

# ROL DEL LABORATORIO CARDIOVASCULAR EN LA DETECCIÓN PRECOZ DE ENFERMEDAD CORONARIA

## *ROLE OF THE CARDIOVASCULAR LABORATORY IN THE EARLY DETECTION OF CORONARY ARTERY DISEASE*

DR. JUAN RAMÓN SOTO S. (1)

1. DEPARTAMENTO DE ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES. CLÍNICA LAS CONDES.

EMAIL: [jrsoto@med.uchile.cl](mailto:jrsoto@med.uchile.cl) / [jsoto@clc.cl](mailto:jsoto@clc.cl)

### RESUMEN

*La detección precoz de la enfermedad coronaria, es decir, en una etapa subclínica, tiene el propósito de contribuir a prevenir síndromes coronarios agudos y muertes de origen cardiovascular. Dado que la gran mayoría de los cuadros coronarios agudos se presentan cuando existe algún grado de aterosclerosis coronaria, diversas pruebas de laboratorio que predicen eventos cardiovasculares son marcadores de ateromatosis coronaria.*

*En este artículo se presentan pruebas de laboratorio que cuando aplicadas a sujetos asintomáticos, en general con un riesgo cardiovascular intermedio, ayudan a refinar la estimación de riesgo cardiovascular reclasificándolos en riesgo alto o bajo. Aquellos individuos reclasificados como de riesgo alto, pueden ser sometidos entonces a medidas preventivas más intensas tanto no farmacológicas como farmacológicas con mayor propiedad.*

*En el trabajo se discuten pruebas bioquímicas como la albuminuria. Se analizan procedimientos de imágenes como el espesor íntima – media carotídeo, la detección/cuantificación de placas ateroscleróticas carotídeas, el diámetro de la aorta abdominal por ultrasonido y el score de calcio coronario por tomografía computada. Por último, se trata el índice tobillo - brazo. En general, las pruebas de provocación de isquemia y la angiografía coronaria por tomografía computada no son apropiadas en este contexto.*

*Debido a que estos sujetos son por definición asintomáticos,*

*debe procurarse solicitar aquellos exámenes de laboratorio que sean los más inocuos posibles para las personas que se someten a estas evaluaciones. Asimismo, estas pruebas deberían ser relativamente económicas e incomodar lo menos posible a los sujetos que se someten a ellas.*

*Palabras clave: Técnicas diagnósticas cardiovasculares, diagnóstico precoz, enfermedad coronaria.*

### SUMMARY

*The early detection of coronary artery disease, that is to say, in a subclinical stage, has the aim to contribute of preventing acute coronary syndromes and cardiovascular deaths. Because most of the acute coronary processes occur when there is some degree of coronary atherosclerosis, several laboratory tests that predict cardiovascular events are markers of coronary atherosclerosis as well.*

*In this article several laboratory tests when applied on asymptomatic individuals, usually with an intermediate cardiovascular risk, help to refine the estimation of their cardiovascular risk, reclassifying them in high or low risk. Then, those subjects reclassified as high risk can be treated aggressively with no pharmacologic as well as pharmacologic measures more properly.*

*In this review we discuss biochemical tests such as urinary albumin excretion. Imaging tests are analyzed like carotid intima – media thickness, carotid plaque burden, abdominal*

*aortic diameter on ultrasound and coronary calcium score on computed tomography. Finally, ankle – brachial index is addressed. In general, cardiac stress tests and coronary angiography by computed tomography are not useful in this scenario.*

*Because these individuals are by definition asymptomatic, the clinician should use the most innocuous tests. Furthermore, it is desirable that the tests selected be the less expensive and uncomfortable as possible.*

*Key words: Cardiovascular diagnostic techniques, early diagnosis, coronary artery disease.*

## INTRODUCCIÓN

La detección precoz de la enfermedad coronaria en una etapa subclínica, esto es, en personas asintomáticas, tiene el objetivo de contribuir a prevenir eventos coronarios agudos tales como la angina inestable, el infarto agudo del miocardio y más importante aún, la muerte de origen coronario.

La utilidad clínica de los factores de riesgo convencionales para predecir eventos cardiovasculares es limitada (1). La detección de aterosclerosis subclínica mediante estudios no invasivos puede mejorar la predicción de riesgo más allá de lo logrado por los algoritmos de estimación de eventos cardiovasculares futuros que sólo incluyen los factores de riesgo clásicos, como es el caso, por ejemplo, del algoritmo derivado del *Framingham Heart Study*.

Debido a que la gran mayoría de los cuadros coronarios agudos y las muertes de etiología cardíaca en el adulto se producen cuando existe algún grado de aterosclerosis coronaria, diversas pruebas bioquímicas de laboratorio, de imágenes u otras, que predicen eventos cardiovasculares son también marcadores de aterosclerosis coronaria.

La población de sujetos más apropiada para proceder a la detección precoz de enfermedad coronaria puede ser descrita, en líneas generales, por las siguientes características:

1. Estar integrada por individuos asintomáticos desde el punto de vista cardiovascular.
2. Sin antecedentes de enfermedad coronaria conocida (por ejemplo, sin antecedentes de revascularización miocárdica previa o de haber sufrido un infarto cardíaco antiguo).
3. De 40 años de edad o mayores.
4. Con un riesgo de sufrir eventos cardiovasculares agudos, en los próximos 10 años, intermedio.

