en términos de mortalidad (218) como de eventos cardiacos graves (85). En nuestro estudio, basado en su mayor parte en pacientes con score de Duke de bajo riesgo, la isquemia ecocardiográfica predijo también un peor pronóstico en este subgrupo.

5.1.4. Valor de los datos hemodinámicos del ejercicio

Aunque los principales parámetros que se valoran generalmente en una ergometría convencional son la inducción de dolor torácico y/o cambios electrocardiográficos isquémicos, las variables hemodinámicas obtenidas durante el ejercicio también proporcionaron información pronóstica muy importante. De hecho, en nuestro estudio, la capacidad funcional resultó una variable predictora independiente de mortalidad y de eventos cardiacos graves durante el seguimiento, y el doble producto máximo (que a su vez agrupa información acerca del comportamiento de la tensión arterial y la frecuencia cardiaca durante el ejercicio) lo fue de mortalidad global. Esta información, que o bien no puede ser obtenida durante el estrés farmacológico o bien no posee la misma significación pronóstica, enfatiza la importancia de seleccionar el ejercicio como estrés de elección en aquellos pacientes capaces de deambular (29).

5.1.5. Implicaciones clínicas y recomendaciones actuales

Las directrices actuales del American College of Cardiology/American Heart Association (116;117;219), aún vigentes, recomiendan la ergometría convencional

como el test no invasivo inicial de elección para el diagnóstico y estratificación del riesgo de pacientes con ECG interpretable y sospecha de enfermedad coronaria en ausencia de tratamiento con digoxina. El principal argumento en contra de la realización rutinaria de pruebas de diagnóstico por imagen en pacientes con ECG interpretable sería un mayor coste y un menor rendimiento de dicha estrategia (116). La ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante consiste simplemente en añadir un estudio ecocardiográfico basal y durante el ejercicio a una ergometría convencional. La ecocardiografía de ejercicio es menos costosa que otras técnicas de imagen no invasivas (es, de hecho, la menos costosa) y no se asocia a efectos secundarios nocivos para la salud (más bien añade seguridad a la prueba, ya que permite monitorizar al paciente durante el estudio). Además, no está claro que el menor coste inicial de la ergometría convencional con respecto a un ecocardiograma de ejercicio se traduzca en un menor coste del cuidado global del paciente, ya que hay que tener en cuenta los costes de las pruebas innecesarias y de los reingresos derivados de diagnósticos erróneos. En este sentido, algunos autores (166;220) han encontrado que la ecocardiografía de ejercicio es una técnica coste-efectiva, especialmente en poblaciones donde es esperable una alta tasa de falsos positivos (142). En estos pacientes, la mayor especificidad de la ecocardiografía de ejercicio puede evitar el uso de pruebas diagnósticas adicionales innecesarias. Además, las implicaciones pronósticas de un mayor valor predictivo negativo de la ecocardiografía de ejercicio también son importantes. Aunque en nuestro estudio no hemos evaluado la relación coste-eficacia de una estrategia basada en ecocardiografía de ejercicio en la población estudiada, los pacientes con resultados anormales en el ecocardiografía de ejercicio podrían

haber sido incorrectamente diagnosticados o estratificados en base a los resultados de la ergometría convencional, lo que podría llevar a un manejo inadecuado. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (119) recomiendan el uso de pruebas no invasivas de diagnóstico por imagen como alternativa a la ergometría en aquellos centros donde los recursos materiales y humanos así lo permitan (clase IIa, nivel de evidencia B). Sin embargo, debe reconocerse que el rendimiento relativo de las técnicas de diagnóstico por imagen para evitar resultados falsamente negativos es cuestionable en pacientes con baja probabilidad pretest de cardiopatía isquémica, en quienes la ergometría convencional mantiene un valor predictivo negativo aceptablemente alto.

Las principales sociedades científicas (164) también recomiendan realizar una prueba de estrés en pacientes con dolor torácico agudo no traumático con troponinas negativas y sin cambios en el segmento ST. La ergometría convencional tiene una sensibilidad y especificidad relativamente bajas, lo que podría dar lugar a que una proporción significativa de pacientes en riesgo no sean detectados, mientras que otros con arterias coronarias normales sean sometidos a procedimientos invasivos. En este contexto, la ecocardiografía de ejercicio también se ha demostrado coste-efectiva en comparación con la ergometría convencional (220). En los pacientes con probabilidades pretest extremadamente altas o bajas de enfermedad coronaria, la probabilidad post-test se ve poco modificada por el resultado del test. Sin embargo, se considera apropiado realizar de forma rutinaria ecocardiografía de ejercicio en pacientes con probabilidad pretest intermedia de enfermedad coronaria (162). Como ya hemos comentado, las guías NICE (216)

desaconsejan la utilización de la ergometría para la evaluación de pacientes con dolor torácico sin historia previa de cardiopatía isquémica.

A pesar de que los resultados de la ecocardiografía de ejercicio son más fiables que los de la ergometría convencional, esto no ha llevado a un reemplazo de la ergometría en nuestro entorno. En primer lugar, porque la ergometría es la técnica no invasiva más barata para el diagnóstico de enfermedad coronaria, y no en todos los centros hay disponibilidad de medios y personal para llevar a cabo técnicas de imagen alternativas de forma más generalizada. En segundo lugar, los pacientes son sometidos a una prueba de esfuerzo por múltiples motivos más allá de la valoración diagnóstica y pronóstica, incluyendo evaluación de arritmias y asistencia en el proceso de decisión acerca de la repercusión clínica y funcional de una lesión coronaria ya conocida con vistas a decidir sobre la necesidad de revascularización.

5.2. Pacientes con bloqueo de rama izquierda

Nuestro estudio (221) es el primero en evaluar el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con bloqueo de rama izquierda, y el más largo publicado hasta la fecha sobre el valor pronóstico de cualquier técnica de imagen no invasiva para la detección de enfermedad coronaria en estos pacientes. Este estudio muestra que la ecocardiografía de ejercicio proporciona información pronóstica significativa para la predicción de mortalidad y eventos cardiacos graves en estos pacientes.

El bloqueo de rama izquierda del haz de His se ha asociado a un mayor riesgo de mortalidad y de eventos cardiacos graves, en particular en pacientes con

enfermedad coronaria (222-227). Los pacientes con bloqueo de rama izquierda y sospecha de enfermedad coronaria han sido tradicionalmente referidos a SPECT de perfusión miocárdica; sin embargo, la especificidad del SPECT de ejercicio es pobre debido a una gran proporción de falsos defectos de perfusión reversibles, sobre todo en el septo; sin embargo, su especificidad mejora sensiblemente cuando la perfusión miocárdica es evaluada con vasodilatadores (adenosina o dipyridamol) (157;228). La ecocardiografía de estrés farmacológica tiene una mayor especificidad a expensas de una menor sensibilidad (124;229;230). Mientras que la mayoría de estudios de ecocardiografía de estrés se han basado en el estrés farmacológico, únicamente un estudio (121) ha evaluado la fiabilidad diagnóstica de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con bloqueo de rama izquierda. En este estudio, la sensibilidad de las alteraciones de la contractilidad segmentaria inducidas por el ejercicio fue del 76%, mientras que la especificidad fue del 83%. La principal limitación de la ecocardiografía de estrés en pacientes con bloqueo de rama izquierda es el análisis de la motilidad segmentaria septal, que puede no ser fiable. En su lugar, debe utilizarse el empeoramiento del engrosamiento septal (125) y de la motilidad de los segmentos apicales en el plano apical 2 cámaras como marcadores de isquemia a ese nivel. Aún así, la fiabilidad global de la ecocardiografía de estrés es similar a la del SPECT de perfusión miocárdica (157).

Existen pocos datos acerca del valor pronóstico de las técnicas diagnósticas no invasivas en pacientes con bloqueo de rama izquierda. No existen estudios que hayan evaluado el valor pronóstico de la ergometría convencional en estos pacientes; sin embargo, aunque las alteraciones del segmento ST inducidos por el ejercicio no son específicos para la detección de isquemia miocárdica, otras

variables obtenidas durante la ergometría (como la angina inducida por el ejercicio, los equivalentes metabólicos, la respuesta de tensión arterial y la respuesta de la frecuencia cardíaca) proporcionan una información pronóstica valiosa que no puede ser obtenida con el estrés farmacológico (231).

Varios estudios han evaluado el papel pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con bloqueo de rama izquierda (177;232-234) (tabla 56). El estudio más importante al respecto fue publicado por Wagdy y colaboradores (177); estos autores encontraron que los pacientes que tenían pruebas de alto riesgo (defectos de perfusión fijos o reversibles y captación pulmonar incrementada o una fracción de eyección <45%) tenían una supervivencia a 3 años del 57% y una supervivencia libre de eventos duros a 3 años del 55%, frente al 87% y 93%, respectivamente, en el grupo de bajo riesgo. Sin embargo, ninguno de estos estudios realizados con SPECT de perfusión miocárdica evaluó de forma separada las implicaciones pronósticas de una respuesta isquémica.

Únicamente un estudio previo evaluó el valor pronóstico de la ecocardiografía de estrés en pacientes con bloqueo de rama izquierda. Cortigiani y colaboradores (101) llevaron a cabo un estudio multicéntrico en el que evaluaron a 387 pacientes que fueron sometidos a ecocardiografía de estrés con dobutamina o dipiridamol y que fueron seguidos una media de 29 meses. En este estudio, el 28% de los pacientes desarrollaron una respuesta isquémica; la supervivencia a 5 años fue significativamente menor en el grupo isquémico (77%) que en el grupo no isquémico (92%, $p = 0,02$). Tanto el índice de motilidad segmentaria basal como el incremento del índice de motilidad segmentaria se asociaron a muerte cardíaca en el análisis multivariado, mientras que el índice de motilidad segmentaria en reposo

y un ecocardiograma de estrés positivo fueron predictores de eventos cardiacos. Los resultados del ecocardiograma de estrés proporcionaron información pronóstica incremental sobre las variables clínicas y ecocardiográficas basales para la predicción de eventos cardiacos en pacientes sin infarto previo ($p < 0,001$), pero no se alcanzó la significación estadística ($p = 0,08$) en aquellos con historia de infarto.

Tabla 56. Publicaciones que han evaluado el valor pronóstico de las diferentes técnicas de imagen para la detección de isquemia miocárdica en pacientes con bloqueo de rama izquierda.

