



Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO:** El aparato locomotor del deportista.

Diagnóstico por imagen

**Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés  
ejercicio en los pacientes con  
revascularización coronaria percutánea con  
stent.**

**David Alonso Rodríguez**



Universidad de Oviedo

**PROGRAMA DE DOCTORADO:** El aparato locomotor del deportista.

Diagnóstico por imagen

**Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés  
ejercicio en los pacientes con  
revascularización coronaria percutánea con  
stent.**

**David Alonso Rodríguez**

## RESUMEN DEL CONTENIDO DE TESIS DOCTORAL

1.- Título de la Tesis Doctoral	
Español: Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización coronaria percutánea con stent.	Inglés: Prognosis value of exercise echocardiography in patients after percutaneous coronary intervention with stent

2.- Autor	
Nombre: David Alonso Rodríguez	DNI 53537709B
Programa de Doctorado: El aparato locomotor del deportista. Diagnóstico por imagen	
Órgano responsable: DPTO.DE MORFOLOGIA Y BIOLOGIA CELULAR	

### RESUMEN (en español)

**Introducción:** El pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica ha mejorado en las últimas décadas en base a las mejoras en el tratamiento de la cardiopatía isquémica aguda y en las medidas de prevención secundaria. El tratamiento de revascularización percutánea ha experimentado considerables avances desde su inicio. El empleo universal de los stent coronarios, y el uso de los stents farmacoactivos, ha permitido reducir de forma significativa las complicaciones derivadas de la revascularización percutánea.

Las pruebas de estrés, con o sin imagen asociada, se han utilizado en el estudio de las recurrencias de angina o en la estratificación pronóstica tras la revascularización.

Los avances tecnológicos y los cambios en el perfil de los pacientes sometidos a la revascularización percutánea hacen que sea desconocido el papel actual de las pruebas de estrés en la estratificación del riesgo durante el seguimiento de los pacientes revascularizados percutáneamente con stent.

**Metodología:** Se estudiaron los pacientes que fueron remitidos entre Enero de 2004 y

Diciembre de 2009 al laboratorio de ecocardiograma de estrés tras una revascularización percutánea con stent. Se analizó la evolución clínica de estos pacientes a medio plazo y el papel del ecocardiograma de estrés en la estratificación de riesgo de los pacientes.

**Resultados y discusión:** Se incluyeron en el estudio 897 pacientes, de los cuales, el 75% estaban asintomáticos o presentaban clínica no sugestiva de isquemia miocárdica, con un seguimiento mediano de 53 meses. Los eventos observados en el seguimiento fueron 72 muertes (8%) por cualquier causa, siendo la causa más frecuente, cuando ésta fue conocida, de tipo no cardiovascular. Además los pacientes sufrieron 36 ingresos por infarto no fatal (4%), 91 ingresos por episodios de dolor torácico (10,1%), y 125 revascularizaciones (13,4%).

Se detectó isquemia miocárdica en el ecocardiograma en 148 pacientes (16,5%) sin que la detección de la misma se asociara con una mayor mortalidad en el seguimiento. Sin embargo, si se observó una asociación (RR 1,69; IC 95%: 1,11–2,57;  $p=0,014$ ) entre la detección de isquemia y la aparición de eventos blandos (ingreso por dolor torácico y/o necesidad de revascularización durante el seguimiento) con un valor incremental del modelo multivariado al incluir la isquemia miocárdica ( $\chi^2$  5,823;  $p=0,016$ ). La edad mayor de 65 años (RR 1,78; IC 95%: 1,05-3,02;  $p=0,033$ ), la mala capacidad funcional (RR 2,90; IC 95%: 1,71-4,93;  $p<0,001$ ) y la presencia de una fracción de eyección inferior al 50% en el ecocardiograma basal (RR 2,06; IC 95%: 1,11-3,82;  $p=0,022$ ), siendo estas dos últimas variables derivadas del ecocardiograma de estrés, se asociaron de forma independiente con la mortalidad durante el seguimiento. La revascularización de los pacientes en base a los resultados del ecocardiograma de estrés o eventos clínicos en el seguimiento no se asocia a una mejoría en el pronóstico de los pacientes.

El uso de múltiples pruebas de estrés (53%) o de cateterismos (26,4%) es frecuente en el seguimiento de los pacientes con revascularización percutánea con stent.

### **Conclusiones:**

La detección de isquemia en el ecocardiograma de estrés ejercicio en la población de pacientes asintomáticos con revascularización percutánea con stent no se asocia a una mejoría en el pronóstico. La revascularización durante el seguimiento en estos pacientes no se asocia a una disminución de la mortalidad.

Otras variables derivadas del ecocardiograma de estrés, como la capacidad funcional o la fracción de eyección, deben ser consideradas en la estratificación pronóstica más allá de la detección de isquemia.

## RESUMEN (en Inglés)

**Introduction.** The outcome of patients with ischemic heart disease has improved in the last decades. This fact has been related to better treatment of the acute episodes and more aggressive measures in secondary prevention. Percutaneous coronary revascularization has strikingly improved: the widespread use of coronary stents and the drug eluting stents have lessened the procedure-related complications.

Stress tests, with or without supporting image, have been used to assess the probability of angina recurrence and to establish risk stratification after coronary revascularization. Technological advances and changes in the clinical profile of patients submitted to coronary revascularization cast doubts of the actual role of these tests in this clinical scenario.

**Methods.** Between January 2004 and December 2009, all patients submitted for a stress echocardiography after coronary revascularization with stents were included. The outcome of these patients was analyzed in relation to the result of the stress echo in the mid-term follow-up.

**Results.** Eight-hundred ninety-seven patients were included. Seventy five percent were asymptomatic or had atypical symptoms not suggestive of myocardial ischemia. Median follow-up was 53 months. We observed 72 all-cause deaths (8%), being non-cardiovascular the most frequent cause. Thirty-six (4%) patients had a non-fatal myocardial infarction, 91 (10.1%) were hospitalized for chest pain and 125 (13.4%) were revascularized during the follow-up.

Echocardiographic myocardial ischemia was detected in 148 (16.5%) patients, not associated with overall mortality. However, an association was detected between echocardiographic ischemia and "soft events" (hospitalization for chest pain and new coronary revascularization), with significant incremental value in multivariate analysis ( $\chi^2=5.823$ ;  $p=0.016$ ). Age over 65 (RR=1.78; IC95% 1.05-3.02), poor functional

capacity (RR=2.90; IC95% 1.71-4.93,  $p<0.001$ ) and an ejection fraction below 50% (RR=2.06; IC95% 1.11-3.82,  $p=0.022$ ), were independently associated with overall mortality. A new revascularization based on the results of the stress echocardiogram did not improve the outcome of our patients. The multiple use of stress tests (53%) or cardiac catheterization (26.4%) is frequent during the follow-up of patients revascularized with stents.

**Conclusions.** The detection of myocardial ischemia in the stress echocardiogram in asymptomatic patients is not associated with an improvement in outcomes. A new coronary revascularization does not reduce cardiac mortality. Some variables obtained from the stress echocardiogram (functional capacity or ejection fraction) should be considered for prognostic stratification beyond the detection of ischemia.

## **AGRADECIMIENTOS**

A lo largo de mi vida han sido muchas las personas que han contribuido a mi desarrollo tanto personal como profesional, por lo que me es muy difícil resumir en unas pocas palabras mi agradecimiento hacia ellos.

Mis tutores, el Dr. Alfonso López Muñiz y el Dr. Ignacio Iglesias Garriz, han sido mis maestros en el campo de la investigación y son una parte importante de la consecución de esta tesis.

En mis inicios profesionales, tanto el Dr. Luis Carlos Casado como el Dr. Ignacio Martínez Trabanco fueron para mí dos figuras fundamentales, que me ayudaron a elegir mi camino dentro de la medicina.

Mis compañeros del Servicio de Cardiología de Complejo Asistencial Universitario de León, dirigidos por el Dr. García Calabozo y el Dr. Fernández Vázquez, han sido mis maestros, compañeros y amigos.

A nivel profesional y personal, el Dr. Miguel Ángel Rodríguez, ha sido un apoyo constante en todos los proyectos que he emprendido, los cuales, sin su ayuda muchas veces no habrían sido posibles.

Mis compañeros del Mount Sinai, en especial el Dr. Javier Sanz, del CNR de Pisa y del Brigham and Women's Hospital de Boston ocupan una parte destacada en mi desarrollo profesional e investigador dentro del campo de la Cardiología.

A nivel personal, mi familia, en especial mi mujer y mis hijas, son el centro de mi vida y a ellas les pido disculpas por las muchas horas que les he quitado para llevar a cabo esta tesis y otros proyectos de investigación.

Mis padres y mi hermano han sido para mí una fuente de inspiración y un ejemplo de personas y profesionales.

Pero si hay una persona a la que quiero dedicar especialmente esta tesis, es mi madre, quien con su ejemplo de superación ante las dificultades, me da fuerzas para llevar adelante cualquier empresa que me propongo.



# **INDICE**

**0.0. Listado de tablas y figuras.**

**0.1. Abreviaturas.**

**1.-INTRODUCCIÓN. 7**

**1.1. Fisiopatología de la cardiopatía isquémica.**

**1.2. Epidemiología de la cardiopatía isquémica.**

**1.3. Revascularización coronaria percutánea.**

1.3.1. Evolución histórica.

1.3.2. Situación actual en España.

**1.4. Seguimiento de los pacientes revascularizados**

1.4.1 Importancia clínica.

1.4.2. Seguimiento clínico.

1.4.3. Uso de pruebas de estrés en pacientes revascularizados.

1.4.4 Situación actual del uso de las pruebas de estrés.

**2.-HIPÓTESIS y OBJETIVOS. 25**

2.1 Hipótesis.

2.2. Justificación y objetivos.

Objetivo primario.

Objetivos secundarios.

**3. MATERIAL Y MÉTODOS. 31**

3.1. Población del estudio.

3.2. Ecocardiograma de estrés.

3.3. Variables.

3.4 Seguimiento clínico.

3.5. Análisis estadístico.

## **4. RESULTADOS**

45

### **4.1. Características generales de la población.**

4.1.1. Características clínicas de la población.

4.1.2. Características de la población derivadas del ecocardiograma de ejercicio.

4.1.3. Eventos clínicos en el seguimiento.

### **4.2. Comparación entre los pacientes en función de la detección de isquemia ecocardiográfica.**

4.2.1 Variables asociadas a la detección de isquemia ecocardiográfica.

4.2.2. Eventos clínicos estratificados por la isquemia ecocardiográfica.

- Análisis de la mortalidad.

- Análisis de los eventos blandos.

### **4.3. Análisis del uso de pruebas durante el seguimiento.**

4.3.1 Factores asociados al uso de múltiples pruebas de estrés.

4.3.2 Factores asociados al uso del cateterismo.

4.3.3 Análisis de la revascularización y su efecto sobre el pronóstico.

### **4.4. Análisis de subgrupos.**

4.4.1. Edad.

4.4.2 Sexo.

4.4.3 Tipo de stent.

4.4.4 Revascularización incompleta.

4.4.5. Score de Duke.

4.4.6. Capacidad funcional.

4.4.7. Disfunción ventricular.

## **5. DISCUSIÓN**

**97**

**5.1. Valor del ecocardiograma de ejercicio en la estratificación pronóstica.**

**5.2. Mortalidad en los pacientes revascularizados de forma percutánea.**

**5.3. Uso de pruebas de estrés y cateterismo en el seguimiento.**

5.3.1 Uso de pruebas de estrés.

5.3.2 Uso de cateterismo.

5.4.- Análisis de subgrupos.