En relación al último punto, se entiende habitualmente por riesgo intermedio, una probabilidad comprendida entre un 10 a 19% de sufrir un cuadro coronario grave, como infarto agudo del miocardio o muerte de origen coronario, en los siguiente 10 años. El algoritmo más utilizado

para estimar el riesgo cardiovascular en individuos asintomáticos emplea datos derivados del *Framingham Heart Study*; su uso es sencillo encontrándose disponible en la web.

La racionalidad de realizar la pesquisa de enfermedad coronaria en personas asintomáticas clasificadas inicialmente como de riesgo intermedio, es que la aplicación en ellos de una prueba de laboratorio diseñada para la detección precoz de enfermedad coronaria, puede permitir reclasificarlos en riesgo alto o bajo. En el caso de resultar reasignados a la categoría de riesgo alto, existe fundamento para un cambio de conducta terapéutica como reforzar las medidas referentes a cambios de estilo de vida, en muchos casos prescribir una estatina y, en algunos, indicar también ácido acetilsalicílico. Por el contrario, sujetos reclasificados como de riesgo bajo o tal vez denominados más apropiadamente como de riesgo estándar, podrían ser seguidos en forma menos activa, mejorando su calidad de vida, evitando los potenciales efectos colaterales de los fármacos utilizado para fines preventivos y ahorrando recursos económicos personales y de la sociedad considerada como un todo.

Las personas que han tenido eventos cardiovasculares agudos previos, que tienen enfermedad aterosclerótica en territorios arteriales distintos al coronario y los diabéticos son considerados de riesgo alto y por tanto, no deben considerarse para los estudios de laboratorio discutidos en este artículo; por el contrario, deben ser tratados en forma activa con medidas no farmacológicas y farmacológicas relativamente enérgicas de una intensidad graduada para cumplir con las guías de prevención cardiovascular secundaria, sin más preámbulos.

Análogamente, las personas clasificadas inicialmente como de riesgo estándar (bajo), no deben, en general, ser sometidas a estas pruebas por la remota probabilidad que sean reasignadas a una categoría de riesgo diferente.

## PRUEBAS BIOQUÍMICAS

### ALBUMINURIA

Un meta análisis reciente sugiere que las personas con microalbuminuria tienen un riesgo mayor de eventos coronarios agudos que los individuos sin ella, sin importar si son diabéticos o no (2).

Tradicionalmente, la microalbuminuria y la albuminuria han sido determinadas a través de la recolección de orina de 24 horas, sin embargo, este método puede resultar engorroso para muchos pacientes y derivar así finalmente en mediciones inexactas. Existen estudios que han establecido que la relación albuminuria / creatinuria, en una muestra aislada de orina, tiene una capacidad similar para predecir eventos cardiovasculares agudos, a condición eso sí, que la muestra de orina obtenida sea la primera de la mañana. Se considera que hay microalbuminuria cuando en una muestra aislada de orina se detectan entre 30 – 300 mg de albúmina / gramo (g) de creatinina. Análogamente, se habla de macroalbuminuria cuando en una muestra aislada de orina se encuentran

>300 mg de albúmina/g de creatinina (3).

El incremento del riesgo cardiovascular aumenta en forma directamente proporcional al aumento de la excreción urinaria de albúmina. Así, pacientes con macroalbuminuria tienen más riesgo cardiovascular que los pacientes con microalbuminuria, con independencia de cuál sea la velocidad de filtración glomerular.

La micro y macroalbuminuria se asocian disfunción endotelial y a marcadores inflamatorios elevados, como la PCR Ultra Sensible (PCRUS). La excreción elevada de albúmina en la orina se considera un marcador válido de aterosclerosis precoz o incipiente (2, 3).

En el *Cardiovascular Health Study*, personas asintomáticas con un riesgo intermedio de acuerdo al algoritmo de Framingham con una relación albúmina / creatinina en orina  $\geq 30$  mg/g tuvieron un riesgo a 5 años para eventos cardíacos graves de 20.1% versus un 6.3% en quienes no tenían excreción anormal de albúmina en la orina.

La detección de microalbuminuria es simple y de bajo costo, pero es importante enfatizar que lo adecuado es realizar la medición en la primera orina emitida por la mañana, lo cual puede implicar algunos problemas logísticos. Para facilitar el proceso puede ser útil que el paciente reciba del laboratorio con anterioridad un frasco para recibir la orina de modo que pueda emitir la muestra en su casa y llevarla al laboratorio no más allá de las dos horas siguientes (3).

Los pacientes que podrían beneficiarse de la detección de albuminuria son sujetos con un riesgo intermedio, sin importar si son diabéticos o hipertensos.

## PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS DE IMÁGENES

### CALCIO CORONARIO MEDIANTE TOMOGRAFÍA COMPUTADA

Para efectos prácticos, la presencia de calcio en las arterias coronarias es sinónimo de aterosclerosis. Por esto se ha considerado importante establecer si está presente, y de estarlo, su cuantía, ya que diversos estudios han establecido que su magnitud permite aproximarse a la carga aterosclerótica total que posee un paciente determinado, y así estimar el riesgo de eventos cardiovasculares futuros (4-7).

La cuantificación de calcio coronario se efectúa con un programa computacional que detecta las áreas, dentro del árbol coronario, que tienen un coeficiente de atenuación relativamente alto ( $\geq 130$  unidades Hounsfield – [UH]) en 3 o más píxeles contiguos, identificándolas como calcio. El score se calcula multiplicando el área de las zonas con  $\geq 130$  UH por un coeficiente de densidad, que se refiere al máximo valor de UH en esa área: se asigna un valor de 1 para un máximo de UH de 130 – 199, 2 para 200 – 299 UH, 3 para 300 – 399 UH y 4 para > 400 UH. El score total se calcula sumando el valor obtenido para cada región calcificada en los diversos vasos (tronco de la coronaria izquierda, descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha) (4). Cuanto más

alto es este score, mayor es la carga aterosclerótica del individuo, y en consecuencia, mayor es su riesgo de sufrir eventos cardiovasculares en el futuro (5-7). Así, un sujeto con riesgo intermedio de acuerdo a Framingham, pero con un score de calcio coronario >300, tiene un riesgo de muerte cardiovascular o infarto agudo del miocardio anual de 2.8%, lo que corresponde, aproximadamente, a un 28% de riesgo a 10 años, es decir, alto. El score de calcio se expresa en unidades (U) Agatston (4).

Se ha considerado que en individuos de riesgo intermedio de acuerdo al algoritmo de Framingham (esto es, riesgo de eventos cardiovasculares entre 10 – 19%, a 10 años), efectuar una determinación de calcio coronario mediante TC podría ser útil, ya que un score de calcio alto haría que un sujeto inicialmente catalogado como de riesgo intermedio, podría ser reclasificado como de riesgo alto. Personas que ya tienen riesgo alto de acuerdo a Framingham no sería útil someterlas a este estudio pues cualquiera sea el resultado del score de calcio, deberían seguir siendo consideradas de riesgo alto, con todas las medidas de prevención cardiovascular no farmacológicas y farmacológicas.

Es decir, algunos individuos asintomáticos de riesgo cardiovascular intermedio, podrían beneficiarse de ser sometidos a esta prueba diagnóstica como método de tamizado. Es importante tener claro que, con el grado de evidencia actual, sólo el score de calcio por TC podría ser aplicado para este efecto; en general, no es apropiado efectuar el estudio completo, es decir, la angiografía coronaria no invasiva como tamizado en sujetos asintomáticos (5-7).

La determinación y cuantificación de calcio coronario podría usarse como tamizado en algunos subgrupos de pacientes de riesgo intermedio, por las siguientes razones:

1. Podría contribuir a definir mejor el riesgo cardiovascular de individuos pertenecientes a estos subgrupos.
2. Reúne características que potencialmente lo convierten en una prueba de *screening* adecuada:

- Dosis de radiación efectiva relativamente baja (<1.5 mSv).
- No requiere medio de contraste yodado.
- No requiere obtener frecuencia cardíaca lenta, con lo que se evita el uso de  $\beta$ -bloqueo previo.

Sin embargo, un problema relevante que subsiste es su costo económico relativamente elevado.

Es importante enfatizar que la determinación de calcio coronario nunca debe ser solicitada en forma aislada en pacientes sintomáticos (aunque los síntomas sean atípicos), ya que pueden existir estenosis graves, que expliquen los síntomas, en ausencia de calcio detectable. Esta situación es más frecuente en pacientes jóvenes, evolucionando con síndromes coronarios agudos (8).

Debido a que este estudio implica de todos modos una cierta dosis de radiación, en general no debería efectuarse en varones de menos de 40 años de edad ni en mujeres de menos de 50 años de edad, debido a la baja prevalencia de calcificaciones coronarias en estos subgrupos.

En suma, en pacientes de riesgo intermedio de acuerdo al algoritmo de Framingham, podría ser útil efectuar un score de calcio coronario para efectos de una potencial reclasificación. Si el score de calcio resulta  $>100$  U Agatston y la cantidad de calcio coronario se encuentra sobre el percentil 75 para la edad, sexo y raza, la persona es reasignada a riesgo alto y, en consecuencia, se pueden recomendar medidas de cambio de estilo de vida en forma más estricta y medicamentos como una estatina y, en ausencia de contraindicaciones, ácido acetilsalicílico. Por el contrario, si el score de calcio resulta  $<100$  U Agatston y la cantidad de calcio coronario es menor al percentil 75, el sujeto se mantiene en la categoría de riesgo intermedio (incluso si el score de calcio resultara = 0).

El caso de las mujeres es interesante. La mayoría de las mujeres menores de 75 años son clasificadas como de riesgo bajo de acuerdo al algoritmo de Framingham. Si se efectúa en ellas una determinación de calcio coronario un porcentaje importante de ellas son reclasificadas a una categoría de mayor riesgo. Es decir, en mujeres, el potencial de reasignación del score de calcio coronario a una nueva categoría de riesgo es particularmente notable.