Técnica	Autor, revista, año	N	Seguimiento medio (años)	Valor pronóstico de isquemia evaluado
SPECT	Nallamothe et al, J Nucl Cardiol 1997	293	2,75	No
	Gil et al, J Nucl Cardiol 1998	69	2,75	No
	Nigam et al, J Nucl Med 1998	96	3,4	No
	Wagdy et al, Circulation 1998	245	3	No
	America et al, J Nucl Cardiol 2007	101	1,24	No
Ecocardiografía de estrés farmacológico	Cortigiani et al, Am J Med 2001	387	2,41	Sí
Ecocardiografía de ejercicio	Bouzas-Mosquera et al, JACC Imaging 2009	609	4,6	Sí

Nuestro estudio muestra que los pacientes con bloqueo de rama izquierda y un ecocardiograma de ejercicio normal tienen un buen pronóstico a largo plazo. En

este subgrupo, el riesgo de eventos cardiacos graves fue del 0,92% al año. Aunque este porcentaje es superior a la tasa anual del 0,54% reportado en un metaanálisis sobre una población general de pacientes con un ecocardiograma de ejercicio normal (87), la mayor edad media de nuestra población (64 años en nuestro estudio frente a 57 años en el metaanálisis previo) puede explicar, al menos en parte, esta diferencia. Por otro lado, los pacientes con bloqueo de rama izquierda que tienen un ecocardiograma de ejercicio anormal tienen un peor pronóstico, con una tasa de mortalidad anual del 4,4% y una tasa anual de eventos cardiacos graves del 3,6%; incluso cuando no se consideran las alteraciones basales de la contractilidad segmentaria, las tasas crudas de mortalidad y de eventos cardiacos graves en pacientes con isquemia fueron de casi el doble de aquellos sin isquemia. Estos pacientes, particularmente los que presentan isquemia extensa, pueden beneficiarse de un manejo invasivo.

5.3. Pacientes con fibrilación auricular

Nuestro estudio (235) es el primero en evaluar el valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con fibrilación auricular, y demuestra que la ecocardiografía de ejercicio proporciona información pronóstica significativa para la predicción de eventos cardiacos graves en estos pacientes.

Los pacientes con fibrilación auricular a menudo consultan por síntomas que simulan una isquemia miocárdica, especialmente molestias torácicas secundarias a una frecuencia cardiaca rápida e irregular, lo que no necesariamente se traduce en la presencia de enfermedad coronaria significativa (236;237). La fibrilación auricular es un predictor de pronóstico desfavorable (238;239), y la

presencia de enfermedad coronaria concomitante confiere un pronóstico aún peor (240). Los pacientes con fibrilación auricular son con frecuencia referidos a técnicas de imagen no invasiva para el diagnóstico de enfermedad coronaria porque a menudo reciben tratamiento con digoxina o presentan anomalías de la repolarización que impiden una adecuada interpretación del resultado de una ergometría convencional. Sin embargo, algunas de estas técnicas presentan problemas técnicos en estos pacientes (241-245).

De forma similar, la detección de isquemia miocárdica mediante ecocardiografía de estrés en estos pacientes puede verse dificultada por el hecho de que la variación latido a latido de los ciclos cardiacos puede tener un efecto importante sobre la función sistólica ventricular izquierda, lo que a su vez puede obstaculizar una evaluación apropiada de la motilidad ventricular. Además, el incremento de la respuesta cronotrópica con el ejercicio en pacientes con fibrilación auricular puede también afectar a la fiabilidad de la ecocardiografía de ejercicio. A pesar de estas limitaciones, la ecocardiografía de ejercicio nos permitió identificar un subgrupo de pacientes con un riesgo aumentado de eventos. De hecho, la tasa cruda de eventos en pacientes con isquemia miocárdica fue más del doble que en aquellos sin isquemia. Estos pacientes pueden beneficiarse de un tratamiento médico y/o percutáneo adecuado, particularmente aquellos con isquemia extensa.

Al contrario que en el caso de la ecocardiografía de ejercicio, el valor pronóstico de la ecocardiografía de estrés farmacológica sí ha sido específicamente evaluado en pacientes con fibrilación auricular. Hobday y colaboradores (109) evaluaron a 92 pacientes con fibrilación auricular que fueron sometidos a

ecocardiografía de estrés con dobutamina; estos pacientes presentaron una respuesta cronotrópica incrementada al fármaco, y se necesitaron dosis inferiores para alcanzar frecuencia cardíaca diana; tras un seguimiento medio de 27 meses, ningún paciente sin isquemia presentó un evento cardíaco, mientras que la mitad de los pacientes con isquemia sufrieron eventos. Poldermans y colaboradores (110) evaluaron de forma similar a 69 pacientes con fibrilación auricular sometidos a ecocardiografía de estrés con dobutamina y que fueron seguidos una media de 35 meses, periodo durante el cual 15 pacientes sufrieron un evento cardíaco; las tasas anuales de eventos en pacientes con y sin isquemia fue del 10,3% y del 4%, respectivamente, que fueron similares a las tasas de eventos en un grupo control de pacientes en ritmo sinusal.

Nuestro estudio complementa y expande estos hallazgos a pacientes sometidos a ecocardiografía de ejercicio. Esto es importante porque el ejercicio (y no el estrés farmacológico) es el tipo de estrés de elección en pacientes capaces de caminar, no sólo porque es más seguro, sino también porque proporciona información pronóstica adicional (como la capacidad funcional) que no puede ser obtenida con el estrés farmacológico.

5.4. Pacientes con disfunción ventricular izquierda

Nuestro subestudio sobre pacientes con disfunción ventricular izquierda (246) es el primero en evaluar de forma específica el papel pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con disfunción ventricular izquierda. Los criterios de indicación apropiada de ecocardiografía de estrés de la ACCF/ASE (162) valoran el uso de la ecocardiografía de estrés en pacientes con disfunción

ventricular izquierda como incierto, lo que implica que es necesaria más investigación al respecto; en dicho documento, la ecocardiografía de estrés se considera apropiada únicamente cuando se indica para evaluación de viabilidad miocárdica.

5.5. *Pacientes ancianos*

Nuestro estudio (247) es el primero en evaluar el valor de la ecocardiografía de ejercicio para predecir mortalidad global en pacientes ancianos.

Esta población tiene un riesgo particularmente alto de eventos en el seguimiento, y la ecocardiografía de ejercicio identificó un subgrupo con peor pronóstico. La tasa anual de mortalidad en pacientes con isquemia fue de aproximadamente del 6% por año, que casi duplica a la de los pacientes sin isquemia. Las diferencias en las tasas de eventos cardíacos graves fueron incluso mayores. Estos resultados se mantuvieron incluso en pacientes con incompetencia cronotrópica.

A pesar de que el ejercicio debería ser el estrés de elección siempre que sea posible, los pacientes ancianos son con frecuencia referidos a pruebas de estrés farmacológico ya que los médicos responsables de dichos pacientes pueden tener la impresión de que muchos de ellos no serán capaces de llevar a cabo un ejercicio adecuado y suficiente para inducir isquemia.

Varios estudios han evaluado el valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica (248-259) y de la ecocardiografía de estrés farmacológico (97-100;260) para predecir eventos cardíacos y mortalidad en pacientes ancianos con enfermedad coronaria conocida o sospechada (tabla 57). Arruda y colaboradores

(96) estudiaron a 2632 pacientes de 65 años o más y encontraron que la ecocardiografía de ejercicio proporcionó información incremental para predecir eventos cardiacos en estos pacientes, si bien la mortalidad global no fue evaluada; este último endpoint es importante porque la determinación de la causa de la muerte es susceptible de errores y de sesgos (261).

Tabla 57. Publicaciones que han evaluado el valor pronóstico de las diferentes técnicas de imagen para la detección de isquemia miocárdica en pacientes ancianos.

Técnica	Autor, publicación, año	n	Edad (años)	Seguimiento
SPECT	Shaw L, JACC 1992	348	≥70	23±15 m
	Kawamura M, Circ J 2003	210	≥70	49±26 m
	Lima RSL, Int J Cardiol 2004	328	≥74	34±15 m
	Schinkel AFL, J Nucl Med 2005	270	≥65	3,3±1,4 a
	De Winter O, J Nucl Cardiol 2005	294	≥75	25,9 (1,8-36) m
	Valeti US, Circulation 2005	247	≥75	6,4 a
	Zafrir N, J Nucl Cardiol 2005	162	≥80	45±12 m
	Nagao T, Circ J 2007	175	≥75	3,4 a
	Hachamovitch R, Circulation 2009	5200	≥75	2,8±1,7 a
Ecocardiografía de estrés farmacológico	Camerieri A, JACC 1993	190	≥65	14±9,8 m
	Poldermans D, Arch Int Med 1994	179	≥70	16±6 m
	Anthopoulos LP, JACC 1996	120	≥70	14±7 m
	Biagini E, J Geront Med Sci 2005	1434	>65	6,5 (0,5-15) a
Cortigiani L, Am J Cardiol 2007	2160	≥65	26 (6-52) m	
Ecocardiografía de ejercicio	Arruda AM, JACC 2002	2632	≥65	2,9±1,7 a
	Bouzas-Mosquera A, EICI 2010	2159	>70	3,5±3,1 a

El umbral de edad seleccionado en nuestro estudio (70 años) fue mayor que el empleado en estudios previos, lo que soporta aún más la factibilidad de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes ancianos. Por otro lado, la utilización de la

cinta rodante puede tener ventajas sobre el cicloergómetro en pacientes ancianos, ya que la probabilidad de obtener tests submáximos o no concluyentes con esta última técnica es mayor debido a una interrupción prematura del ejercicio y/o a problemas de coordinación (262). La ecocardiografía de estrés en post-ejercicio también tiene desventajas; en particular, el tiempo que transcurre entre el cese del ejercicio y el inicio de la adquisición de imágenes en el periodo de post-ejercicio inmediato puede ser superior en pacientes ancianos, y esto puede comprometer aún más la sensibilidad de la técnica, ya que la isquemia puede resolverse rápidamente en el post-ejercicio.

5.6. Ecocardiografía en pico vs. en post-ejercicio

Nuestro estudio (263) es el primero en evaluar las implicaciones pronósticas relativas de la ecocardiografía en pico y en post-ejercicio. En este estudio, los pacientes con isquemia limitada al pico de ejercicio presentaron unas características clínicas y unos resultados de los tests (incluyendo la función sistólica basal) globalmente más favorables que los pacientes con isquemia en post-ejercicio, y, probablemente debido a ello, fueron sometidos a menos procedimientos de revascularización coronaria. A pesar de este mejor perfil clínico, el pronóstico de los pacientes con isquemia limitada al pico de ejercicio fue similar al de los pacientes con isquemia en post-ejercicio (con o sin isquemia en pico). Además, la implementación de la información del pico de ejercicio permitió detectar más pacientes en riesgo que por medio de la técnica de adquisición en post-ejercicio. Uno de cada 5 pacientes con isquemia inducible habría sido considerado como de bajo riesgo si se hubiese tenido en cuenta únicamente la

imagen en post-ejercicio; en los pacientes que no desarrollaron dolor torácico ni cambios en el electrocardiograma esta proporción fue incluso mayor (1 de cada 3 pacientes), probablemente debido a la menor intensidad de la isquemia en ese subgrupo, que hace que sea menos probable un estudio positivo en post-ejercicio. Más aún, incluso en los pacientes con isquemia en post-ejercicio, la función ventricular fue notoriamente peor en pico que en post-ejercicio, lo que indica que el método clásico infraestima la cantidad de isquemia. Por tanto, la adquisición en pico de ejercicio permite que la isquemia sea más fácilmente reconocible. Además, aunque ambos índices de motilidad segmentaria, en pico y en post-ejercicio, fueron predictores de eventos cardiacos graves en sus correspondientes modelos, sólo el primero tuvo valor independiente para predecir mortalidad global, por lo que el método de adquisición en pico de ejercicio parece más valioso para la estratificación del riesgo.