## **6. CONCLUSIONES.**

**115**

## **7. BIBLIOGRAFIA.**

**119**



# Listado de tablas y figuras

## TABLAS

Tabla.I1 Incidencia de mortalidad global, cardiovascular e infarto en los ensayos clínicos de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica.

Tabla I2.Estudios de estrés en el seguimiento de los pacientes con revascularización percutánea.

Tabla I3.Estudios de ecocardiograma de estrés en el seguimiento de los pacientes con revascularización quirúrgica o mixta.

Tabla M1.Protocolo de Bruce para cinta rodante.

Tabla R1. Factores de riesgo cardiovascular en la población general del estudio.

Tabla R2. Antecedentes cardiovasculares en la población general del estudio.

Tabla R3. Resultados del ecocardiograma de estrés ejercicio.

Tabla. R4. Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular. estratificados por la isquemia ecocardiográfica.

TablaR5. Antecedentes cardiovasculares y situación clínica estratificados por la isquemia ecocardiográfica.

Tabla R6. Resultados del ecocardiograma de estrés estratificado por la isquemia ecocardiográfica.

Tabla R7 Variables clínicas asociadas a la detección de la isquemia ecocardiográfica.

Tabla.R8 Eventos duros estratificados por la detección de la isquemia miocárdica.

Tabla R9. Variables asociadas a la mortalidad total en el análisis univariado.

Tabla R10.Tabla de los modelos anillados de regresión de Cox de mortalidad.

Tabla R11. Estadístico C de los modelos de mortalidad.

Tabla.R12 Eventos blandos estratificados por la isquemia miocárdica.

Tabla R13 Variables asociadas con los eventos blandos en el análisis univariado.

Tabla R14.Tabla de modelos anillados de regresión de Cox de los eventos blandos.

Tabla R15. Estadístico C de los modelos de los eventos blandos.

Tabla R16 Variables clínicas asociadas al uso de múltiples pruebas de estrés.

Tabla. R17.Variables asociadas a la revascularización y/o cateterismo durante el seguimiento.

Tabla R18. Variables asociadas a la revascularización incompleta

Tabla R19. Variables asociadas a un score de Duke alto o intermedio

Tabla.R20.Variables asociadas a una capacidad de ejercicio inferior a 6 minutos.

Tabla.R21.Variables asociadas a una fracción de eyección inferior al 50%.

## **FIGURAS**

Figura I1. Evolución histórica de la mortalidad por cardiopatía en USA

Figura.I2. Evolución temporal de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquemia por regiones

Figura I3. Evolución temporal del uso de los stent coronarios en España

Figura I4. Evolución de la revascularización coronaria percutánea en España

Figura I5. Evolución temporal del uso de los stents farmacoactivos en España

Figura M1.Vista Quad de plano apical de 4 y 2 cámaras.

Figura M2. Vista Quad del plano paraesternal eje largo y corto

Figura M3.Modelo de 17 segmentos

Figura M4. Electrocardiograma basal, sin alteraciones de la repolarización

Figura M5. Electrocardiograma postesfuerzo, con alteraciones de la repolarización sugestivas de isquemia electrocardiográfica

Figura R1. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la descendente anterior (DA)

Figura R2. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la arteria circunfleja (CX)

Figura R3. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la coronaria derecha (CD)

Figura R4. Extensión de la isquemia en el ecocardiograma

Figura R5. Curvas ROC del modelo clínico y final para mortalidad

Figura R6. Curvas ROC de los modelos de mortalidad

Figura R7. Kaplan-Meier de la mortalidad para la isquemia miocárdica ajustada

Figura R8. Curvas ROC del modelo clínico y final para los eventos blandos

Figura R9. Curvas ROC de los modelos de los eventos blandos

Figura R10. Número de pruebas de estrés durante el seguimiento

Figura R11. Kaplan Meier de mortalidad en relación con la revascularización

Figura R12. Kaplan Meier de mortalidad en relación con la revascularización ajustada

Figura R13. Kaplan-Meier de la mortalidad según la edad

Figura R14. Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes mayores de 65 años en relación con el resultado del ecocardiograma de estrés.

Figura R15. Eventos estratificados por el grupo de edad y el resultado del ecocardiograma

Figura R16. Kaplan- Meier de la mortalidad en el subgrupo de las mujeres en función de la detección de isquemia en el ecocardiograma

Figura R17. Eventos observados estratificados por el sexo y el resultado del ecocardiograma

Figura R18. Eventos estratificado por el tipo de stent y resultado del ecocardiograma

Figura R19. Kaplan- Meier de la revascularización en el subgrupo de la revascularización completa en función de la isquemia ecocardiográfica

Figura R20. Kaplan- Meier de la mortalidad en el subgrupo de revascularización completa en función de la detección de isquemia ecocardiográfica.

Figura R21. Eventos observados estratificado por tipo de revascularización y el resultado del ecocardiograma

Figura R22. Kaplan- Meier de mortalidad en el subgrupo score de Duke de bajo riesgo en función de la isquemia ecocardiográfica

Figura R23. Kaplan- Meier de mortalidad en función del score de Duke.

Figura R24. Eventos observados estratificados por el Score de Duke y resultado del ecocardiograma

Figura R25.Kaplan-Meier de la mortalidad en relación con la capacidad funcional

Figura R26.Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes con la capacidad funcional intermedia en relación con la isquemia ecocardiográfica.

Figura R27. Eventos estratificados por capacidad funcional y el resultado del ecocardiograma

Figura R28.Kaplan-Meier de la mortalidad en relación con la fracción de eyección

Figura R29.Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda en relación con la detección de isquemia ecocardiográfica.

Figura R30.Eventos estratificado por fracción de eyección y el resultado del ecocardiograma

## Abreviaturas y siglas

CV: Cardiovascular,

IAM: infarto agudo de miocárdio.

DES: stent farmacoactivo

BMS: stent convencional

MET: Equivalente metabólico

ECG: electrocardiograma

SCA: síndrome coronario agudo

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

TCI: tronco coronario izquierdo

DAp Descendente anterior proximal

DA: arteria coronaria descendente anterior

CX: arteria coronaria circunfleja

CD: arteria coronaria derecha

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

DE: desviación estándar

TA: tensión arterial

RR: riesgo relativo

IC: intervalo de confianza

C.Isq: cardiopatía isquémica

OR: Odds ratio

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

SPECT: tomografía por emisión de fotones únicos

# 1.- INTRODUCCIÓN

## 1.- FISIOPATOLOGIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÉMICA

La ateromatosis es la base fisiopatológica de las enfermedades cardiovasculares. Este término procede de la palabra griega "Atheros" que significa masa o puré y de "Sklleros" que quiere decir duro.

Se sabe que en el desarrollo de la ateromatosis influyen diferentes factores, siendo uno de los más importantes la dislipemia, que es el principal factor de las enfermedades cardiovasculares en los pacientes con hipercolesterolemia familiar. De forma habitual suele ser un proceso multifactorial en el que la hipertensión arterial, la diabetes, la dislipemia, el tabaco, el sexo masculino y la predisposición genética tienen un papel fundamental.<sup>1-2</sup>

La importancia de la aterosclerosis y su asociación con el estilo de vida es conocida desde antiguo y así un autor como Lucretius, 50 años antes de Cristo, ya hacía referencia en su obra De Rerum Natura a la existencia de lo que hoy en día conocemos como las enfermedades cardiovasculares, que son la manifestación clínica de la aterosclerosis<sup>3</sup> " En los tiempos primitivos, el hambre enviaba los cuerpos extenuados a la muerte; ahora en cambio, los lleva a la tumba la prosperidad."

La ateromatosis, por lo tanto, está presente en la historia de la humanidad desde sus orígenes. Esta afirmación ha encontrado sustento en el estudio HORUS<sup>4</sup>, recientemente publicado, que analiza mediante tomografía computarizada momias egipcias de más de 4000 años, observando la existencia de placas calcificadas a nivel de la pared vascular.

Sin embargo, fue Leonardo da Vinci<sup>5</sup> quien establece el nexo entre la aterosclerosis y la cardiopatía isquémica. En sus estudios autópsicos de pacientes ancianos que fallecen de muerte súbita, observa un engrosamiento de la pared vascular que relaciona con la esta causa de la muerte.

Esta concepción de la ateromatosis, como engrosamiento vascular, permanece en la literatura hasta hace pocos años, y así, Digirolamo<sup>6</sup> en el HURST de 1981, define la ateromatosis coronaria como "la alteración patológica de las arterias coronarias caracterizada por el depósito anormal de lípidos y tejido fibroso en la pared arterial, que desorganiza la arquitectura, la función de los vasos y reduce en forma variable, el flujo sanguíneo al miocardio"

De esta definición de depósito “pasivo” de lípidos se ha pasado a un concepto más complejo, en el que se sabe que más allá de este acúmulo de lípidos, se trata de un proceso extraordinariamente activo en el que existe una infiltración de la pared vascular por células inflamatorias

La Asociación Americana del corazón propone en 1994-95 una clasificación del desarrollo de la aterosclerosis en 8 estadios, en base a los trabajos de microscopia de Stary et al<sup>7-9</sup>, que irían desde la disfunción endotelial que permite la infiltración por los macrófagos y su transformación en células espumosas hasta la rotura con hemorragia y trombosis (sexto estadio) o calcificación (séptimo estadio) de la placa.

Años más tarde Virmani et al<sup>10-12</sup> proponen otra clasificación que analiza tanto los morfológicos de la lesión como su asociación clínica. Los principales estadios en esta clasificación son los siguientes:

- a) Engrosamiento adaptativo de la intima. Se caracteriza por la acumulación de células musculares lisas en la intima. Se cree que este engrosamiento se relaciona con factores mecánicos que afectan a la función endotelial y a la expresión genética<sup>13</sup>
- b) Xantoma intimal o estría grasa. La característica de este estadio es la acumulación de células espumosas en la intima debido a una respuesta inmune adaptativa e innata a la presencia de partículas de LDL oxidadas.<sup>14</sup>
- c) Engrosamiento patológico de la intima. La lesión anatomopatológica de este estadio se basa en el acúmulo de lípidos en el espacio extracelular
- d) Fibroateroma. La formación del core necrótico es lo que define este estadio. Sería el estadio evolutivo que se asocia con más frecuencia con los eventos clínicos.
- e) Placa fibrocalcificada, que representaría el estadio final del proceso y clínicamente se entiende que las placas calcificadas presentan estabilidad con baja tendencia a derivar en eventos agudos.

A lo largo del desarrollo de la placa de ateroma intervienen múltiples factores pero cada vez se da mayor importancia al papel de las células inflamatorias en el desarrollo

de la ateromatosis<sup>15</sup> y la angiogénesis y la hemorragia en las complicaciones asociadas a la placa<sup>16-17</sup>

En la actualidad, la arteriosclerosis, debe entenderse como una patología de la pared vascular, progresiva, inflamatoria y sistémica, que se caracteriza por la afectación focal, en forma de placa de ateroma, y que presenta diferentes manifestaciones clínicas en función del lecho vascular que afecte.