Es importante notar que la cuantificación de calcio coronario es superior, en cuanto a su capacidad predictiva de eventos cardiovasculares, que la PCRus y que el grosor íntima – media determinado mediante ecografía cuando se analizan los datos en modelos multivariados (9, 10).

Pese a todos estos datos promisorios, no existe aún evidencia concluyente que la detección de aterosclerosis subclínica utilizando la determinación y cuantificación de calcio coronario impacte en los resultados clínicos durante el seguimiento en cuanto a una disminución de la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria (11).

### **GROSOR ÍNTIMA – MEDIA POR ECOGRAFÍA**

Este procedimiento, no invasivo y que no implica radiación ionizante, consiste en la medición del grosor combinado de la íntima y de la media a nivel de la arteria carótida común.

Para lograr que la prueba sea confiable y reproducible es importante cumplir con los requisitos de utilizar equipamiento adecuado como también que exista un entrenamiento y experiencia apropiados de parte del operador (12, 13).

El grosor aumentado de la íntima – media carótida se asocia a un riesgo aumentado de eventos coronarios agudos y de ataque cerebro – vascular isquémico. El riesgo es mayor cuanto más aumenta el espesor íntima – media. Si durante la evaluación, se identifica una placa aterosclerótica definida, este hecho aumenta aún más el riesgo, para cualquier nivel de grosor íntima – media carótida (12).

Se ha determinado que esta medición es un predictor independiente de eventos cardiovasculares futuros y aporta información pronóstica adicional, más allá de la otorgada por los factores de riesgo tradicionales (12, 13). En el estudio ARIC, al estudiar sujetos en riesgo intermedio de sufrir

eventos cardiovasculares graves futuros, aproximadamente un 10% fueron reclasificados a un nivel de riesgo alto sobre la base del espesor íntima – media y la visualización directa de placas ateroscleróticas en algunos casos (12).

Puede ser apropiado estudiar mediante este método a personas asintomáticas con un riesgo intermedio de eventos cardiovasculares futuros, aunque no está demostrado a la fecha que este refinamiento de la estimación del riesgo cardiovascular se traduzca en menos morbilidad y mortalidad cardiovascular que una estrategia basada sólo en los factores de riesgo tradicionales (13).

### **DETERMINACIÓN DE LA CARGA ATEROESCLERÓTICA CAROTÍDEA**

La evaluación de las arterias carótidas mediante ultrasonido permite detectar la presencia de placas ateroscleróticas en estos vasos y contar con una estimación de la cuantía del proceso aterosclerótico. Tradicionalmente, este intento de cuantificación ha sido hecho mediante técnica bidimensional midiendo el área de las placas en cortes transversales de la arteria, explorándola desde la clavícula hasta el ángulo de la mandíbula. Recientemente, se ha efectuado esta cuantificación mediante la reconstrucción tridimensional de los datos obtenidos mediante la ecotomografía, lográndose una mayor precisión en la detección y cuantificación del proceso ateromatoso. La posibilidad de cuantificar la carga de placa aterosclerótica carotídea es importante, ya que de acuerdo a la hipótesis de la cuantificación a mayor cantidad de aterosclerosis, mayor es el riesgo (14, 15).

La presencia y cuantía de aterosclerosis carotídea se correlaciona bien con la presencia y cuantía de aterosclerosis coronaria como evaluada a través del score de calcio coronario. De hecho, se correlaciona mejor con este último que el grosor íntima – media carotídeo, que el diámetro de la aorta abdominal y que el índice – tobillo brazo. Un hallazgo interesante es que la presencia de placas ateroscleróticas carotídeas parece preceder la presencia de calcio en las coronarias, lo que tiene sentido si se considera que las placas ateroscleróticas calcificadas suelen representar una etapa más avanzada del proceso aterosclerótico que las placas no calcificadas. Esto sugiere que la detección de placas ateroscleróticas carotídeas utilizando ultrasonido, especialmente con reconstrucción tridimensional de las imágenes, puede ser un método promisorio por la precocidad de detección y la inocuidad del método dada la completa ausencia de radiación ionizante (14).

Tanto esta determinación como la medición del grosor íntima media carotídeo adolecen del defecto de ser notoriamente operador - dependientes. Por el contrario, la cuantificación de calcio coronario (score de Agatston) mediante tomografía computada es más objetiva.