Estudios previos de nuestro grupo han demostrado que la ecocardiografía en pico de ejercicio tiene una mayor sensibilidad que la de post-ejercicio para el diagnóstico de enfermedad coronaria, y la calidad de las imágenes (al menos las adquiridas en planos apicales) es similar (39;40;171). La isquemia en el periodo post-ejercicio puede resolverse rápidamente, y este es con toda probabilidad el motivo por el que la adquisición en pico de ejercicio tuvo mayor valor para detectar a aquellos pacientes en riesgo.

Otros autores han demostrado mayor sensibilidad para la detección de enfermedad coronaria en pico de ejercicio usando cicloergómetro (37;38). Además de una mayor capacidad diagnóstica y pronóstica de la ecocardiografía de ejercicio en pico, un entrenamiento adecuado en esta modalidad tiene otras ventajas: 1)

permite el escaneo del paciente durante las diferentes fases del ejercicio, y puede ser llevado a cabo en caso de que existan dudas acerca de la necesidad de suspender el test (p. ej., en caso de síntomas o cambios en el electrocardiograma dudosos); 2) la estrecha ventana de adquisición del periodo post-ejercicio (idealmente inferior a 45 segundos) no existe; las anomalías de la contractilidad segmentaria pueden recuperarse rápidamente una vez que cesa el ejercicio (especialmente en pacientes jóvenes y en aquellos bajo efecto betabloqueante); 3) permite que el periodo de post-ejercicio pueda ser dedicado a obtener otra información diagnóstica y pronóstica importante, como datos de la función diastólica o de la presión sistólica de la arteria pulmonar.

Basado en nuestros resultados, recomendamos la adquisición en pico de ejercicio en todos los pacientes referidos a ecocardiografía de ejercicio. En caso de resultados claramente positivos, no sería estrictamente necesaria la adquisición en post-ejercicio. En caso de un estudio normal en pico de ejercicio, se deberían adquirir las imágenes en post-ejercicio debido a la (rara) posibilidad de isquemia exclusivamente en post-ejercicio.

5.7. Limitaciones

Este estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un estudio observacional y, por tanto, pueden existir factores de confusión no evaluados que podrían ser responsables de al menos parte de las diferencias en los resultados. En segundo lugar, los facultativos responsables de los pacientes tuvieron acceso a los resultados de la ecocardiografía de ejercicio, por lo que los enfermos que desarrollaron isquemia durante el test tuvieron una mayor

probabilidad de recibir tratamiento médico o de ser sometidos a procedimientos de revascularización coronaria. Dado el efecto beneficioso de este tipo de procedimientos sobre la historia natural de la enfermedad coronaria, el valor real de la ecocardiografía de ejercicio para la predicción de mortalidad y de eventos cardiovasculares mayores pudo haber sido significativamente infraestimado. En tercer lugar, en nuestro centro la adquisición de imágenes se realiza de forma rutinaria en pico de ejercicio, ya que ha demostrado una mayor sensibilidad que la adquisición en post-ejercicio para la detección de enfermedad coronaria (39;40); por tanto, nuestros resultados podrían haber sido diferentes si hubiésemos utilizado exclusivamente la imagen en post-ejercicio.

6. CONCLUSIONES

Las principales conclusiones de esta tesis doctoral son las siguientes:

- 1) Un porcentaje no despreciable de pacientes (16,7%) con enfermedad coronaria conocida o sospechada y con una ergometría aparentemente normal desarrolla alteraciones de la contractilidad segmentaria con el ejercicio indicativas de isquemia miocárdica. Este porcentaje es superior en ancianos y diabéticos, e inferior en mujeres. A pesar de una ergometría negativa, los datos aportados por la ecocardiografía de ejercicio proporcionan información pronóstica para la predicción de mortalidad y eventos cardiacos graves.
- 2) La ecocardiografía de ejercicio proporciona información pronóstica en diversos subgrupos de pacientes, incluyendo aquellos con bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular, disfunción ventricular izquierda y ancianos.
- 3) La ecocardiografía en pico de ejercicio en cinta rodante permite identificar a un subgrupo de pacientes con mayor riesgo de eventos y que no es detectable mediante la ecocardiografía en post-ejercicio inmediato.

Debido a su bajo coste, seguridad, y rentabilidad diagnóstica y pronóstica, la ecocardiografía de ejercicio es una técnica de elección para el diagnóstico de enfermedad coronaria en pacientes con probabilidad pretest intermedia, en aquellos con electrocardiograma basal anormal, y en aquellos con resultados no concluyentes en la ergometría convencional. Nuestro estudio avala una mayor utilización de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada incluso en presencia de un electrocardiograma

interpretable, como alternativa diagnóstica y pronóstica a la prueba de esfuerzo convencional en aquellos centros donde existan facilidades para ello.

7. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Bombardini T, Gemignani V, Bianchini E, Venneri L, Petersen C, Pasanisi E, et al. Cardiac reflections and natural vibrations: force-frequency relation recording system in the stress echo lab. *Cardiovasc Ultrasound* 2007;5:42.
- (2) Bogaert J, Rademakers FE. Regional nonuniformity of normal adult human left ventricle. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280(2):H610-H620.
- (3) Ross J, Jr. Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83(3):1076-83.
- (4) Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol* 1987;59(7):23C-30C.
- (5) Gould KL. Physiological severity of coronary artery stenosis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2006;291(6):H2583-H2585.
- (6) Keenan NG, Pennell DJ. CMR of ventricular function. *Echocardiography* 2007;24(2):185-93.
- (7) Surawicz B. ST-segment, T-wave, and U-wave changes during myocardial ischemia and after myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986;Suppl A:71A-84A.

- (8) Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis* 1998;6(1):63-74.
- (9) Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000;342(16):1163-70.
- (10) Pope JH, Selker HP. Acute coronary syndromes in the emergency department: diagnostic characteristics, tests, and challenges. *Cardiol Clin* 2005;23(4):423-vi.
- (11) Malliani A. The elusive link between transient myocardial ischemia and pain. *Circulation* 1986;73(2):201-4.
- (12) Tennant R, Wiggers CJ. The effects of coronary occlusion on myocardial contraction. *Am J Physiol* 1935;112:351-61.
- (13) Theroux P, Franklin D, Ross J, Jr., Kemper WS. Regional myocardial function during acute coronary artery occlusion and its modification by pharmacologic agents in the dog. *Circ Res* 1974;35(6):896-908.
- (14) Kerber RE, Abboud FM. Echocardiographic detection of regional myocardial infarction: an experimental study. *Circulation* 1973;47(5):997-1005.

- (15) Kraunz RF, Kennedy JW. Ultrasonic determination of left ventricular wall motion in normal man. Studies at rest and after exercise. *Am Heart J* 1970;79(1):36-43.
- (16) Mason SJ, Weiss JL, Weisfeldt ML, Garrison JB, Fortuin NJ. Exercise echocardiography: detection of wall motion abnormalities during ischemia. *Circulation* 1979;59(1):50-9.
- (17) Wann LS, Faris JV, Childress RH, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Exercise cross-sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979;60(6):1300-8.
- (18) Robertson WS, Feigenbaum H, Armstrong WF, Dillon JC, O'Donnell J, McHenry PW. Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983;2(6):1085-91.
- (19) Armstrong WF, O'Donnell J, Dillon JC, McHenry PL, Morris SN, Feigenbaum H. Complementary value of two-dimensional exercise echocardiography to routine treadmill exercise testing. *Ann Intern Med* 1986;105(6):829-35.
- (20) Bairey CN, Rozanski A, Berman DS. Exercise echocardiography: ready or not? *J Am Coll Cardiol* 1988;11(6):1355-8.

- (21) Picano E, Distante A, Masini M, Morales MA, Lattanzi F, L'Abbate A. Dipyridamole-echocardiography test in effort angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;56(7):452-6.
- (22) Berthe C, Pierard LA, Hiernaux M, Trotteur G, Lempereur P, Carlier J, et al. Predicting the extent and location of coronary artery disease in acute myocardial infarction by echocardiography during dobutamine infusion. *Am J Cardiol* 1986;58(13):1167-72.
- (23) Armstrong WF, Ryan T. Stress echocardiography from 1979 to present. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(1):22-8.
- (24) Feigenbaum H. A digital echocardiographic laboratory. *J Am Soc Echocardiogr* 1994;7(1):105-6.
- (25) Caidahl K, Kazzam E, Lidberg J, Neumann AG, Nordanstig J, Rantapaa DS, et al. New concept in echocardiography: harmonic imaging of tissue without use of contrast agent. *Lancet* 1998;352(9136):1264-70.
- (26) Laskar R, Grayburn PA. Assessment of myocardial perfusion with contrast echocardiography at rest and with stress: an emerging technology. *Prog Cardiovasc Dis* 2000;43(3):245-58.

- (27) Peteiro J, Alonso AM, Florenciano R, Gonzalez JC, de la MG, Iglesias I, et al. [Agreement between centers on the interpretation of exercise echocardiography]. *Rev Esp Cardiol* 2006;59(1):33-40.
- (28) Armstrong WF, Pellikka PA, Ryan T, Crouse L, Zoghbi WA. Stress echocardiography: recommendations for performance and interpretation of stress echocardiography. Stress Echocardiography Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1998;11(1):97-104.
- (29) Pellikka PA, Nagueh SF, Elhendy AA, Kuehl CA, Sawada SG. American Society of Echocardiography recommendations for performance, interpretation, and application of stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(9):1021-41.
- (30) Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009;30(3):278-89.
- (31) Niederberger M, Bruce RA, Kusumi F, Whitkanack S. Disparities in ventilatory and circulatory responses to bicycle and treadmill exercise. *Br Heart J* 1974;36(4):377-82.