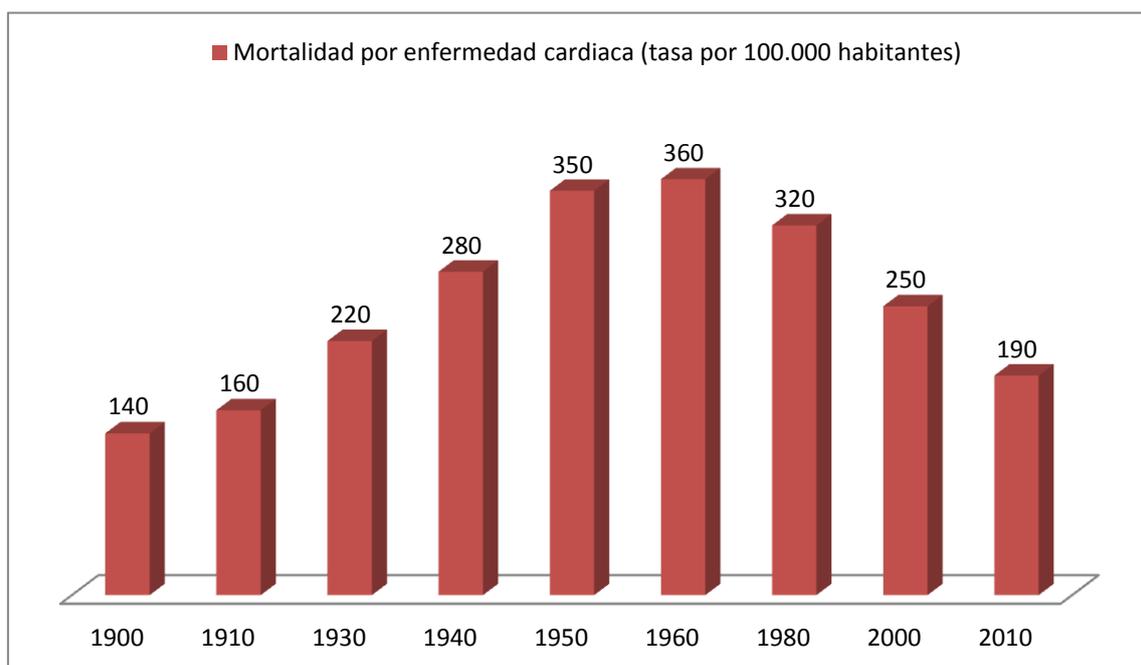
## 1.2 EPIDEMIOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA

Las enfermedades cardiovasculares representan a nivel mundial la principal causa de muerte, provocando al año más de 15 millones de muertes, lo que supone el 29% de todas muertes<sup>18-19</sup>.

En Europa, según datos de este mismo año<sup>20</sup>, las enfermedades cardiovasculares se estima que matarán a 4 millones de personas, lo que supone el 45% de las muertes acontecidas en este periodo, siendo la cardiopatía isquémica, con un 20 %, la principal causa de muerte.

Es de tal importancia la enfermedad cardiovascular para la salud pública, que algunos autores hablan de ella y en concreto de la cardiopatía isquémica, como la enfermedad del siglo XX<sup>21</sup>. En los estudios que analizan de forma histórica la epidemiología en países occidentales se observa un incremento progresivo de las tasas de muerte por enfermedad cardiovascular en los últimos siglos, siendo desde principios del siglo XX la principal causa de muerte en estos países. Este incremento de la tasa de muerte de origen cardiovascular provoca una serie de medidas de salud pública que consiguen que desde mediados de los años 60 se observe un descenso de la mortalidad por enfermedad cardiovascular. Las causas de este descenso las encontramos en un mejor control de los factores de riesgo cardiovascular (prevención primaria y secundaria) y en una reducción de la mortalidad por la cardiopatía isquémica aguda, debida a las mejoras en los tratamientos de revascularización o por la muerte súbita.

**Figura I1. Evolución histórica de la mortalidad por cardiopatía en USA**



Estos cambios clínicos han hecho posible que actualmente en una población seleccionada, como la que se incluye en los ensayos clínicos, tengamos unas bajas tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica, como se ha podido observar en algunos de los últimos ensayos clínicos de cardiopatía isquémica crónica como el DIAD<sup>22</sup> (0,6% de infarto o muerte cardíaca), el WOMEN<sup>23</sup> (1,1% de muerte cardíaca, hospitalización por SCA o insuficiencia cardíaca), COURAGE<sup>24</sup> (4,1% de muerte o infarto) o el BARI 2D<sup>25</sup> (4,7% de muerte, infarto o ictus).

Pero esta situación parece que va a cambiar en los próximos años, ya que pese, a la disminución de las tasas de muerte por enfermedad cardiovascular, el continuo envejecimiento de la población occidental provocará que la cardiopatía isquémica siga siendo la principal causa de muerte en las próximas décadas<sup>21</sup>.

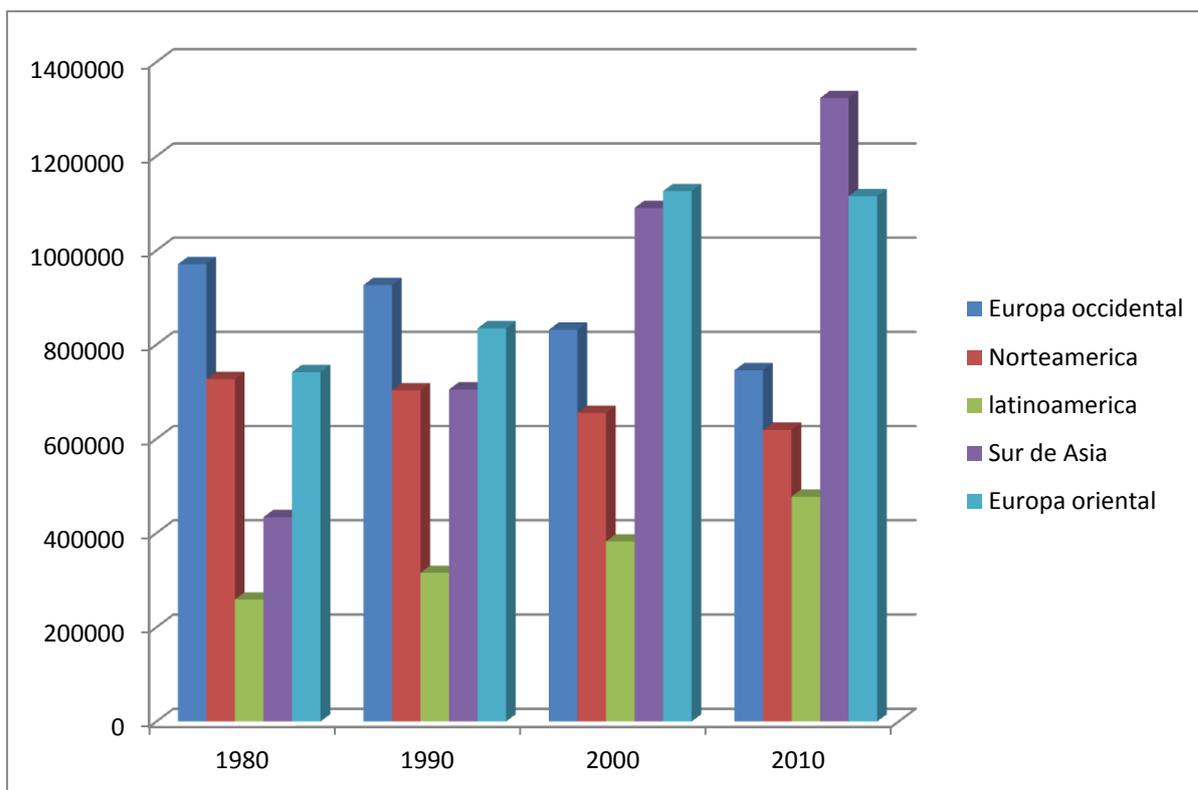
Si nos aproximamos a la epidemiología de la cardiopatía isquémica en nuestro país<sup>26</sup> podemos observar una evolución histórica similar a la observada en USA con la una ligera diferencia que el descenso de la mortalidad cardiovascular, que en el caso español se inicio a finales de la década de los 70 aunque partiendo de unas tasas de muerte cardiovascular más bajas que en USA. Los últimos datos de los que se dispone para España<sup>20</sup>, que son referentes al año 2013, estiman que la tasa de muerte por enfermedades cardiovascular se sitúa en 292 casos por 100.000 habitantes, siendo ésta una de las más bajas del mundo. Sin embargo, en un trabajo recientemente realizado<sup>26</sup> se advierte de un posible incremento del número de SCA en

España a partir del año 2021 debido a un incremento relativo del 110% de la población española mayor de 75 años. Este hecho se repite en los estudios realizados en otros países occidentales y además del envejecimiento poblacional los factores que se asocian con este cambio en la tendencia son el aumento de la prevalencia de diabetes y de la obesidad. Los cambios legislativos, como la prohibición del consumo de tabaco, pueden ser el camino para contener este aumento previsible de la mortalidad cardiovascular<sup>27</sup>

Otro de los problemas sobre los que debería actuar es el incremento de la prevalencia de las enfermedades cardiovasculares. El envejecimiento poblacional unido a la disminución de la mortalidad en la fase aguda o de la muerte súbita, hace que cada vez tengamos más pacientes con esta patología, lo que supone una gran carga asistencial y económica para los sistemas de salud occidentales<sup>28</sup>. Se estima en España el coste global del tratamiento del primer año de los pacientes que sufren un síndrome coronario agudo ronda los 1000 millones de euros<sup>29</sup>.

Pero si en los países occidentales la cardiopatía isquémica representa la principal causa de mortalidad, y problema de salud los datos de los que se disponen a nivel mundial<sup>18</sup> muestran un panorama aún más preocupante. Si en los países occidentales la tendencia es a una disminución de la mortalidad en los países de Europa oriental, Latinoamérica y Sudeste asiático sucede lo contrario, observándose un importante incremento de la misma en las últimas décadas (figura I2).

**Figura.I2. Evolución temporal de las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica por regiones**



El pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica ha mejorado de forma sustancial en los últimos años. Los datos de mortalidad derivados de los ensayos clínicos que han incluido esta población de pacientes en los últimos años arrojan unas cifras de mortalidad entre el 1 y 2% al año (tabla I1)

Incluso en una población que tradicionalmente presenta mayor riesgo como son los pacientes con diabetes mellitus, incluidos en el BARI 2D y en el EMPAREG, la mortalidad global son bajas (2-2,5%).

Capítulo 1  
Introducción

**Tabla.I1 Incidencia de mortalidad global, cardiovascular e infarto en los ensayos clínicos de los pacientes con cardiopatía isquémica crónica**

	<b>COURAGE</b>	<b>BARI 2D</b>	<b>DAPT<sup>30</sup></b>	<b>PEGASUS<sup>31</sup></b>	<b>FAME 2<sup>32</sup></b>	<b>SIGNIFY<sup>33</sup></b>	<b>EMPAREG<sup>34</sup></b>
<b>Año publicación</b>	2007	2009	2015	2015	2014	2015	2015
<b>Nº pacientes</b>	2287	2368	9961	21162	888	19102	7020
<b>Edad</b>	62±9	62±9	61±10	65±8	63±9	65±7	63±8
<b>Seguimiento (años)</b>	4,6	5,3	1,5	2,75	2	2,3	3,1
<b>Mortalidad total (%año)</b>	1,7	2,52	1,15	1,62	0,79	2,13	2,12
<b>Mortalidad CV</b>	0,46	-----	0,62	0,97	0,34	1,42	1,42
<b>Mortalidad no CV</b>	1,25	-----	0,53	0,65	0,45	0,71	0,70
<b>IAM</b>	2,58	2,04	1,99	1,54	3,15	1,56	1,53

*Nº: número, CV: Cardiovascular, IAM: infarto agudo de miocárdio.*

Los datos de los ensayos clínicos suelen mostrar una población ideal de pacientes, con menor edad y menos comorbilidades, y un tratamiento y seguimiento optimizado, que no siempre es reflejo de la práctica clínica real<sup>35</sup>.