### **MEDICIÓN DEL DIÁMETRO DE LA AORTA ABDOMINAL POR ECOTOMOGRAFÍA**

La medición del diámetro de la aorta abdominal, en sus segmentos infrarrenales, puede ser útil para estratificar el riesgo cardiovascular

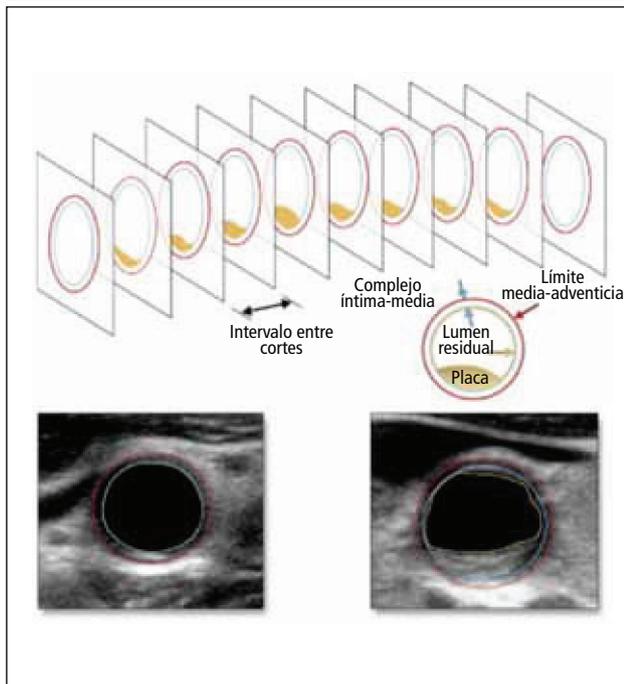
**FIGURA 1. VISTA SEGMENTO ARTERIA CARÓTIDA**

Figura 1. Segmento de arteria carótida común con una placa (naranja) la cual es estudiada con ultrasonido mediante una serie de cortes transversales (imagen superior). Las áreas de placa de toda la secuencia de imágenes sumadas es "la carga de placa".

Imagen inferior – izquierda: arteria carótida común sin placa. La línea azul representa el límite entre el lumen y la íntima; la línea roja constituye el límite entre la media y la adventicia. Imagen inferior – derecha: arteria carótida común con placa. La línea naranja representa el contorno de la placa aterosclerótica. (De referencia 14. Sillesen H. *J Am Coll Cardiol Img* 2012; 5:681).

particularmente en personas de 65 años de edad o mayores. Entre estos individuos, un diámetro de la aorta abdominal de 2.0 cm o más se asoció significativamente a más eventos cardiovasculares que los que presentaron sujetos con un diámetro aórtico menor a 2.0 cm (14-16). El incremento progresivo del diámetro de la aorta abdominal puede observarse especialmente en personas de edad avanzada, siendo un marcador de aterosclerosis subclínica y de eventos cardiovasculares futuros (16).

Pacientes con un diámetro de la aorta abdominal infrarrenal mayor a 2.5 cm, tuvieron un score de calcio coronario notablemente elevado que alcanzó, en promedio, un valor de 654 unidades Agatston; en contraste, pacientes con un diámetro menor a 2.0 cm tuvieron un score de calcio coronario promedio significativamente menor (191 unidades Agatston;  $p < 0.0001$ ) (14).

Efectuar tamizado por este método en pacientes menores de 65 años no parece recomendable debido a que tendría un rendimiento bajo (14-16).

**OTROS PROCEDIMIENTOS DIAGNÓSTICOS****ÍNDICE TOBILLO/BRAZO (ITB)**

Esta sencilla prueba se suele realizar en la consulta y puede ser efectuada también por personal de colaboración médica, como enfermeras. Consiste en la medición, mediante una sonda Doppler, de la presión arterial sistólica (PAS) de las extremidades inferiores (arteria tibial posterior y/o arteria pedia) y de las extremidades superiores a nivel de la arteria humeral. Luego, se utiliza el valor de PAS más alta de las extremidades inferiores y más alto de las extremidades superiores para realizar un cociente (PAS tobillo / PAS brazo). Valores menores a 0.9 son anormales y denotan enfermedad arterial obstructiva de las extremidades inferiores. Las personas que presentan valores disminuidos de ITB presentan más eventos cardiovasculares graves durante su seguimiento, implicando la presencia de aterosclerosis en varios lechos arteriales, no sólo el de las extremidades inferiores. Es importante destacar que valores anormalmente altos de ITB, esto es  $> 1.3$ , que reflejan arterias calcificadas y poco distensibles, también indican un mayor riesgo de eventos cardiovasculares (17).

Un meta – análisis compiló datos de 16 estudios y mostró que el ITB proporciona información adicional al algoritmo de Framingham permitiendo, entonces, refinar la estimación de riesgo. Se observó que alrededor del 19% de los varones fueron reclasificados, en tanto que un 36% de las mujeres fueron asignadas a una categoría de riesgo diferente luego de ser sometidas al ITB (17).

Conviene mencionar que el ITB pesquisa etapas avanzadas del proceso aterosclerótico, ya que para que resulte anormal no sólo deben existir placas ateroscleróticas en la arterias de las extremidades inferiores, sino que éstas deben además reducir significativamente el lumen de la arteria comprometida, es decir, deben ser placas obstructivas. Por añadidura, el desarrollo de circulación colateral ha de ser insuficiente. Esto contribuye a explicar que personas con ITB anormal ( $< 0.9$ ) tienen, en promedio, un score de calcio coronario muy alto de 444 comparado a 216 unidades Agatston en sujetos con ITB normal (0.9 – 1.3;  $p < 0.0001$ ) (14).