-
- (32) Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Dunlap R, Ryan C, Stertz SH, et al. Digital supine bicycle stress echocardiography: a new technique for evaluating coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(4):950-6.
- (33) Peteiro J, Bouzas-Mosquera A. Peak treadmill exercise echocardiography: not feasible? *Eur Heart J* 2009;30(6):740-1.
- (34) Thadani U, West RO, Mathew TM, Parker JO. Hemodynamics at rest and during supine and sitting bicycle exercise in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1977;39(6):776-83.
- (35) Currie PJ, Kelly MJ, Pitt A. Comparison of supine and erect bicycle exercise electrocardiography in coronary heart disease: accentuation of exercise-induced ischemic ST depression by supine posture. *Am J Cardiol* 1983;52(10):1167-73.
- (36) Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic-Dikic A, Stojkovic S, Nedeljkovic M, et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. Head-to-head comparison of exercise, dobutamine, and dipyridamole tests. *Circulation* 1994;90(3):1168-76.
- (37) Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, Shaw R, Dunlap R, Ryan C. Supine bicycle stress echocardiography: peak exercise imaging is superior to postexercise imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6(3 Pt 1):265-71.

-
- (38) Presti CF, Armstrong WF, Feigenbaum H. Comparison of echocardiography at peak exercise and after bicycle exercise in evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1988;1(2):119-26.
- (39) Peteiro J, Fabregas R, Montserrat L, Alvarez N, Castro-Beiras A. Comparison of treadmill exercise echocardiography before and after exercise in the evaluation of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(12):1073-9.
- (40) Peteiro J, Monserrat L, Perez R, Vazquez E, Vazquez JM, Castro-Beiras A. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *Eur J Echocardiogr* 2003;4(3):182-90.
- (41) Ryan T, Segar DS, Sawada SG, Berkovitz KE, Whang D, Dohan AM, et al. Detection of coronary artery disease with upright bicycle exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6(2):186-97.
- (42) Heng MK, Simard M, Lake R, Udhoji VH. Exercise two-dimensional echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1984;54(6):502-7.
- (43) Sevilla DC, Dohrmann ML, Somelofski CA, Wawrzynski RP, Wagner NB, Wagner GS. Invalidation of the resting electrocardiogram obtained via

- exercise electrode sites as a standard 12-lead recording. *Am J Cardiol* 1989;63(1):35-9.
- (44) Peteiro J, Bouzas-Mosquera A. Peak treadmill exercise echocardiography. *Rev Recent Clin Trials* 2010;5(2):94-102.
- (45) Peteiro J, Bouzas-Mosquera A. Exercise echocardiography. *World J Cardiol* 2010;2(8):223-32.
- (46) Schiller NB, Shah PM, Crawford M, Demaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantitation of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2(5):358-67.
- (47) 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* 2002;105(4):539-42.
- (48) Pereztol-Valdes O, Candell-Riera J, Santana-Boado C, Angel J, guade-Bruix S, Castell-Conesa J, et al. Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *Eur Heart J* 2005;26(24):2637-43.

- (49) Lieberman AN, Weiss JL, Jugdutt BI, Becker LC, Bulkley BH, Garrison JG, et al. Two-dimensional echocardiography and infarct size: relationship of regional wall motion and thickening to the extent of myocardial infarction in the dog. *Circulation* 1981;63(4):739-46.
- (50) Little WC, Reeves RC, Arciniegas J, Katholi RE, Rogers EW. Mechanism of abnormal interventricular septal motion during delayed left ventricular activation. *Circulation* 1982;65(7):1486-91.
- (51) Elhendy A, Cornel JH, Roelandt JR, van Domburg RT, Fioretti PM. Akinesis becoming dyskinesis during dobutamine stress echocardiography. A predictor of poor functional recovery after surgical revascularization. *Chest* 1996;110(1):155-8.
- (52) Fletcher GF, Balady GJ, Amsterdam EA, Chaitman B, Eckel R, Fleg J, et al. Exercise standards for testing and training: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 2001;104(14):1694-740.
- (53) Varga A, Garcia MA, Picano E. Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). *Am J Cardiol* 2006;98(4):541-3.

-
- (54) Rodriguez Garcia MA, Iglesias-Garriz I, Corral FF, Garrote CC,onso-Orcajo N, Branco L, et al. [Evaluation of the safety of stress echocardiography in Spain and Portugal]. *Rev Esp Cardiol* 2001;54(8):941-8.
- (55) Kane GC, Hepinstall MJ, Kidd GM, Kuehl CA, Murphy AT, Nelson JM, et al. Safety of stress echocardiography supervised by registered nurses: results of a 2-year audit of 15,404 patients. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(4):337-41.
- (56) Gould KL, Schelbert HR, Phelps ME, Hoffman EJ. Noninvasive assessment of coronary stenoses with myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. V. Detection of 47 percent diameter coronary stenosis with intravenous nitrogen-13 ammonia and emission-computed tomography in intact dogs. *Am J Cardiol* 1979;43(2):200-8.
- (57) Zir LM, Miller SW, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976;53(4):627-32.
- (58) White CW, Wright CB, Doty DB, Hiratza LF, Eastham CL, Harrison DG, et al. Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis? *N Engl J Med* 1984;310(13):819-24.
- (59) Rosenberg MC, Klein LW, Agarwal JB, Stets G, Hermann GA, Helfant RH. Quantification of absolute luminal diameter by computer-analyzed digital

- subtraction angiography: an assessment in human coronary arteries. *Circulation* 1988;77(2):484-90.
- (60) Zijlstra F, van OJ, Reiber JH, Serruys PW. Does the quantitative assessment of coronary artery dimensions predict the physiologic significance of a coronary stenosis? *Circulation* 1987;75(6):1154-61.
- (61) Sheikh KH, Bengtson JR, Helmy S, Juarez C, Burgess R, Bashore TM, et al. Relation of quantitative coronary lesion measurements to the development of exercise-induced ischemia assessed by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(5):1043-51.
- (62) Kirkeeide RL, Gould KL, Parsel L. Assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilation. VII. Validation of coronary flow reserve as a single integrated functional measure of stenosis severity reflecting all its geometric dimensions. *J Am Coll Cardiol* 1986;7(1):103-13.
- (63) De Bruyne B, Baudhuin T, Melin JA, Pijls NH, Sys SU, Bol A, et al. Coronary flow reserve calculated from pressure measurements in humans. Validation with positron emission tomography. *Circulation* 1994;89(3):1013-22.
- (64) Pijls NH, De BB, Peels K, Van D, V, Bonnier HJ, Bartunek J., et al. Measurement of fractional flow reserve to assess the functional severity of coronary-artery stenoses. *N Engl J Med* 1996;334(26):1703-8.

- (65) Sawada SG, Ryan T, Fineberg NS, Armstrong WF, Judson WE, McHenry PL, et al. Exercise echocardiographic detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1989;14(6):1440-7.
- (66) Marwick TH, Nemec JJ, Pashkow FJ, Stewart WJ, Salcedo EE. Accuracy and limitations of exercise echocardiography in a routine clinical setting. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(1):74-81.
- (67) Armstrong WF, O'Donnell J, Ryan T, Feigenbaum H. Effect of prior myocardial infarction and extent and location of coronary disease on accuracy of exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(3):531-8.
- (68) Ryan T, Vasey CG, Presti CF, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(5):993-9.
- (69) Crouse LJ, Harbrecht JJ, Vacek JL, Rosamond TL, Kramer PH. Exercise echocardiography as a screening test for coronary artery disease and correlation with coronary arteriography. *Am J Cardiol* 1991;67(15):1213-8.
- (70) Pozzoli MM, Fioretti PM, Salustri A, Reijs AE, Roelandt JR. Exercise echocardiography and technetium-99m MIBI single-photon emission computed tomography in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991;67(5):350-5.

-
- (71) Galanti G, Sciagra R, Comeglio M, Taddei T, Bonechi F, Giusti F, et al. Diagnostic accuracy of peak exercise echocardiography in coronary artery disease: comparison with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1991;122(6):1609-16.
- (72) Quinones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmarian JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation* 1992;85(3):1026-31.
- (73) Cohen JL, Ottenweller JE, George AK, Duvvuri S. Comparison of dobutamine and exercise echocardiography for detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1993;72(17):1226-31.
- (74) Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Tajik AJ. Identification of multivessel coronary artery disease by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(1):109-14.
- (75) Detrano R, Lyons KP, Marcondes G, Abbassi N, Froelicher VF, Janosi A. Methodologic problems in exercise testing research. Are we solving them? *Arch Intern Med* 1988;148(6):1289-95.
- (76) Roger VL, Pellikka PA, Bell MR, Chow CW, Bailey KR, Seward JB. Sex and test verification bias. Impact on the diagnostic value of exercise echocardiography. *Circulation* 1997;95(2):405-10.

- (77) Secknus MA, Marwick TH. Influence of gender on physiologic response and accuracy of dobutamine echocardiography. *Am J Cardiol* 1997;80(6):721-4.
- (78) Marwick TH. Stress echocardiography: its role in the diagnosis and evaluation of coronary artery disease. 2^a edición ed. Kluwer Academic Publishers; 2003.
- (79) Corday E, Hajduczki I, O'Byrne GT, Kar S, Areeda J, Corday SR. Echocardiographic criteria to distinguish reversible from irreversible myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 1988;9 Suppl F:29-43.
- (80) Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991;17(3):666-9.
- (81) Lauer MS, Mehta R, Pashkow FJ, Okin PM, Lee K, Marwick TH. Association of chronotropic incompetence with echocardiographic ischemia and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;32(5):1280-6.
- (82) Bach DS, Muller DW, Gros BJ, Armstrong WF. False positive dobutamine stress echocardiograms: characterization of clinical, echocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 1994;24(4):928-33.

- (83) Wahi S, Marwick TH. Aortic regurgitation reduces the accuracy of exercise echocardiography for diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1999;12(11):967-73.
- (84) Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103(21):2566-71.
- (85) Peteiro J, Monserrrat L, Pineiro M, Calvino R, Vazquez JM, Marinas J, et al. Comparison of exercise echocardiography and the Duke treadmill score for risk stratification in patients with known or suspected coronary artery disease and normal resting electrocardiogram. *Am Heart J* 2006;151(6):1324-10.
- (86) McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Karon BL, Oh JK, Miller FA, Jr., et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol* 1998;31(1):144-9.
- (87) Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):227-37.