En este sentido los registros nos ofrecen una visión más cercana de la situación clínica. El registro americano<sup>36</sup> de pacientes con cardiopatía isquémica revascularizada de forma percutánea (CathPCI Registry), incluye a 247.052 individuos, revascularizados entre 2004 y 2008, con una edad media de 75 años. La mortalidad total en esta población del 5,2% en un seguimiento a 756 días. La necesidad de revascularización del 4,1% y la incidencia de infarto del 2,3%. En otro registro americano<sup>37</sup> (NHLBI Dynamic Registry) se observa una mortalidad a 5 años en torno a 16-17% (3,2% anual). En esta serie se analizan diferentes periodos de tiempo observándose una mortalidad estable pero un cambio en el perfil de los pacientes incluidos de tal forma que en el último período son de mayor edad y presentan una enfermedad coronaria más compleja así como mayor número de comorbilidades.

## 1.3 REVASCULARIZACIÓN CORONARIA PERCUTANEA

### 1.3.1 EVOLUCIÓN HISTÓRICA

El tratamiento de la cardiopatía isquémica se ha fundamentado en dos pilares. Por una parte, el tratamiento farmacológico, y por otra parte, la revascularización coronaria.

La base fisiopatológica de la cardiopatía isquémica es la isquemia aguda o crónica secundaria a la disminución de flujo en el árbol coronario debida a una trombosis in situ a nivel de la placa coronaria o una estenosis severa.

La revascularización coronaria se basa en el concepto de la aterosclerosis coronaria como una patología sistémica con afectación focal. Este hecho permite que una solución a la presencia de las estenosis coronaria es o bien llevar flujo distal a la misma (revascularización quirúrgica) o bien dilatar la placa estenótica (revascularización percutánea).

Inicialmente la técnica de revascularización coronaria es quirúrgica pero en los últimos años hemos asistido a un crecimiento exponencial de las técnicas percutáneas. En la actualidad la revascularización percutánea es una de las técnicas más empleadas en medicina estimándose que anualmente se realizan más de dos millones de procedimientos a nivel mundial.

El desarrollo de la revascularización percutánea ha sido un largo camino lleno de dificultades<sup>38-39</sup>. Su inicio se remonta a los estudios de Dotter y Judkins quienes en 1964 realizan la primera angioplastia sobre la arteria femoral<sup>40</sup>.

El uso del primer stent también se debe a Dotter quien en 1969 lo implanta en una arteria poplítea de perro.

No es hasta el año 1977 cuando Andréas Guntzig<sup>41</sup> realiza la primera angioplastia coronaria, primero durante una cirugía cardíaca y posteriormente en un paciente despierto. Inicialmente esta técnica se utiliza en aquellos pacientes con lesiones únicas y con estenosis que no fueran críticas, calcificadas o en curva. Posteriormente el uso de esta nueva técnica se propaga a otros escenarios clínicos y así Hartzler y colaboradores<sup>42</sup> publican en 1984 la primera serie de angioplastia coronaria en el contexto de un infarto agudo de miocardio.

El uso de la angioplastia coronaria con balón se generaliza a finales de los 80 y principios de los 90 pero pese al avance tecnológico de los dispositivos<sup>43</sup> utilizados presenta importantes limitaciones: oclusión aguda o subaguda del vaso por recoil elástico o disección y la reestenosis coronaria por proliferación neointimal o remodelado vascular tardío. La oclusión aguda del vaso ocurre en las primeras 24 horas hasta en un 4-8% de los casos, siendo una causa de infarto agudo de miocardio y en ocasiones, de cirugía de revascularización quirúrgica urgente. Por otra parte, la reestenosis suele aparecer durante los primeros 6 meses tras el procedimiento, entre el 30 y 50% de los casos, siendo necesario otro procedimiento de revascularización en al menos 30% de los pacientes. Esta es la situación de la revascularización percutánea coronaria a principios de los años 90 y fue aquí cuando se universaliza el uso de los stents. Inicialmente su uso es aprobado en aquellos casos de fallo agudo o reestenosis tras la angioplastia con balón.

En 1993 se publican dos estudios (BENESTENT<sup>44</sup> y STRESS<sup>45</sup>) claves en la generalización del uso del stent coronario. En ambos estudios se demuestra la superioridad del stent frente a la angioplastia con balón en cuanto a incidencia de reestenosis (42-32% vs 32-22%) y necesidad de revascularización (25-35% vs 10-15%).

Los primeros stents utilizados (WALLSTENT<sup>46</sup> y PALMAZ-SCHATZ) consiguen reducir la incidencia de oclusión aguda del vaso y de la reestenosis, pero presentan un nuevo problema, la trombosis aguda/subaguda del stent (16-24%). Para evitar este fenómeno se emplean diferentes combinaciones de antiagregantes y anticoagulantes con la consiguiente reducción de la incidencia de trombosis hasta cifras en torno a 3-4% pero altas tasas de hemorragia. El uso de la doble terapia antiagregante con aspirina y tienopiridina, inicialmente ticlopidina y posteriormente clopidogrel<sup>47</sup>, permite reducir tanto la trombosis como las hemorragias hasta unas cifras similares a las actuales. Tras solucionarse el problema de la trombosis aguda el desarrollo y el uso de los stents es imparable de tal forma que a finales de los años 90, el stent es empleado en el 85% de los procedimientos de revascularización percutánea.

El talón de Aquiles de la revascularización coronaria a finales de los años 90 continua siendo la reestenosis intrastent que a los 6 meses tras la intervención alcanza cifras en torno al 20-25% de los casos. El desarrollo de los stent farmacoactivos es la respuesta a este problema. Entre el año 2002 y el 2005 se publican los estudios TAXUS<sup>48</sup> y

SIRIUS<sup>49</sup>. En estos, se demuestra una menor incidencia de reestenosis y necesidad de revascularización en los pacientes tratados con stents farmacoactivos en comparación con los stents convencionales. En el año 2003, la FDA aprueba el uso de los stents farmacoactivos que en sólo 2-3 años llegan a ser empleados en el 90% de los procedimientos. La aparición de casos de trombosis subaguda o tardía de los stents supone un freno al uso indiscriminado de los stent farmacoactivos y el desarrollo de nuevos polímeros y drogas que minimizan este problema.

En la actualidad estamos asistiendo al nacimiento de los stents absorbibles y los balones farmacoactivos que posiblemente marcaran una nueva época y es posible que traigan consigo nuevos problemas clínicos.<sup>50</sup>

Los últimos datos publicados<sup>51</sup> muestran una incidencia de trombosis cercana al 1% durante el primer año y entre el 0,2 y 0,4% en los años sucesivos. Las cifras de reestenosis también disminuyen hasta situarse en torno al 5% de reestenosis clínicas y 10% de reestenosis angiográficas con los stents farmacoactivos de última generación.

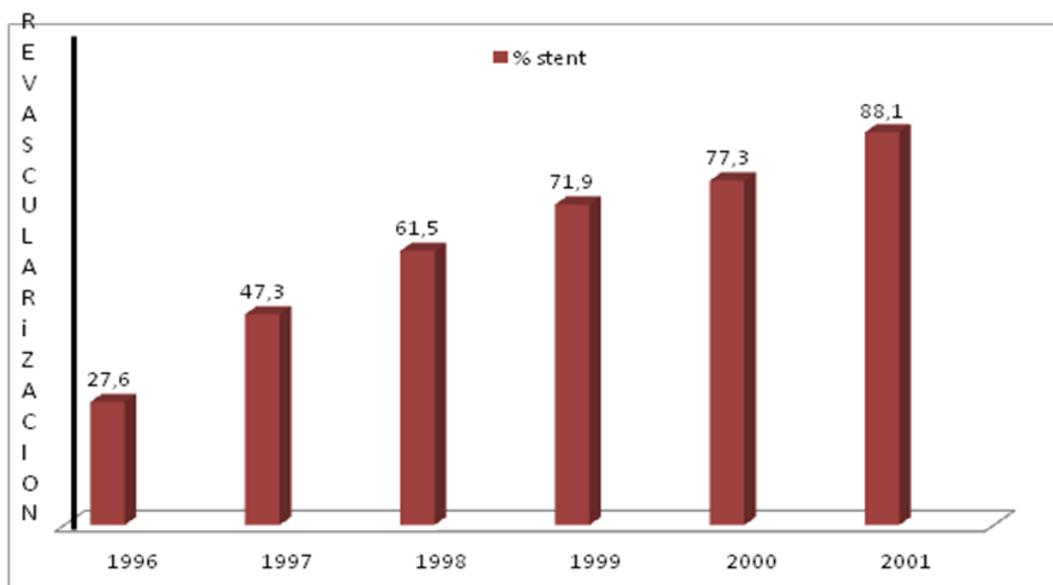
La historia de la revascularización percutánea coronaria, tras lo descrito en los párrafos precedentes podemos compararla con una carrera de salto de obstáculos que provoca diferentes escenarios clínicos a lo largo de su desarrollo<sup>52</sup>. Esto hace que los pacientes revascularizados a finales de los años 80 o principio de los 90, poco tengan que ver con los pacientes que estamos tratando en la actualidad

### **1.3.2 SITUACIÓN ACTUAL EN ESPAÑA**

La revascularización percutánea en España ha seguido un camino paralelo al descrito en el apartado precedente y ha experimentado grandes cambios en los últimos veinte años conforme han ido apareciendo nuevas técnicas y dispositivos<sup>53-55</sup>

A principios de los años 90 la técnica empleada de forma habitual era la angioplastia con balón que se asociaba a un elevado porcentaje de reestenosis. Por este motivo, a mediados de los años 90, se fue generalizando, de forma progresiva, el uso de los stents coronarios como se muestra en el gráfico. (Figura I3)

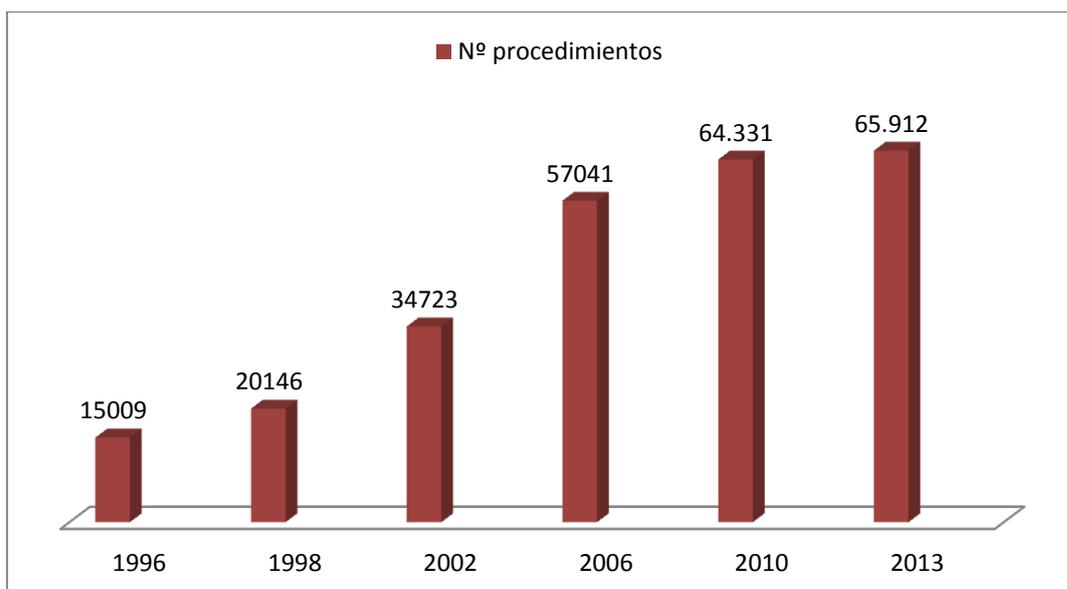
Figura I3. Evolución temporal del uso de los stent coronarios en España



El uso de los stents permite reducir el porcentaje de reestenosis y sobre todo tratar lesiones más complejas.