Algunos estudios han mostrado que la determinación del ITB utilizando dispositivos automáticos digitales, es decir, prescindiendo de una sonda Doppler, puede ser suficientemente precisa en la práctica clínica rutinaria (18).

Personas asintomáticas, clasificadas como de riesgo intermedio mediante el algoritmo de Framingham, podrían ser sometidas a esta medición para precisar mejor su riesgo cardiovascular y detectar la presencia de aterosclerosis subclínica.

**PRUEBA DE ESFUERZO**

En general, las pruebas de provocación de isquemia no están indicadas para la detección precoz de la enfermedad coronaria en personas asintomáticas. Por el contrario, las pruebas de provocación de isquemia sí

están indicadas, y tienen utilidad, en el estudio se sujetos sintomáticos o bien en la estratificación de riesgo de pacientes con enfermedad coronaria conocida. La razón es simple. Alguien con enfermedad coronaria incipiente va a tener pruebas de provocación de isquemia normales (negativas) la gran mayoría de las veces, ya que las estenosis que presenta son demasiado leves para provocar isquemia.

Sin embargo, se ha considerado apropiado dedicar aquí algunas líneas a la prueba de esfuerzo convencional por cuanto es relativamente frecuente que sujetos asintomáticos sean sometidos a ella. Dada esta realidad, puede ser útil tratar de sacar el mayor partido posible de estos exámenes.

En la gran mayoría de estas pruebas el segmento ST no tendrá cambios de tipo diagnóstico o de tenerlos, las más de las veces, corresponderán a falsos positivos. En consecuencia, se hace necesario prestar atención a otras variables de la prueba de esfuerzo, las que pueden ser denominadas como variables no – ST.

Estas variables no – ST tienen importancia pronóstica (19, 20).

La más importante de ellas es la capacidad o clase funcional demostrada durante la prueba de esfuerzo. De hecho, ésta es la variable pronóstica independiente más importante de una prueba de esfuerzo, incluso más que los cambios de ST. Mientras mejor sea la capacidad funcional de un individuo, en otras palabras, mientras más tiempo sea capaz de ejercitarse, mejor es su pronóstico y tendrá una baja probabilidad de

morir por enfermedad coronaria o por cualquier causa en un futuro próximo. En cambio, personas que se ejercitan <5 METs (equivalentes metabólicos) o <4 minutos del protocolo de Bruce, suelen tener un pronóstico más reservado (19, 20, 21).

Luego de la capacidad funcional, es importante prestar atención al incremento de la frecuencia cardíaca durante el esfuerzo. Si este incremento es relativamente escaso se habla de incompetencia cronotrópica; su presencia implica un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular y por todas las causas. La respuesta cronotrópica puede estimarse mediante la siguiente fórmula:

$$FC \text{ máxima alcanzada} - FC \text{ en reposo} / (220 - \text{Edad}) - FC \text{ en reposo}$$

Donde FC denota frecuencia cardíaca (19, 22, 23).

La respuesta cronotrópica es normal cuando de la ecuación arriba indicada se obtiene un valor igual o mayor a 0.8. Para pacientes recibiendo  $\beta$  - bloqueadores el valor normal es igual o mayor a 0.62 (19).

El siguiente parámetro de valor pronóstico es el descenso de la frecuencia cardíaca durante la fase de recuperación. Normalmente, éste debe ser rápido. Cuando el descenso de la frecuencia cardíaca es anormalmente lento, aumenta significativamente el riesgo de mortalidad por todas las causas, como también el riesgo de eventos cardiovasculares, incluyendo la probabilidad de muerte súbita. Si al término del ejercicio el paciente permanece de pie durante la fase de recuperación, la FC debe

FIGURA 2.