-
- (88) Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J* 1990;120(1):49-55.
- (89) Chaowalit N, McCully RB, Callahan MJ, Mookadam F, Bailey KR, Pellikka PA. Outcomes after normal dobutamine stress echocardiography and predictors of adverse events: long-term follow-up of 3014 patients. *Eur Heart J* 2006;27(24):3039-44.
- (90) McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Burger KN, Click RL, Seward JB, et al. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity: prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(8):1345-52.
- (91) Peteiro J, Monserrat L, Bouzas B, Marinas J, Castro-Beiras A. Risk stratification by treadmill exercise echocardiography in patients with excellent exercise capacity. *Echocardiography* 2007;24(4):385-92.
- (92) McCully RB, Roger VL, Ommen SR, Mahoney DW, Burger KN, Freeman WK, et al. Outcomes of patients with reduced exercise capacity at time of exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc* 2004;79(6):750-7.
- (93) Marwick TH. Current status of non-invasive techniques for the diagnosis of myocardial ischemia. *Acta Clin Belg* 1992;47(1):1-5.

-
- (94) Shaw LJ, Vasey C, Sawada S, Rimmerman C, Marwick TH. Impact of gender on risk stratification by exercise and dobutamine stress echocardiography: long-term mortality in 4234 women and 6898 men. *Eur Heart J* 2005;26(5):447-56.
- (95) Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol* 2002;39(4):625-31.
- (96) Arruda AM, Das MK, Roger VL, Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients \geq 65 years of age. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1036-41.
- (97) Anthopoulos LP, Bonou MS, Kardaras FG, Sioras EP, Kardara DN, Sideris AM, et al. Stress echocardiography in elderly patients with coronary artery disease: applicability, safety and prognostic value of dobutamine and adenosine echocardiography in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1996;28(1):52-9.
- (98) Biagini E, Elhendy A, Schinkel AF, Rizzello V, Bax JJ, Sozzi FB, et al. Long-term prediction of mortality in elderly persons by dobutamine stress echocardiography. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2005;60(10):1333-8.
- (99) Camerieri A, Picano E, Landi P, Michelassi C, Pingitore A, Minardi G, et al. Prognostic value of dipyridamole echocardiography early after myocardial

- infarction in elderly patients. Echo Persantine Italian Cooperative (EPIC) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(7):1809-15.
- (100) Poldermans D, Fioretti PM, Boersma E, Thomson IR, Cornel JH, ten Cate FJ, et al. Dobutamine-atropine stress echocardiography in elderly patients unable to perform an exercise test. Hemodynamic characteristics, safety, and prognostic value. *Arch Intern Med* 1994;154(23):2681-6.
- (101) Cortigiani L, Picano E, Vigna C, Lattanzi F, Coletta C, Mariotti E, et al. Prognostic value of pharmacologic stress echocardiography in patients with left bundle branch block. *Am J Med* 2001;110(5):361-9.
- (102) Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic value of pharmacological stress echocardiography in diabetic and nondiabetic patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(3):605-10.
- (103) Chaowalit N, Arruda AL, McCully RB, Bailey KR, Pellikka PA. Dobutamine stress echocardiography in patients with diabetes mellitus: enhanced prognostic prediction using a simple risk score. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(5):1029-36.
- (104) Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Short L, Lauer M. Use of stress echocardiography to predict mortality in patients with diabetes and known or suspected coronary artery disease. *Diabetes Care* 2002;25(6):1042-8.

- (105) Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(6):1551-7.
- (106) Cortigiani L, Bigi R, Landi P, Bovenzi F, Picano E, Sicari R. Prognostic implication of stress echocardiography in 6214 hypertensive and 5328 normotensive patients. *Eur Heart J* 2011;32(12):1509-18.
- (107) Marwick TH, Case C, Sawada S, Vasey C, Thomas JD. Prediction of outcomes in hypertensive patients with suspected coronary disease. *Hypertension* 2002;39(6):1113-8.
- (108) Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):129-35.
- (109) Hobday TJ, Pellikka PA, ttenhofer Jost CH, Oh JK, Miller FA, Jr., Seward JB. Chronotropic response, safety, and accuracy of dobutamine stress echocardiography in patients with atrial fibrillation and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1998;82(11):1425-7, A9.
- (110) Poldermans D, Bax JJ, Elhendy A, Sozzi F, Boersma E, Thomson IR, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Chest* 2001;119(1):144-9.

-
- (111) Arruda AM, McCully RB, Oh JK, Mahoney DW, Seward JB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients after coronary artery bypass surgery. *Am J Cardiol* 2001;87(9):1069-73.
- (112) Cortigiani L, Sicari R, Bigi R, Gherardi S, Rigo F, Gianfaldoni ML, et al. Usefulness of stress echocardiography for risk stratification of patients after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008;102(9):1170-4.
- (113) Bountiukos M, Elhendy A, van Domburg RT, Schinkel AF, Bax JJ, Krenning BJ, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with previous coronary revascularisation. *Heart* 2004;90(9):1031-5.
- (114) Peteiro J, Monserrat L, Vazquez E, Perez R, Garrido I, Vazquez N, et al. Comparison of exercise echocardiography to exercise electrocardiographic testing added to echocardiography at rest for risk stratification after uncomplicated acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2003;92(4):373-6.
- (115) Carlos ME, Smart SC, Wynsen JC, Sagar KB. Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* 1997;95(6):1402-10.
- (116) Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice

-
- Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 1997;30(1):260-311.
- (117) Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002;40(8):1531-40.
- (118) Becker RC, Alpert JS. Electrocardiographic ST segment depression in coronary heart disease. *Am Heart J* 1988;115(4):862-8.
- (119) Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006;27(11):1341-81.
- (120) Yanik A, Yetkin E, Senen K, Atak R, Ileri M, Kural T, et al. Value of dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch blockage. *Coron Artery Dis* 2000;11(7):545-8.
- (121) Peteiro J, Monserrat L, Martinez D, Castro-Beiras A. Accuracy of exercise echocardiography to detect coronary artery disease in left bundle branch

- block unassociated with either acute or healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2000;85(7):890-3, A9.
- (122) O'Keefe JH, Jr., Bateman TM, Barnhart CS. Adenosine thallium-201 is superior to exercise thallium-201 for detecting coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol* 1993;21(6):1332-8.
- (123) Biagini E, Elhendy A, Schinkel AF, Nelwan S, Rizzello V, van Domburg RT, et al. Prognostic significance of left anterior hemiblock in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(5):858-63.
- (124) Mairesse GH, Marwick TH, Arnese M, Vanoverschelde JL, Cornel JH, Detry JM, et al. Improved identification of coronary artery disease in patients with left bundle branch block by use of dobutamine stress echocardiography and comparison with myocardial perfusion tomography. *Am J Cardiol* 1995;76(5):321-5.
- (125) Geleijnse ML, Vigna C, Kasprzak JD, Rambaldi R, Salvatori MP, Elhendy A, et al. Usefulness and limitations of dobutamine-atropine stress echocardiography for the diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. A multicentre study. *Eur Heart J* 2000;21(20):1666-73.

- (126) Miranda CP, Lehmann KG, Froelicher VF. Correlation between resting ST segment depression, exercise testing, coronary angiography, and long-term prognosis. *Am Heart J* 1991;122(6):1617-28.
- (127) Kansal S, Roitman D, Sheffield LT. Stress testing with ST-segment depression at rest. An angiographic correlation. *Circulation* 1976;54(4):636-9.
- (128) Marwick TH, Torelli J, Harjai K, Haluska B, Pashkow FJ, Stewart WJ, et al. Influence of left ventricular hypertrophy on detection of coronary artery disease using exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(5):1180-6.
- (129) Gianrossi R, Detrano R, Mulvihill D, Lehmann K, Dubach P, Colombo A, et al. Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease. A meta-analysis. *Circulation* 1989;80(1):87-98.
- (130) Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V. The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32(3):173-206.
- (131) Michaelides AP, Psomadaki ZD, Dilaveris PE, Richter DJ, Andrikopoulos GK, Aggeli KD, et al. Improved detection of coronary artery disease by exercise electrocardiography with the use of right precordial leads. *N Engl J Med* 1999;340(5):340-5.

- (132) Kligfield P, Ameisen O, Okin PM. Heart rate adjustment of ST segment depression for improved detection of coronary artery disease. *Circulation* 1989;79(2):245-55.
- (133) Lachterman B, Lehmann KG, Detrano R, Neutel J, Froelicher VF. Comparison of ST segment/heart rate index to standard ST criteria for analysis of exercise electrocardiogram. *Circulation* 1990;82(1):44-50.
- (134) 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.
- (135) Detry JM, Robert A, Luwaert RJ, Rousseau MF, Brasseur LA, Melin JA, et al. Diagnostic value of computerized exercise testing in men without previous myocardial infarction. A multivariate, compartmental and probabilistic approach. *Eur Heart J* 1985;6(3):227-38.
- (136) Williams MJ, Marwick TH, O'Gorman D, Foale RA. Comparison of exercise echocardiography with an exercise score to diagnose coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1994;74(5):435-8.
- (137) Hung J, Chaitman BR, Lam J, Lesperance J, Dupras G, Fines P, et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women: a multivariate comparison of cardiac fluoroscopy,

exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1984;4(1):8-16.

(138) Cumming GR, Dufresne C, Sann J. Exercise ECG changes in normal women. *Can Med Assoc J* 1973;109(2):108-11.

(139) Cumming GR, Dufresne C, Kich L, Sann J. Exercise electrocardiogram patterns in normal women. *Br Heart J* 1973;35(10):1055-61.

(140) Okin PM, Kligfield P. Gender-specific criteria and performance of the exercise electrocardiogram. *Circulation* 1995;92(5):1209-16.

(141) Sketch MH, Mohiuddin SM, Lynch JD, Zencka AE, Runco V. Significant sex differences in the correlation of electrocardiographic exercise testing and coronary arteriograms. *Am J Cardiol* 1975;36(2):169-73.

(142) Marwick TH, Anderson T, Williams MJ, Haluska B, Melin JA, Pashkow F, et al. Exercise echocardiography is an accurate and cost-efficient technique for detection of coronary artery disease in women. *J Am Coll Cardiol* 1995;26(2):335-41.

(143) Marwick TH, D'Hondt AM, Mairesse GH, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM, et al. Comparative ability of dobutamine and exercise stress in inducing myocardial ischaemia in active patients. *Br Heart J* 1994;72(1):31-8.

- (144) Picano E. Economic and biological costs of cardiac imaging. *Cardiovasc Ultrasound* 2005;3:13.
- (145) Fleischmann KE, Hunink MG, Kuntz KM, Douglas PS. Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging? A meta-analysis of diagnostic test performance. *JAMA* 1998;280(10):913-20.
- (146) Olmos LI, Dakik H, Gordon R, Dunn JK, Verani MS, Quinones MA, et al. Long-term prognostic value of exercise echocardiography compared with exercise 201Tl, ECG, and clinical variables in patients evaluated for coronary artery disease. *Circulation* 1998;98(24):2679-86.
- (147) Picano E. Risk of cancer from diagnostic X-rays. *Lancet* 2004;363(9424):1909-10.
- (148) Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A, et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(2):330-6.
- (149) Hoffmann R, Marwick TH, Poldermans D, Lethen H, Ciani R, van der MP, et al. Refinements in stress echocardiographic techniques improve inter-institutional agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *Eur Heart J* 2002;23(10):821-9.