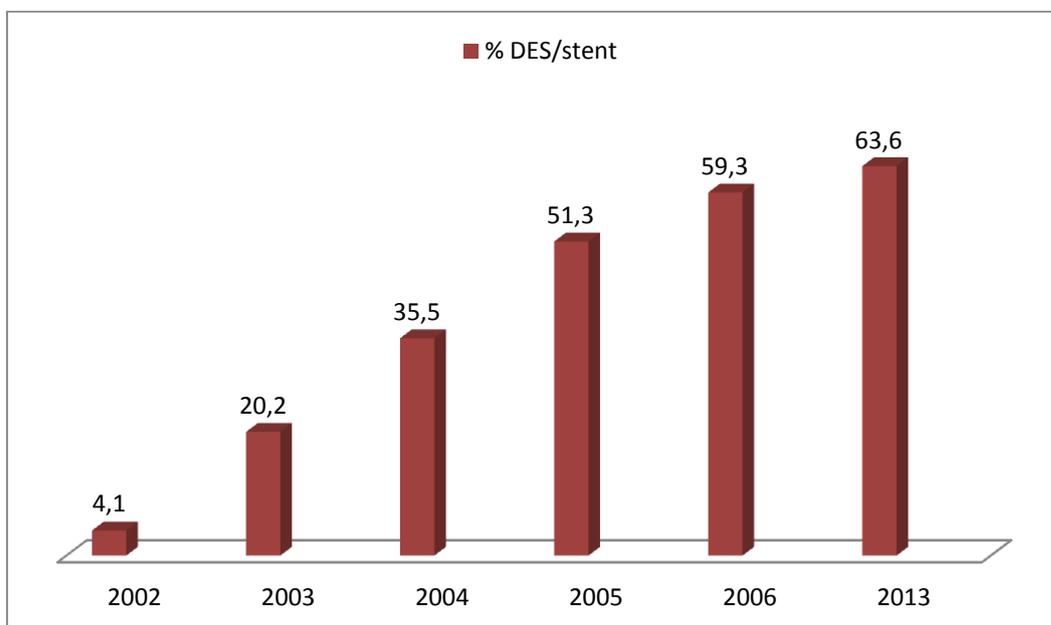
La generalización del uso de los stents hace posible, como muestran los datos del registro de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología publicados de forma anual, un incremento progresivo en el número de revascularizaciones (figura I4)

Figura I4. Evolución de la revascularización coronaria percutánea en España



Por otra parte, la salida al mercado en 2002 de los stents farmacoactivos provoca un cambio progresivo en el uso de este tipo de stents hasta alcanzarse el 60% actual de los stents implantados en nuestro país.(figura I5)

**Figura I5. Evolución temporal del uso de los stents farmacoactivos en España**



*DES: stent farmacoactivo*

A lo largo de las gráficas anteriores podemos observar un continuo incremento del número de pacientes revascularizados pero también un cambio en el tipo de material empleado en los procedimientos.

La situación actual de la revascularización percutánea en España es la siguiente: se implantan unos 100.000 stents/año, con una media de 1,5 stents por intervención, usándose estos en prácticamente el 100% de las intervenciones percutáneas y en un 60% de los casos los stents empleados son farmacoactivos.

## 1.4 SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES REVASCULARIZADOS

El seguimiento de los pacientes revascularizados de forma percutánea es un problema, como se ha visto en la sección anterior, que año a año adquiere una mayor magnitud, ya que el número de pacientes tratados de forma percutánea se incrementa a gran velocidad.

Por otra parte, el tipo de tratamiento de los pacientes revascularizados de forma percutánea y el perfil clínico de los mismos ha cambiado de forma dramática en los últimos 20 años. Mientras hace 20 años el tratamiento tipo era la angioplastia con balón en la actualidad se ha generalizado el uso de los stent farmacoactivos que presentan diferencias notables en cuanto al porcentaje de reestenosis y otras complicaciones relacionadas con la revascularización.

### 1.4.1 IMPORTANCIA CLINICA

La revascularización coronaria, sobre todo en pacientes con cardiopatía isquémica estable se emplea fundamentalmente para un alivio de los síntomas<sup>56</sup> aunque se conoce que esta mejoría de la sintomatología es temporal, ya que en diversos estudios se observa que la angina recurre en un 30% de los pacientes a los 3 años.<sup>57</sup>

Pese a los avances técnicos descritos y la reducción de las tasas de reestenosis con el uso de los nuevos stent, los pacientes revascularizados de forma percutánea no presentan una incidencia del dolor torácico al año de la revascularización en torno al 20%, siendo esta cifra ligeramente inferior a la reportada hace 20 años. La explicación a que las cifras de recurrencia de la angina post revascularización<sup>58</sup> no hayan descendido de forma importante pese a las mejoras del tratamiento se debe a que cada vez se tratan pacientes con anatomías coronarias más complejas, mas añosos y con mayores comorbilidades.

La reaparición de los episodios de dolor torácico tras la revascularización se asocia a un incremento de la mortalidad y morbilidad y sobre todo tiene un gran impacto negativo en la calidad de vida de los pacientes.<sup>57,59-61</sup>

Por otra parte, los pacientes con revascularización coronaria son una población cada vez más extensa que precisa de asistencia médica continuada, ya que, pese a la mejora en los tratamientos, puede persistir o recurrir la sintomatología.

Los motivos anteriormente expuestos hacen que la cardiopatía isquémica crónica sea un patología con un gran impacto social, ya que se estima que afecta al 7,5% de la población española<sup>62</sup>, asistencial<sup>63</sup>, siendo la causa de hasta un tercio de las consultas de Cardiología y económico<sup>28</sup>, al representar un 50% del gasto de los pacientes con cardiopatía isquémica.

#### **1.4.2 SEGUIMIENTO CLÍNICO**

El seguimiento de esta población es fundamentalmente clínico con la valoración de los factores de riesgo y su grado de control, la situación sintomática, la calidad de vida, la implementación de las medidas de prevención secundaria y la estratificación de riesgo.<sup>28</sup>

Uno de los principales problemas que se encuentra en clínico durante el seguimiento de los pacientes revascularizados es la valoración de la recurrencia del dolor torácico. La primera diferenciación que se debe realizar es si se trata de un dolor torácico de origen cardíaco o no cardíaco<sup>60</sup>, siendo las causas más frecuentes de este último, el dolor de tipo osteomuscular, la ansiedad y el origen digestivo<sup>64</sup>, como por ejemplo, la hernia de hiato, el reflujo gastroesofágico o el espasmo esofágico.

Las causas de dolor torácico de origen cardíaco<sup>60-61</sup> podríamos dividir las en dos tipos, el tipo estructural o el funcional.

Dentro de las causas estructurales destacan la revascularización incompleta, la reestenosis o la trombosis del stent, la progresión de la enfermedad y el “strech pain”, siendo su frecuencia relativa dependiente de la tiempo transcurrido desde el momento de la revascularización. Así dentro de los primeras semanas tras la revascularización la causa más frecuente suele ser la revascularización incompleta, a partir del sexto mes la reestenosis y más allá del año, la progresión de la enfermedad.

El “strech pain” es un tipo de dolor que acontece de forma precoz tras la revascularización, y se ha relacionado la irritación de los nervios de la adventicia de las arterias coronarias por la sobreexpansion de los stents<sup>65</sup>

La reestenosis<sup>66</sup> y la trombosis<sup>67</sup> de los stents ha sido el gran problema en el desarrollo de la técnica de revascularización percutánea. En la actualidad aun con los stents de última generación que se emplea se sitúan en torno al 5-10% de reestenosis y un 1% de trombosis, dividiéndose ésta en aguda, subaguda, tardía o muy tardía.

Otra causa de reaparición del dolor en los pacientes revascularizados es la revascularización incompleta, que tiene lugar según las series en torno al 30% de los pacientes<sup>68</sup>, fundamentalmente en aquellos con enfermedad multivaso y es causa de eventos, sobre todo, necesidad de nuevos procedimientos de revascularización en el seguimiento<sup>69</sup>

Además, existen otras causas de tipo funcional como puede ser la disfunción microvascular, el espasmo coronario y la vasoconstricción distal al stent. En pacientes portadores de DES se ha observado un empeoramiento de la función endotelial<sup>70-71</sup> que puede ser causa de síntomas y positividad de las pruebas de provocación de isquemia al ser usadas de forma precoz en el seguimiento de estos pacientes.<sup>72</sup>

### **1.4.3 USO DE LAS PRUEBAS DE ESTRÉS EN PACIENTES REVASCULARIZADOS**

La valoración de la recurrencia del dolor torácico basada únicamente en la clínica en ocasiones no es suficiente y es uno de los principales motivos por los que los pacientes con historia previa de revascularización coronaria son sometidos en el seguimiento de su enfermedad a pruebas de provocación de isquemia o cateterismo. A pesar de esto, son muchos los pacientes asintomáticos, que son derivados a los laboratorios de ecocardiografía para la estratificación del riesgo previo a una intervención, como parte de un protocolo de seguimiento o por presentar múltiples factores de riesgo.

El uso de las pruebas de estrés en esta población es paralelo al desarrollo tecnológico de la revascularización percutánea. Se han empleado desde el inicio por el propio Gruentzig<sup>73</sup> quien realiza en sus pacientes un estudio con talio en las primeras 48 horas tras la angioplastia

Las pruebas de estrés tuvieron gran importancia en el desarrollo de la angioplastia<sup>74</sup>, no sólo en la valoración de sus resultados a corto y largo plazo, sino en la valoración de la severidad de las lesiones a tratar.

Uno de los problemas iniciales de la revascularización percutánea fue la alta tasa de reestenosis que, según el momento tras la angioplastia y la sintomatología del paciente, podía ser superior al 50%. El uso de las pruebas de estrés<sup>75</sup> con y sin imagen asociada se usaba a finales de los años 80 en el 29% de los pacientes sometidos a una angioplastia.

Los estudios de estas fases iniciales mostraron que había una relación directa entre la capacidad diagnóstica de la prueba y el momento de realización de ésta en relación a la angioplastia<sup>76</sup>. Esto se debía a dos motivos distintos. Por una parte, los pacientes sometidos a pruebas de estrés en las primeras semanas, y sobre todo de forma muy precoz tras la angioplastia (horas o días), presentaban una alta tasa de falsos positivos (30-40%) Por otra parte, la prevalencia de la reestenosis también era dependiente del tiempo. Estos motivos hacen que se estableciera que el momento ideal<sup>77-78</sup> para realizar las pruebas se encontraría entre el primer y el sexto mes tras la revascularización.

Otra idea que se generaliza es que las pruebas de estrés que asocian imagen son superiores a la ergometría convencional en el estudio de esta población de pacientes. En un meta análisis realizado por Garzon et al<sup>79</sup>, en pacientes con estudios de estrés post angioplastia, muestra que la ergometría convencional tiene un menor sensibilidad (46%, IC 95: 33 a 58%) y especificidad (77%, IC 95: 67 a 86%) en la detección de la reestenosis que las pruebas de estrés con imagen asociada como el ecocardiograma de estrés (S 63%, IC 95: 15 a 100%; y E 87%, IC 95: 72 a 100%) y el SPECT (S 87%, IC 95: 74 a 100%; y E 78%, IC 95: 74 a 81%)

El uso de las pruebas de estrés en esta población se generaliza a lo largo de los años 90. En el registro ROSETTA<sup>80</sup> a un 49% de los pacientes (entre el 10 y 81%) se les realiza una prueba funcional en el seguimiento. De estos, el 39% fue indicación clínica en base a las guías existentes, mientras que en el 61% fue por seguimiento rutinario.