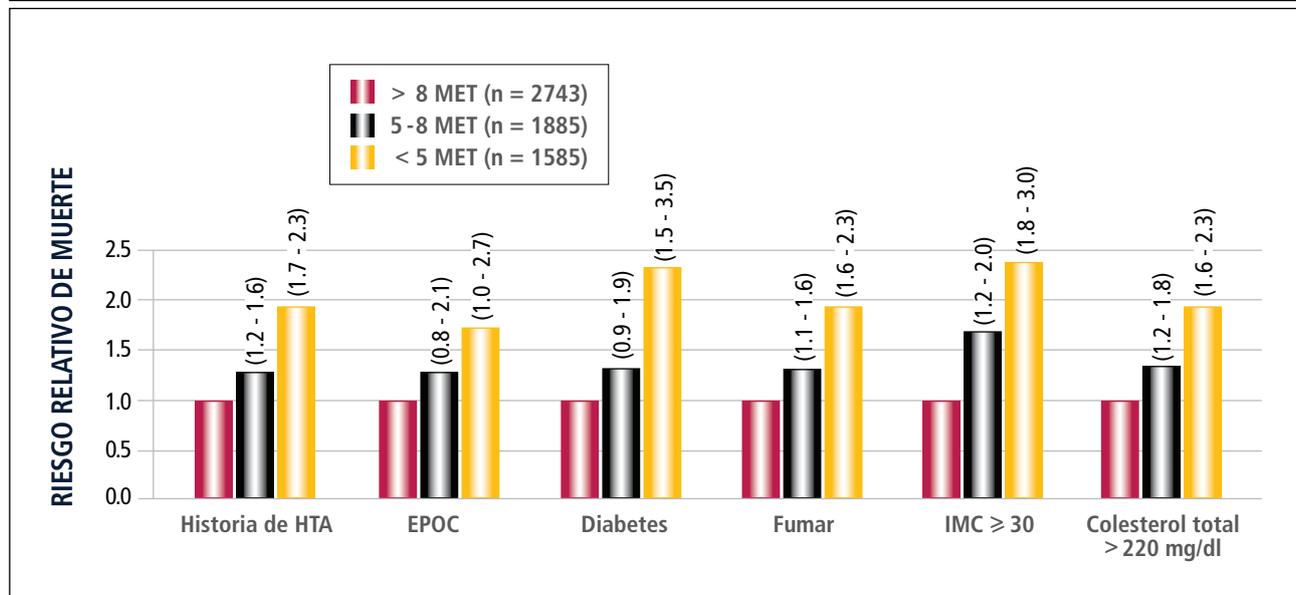


Figura 2. Riesgos relativos de muerte, de cualquier causa, en sujetos con diversos factores de riesgo quienes alcanzaron una carga de trabajo <5 MET o 5 – 8 MET, comparado con individuos que lograron >8 MET.

IMC: índice de masa corporal. EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica. MET: equivalentes metabólicos.

(Adaptado de referencia 20: Myers J. N Engl J Med 2002; 346:793).

disminuir al menos en 12 latidos por minuto respecto de la FC máxima alcanzada al cumplirse el primer minuto de reposo. Si el paciente es sentado rápidamente después de concluido el ejercicio, la FC debe disminuir al menos en 22 latidos por minuto al cumplirse el segundo minuto de la fase de recuperación (19, 24).

Las arritmias ventriculares constituyen otra variable relevante. Raramente durante una prueba de esfuerzo se pueden presentar arritmias potencialmente letales tales como taquicardia ventricular sostenida y/o fibrilación ventricular. Su aparición se suele asociar a cardiopatías estructurales importantes tales como enfermedad coronaria obstructiva y disfunción sistólica significativa del ventrículo izquierdo. En pacientes jóvenes, aparentemente sanos, la taquicardia ventricular sostenida puede implicar la presencia de una miocardiopatía arritmogénica del ventrículo derecho, de pronóstico reservado, o bien de una condición benigna conocida como TV del tracto de salida del ventrículo derecho. Es relevante discriminar adecuadamente entre estas dos últimas condiciones (19).

Más comunes de observar son los extrasístoles ventriculares aislados frecuentes (>10% de todos los complejos ventriculares) que se hacen presentes tanto durante la fase de ejercicio, durante la fase de recuperación o en ambas. Un estudio sugiere que los extrasístoles ventriculares frecuentes que se manifiestan durante la fase de recuperación tienen especial relevancia pronóstica (25).

Es ampliamente reconocido que una caída de la presión sistólica durante el ejercicio, bajo los niveles obtenidos en reposo de pie antes de iniciar el ejercicio, es un hallazgo que sugiere enfermedad coronaria grave

asociada o no a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Es importante sí que esta caída de presión sistólica se asocie a síntomas o signos de isquemia en la prueba de esfuerzo para que posea la significación pronóstica mencionada. Cuando su causa es la enfermedad coronaria obstructiva debe procederse a la revascularización del miocardio (26).

Surge entonces la pregunta de qué conducta médica adoptar ante pacientes que se presentan con alteraciones de la prueba de esfuerzo que no son de naturaleza isquémica. La respuesta no es clara en el momento actual. Lo que parece razonable, por ahora, es elevar el nivel de alerta médica ante estos pacientes a través de la utilización en algunos de estos pacientes de pruebas de provocación de isquemia más sensibles o visualizar directamente las coronarias mediante una angiografía coronaria por tomografía computada. Recomendaciones respecto cambios del estilo de vida, particularmente lograr un mejor acondicionamiento físico puede ser útil por efectos beneficiosos potenciales sobre la función del sistema nervioso autónomo (19). En algunos casos puede ser apropiado el uso de estatinas y ácido acetilsalicílico.