- (150) Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Salgado J, Castro-Beiras A. Exercise echocardiography with addition of atropine. *Am J Cardiol* 2004;94(3):346-8.
- (151) Hecht HS, DeBord L, Shaw R, Chin H, Dunlap R, Ryan C, et al. Supine bicycle stress echocardiography versus tomographic thallium-201 exercise imaging for the detection of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 1993;6(2):177-85.
- (152) Maurer G, Nanda NC. Two dimensional echocardiographic evaluation of exercise-induced left and right ventricular asynergy: correlation with thallium scanning. *Am J Cardiol* 1981;48(4):720-7.
- (153) Salustri A, Pozzoli MM, Reijs AE, Fioretti PM, Roelandt JR. Comparison of exercise echocardiography with myocardial perfusion scintigraphy for the diagnosis of coronary artery disease. *Herz* 1991;16(5):388-94.
- (154) Salustri A, Pozzoli MM, Hermans W, Ilmer B, Cornel JH, Reijs AE, et al. Relationship between exercise echocardiography and perfusion single-photon emission computed tomography in patients with single-vessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1992;124(1):75-83.
- (155) Lattanzi F, Picano E, Bolognese L, Piccinino C, Sarasso G, Orlandini A, et al. Inhibition of dipyridamole-induced ischemia by antianginal therapy in

- humans. Correlation with exercise electrocardiography. *Circulation* 1991;83(4):1256-62.
- (156) Houghton JL, Frank MJ, Carr AA, von Dohlen TW, Prisant LM. Relations among impaired coronary flow reserve, left ventricular hypertrophy and thallium perfusion defects in hypertensive patients without obstructive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1990;15(1):43-51.
- (157) Biagini E, Shaw LJ, Poldermans D, Schinkel AF, Rizzello V, Elhendy A, et al. Accuracy of non-invasive techniques for diagnosis of coronary artery disease and prediction of cardiac events in patients with left bundle branch block: a meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33(12):1442-51.
- (158) Kwok Y, Kim C, Grady D, Segal M, Redberg R. Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women. *Am J Cardiol* 1999;83(5):660-6.
- (159) Geleijnse ML, Elhendy A, van Domburg RT, Cornel JH, Rambaldi R, Salustri A, et al. Cardiac imaging for risk stratification with dobutamine-atropine stress testing in patients with chest pain. Echocardiography, perfusion scintigraphy, or both? *Circulation* 1997;96(1):137-47.
- (160) Schinkel AF, Bax JJ, Elhendy A, van Domburg RT, Valkema R, Vourvouri E, et al. Long-term prognostic value of dobutamine stress echocardiography

- compared with myocardial perfusion scanning in patients unable to perform exercise tests. *Am J Med* 2004;117(1):1-9.
- (161) Shaw LJ, Eagle KA, Gersh BJ, Miller DD. Meta-analysis of intravenous dipyridamole-thallium-201 imaging (1985 to 1994) and dobutamine echocardiography (1991 to 1994) for risk stratification before vascular surgery. *J Am Coll Cardiol* 1996;27(4):787-98.
- (162) Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Endorsed by the American College of Chest Physicians. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(9):1126-66.
- (163) Picano E, Pibarot P, Lancellotti P, Monin JL, Bonow RO. The emerging role of exercise testing and stress echocardiography in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(24):2251-60.

- (164) Stein RA, Chaitman BR, Balady GJ, Fleg JL, Limacher MC, Pina IL, et al. Safety and utility of exercise testing in emergency room chest pain centers: An advisory from the Committee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention, Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. *Circulation* 2000;102(12):1463-7.
- (165) Picano E. Stress echocardiography: a historical perspective. *Am J Med* 2003;114(2):126-30.
- (166) Marwick TH, Shaw L, Case C, Vasey C, Thomas JD. Clinical and economic impact of exercise electrocardiography and exercise echocardiography in clinical practice. *Eur Heart J* 2003;24(12):1153-63.
- (167) Mahenthiran J, Bangalore S, Yao SS, Chaudhry FA. Comparison of prognostic value of stress echocardiography versus stress electrocardiography in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2005;96(5):628-34.
- (168) Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1(2 Pt 1):574-5.
- (169) Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med* 1997;102(4):350-6.

-
- (170) Mark DB, Shaw L, Harrell FE, Jr., Hlatky MA, Lee KL, Bengtson JR, et al. Prognostic value of a treadmill exercise score in outpatients with suspected coronary artery disease. *N Engl J Med* 1991;325(12):849-53.
- (171) Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Calvino R, Castro-Beiras A. Comparison of peak and postexercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004;17(10):1044-9.
- (172) Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Rambaldi R, Fioretti P, Pingitore A, et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *Am J Cardiol* 1998;82(12):1520-4.
- (173) Penco M, Sciomer S, Vizza CD, Dagianti A, Vitarelli A, Romano S, et al. Clinical impact of echocardiography in prognostic stratification after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1998;81(12A):17G-20G.
- (174) Picano E. *Stress echocardiography*. 5ª edición ed. Ed. Springer; 2009.
- (175) Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J* 1982;104(1):136-44.

- (176) Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50(22):2173-95.
- (177) Wagdy HM, Hodge D, Christian TF, Miller TD, Gibbons RJ. Prognostic value of vasodilator myocardial perfusion imaging in patients with left bundle-branch block. *Circulation* 1998;97(16):1563-70.
- (178) Hachamovitch R, Di Carli MF. Methods and limitations of assessing new noninvasive tests: Part II: Outcomes-based validation and reliability assessment of noninvasive testing. *Circulation* 2008;117(21):2793-801.
- (179) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-Garcia N, Broullon FJ, Mosquera VX, Garcia-Bueno L, et al. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(21):1981-90.
- (180) Hecht HS, DeBord L, Sotomayor N, Shaw R, Ryan C. Truly silent ischemia and the relationship of chest pain and ST segment changes to the amount of ischemic myocardium: evaluation by supine bicycle stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(2):369-76.
- (181) Epstein SE, Quyyumi AA, Bonow RO. Myocardial ischemia--silent or symptomatic. *N Engl J Med* 1988;318(16):1038-43.

- (182) Cohn PF. Silent myocardial ischemia: classification, prevalence, and prognosis. *Am J Med* 1985;79(3A):2-6.
- (183) Falcone C, Guasti L, Ochan M, Codega S, Tortorici M, Angoli L, et al. Beta-endorphins during coronary angioplasty in patients with silent or symptomatic myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1993;22(6):1614-20.
- (184) Hikita H, Etsuda H, Takase B, Satomura K, Kurita A, Nakamura H. Extent of ischemic stimulus and plasma beta-endorphin levels in silent myocardial ischemia. *Am Heart J* 1998;135(5 Pt 1):813-8.
- (185) Mazzone A, Cusa C, Mazzucchelli I, Vezzoli M, Ottini E, Pacifici R, et al. Increased production of inflammatory cytokines in patients with silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(7):1895-901.
- (186) Maseri A. Pathogenetic mechanisms of angina pectoris: expanding views. *Br Heart J* 1980;43(6):648-60.
- (187) Haiat R, Desoutter P, Stoltz JP. Angina pectoris without ST-T changes in patients with documented coronary heart disease. *Am Heart J* 1983;105(5):883-4.
- (188) Distante A, Picano E, Moscarelli E, Palombo C, Benassi A, L'Abbate A. Echocardiographic versus hemodynamic monitoring during attacks of variant angina pectoris. *Am J Cardiol* 1985;55(11):1319-22.

- (189) Rovai D, Distante A, Moscarelli E, Morales MA, Picano E, Palombo C, et al. Transient myocardial ischemia with minimal electrocardiographic changes: an echocardiographic study in patients with Prinzmetal's angina. *Am Heart J* 1985;109(1):78-83.
- (190) Parodi O, Uthurralt N, Severi S, Bencivelli W, Michelassi C, L'Abbate A, et al. Transient reduction of regional myocardial perfusion during angina at rest with ST-segment depression or normalization of negative T waves. *Circulation* 1981;63(6):1238-47.
- (191) Picano E, Distante A, Masini M, Moscarelli E, Lattanzi F, Lombardi M, et al. Echocardiographic documentation of myocardial ischemia in presence of angina pectoris without ST-T changes. *Can J Cardiol* 1986;Suppl A:67A-70A.
- (192) Picano E, Masini M, Lattanzi F, Distante A, L'Abbate A. Role of dipyridamole-echocardiography test in electrocardiographically silent effort myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1986;58(3):235-7.
- (193) Bolognese L, Rossi L, Sarasso G, Prando MD, Bongo AS, Dellavesa P, et al. Silent versus symptomatic dipyridamole-induced ischemia after myocardial infarction: clinical and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):953-9.

- (194) Cohn PF. Silent left ventricular dysfunction during dipyridamole echocardiography: a new prognostic marker. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(5):960-1.
- (195) Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, Luk S, Chaitman BR, Sheffield LT, et al. Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59(8):725-9.
- (196) Deedwania PC, Carbajal EV. Silent ischemia during daily life is an independent predictor of mortality in stable angina. *Circulation* 1990;81(3):748-56.
- (197) Thaulow E, Erikssen J. Prognostic implications of asymptomatic cardiac ischemia. *Cardiology* 1994;85 Suppl 2:11-5.
- (198) Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103(21):2566-71.
- (199) Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol* 2004;94(5):559-63.

- (200) Peteiro JC, Monserrat L, Bouzas A, Pinon P, Marinas J, Bouzas B, et al. Risk stratification by treadmill exercise echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2006;19(7):894-901.
- (201) Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103(21):2566-71.
- (202) Laukkanen JA, Kurl S, Lakka TA, Tuomainen TP, Rauramaa R, Salonen R, et al. Exercise-induced silent myocardial ischemia and coronary morbidity and mortality in middle-aged men. *J Am Coll Cardiol* 2001;38(1):72-9.
- (203) Gehi AK, Ali S, Na B, Schiller NB, Whooley MA. Inducible ischemia and the risk of recurrent cardiovascular events in outpatients with stable coronary heart disease: the heart and soul study. *Arch Intern Med* 2008;168(13):1423-8.
- (204) Fazzini PF, Prati PL, Rovelli F, Antonucci D, Menghini F, Seccareccia F, et al. Epidemiology of silent myocardial ischemia in asymptomatic middle-aged men (the ECCIS Project). *Am J Cardiol* 1993;72(18):1383-8.
- (205) Koistinen MJ. Prevalence of asymptomatic myocardial ischaemia in diabetic subjects. *BMJ* 1990;301(6743):92-5.