Otra pregunta que surge es si las pruebas de estrés se deben hacer en pacientes sintomáticos o de forma rutinaria durante el seguimiento. Los estudios ADORE<sup>81</sup> y ROSETTA exploran este aspecto. Los investigadores del ADORE no encuentran diferencias en cuanto a la calidad de vida y capacidad funcional en el seguimiento entre ambos grupos con un ligero incremento de los procedimientos invasivos en el grupo de uso selectivo. Sin embargo, en un estudio derivado del registro ROSETTA<sup>82</sup> si observan un beneficio del uso de las pruebas de estrés de forma rutinaria tras la revascularización percutánea con angioplastia. El uso rutinario se asocia a una reducción de la muerte, infarto o angina inestable (14.8% vs. 6.6%; P=0.033) En este mismo trabajo no se observan diferencias en el grupo de pacientes con revascularización con stent en base a la estrategia de seguimiento.

Estos estudios se siguen por otros donde se analizan el uso de las pruebas de estrés en diversas poblaciones. En el estudio de Wenawese et al<sup>83</sup> se observa que la presencia de isquemia detectada post revascularización coronaria se asocia a un peor pronóstico los pacientes sobre todo en el subgrupo de pacientes con revascularización incompleta.

Otros estudios de grupos italianos, como el registro AFTER<sup>84</sup>, sobre una población de más de 400 pacientes, analizan el uso de pruebas de estrés (67% de los pacientes revascularizados) y las variables asociadas al mismo, como son la edad del paciente, el número de vasos tratados y el lugar donde se realiza el seguimiento, sin observarse relación entre la realización del test y la presencia de síntomas.

La relación de los síntomas con el uso de las pruebas de estrés y su valor pronóstico es analizada por diferentes autores demostrándose el papel de las pruebas de estrés en la estratificación de riesgo tanto en pacientes asintomáticos<sup>85</sup> como sintomáticos tras la revascularización percutánea.

Sin embargo, la capacidad pronóstica del ecocardiograma de estrés en los pacientes asintomáticos se pone en entredicho en un importante estudio publicado recientemente por Harb et al<sup>86</sup> con más de 2000 pacientes. En este trabajo se observa una baja detección de isquemia (13% de los pacientes) y una asociación de esta con los eventos. Sin embargo, las variables que asociaban de forma independiente con la supervivencia fueron la diabetes, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y la capacidad funcional. Otro aspecto a destacar de este trabajo es que se observa que la revascularización tras la realización del ecocardiograma de estrés no muestra beneficios pronósticos en esta población.

Otro de los grandes estudios que analizan el pronóstico de los pacientes revascularizados de forma percutánea es el estudio multicéntrico italiano de Cortigiani et al<sup>87</sup> que se incluye una población de más de 1000 pacientes. En este trabajo se demuestra el valor del ecocardiograma en la estratificación de riesgo después de la revascularización coronaria percutánea, siendo la isquemia ecocardiográfica el predictor más importante de mortalidad y eventos cardiacos adversos en el seguimiento. Otras variables asociadas a un peor pronóstico son el sexo femenino, la edad y la enfermedad multivaso.

Los estudios enumerados se centraban fundamentalmente en la detección y la valoración pronóstica de complicaciones derivadas de los stent a lo largo del seguimiento. Sin embargo, en uno de últimos estudios publicados sobre pruebas de estrés en el seguimiento de los pacientes con revascularización percutánea con stent el BASKET IMAGING LATE<sup>88</sup> se observa que la detección de isquemia tiene mayor relación con la progresión de la enfermedad en la arteria no tratada que por reestenosis del stent previo.

Recientemente, Harb et al. han publicado un gran meta análisis<sup>89</sup> que incluye más de 12.000 pacientes y 29 estudios de ecocardiograma de estrés y SPECT en el seguimiento de pacientes a los que se les había realizado una revascularización coronaria, 10 estudios incluían pacientes sometidos a revascularización percutánea, 10 de tipo quirúrgica y otros 9 con pacientes con revascularización de uno u otro tipo.

En dicho meta análisis se observa que la detección de isquemia el test de estrés se asocia con la aparición en el seguimiento de eventos cardiacos duros, definidos como muerte o infarto (RR 1,2; IC95%:1,1-1,3) así como con una mayor mortalidad cardiaca (RR 5,8, IC 95%:0,8-10,8) o la mortalidad total (RR 2,2, IC95%: 1,3-3,1).

Al analizar los estudios incluidos en el meta análisis cabe destacar que la mayoría incluyen pacientes revascularizados antes del año 2000 o en los primeros años del siglo XXI donde el uso de los stents farmacoactivos aún era escaso. (Tabla I2)

Si nos centramos en los estudios que analizan el ecocardiograma de estrés en el seguimiento de los pacientes post revascularización percutánea observamos que sólo existe un estudio, Cortigiani et al, que analiza el papel de diferentes tipos de ecocardiograma de estrés, fundamentalmente de tipo farmacológico.

Capítulo 1  
Introducción

Tabla I2. Estudios de estrés en el seguimiento de los pacientes con revascularización percutánea

Autor	Periodo inclusión	N	Tipo estrés	Seguimiento	Muerte	Evento duro <sup>1</sup>	Eventos totales <sup>2</sup>
Cortigiani <sup>87</sup>	1995-2006	1063	Eco	1,7 años	1,82	2,8	-
Georgoulis <sup>90</sup>	1996-1999	246	SPECT	8,3 años	-	1,08	-
Acampa <sup>91</sup>	2007	346	SPECT	2,58 años	-	6,1	-
Solodky <sup>92</sup>	2002	309	SPECT	1 año	2,3	-	4
Galassi <sup>93</sup>	1997-2002	322	SPECT	2,83 años	-	-	1,8
Rajagopal <sup>94</sup>	2005	370	SPECT	2,5 años	-	1,9	-
L`Huillier <sup>95</sup>	1994-1999	114	SPECT	2,25 años	0,9	0,7	2,7
Zellweger <sup>96</sup>	1997	307	SPECT	4,1 años	4,5	-	-
Teles <sup>97</sup>	1997-1999	118	SPECT	2 años	-	-	-
Cottin <sup>98</sup>	1994-1996	152	SPECT	3,3 años	15,6	9,7	5,5
Zhang <sup>99</sup>	2004	318	SPECT	3,17 años	-	18,8	-

(1)Eventos duros: muerte cardiaca o infarto; (2) eventos totales: muerte cardiaca, infarto o revascularización. (a)Mortalidad total,(b) mortalidad cardiaca

Eco: ecocardiograma, SPECT: tomografía computarizada por emisión de fotones simples

Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

David Alonso Rodríguez

Otros estudios, como los que se muestran en la siguiente tabla ( tabla I3), analizan el ecocardiograma de estrés, una vez más sobre todo farmacológico, en los pacientes con revascularización quirúrgica o revascularización de tipo mixto.

**Tabla I3. Estudios de ecocardiograma de estrés en el seguimiento de los pacientes con revascularización coronaria quirúrgica o mixta**

Autor	Periodo inclusión	N	Tipo estrés	Seguimiento	Muerte	Evento duro <sup>1</sup>	Evento total <sup>2</sup>
<b>Pedone<sup>85</sup></b>	2000-2004	178	Dobutamina	4,5 años	4,2 (1,8-9,8)	2,4	-
<b>Rossi<sup>100</sup></b>	1997-2000	50	Dipiridamol	1,77 años	10,4	3,5	-
<b>Bountiukos<sup>101</sup></b>	1998-2002	293	Dobutamina	2 años	-	-	2,1
<b>Harb<sup>86</sup></b>	2000-2010	1143	Ejercicio	5,7 años	2,0	-	-

(1)Eventos duros: muerte cardiaca o infarto; (2) eventos totales: muerte cardiaca, infarto o revascularización. (a)Mortalidad total,(b) mortalidad cardiaca

Por lo tanto, la evidencia del papel del ecocardiograma de ejercicio en esta población es escasa, ya que únicamente se basa en los pacientes incluidos en el estudio de Cortigiani y en el Harb.

#### 1.4.4. SITUACIÓN ACTUAL DEL USO DE LAS PRUEBAS DE ESTRÉS

La situación actual de utilización de las pruebas de estrés en el seguimiento de los pacientes debería fundamentarse en el empleo de las guías de práctica clínica<sup>102-103</sup>, en las cuales se aconseja su uso, basado en los estudios anteriormente citados, en diferentes escenarios clínicos:

- Estratificación del riesgo en pacientes asintomáticos a los 2 años de la revascularización percutánea y a los 5 años que la quirúrgica
- Valoración del dolor torácico en los pacientes revascularizados

La situación real es que hay una mala adherencia a las guías y una gran parte (50-60%) de los pacientes son remitidos para la realización de pruebas de estrés, en muchas ocasiones estando asintomáticos y sin cumplir las recomendaciones de las guías.<sup>104</sup>

El uso de las pruebas de estrés en este tipo de pacientes depende en muchas ocasiones más de la experiencia local que de las recomendaciones o estudios previos.<sup>105</sup> Paradójicamente se observa que los pacientes de mayor riesgo (ancianos, varones, insuficiencia cardiaca, diabetes o fumadores) son en los que menos se utilizan las pruebas funcionales en el seguimiento<sup>106</sup>.

## 2.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

## **HIPÓTESIS**

La utilidad del ecocardiograma de ejercicio en la estratificación pronóstica, en base a la detección de isquemia ecocardiográfica, en la población actual de los pacientes con revascularización percutánea con stent es baja debido a los cambios en el abordaje terapéutico.

## JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

Los pacientes con cardiopatía isquémica crónica que han sido sometidos a revascularización coronaria percutánea son una población en constante aumento cuyo pronóstico ha experimentado importantes cambios en los últimos años 20 años con la generalización del uso del stent coronario, la mejora en los tratamientos antitrombóticos y la universalización de las medidas de prevención secundarias en este tipo de pacientes. Todas estas diferencias en el tratamiento de los pacientes coronarios hacen que las complicaciones de la revascularización coronaria (reestenosis y trombosis) haya experimentado una importante disminución con las terapias actuales.

Las recomendaciones de las guías de práctica clínica sobre el uso de la pruebas de provocación de isquemia en el seguimiento de los pacientes tras la revascularización coronaria deberían ser revisadas ya que los estudios en los que se basan fueron realizados en un población de pacientes que presenta importantes diferencias con la actual.

Este trabajo trata de responder a una pregunta fundamental en el seguimiento de los pacientes con cardiopatía isquémica

¿Es el ecocardiograma de estrés una prueba adecuada en la estratificación pronóstica de los pacientes con cardiopatía isquémica revascularizados de forma percutánea?

Para contestar a esta pregunta se establecen los siguientes objetivos:

### Objetivo primario

1.- Valorar la capacidad pronóstica del ecocardiograma de ejercicio en la población actual de los pacientes revascularizados de forma percutánea mediante el empleo de stents coronarios.

### Objetivos secundarios

1.-Analizar los eventos en el seguimiento a medio plazo que presentan los pacientes tras la revascularización coronaria percutánea en una población actual de pacientes.

2.-Analizar las variables asociados al pronóstico (mortalidad total) de los pacientes con revascularización percutánea con stent.

- 3.- Determinar las variables asociadas a los eventos blando (necesidad de revascularización o reingreso por dolor torácico) en el seguimiento de los pacientes revascularizados de forma percutánea.
- 4.- Analizar el uso de pruebas diagnósticas en el seguimiento a medio plazo de los pacientes de esta población.
- 5.- Analizar el pronóstico y el valor de ecocardiograma en los siguientes subgrupos de interés clínico como son los pacientes estratificados por edad, sexo, revascularización incompleta vs completa, tipo de stent, score de Duke, capacidad funcional y fracción de eyección.