## SÍNTESIS

Una reflexión final se refiere a la responsabilidad del médico que solicita la realización de procedimientos de apoyo diagnóstico. Debe anteponerse a toda otra consideración el beneficio del paciente y debe procurarse tener claro si los estudios solicitados modificarán en algo la conducta clínica una vez conocidos sus resultados. El aforismo *primum non nocere* (ante todo no dañar) es siempre de la máxima relevancia en medicina clínica, pero nunca lo es tanto como cuando se está atendiendo a personas asintomáticas (27).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ware JH. The limitations of risk factors as prognostic tools. *N Engl J Med*. 2006;355:2615-17.
2. Perkovic V, Verdon C, Ninomiya T, et al. The relationship between proteinuria and coronary risk: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2008;5:e207.
3. Lambers Heerspink HJ, Brantsma AH, De Zeeuw D, et al. Albuminuria assessed from first – morning – void urine samples versus 24 – hour urine collections as a predictor of cardiovascular morbidity and mortality. *Am J Epidemiol*. 2008;168:897-905.
4. Agatston AS, Janowitz WR, Hildner FJ, Zusmer NR, Viamonte N Jr, Detrano R. Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 1990;15:827–32.
5. Gerber BL, Rosen BD, Mahesh M, Araujo LI, St. John Sutton MG, Lima JAC. Physical principles of cardiovascular imaging. In: St. John Sutton MG, Rutherford JD, Editors, *Clinical Cardiovascular Imaging: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2004. p. 1–15.
6. Budoff MJ, Shaw LJ, Liu ST, Weinstein SR, Mosler TP, Tseng PH, Flores FR, Callister TQ, Raggi P, Berman DS. Long – term prognosis associated with coronary calcification. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1860–70.
7. Nasir K, Budoff MJ, Post WS, et al. Electron beam computed tomography versus helical computed tomography for assessing coronary calcification: current utility and future directions. *Am Heart J*. 2003; 146:969–77.
8. Marwan M, Ropers D, Pflederer T, Daniel WG, Achenbach S. Clinical characteristics of patients with obstructive coronary lesions in the absence of coronary calcification: an evaluation by coronary CT angiography. *Heart*. 2009; 95:1056-60.
9. Park R, Detrano R, Xiang M, et al. Combined use of computed tomography coronary calcium scores and C – reactive protein levels in predicting cardiovascular events in nondiabetic individuals. *Circulation*. 2002;106:2073–77.
10. Folsom AR, Kronmal RA, Detrano RC, et al. Coronary artery calcification compared with carotid intima – media thickness in the prediction of

cardiovascular disease incidence: the Multi – Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Arch Intern Med.* 2008;168:1333–9.

11. Bonow RO. Should coronary calcium screening be used in cardiovascular prevention strategies? *N Engl J Med.* 2009; 361:990-7.

12. Nambi V, Chambless L, Folsom A, et al. Carotid intima – media thickness and the presence or absence of plaque improves prediction of coronary heart disease risk in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:1600-7.

13. Stein JH, Korcarz CE, Hurst RT, et al. Use of carotid ultrasound to identify subclinical vascular disease and evaluate cardiovascular disease risk: a consensus statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima – Media Thickness Task Force. *J Am Soc Echocardiogr* 2008; 21:93-111.

14. Sillesen H, Muntendam P, Adourian A, et al. Carotid plaque burden as a measure of subclinical atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol Img.* 2012;5:681–698.

15. Muntendam P, McCall C, Sanz J, Falk E, Fuster V. The BioImage study: novel approaches to risk assessment in the primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease – study design and objectives. *Am Heart J.* 2010;160:49–57.

16. Freiberg MS, Arnold AM, Newman AB, Edwards MS, Kraemer KL, Kuller LH. Abdominal aortic aneurysms, increasing infrarenal aortic diameter, and risk of total mortality and incident cardiovascular disease events. *Circulation.* 2008;117:1010-7.

17. Fowkes FG, Murray GD, Butcher I, et al. Ankle brachial index combined with Framingham risk score to predict cardiovascular events and mortality: a meta – analysis. *JAMA.* 2008;300:197–208.

18. Benchimol A, Bernard V, Pillois X, Hong NT, Benchimol D, Bonnet J. Validation of a new method of detecting peripheral artery disease by determination of ankle – brachial index using an automatic blood pressure device. *Angiology* 2004; 55:127-34.

19. Miller TD. The exercise treadmill test: estimating cardiovascular prognosis. *Cleve Clin J Med.* 2008;75:424-30.

20. Kligfield P, Lauer MS. Exercise electrocardiogram testing: beyond the ST segment. *Circulation* 2006; 114:2070-2082.

21. Myers J, Prakash M, Froelicher VF, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793-801.

22. Lauer MS, Francis GS, Okin PM, Pashkow FJ, Snader CE, Marwick TH. Impaired chronotropic response to exercise stress testing as a predictor of mortality. *JAMA* 1999; 281:524-529.

23. Azarbal B, Hayes SW, Lewin HC, Hachamovitch R, Cohen I, Berman DS. The incremental prognostic value of percentage of heart rate reserve achieved over myocardial perfusion single – photon emission computed tomography in the prediction of cardiac death and all – cause mortality: superiority over 85% of maximal age – predicted heart rate. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:423-430.

24. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart – rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med* 1999; 341:1351-57.

25. Frolkis JP, Pothier CE, Blackstone EH, Lauer MS. Frequent ventricular ectopy after exercise as a predictor of death. *N Engl J Med* 2003; 348:781-90.

26. Dubach P, Froelicher VF, Klein J, Oakes D, Grover – McKay M, Friis R.

Exercise – induced hypotension in a male population. Criteria, causes, and prognosis. *Circulation* 1988; 78:1380-87.

27. López JM. Una reflexión ética, desde la práctica clínica, sobre los exámenes clínicos y los procedimientos de apoyo diagnóstico. *Rev Med Clin Condes* 2010; 21:851-854.

El autor declara no tener conflictos de interés, con relación a este artículo.