- (206) DeLuca AJ, Kaplan S, Aronow WS, Sandhu R, Butt A, Akoybyan A, et al. Comparison of prevalence of unrecognized myocardial infarction and of silent myocardial ischemia detected by a treadmill exercise sestamibi stress test in patients with versus without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2006;98(8):1045-6.
- (207) DeLuca AJ, Saulle LN, Aronow WS, Ravipati G, Weiss MB. Prevalence of silent myocardial ischemia in persons with diabetes mellitus or impaired glucose tolerance and association of hemoglobin A1c with prevalence of silent myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 2005;95(12):1472-4.
- (208) Chiariello M, Indolfi C, Cotecchia MR, Sifola C, Romano M, Condorelli M. Asymptomatic transient ST changes during ambulatory ECG monitoring in diabetic patients. *Am Heart J* 1985;110(3):529-34.
- (209) Nesto RW, Phillips RT, Kett KG, Hill T, Perper E, Young E, et al. Angina and exertional myocardial ischemia in diabetic and nondiabetic patients: assessment by exercise thallium scintigraphy. *Ann Intern Med* 1988;108(2):170-5.
- (210) Faerman I, Faccio E, Milei J, Nunez R, Jadzinsky M, Fox D, et al. Autonomic neuropathy and painless myocardial infarction in diabetic patients. Histologic evidence of their relationship. *Diabetes* 1977;26(12):1147-58.

- (211) Langer A, Freeman MR, Josse RG, Armstrong PW. Metaiodobenzylguanidine imaging in diabetes mellitus: assessment of cardiac sympathetic denervation and its relation to autonomic dysfunction and silent myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol* 1995;25(3):610-8.
- (212) Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, et al. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126(2):461-9.
- (213) Fleg JL, Gerstenblith G, Zonderman AB, Becker LC, Weisfeldt ML, Costa PT, Jr., et al. Prevalence and prognostic significance of exercise-induced silent myocardial ischemia detected by thallium scintigraphy and electrocardiography in asymptomatic volunteers. *Circulation* 1990;81(2):428-36.
- (214) Rittger H, Rieber J, Breithardt OA, Ducker M, Schmidt M, Abbara S, et al. Influence of age on pain perception in acute myocardial ischemia: a possible cause for delayed treatment in elderly patients. *Int J Cardiol* 2011;149(1):63-7.
- (215) Kwok JM, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Prognostic value of the Duke treadmill score in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 2002;39(9):1475-81.

- (216) Skinner JS, Smeeth L, Kendall JM, Adams PC, Timmis A. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart* 2010;96(12):974-8.
- (217) Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103(21):2566-71.
- (218) Marwick TH, Case C, Vasey C, Allen S, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation* 2001;103(21):2566-71.
- (219) Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2003;41(1):159-68.
- (220) Jeetley P, Burden L, Stoykova B, Senior R. Clinical and economic impact of stress echocardiography compared with exercise electrocardiography in patients with suspected acute coronary syndrome but negative troponin: a prospective randomized controlled study. *Eur Heart J* 2007;28(2):204-11.

-
- (221) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-Garcia N, Brouillon FJ, Garcia-Bueno L, Ferro L, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2(3):251-9.
- (222) Stephenson K, Skali H, McMurray JJ, Velazquez EJ, Aylward PG, Kober L, et al. Long-term outcomes of left bundle branch block in high-risk survivors of acute myocardial infarction: the VALIANT experience. *Heart Rhythm* 2007;4(3):308-13.
- (223) Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J* 2002;143(3):398-405.
- (224) Fahy GJ, Pinski SL, Miller DP, McCabe N, Pye C, Walsh MJ, et al. Natural history of isolated bundle branch block. *Am J Cardiol* 1996;77(14):1185-90.
- (225) Freedman RA, Alderman EL, Sheffield LT, Saporito M, Fisher LD. Bundle branch block in patients with chronic coronary artery disease: angiographic correlates and prognostic significance. *J Am Coll Cardiol* 1987;10(1):73-80.
- (226) Schneider JF, Thomas HE, Jr., Kreger BE, McNamara PM, Kannel WB. Newly acquired left bundle-branch block: the Framingham study. *Ann Intern Med* 1979;90(3):303-10.

- (227) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullon FJ, Mendez E, Barge-Caballero G, Lopez-Perez M, et al. Impact of electrocardiographic interpretability on outcome in patients referred for stress testing. *Eur J Clin Invest* 2011.
- (228) Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J* 2006;152(4):619-26.
- (229) Tandogan I, Yetkin E, Yanik A, Ulusoy FV, Temizhan A, Cehreli S, et al. Comparison of thallium-201 exercise SPECT and dobutamine stress echocardiography for diagnosis of coronary artery disease in patients with left bundle branch block. *Int J Cardiovasc Imaging* 2001;17(5):339-45.
- (230) Vigna C, Stanislao M, De R, V, Russo A, Natali R, Santoro T, et al. Dipyridamole stress echocardiography vs dipyridamole sestamibi scintigraphy for diagnosing coronary artery disease in left bundle-branch block. *Chest* 2001;120(5):1534-9.
- (231) Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006;114(19):2070-82.
- (232) Gil VM, Almeida M, Ventosa A, Ferreira J, Aguiar C, Calqueiro J, et al. Prognosis in patients with left bundle branch block and normal dipyridamole thallium-201 scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1998;5(4):414-7.

- (233) Nigam A, Humen DP. Prognostic value of myocardial perfusion imaging with exercise and/or dipyridamole hyperemia in patients with preexisting left bundle branch block. *J Nucl Med* 1998;39(4):579-81.
- (234) Nallamothe N, Bagheri B, Acio ER, Heo J, Iskandrian AE. Prognostic value of stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography imaging in patients with left ventricular bundle branch block. *J Nucl Cardiol* 1997;4(6):487-93.
- (235) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullon FJ, varez-Garcia N, Mosquera VX, Rodriguez-Vilela A, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010;11(4):346-51.
- (236) Veloso HH, Diniz MC. Are physicians recommending coronary angiographies more than necessary in atrial fibrillation? *Int J Cardiol* 2000;76(1):85-8.
- (237) Marte T, Saely CH, Schmid F, Koch L, Drexel H. Effectiveness of atrial fibrillation as an independent predictor of death and coronary events in patients having coronary angiography. *Am J Cardiol* 2009;103(1):36-40.
- (238) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullon FJ, varez-Garcia N, Mosquera VX, Casas S, et al. Effect of atrial fibrillation on outcome in patients with known or suspected coronary artery disease referred for exercise stress testing. *Am J Cardiol* 2010;105(9):1207-11.

-
- (239) Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998;98(10):946-52.
- (240) Cameron A, Schwartz MJ, Kronmal RA, Kosinski AS. Prevalence and significance of atrial fibrillation in coronary artery disease (CASS Registry). *Am J Cardiol* 1988;61(10):714-7.
- (241) Nichols K, Dorbala S, DePuey EG, Yao SS, Sharma A, Rozanski A. Influence of arrhythmias on gated SPECT myocardial perfusion and function quantification. *J Nucl Med* 1999;40(6):924-34.
- (242) Nichols K, Yao SS, Kamran M, Faber TL, Cooke CD, DePuey EG. Clinical impact of arrhythmias on gated SPECT cardiac myocardial perfusion and function assessment. *J Nucl Cardiol* 2001;8(1):19-30.
- (243) Sciagra R, Sotgia B, Boni N, Pupi A. Assessment of the influence of atrial fibrillation on gated SPECT perfusion data by comparison with simultaneously acquired nongated SPECT data. *J Nucl Med* 2008;49(8):1283-7.
- (244) de Feyter PJ, Meijboom WB, Weustink A, van MC, Mollet NR, Vourvouri E, et al. Spiral multislice computed tomography coronary angiography: a current status report. *Clin Cardiol* 2007;30(9):437-42.

-
- (245) Heitner JF, Patel MR, Elliott MD. Adenosine stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 2004;147(6):991-2.
- (246) Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Pazos P, Broullon FJ, Castro-Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left ventricular systolic dysfunction and known or suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;160(2):301-7.
- (247) Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullon FJ, varez-Garcia N, Mendez E, Perez A, et al. Value of exercise echocardiography for predicting mortality in elderly patients. *Eur J Clin Invest* 2010;40(12):1122-30.
- (248) Iskandrian AS, Heo J, Decoskey D, Askenase A, Segal BL. Use of exercise thallium-201 imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988;61(4):269-72.
- (249) Shaw L, Chaitman BR, Hilton TC, Stocke K, Younis LT, Caralis DG, et al. Prognostic value of dipyridamole thallium-201 imaging in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 1992;19(7):1390-8.
- (250) Elhendy A, van Domburg RT, Bax JJ, Valkema R, Reijs AE, Krenning EP, et al. Safety, hemodynamic profile, and feasibility of dobutamine stress technetium myocardial perfusion single-photon emission CT imaging for evaluation of coronary artery disease in the elderly. *Chest* 2000;117(3):649-56.

-
- (251) Steingart RM, Hodnett P, Musso J, Feuerman M. Exercise myocardial perfusion imaging in elderly patients. *J Nucl Cardiol* 2002;9(6):573-80.
- (252) Hachamovitch R, Kang X, Amanullah AM, Abidov A, Hayes SW, Friedman JD, et al. Prognostic implications of myocardial perfusion single-photon emission computed tomography in the elderly. *Circulation* 2009;120(22):2197-206.
- (253) Schinkel AF, Elhendy A, Biagini E, van Domburg RT, Valkema R, Rizello V, et al. Prognostic stratification using dobutamine stress ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial perfusion SPECT in elderly patients unable to perform exercise testing. *J Nucl Med* 2005;46(1):12-8.
- (254) Kawamura M, Ohta Y, Katoh K, Nishimura S. Medium- to long-term prognostic impact of dipyridamole thallium-201 myocardial single-photon emission computed tomography in elderly patients. *Circ J* 2003;67(11):913-7.
- (255) Lima RS, De LA, Pantoja MR, Siqueira A. Incremental prognostic value of myocardial perfusion ^{99m}-technetium-sestamibi SPECT in the elderly. *Int J Cardiol* 2004;93(2-3):137-43.
- (256) De WO, Velghe A, van d, V, De BP, De BM, Van De WC, et al. Incremental prognostic value of combined perfusion and function assessment during

- myocardial gated SPECT in patients aged 75 years or older. *J Nucl Cardiol* 2005;12(6):662-70.
- (257) Valeti US, Miller TD, Hodge DO, Gibbons RJ. Exercise single-photon emission computed tomography provides effective risk stratification of elderly men and elderly women. *Circulation* 2005;111(14):1771-6.
- (258) Zafir N, Mats I, Solodky A, Ben-Gal T, Sulkes J, Battler A. Prognostic value of stress myocardial perfusion imaging in octogenarian population. *J Nucl Cardiol* 2005;12(6):671-5.
- (259) Nagao T, Chikamori T, Hida S, Igarashi Y, Kuwabara Y, Nishimura S, et al. Quantitative gated single-photon emission computed tomography with (99m)Tc sestamibi predicts major cardiac events in elderly patients with known or suspected coronary artery disease: the QGS-Prognostic Value in the Elderly (Q-PROVE) Study. *Circ J* 2007;71(7):1029-34.
- (260) Cortigiani L, Bigi R, Sicari R, Landi P, Bovenzi F, Picano E. Prognostic implications of dipyridamole or dobutamine stress echocardiography for evaluation of patients > or =65 years of age with known or suspected coronary heart disease. *Am J Cardiol* 2007;99(11):1491-5.
- (261) Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, Topol EJ. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol* 1999;34(3):618-20.