### 3.- MATERIAL Y MÉTODOS

### 3.1. POBLACIÓN DEL ESTUDIO

Se incluyeron 4389 pacientes que fueron remitidos entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2009 al laboratorio de Ecocardiograma de estrés de nuestro hospital para la realización de un ecocardiograma de estrés.

De esta población, se seleccionaron únicamente aquellos pacientes que habían sido sometidos previamente a un procedimiento de revascularización coronaria percutánea con implante de stent coronario (**Criterio de Inclusión**).

Fueron eliminados del análisis final los pacientes que presentaban alguno de los siguientes **Criterios de Exclusión**:

- Imposibilidad para realizar ejercicio físico.
- Uso de estrés farmacológico (dobutamina/dipiridamol) para la detección de isquemia.
- Pacientes con revascularización mixta (quirúrgica y percutánea).
- Pacientes con revascularización percutánea sin implante de stent (angioplastia con balón)
- Pacientes portadores de una prótesis valvular cardiaca o disfunción valvular severa.
- Protocolo de ejercicio utilizado diferente al protocolo de Bruce
- Esperanza de vida estimada menor de un año

La muestra final objeto de estudio fue de 897 pacientes.

Estos pacientes fueron incluidos en la base de datos del presente estudio de forma retrospectiva recabándose la información concerniente a los datos demográficos o clínicos a partir de la historia clínica en papel y la historia informatizada (intranet del Hospital, bases de datos del laboratorio de Cardiología no Invasiva y Hemodinámica).

### 3.2 ECOCARDIOGRAMA DE ESTRÉS CON EJERCICIO

Los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a un ecocardiograma de estrés ejercicio realizado con un ecocardiografo Vivid 7 de General Electric por un ecocardiografista experto en la realización de este tipo de pruebas.

La prueba se realizó siguiendo el protocolo de Bruce en cinta rodante<sup>107</sup>. Dicho protocolo realiza un incremento de la carga cada 3 minutos en base a un aumento tanto de la velocidad como de la pendiente como puede verse en la siguiente tabla (tabla M1)

**Tabla M1. Protocolo de Bruce para cinta rodante**

Estadío	Tiempo (minutos)	Velocidad (Km/h)	Pendiente (%)
1	3	2,7	10
2	3	4,0	12
3	3	5,4	14
4	3	6,7	16
5	3	8,0	18
6	3	8,8	20

Durante la prueba se registró la frecuencia cardíaca, la presión arterial y el electrocardiograma de 12 derivaciones al inicio y al finalizar cada estadío del protocolo (3 minutos). Al finalizar el ejercicio se registraron estos mismos parámetros en cada minuto de la fase de recuperación.

La prueba se detuvo en base a las recomendaciones de las guías de práctica clínica<sup>108</sup> al alcanzar alguno de los siguientes parámetros: agotamiento, angina limitante, descenso de ST >2 mm, arritmia significativa, hipertensión severa (presión arterial sistólica >240 mmHg o presión arterial diastólica >110 mmHg), una respuesta hipotensiva con el ejercicio (descenso de la presión arterial sistólica >20 mmHg desde el valor basal) o mala señal electrocardiográfica que impida una correcta valoración del trazado.

Durante la prueba, y siguiendo el protocolo habitual del ecocardiograma de ejercicio, se adquirieron 3 grupos de imágenes para el análisis de la motilidad segmentaria ventricular izquierda. Se obtuvieron las imágenes basales, previas al inicio del ejercicio, en el plano paraesternal (eje largo de ventrículo izquierdo y eje corto a nivel de las músculos papilares) y apical (plano de 4 cámaras, 2 cámaras y 3 cámaras). Si

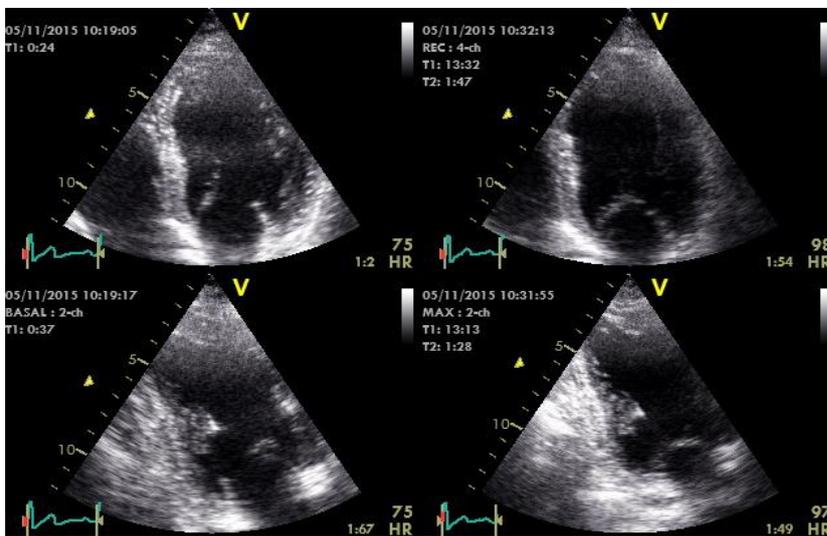
el paciente presentaba, a criterio del ecocardiografista, mala ventana ecogénica en alguno de estos planos se empleo ecopotenciador e imágenes obtenidas de otras ventanas adicionales como por ejemplo el plano subcostal.

El segundo grupo de imágenes se obtuvieron dentro del primer minuto postejercicio, en los mismo planos anteriormente descritos, mediante el empleo de captura continua.

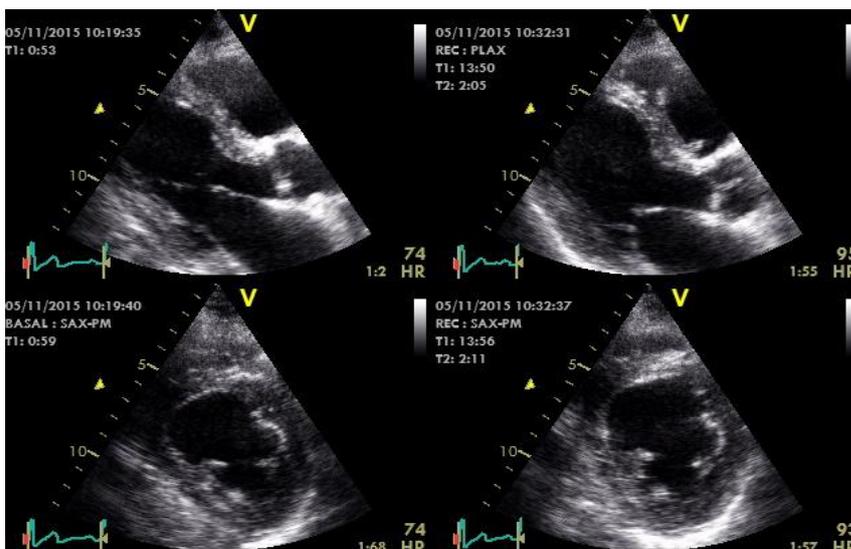
El tercer grupo de imágenes se obtuvieron durante la fase de recuperación de forma similar a las obtenidas en el primer minuto postesfuerzo.

Los tres grupos de imágenes se transfirieron a la estación de trabajo de General Electric, denominada ECHOPAC, para su valoración mediante un software de análisis específico, que permite el empleo de vistas quad, con las que es posible comparan de forma simultánea múltiples imágenes.

**Figura M1. Vista Quad de plano apical de 4 y 2 cámaras.**



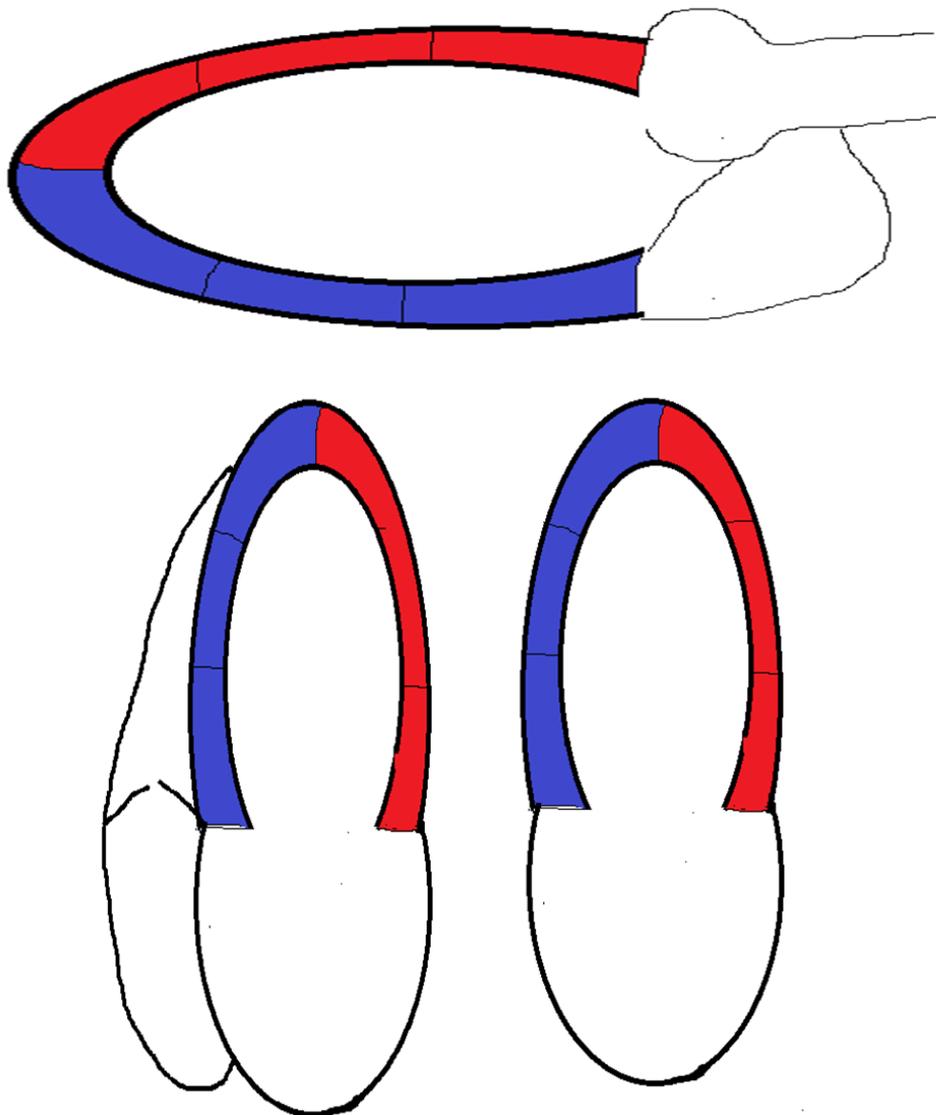
**Figura M2. Vista Quad. Paraesternal eje largo y corto.**



El análisis de las imágenes es realizado por un ecocardiografista experto quien en caso de duda consultó con otro observador.

La interpretación de las imágenes se realizó siguiendo el modelo habitual de 17 segmentos del ventrículo izquierdo<sup>109</sup> asignándole a cada segmento tanto basal como postesfuerzo los siguientes valores en función de su movilidad y engrosamiento: normal = 1, hipocinesia = 2, acinesia = 3, discinesia = 4.

**Figura M3. Modelo de 17 segmentos.**



Se consideró que un segmento era *normal*, si es el movimiento y el engrosamiento de la pared aumentaban con el ejercicio. Un segmento *hipocinético* se caracterizó por

presentar un engrosamiento reducido (menor de 5mm). Se entendió como un segmento *acinético*, si este no presentaba engrosamiento y *discinético* si no presentaba engrosamiento y el movimiento era hacia afuera.