- (262) Kaltenbach M, Bischofs W, Hopf R, Bohmer D. Physical and physiological work in treadmill testing compared with other types of ergometry. *Eur Heart J* 1982;3(2):93-9.
- (263) Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullon FJ, Garcia-Campos A, Pazos P, Castro-Beiras A. Prognostic value of peak and post-exercise treadmill exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31(2):187-95.

8. DIFUSIÓN DE LOS RESULTADOS

8.1. Publicaciones

- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Álvarez-García N, Broullón FJ, Mosquera VX, García-Bueno L, Ferro L, Castro-Beiras A. Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1981-90.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Álvarez-García N, Broullón FJ, García-Bueno L, Ferro L, Pérez R, Bouzas B, Fábregas R, Castro-Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *J Am Coll Cardiol Img* 2009;2:251-9.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Alvarez-García N, Mosquera VX, Alejandro Rodríguez-Vilela, Casas S, Castro-Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Eur J Echocardiogr* 2010;11:346-51.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Alvarez-García N, Méndez E, Pérez A, Mosquera VX, Castro-Beiras A. Value of exercise echocardiography for predicting mortality in elderly patients. *Eur J Clin Invest* 2010;40:1122-30.
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Pazos P, Broullón F, Castro-Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left

- ventricular systolic dysfunction and known or suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 2010;160:301-7.
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullón FJ, García-Campos A, Pazos P, Castro-Beiras A. Prognostic value of peak and post-exercise treadmill exercise echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease. *Eur Heart J* 2010;31:187-95.
 - Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullón F, Pazos P, Estevez-Loureiro R, Castro-Beiras A. Treadmill exercise echocardiography as a predictor of events in patients with left ventricular hypertrophy. *Am J Hypertens* 2010;23:794-801.
 - Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Alvarez-García N, Mosquera VX, Casas S, Pérez A, Méndez E, Castro-Beiras A. Effect of Atrial Fibrillation on Outcome in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease Referred for Exercise Stress Testing. *Am J Cardiol* 2010;105:1207-11.
 - Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Alvarez-García N, García-Bueno L, Mosquera VX, Prada O, Casas S, Castro-Beiras A. Prognostic value of an exaggerated exercise blood pressure response in patients with diabetes mellitus and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;105:780-5.

- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Méndez E, Barge-Caballero G, López-Pérez M, López-Sainz A, Alvarez-García N, Castro-Beiras A. Impact of Electrocardiographic Interpretability on Outcome in Patients Referred for Stress Testing. *Eur J Clin Invest* 2012 (en prensa).
- Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Fernandez X, Monserrat L, Pazos P, Estevez-Loureiro R, Castro-Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Soc Echocardiogr.* 2012;25(2):182-9.

8.2. Presentaciones en congresos

8.2.1. Congresos internacionales

- Bouzas Mosquera A, Peteiro J, Broullón Molanes FJ, Álvarez García N, Garcia Bueno L, Ferro L, Bouzas Zubeldía B, Pérez Fernández R, Fábregas R, Castro Beiras A. Prediction of mortality by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. European Society of Cardiology Congress 2008. Munich, 2008. Publicado en: Eur Heart J 2008;29(abstr. Suppl):125

- Bouzas Mosquera A, Peteiro J, Broullón Molanes FJ, Sieira Rodriguez-Moret J, L. Ferro, Pérez Fernández R, Bouzas Zubeldía B, Fábregas R, Álvarez García N, Castro Beiras A. Value of treadmill exercise echocardiography for predicting long-term cardiac mortality in patients with left bundle branch block. European Society of Cardiology Congress 2008. Munich, 2008. Publicado en: Eur Heart J 2008;29(abstr. Suppl):279

- Bouzas Mosquera A, Peteiro J, Monserrat L, Álvarez García N, Rodríguez Vilela A, Ferro L, Pérez Fernández R, Bouzas Zubeldía B, Fábregas R, Castro Beiras A. Exercise-induced left ventricular systolic dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: prevalence and clinical significance.

- European Society of Cardiology Congress 2008. Munich, 2008. Publicado en: Eur Heart J 2008;29(abstr. Suppl.):56
- Bouzas Mosquera A, Peteiro J, Broullón FJ, Alvarez García N, Mosquera VX, García Campos A, Prada O, Abugattás JP, García Bueno L, Castro Beiras A. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with suspected but not previously known coronary artery disease and normal exercise ECG. European Society of Cardiology Congress 2009. Barcelona, 2009. Publicado en: Eur Heart J 2009;30(abstr. Suppl.):77].
 - Peteiro J, Bouzas Mosquera A, Campos A, Pazos P, Pinon P, Castro Beiras A. Prognostic value of peak treadmill exercise echocardiography in patients with normal post-exercise treadmill echocardiography. European Society of Cardiology Congress 2009. Barcelona, 2009. Publicado en: Eur Heart J 2009;30(abstr. Suppl.):319.
 - Pazos P, Peteiro J, Bouzas Mosquera A, Broullón F, Castro Beiras A. Safety and prognostic value of exercise echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. European Society of Cardiology Congress 2009. Barcelona, 2009. Publicado en: Eur Heart J 2009;30(abstr. Suppl.):942.
 - Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Fernandez X, Monserrat L, Broullón FJ, Méndez Eirín E, Pérez Pérez A, Pazos P, Castro Beiras A. Value of exercise echocardiography for predicting outcome in patients with hypertrophic

- cardiomyopathy. European Society of Cardiology Congress 2010. Estocolmo, agosto 2010. Publicado en: Eur Heart J 2010;31(abstr. Suppl.):162-3.
- Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón Molanes FJ, Alvarez García N, Mendez Eirin E, Mosquera VX, Perez Perez A, Castro Beiras A. Effect of atrial fibrillation on outcome in patients with known or suspected coronary artery disease referred for exercise stress testing. European Society of Cardiology Congress 2010. Estocolmo, agosto 2010. Publicado en: Eur Heart J 2010;31(abstr. Suppl.):487.
 - Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Broullón Molanes FJ, Alvarez García N, Mosquera VX, Mendez Eirin E, Perez Perez A, Castro Beiras A. Impact of electrocardiographic interpretability on outcome in patients with known or suspected coronary artery disease referred for exercise echocardiography. European Society of Cardiology Congress 2010. Estocolmo, agosto 2010. Publicado en: Eur Heart J 2010;31(abstr. Suppl.):680
 - Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullon F, Perez-Perez A, Prada O, Barge-Caballero E, Castro-Beiras A. Prediction of overall mortality and major cardiac events by means of exercise echocardiography and coronary angiography in patients with severe ischaemia. ESC Congress 2011. París, Agosto 2011. Publicado en: Eur Heart J (Abstract Supplement) 2011;32:697

- Bouzas Mosquera A, Alvarez Garcia N, Peteiro J, Broullon FJ, Prada O, Rodriguez Vilela A, Barge Caballero G, Lopez Perez M, Lopez Sainz A, Castro Beiras A. Treadmill exercise echocardiography in patients undergoing mitral valve repair with mitral annuloplasty ring for ischemic mitral regurgitation. EUROECHO & other Imaging Modalities 2011. Budapest, Diciembre 2011. Publicado en: Eur J Echocardiography (Abstracts Supplement) 2011;12(S2);ii111

8.2.2. Congresos nacionales

- Bouzas Mosquera A, Peteiro Vázquez JC, Broullón Molanes FJ, García Bueno L, García Campos A, Ferro González L, Álvarez García N, Castro Beiras A. Valor de la ecocardiografía de ejercicio para predecir mortalidad en pacientes con electrocardiograma normal y ergometría convencional negativa. 44º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 2008. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2008;61(Supl 3):18
- Bouzas Mosquera A, Peteiro Vázquez JC, Broullón Molanes FJ, García Bueno L, Ferro González L, García Campos A, Álvarez García N, Castro Beiras A. Valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con bloqueo de rama izquierda. 44º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Bilbao, 2008. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2008;61(Supl 3):80

- Pérez Pérez AJ, Bouzas Mosquera A, Peteiro Vázquez JC, Broullón Molanes FJ, Méndez Eirín E, Casas Lago S, Alvarez García N, Castro Beiras A. Valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con fibrilación auricular y enfermedad coronaria conocida o sospechada. 46º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, octubre 2010. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2010;63(Supl 3):79

- Méndez Eirín E, Bouzas Mosquera A, Peteiro Vázquez JC, Broullón Molanes FJ, Pérez Pérez A, Casas Lago S, Alvarez García N, Castro Beiras A. Efecto de la interpretabilidad electrocardiográfica en el pronóstico de pacientes referidos a ecocardiografía de ejercicio. 46º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, octubre 2010. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2010;63(Supl 3):69

- Pérez Pérez AJ, Peteiro Vázquez JC, Bouzas Mosquera A, Broullón Molanes F, Pazos López P, Estévez Loureiro R, Piñeiro Portela M, Castro Beiras A. Ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante para predecir eventos en pacientes con hipertrofia ventricular izquierda. 46º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Valencia, octubre 2010. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2010;63(Supl 3):203

- García Campos A, Peteiro J, Bouzas Mosquera A, Broullón F, Abugattas P, Pazos P, Castro Beiras A. Valor pronóstico de la ecocardiografía en pico de ejercicio y en post-ejercicio en cinta rodante en pacientes con enfermedad

coronaria conocida/sospechada. 45º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Barcelona, 2009. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2009;62(Supl 3):28.

- Pazos P, Peteiro J, Bouzas Mosquera A, Broullón F, García Campos A, Abugattas P, Castro Beiras A. Seguridad y valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda. 45º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Cardiología. Barcelona, 2009. Publicado en: Rev Esp Cardiol 2009;62(Supl 3):65.

9. ANEXOS