La fracción de eyección en reposo y en ejercicio se calculó, de forma habitual, mediante estimación visual o mediante el método de Simpson biplanar.

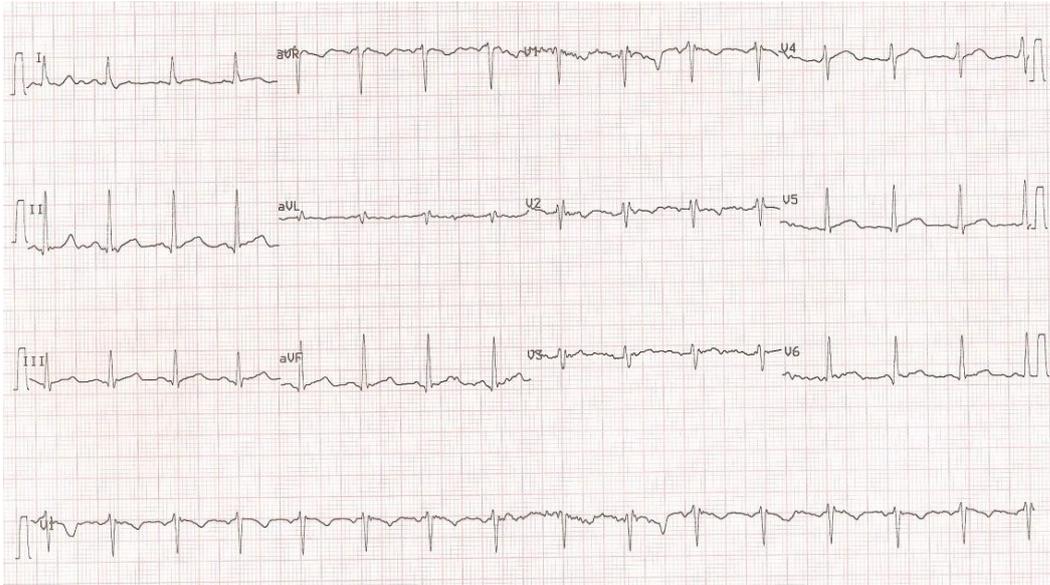
Las variables recogidas del ecocardiograma de estrés con ejercicio fueron divididas, para su análisis, en *clínicas* (presencia de angina y severidad de la misma), *funcionales* (tiempo de ejercicio, METS, porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica alcanzada, doble producto), *electrocardiográficas* (positividad electrocardiográfica) o *ecocardiográficas* (positividad ecocardiografica, extensión de la isquemia)

Se consideró un *resultado clínico* positivo en el ecocardiograma de estrés si el paciente refería síntomas sugestivos de angina, diferenciándose la angina en limitante o no limitante.

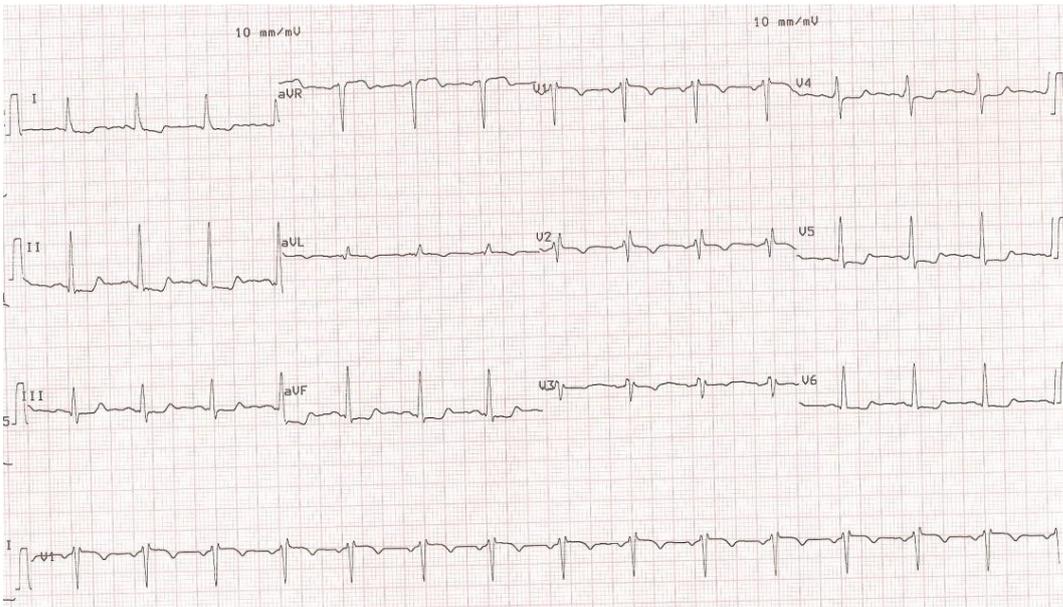
La estimación de la *capacidad funcional* se realizó en base a los estudios de Bruce que relacionan el tiempo de ejercicio con el consumo de oxígeno y este se expresa en equivalentes metabólicos (METs). Se consideró que los pacientes presentaban mala capacidad funcional (<7 METS) si no eran capaces de completar el segundo estadio del protocolo de Bruce (< 6 minutos de ejercicio).

Los *resultados electrocardiográficos* se consideraron como positivos en la detección de isquemia electrocardiográfica si el segmento ST presentaba una descenso o ascenso del segmento ST  $\geq 1$ mm a 80 milisegundos del punto J con respecto al basal. El electrocardiograma se analizó tanto basalmente como durante el estrés siendo valorado desde el punto de vista de la detección de isquemia el que presentaba un electrocardiograma basal interpretable. Este se consideró interpretable en ausencia de estimulación ventricular con marcapasos, bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiss, preexcitación o alteraciones severas de la repolarización.

**Figura M4. Electrocardiograma basal, sin alteraciones de la repolarización**



**Figura M5. Electrocardiograma postesfuerzo, con alteraciones de la repolarización sugestivas de ischemia electrocardiográfica**



La conjunción de datos clínicos, funcional y electrocardiográficos nos permitió calcular el score de Duke para ergometría en cinta rodante según la fórmula publicada<sup>110</sup>: score de Duke = tiempo de ejercicio + (5 x máxima desviación del segmento ST en mm) + 4 x severidad de angina), siendo la severidad de angina 0 en pacientes sin angina, 1 en aquellos con angina no limitante y 2 en pacientes con angina limitante. Se clasificó a los paciente en función del score de Duke , como de riesgo bajo, si presentaban un

Duke  $\geq +5$ , de riesgo intermedio, si presentaban un score entre +4 y -10, y de alto riesgo, si tenían un score  $< -10$ .

El *resultado ecocardiográfico* se consideró positivo para la detección de la isquemia miocárdica si existían diferencias entre la contractilidad basal y la observada al pico del ejercicio en al menos dos segmentos contiguos o en sólo uno si esta se observa en al menos dos planos. Se definió isquemia extensa como aquella que involucra a 3 ó más segmentos.

### 3.3 VARIABLES

Se incluyeron variables que fueron obtenidas de la historia clínica, siendo denominadas estas como **variables clínicas**:

- Demográficas: edad, sexo
- Factores de riesgo cardiovascular (hipertensión, dislipemia, hábito tabáquico, diabetes mellitus, antecedentes familiares de cardiopatía isquémica precoz)
- Historia cardiológica previa
  - o Situación clínica previa a la revascularización : ángor estable, ángor inestable, infarto
  - o Tipo de revascularización: completa, incompleta
  - o Tipo de stent empleado: farmacoactivo, no farmacoactivo, mixto
  - o Localización y severidad de la enfermedad coronaria

Se definieron los factores de riesgo cardiovascular en base a las guías de práctica clínica. Se consideró que un paciente era hipertenso si presentaba en reposo una cifra de tensión arterial superior a 140/90 mmHg o si el paciente tomaba tratamiento hipotensor. Se consideró un paciente como exfumador cuando había abandonado el consumo de tabaco totalmente en un periodo mínimo de 1 año. Se clasificaron los pacientes como dislipémicos<sup>111</sup> en base a las cifras de colesterol LDL y HDL o, independientemente de ellas, si el paciente tomaba tratamiento hipolipemiente. Unas cifras de LDL 160 mg/dL, de HDL 45 mg/dL en el varón y 55 mg/dL en la mujer o de triglicéridos  $\geq 200$  mg/dL definían a los pacientes como dislipémicos. La diabetes mellitus<sup>112</sup> se definió por una glucemia basal en ayunas superior a 126 mg/dL, unos niveles de hemoglobina glicosilada  $\geq 6,5\%$ , de glucemia tras sobrecarga oral de glucosa  $\geq 200$  mg/dl, o el tratamiento con fármacos antidiabéticos.

Los pacientes fueron sometidos a un ecocardiograma de estrés ejercicio obteniéndose las siguientes **variables derivadas del ecocardiograma de estrés ejercicio**.

- Frecuencia cardiaca basal y máxima alcanzada, en latidos por minuto (lpm)
- Porcentaje de la frecuencia cardiaca máxima teórica, definiéndose esta como  $220 - \text{edad}$  expresada en años en el momento de la realización de la prueba.
- Presión arterial basal y máxima alcanzada, en milímetros de mercurio (mmHg)
- Doble producto (tensión arterial sistólica al pico del ejercicio x frecuencia cardiaca máxima alcanzada)
- Tiempo de ejercicio, en minutos

- Capacidad de ejercicio expresada en equivalentes metabólicos (METs), que se estimó en base al tiempo de ejercicio realizado en el protocolo de Bruce.
- Resultado clínico de la prueba (positivo o negativo)
- Resultado electrocardiográfico (positivo o negativo)
- Score de Duke
- Resultado ecocardiográfico (positivo o negativo)
- Fracción de eyección basal

### 3.4.-SEGUIMIENTO

Los datos del seguimiento fueron obtenidos a partir de la revisión de la historia clínica (en papel o electrónica), bases de datos hospitalarias y entrevistas por vía telefónica con el paciente o sus familiares cercanos.

Fueron necesarios 3 meses para completar el seguimiento de los pacientes (Octubre-Diciembre de 2011). En aquellos casos en los que no fue posible un contacto directo con el paciente o sus familiares se consideró como fecha de fin de seguimiento aquella que aparecía en la historia electrónica como último contacto del paciente con el sistema sanitario (p. ej. Consulta, analítica, pruebas,...) siempre y cuando esta estuviera incluida en los meses en los que se realizó el seguimiento.

Los eventos recogidos en el seguimiento fueron:

- **Mortalidad por cualquiera causa**,
- . Infarto no fatal
- **Eventos blandos**, que incluye los ingresos por dolor torácico o la necesidad de revascularización coronaria.

Las causas de la mortalidad fueron obtenidas del análisis de los informes médicos en los pacientes que fallecieron en el hospital y/o de la información facilitada por familiares.

Dada la dificultad existente en algunos casos para definir con seguridad la causa de la muerte<sup>113</sup> se optó por considerar la mortalidad total de cara al análisis de los resultados

Los pacientes que ingresaron por dolor torácico se separaron en dos grupos, en base a la presencia o no de criterios de infarto agudo de miocárdico según la definición actual<sup>114</sup>

Los pacientes que cumplían los criterios de infarto se codificaron como tal y los que no se analizaron con ingreso por dolor torácico.

La necesidad de revascularización coronaria en el seguimiento fue establecida en base al criterio del clínico responsable del paciente.

### 3.5.-ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó mediante el paquete estadístico SPSS versión 17.0 (SPSS, Chicago, Illinois).

Las variables cualitativas se expresaron como número de casos y porcentaje respecto al total entre paréntesis. La comparación de las variables cualitativas entre 2 grupos se realizó mediante el test de chi-cuadrado o el test exacto de Fischer, si estaba indicado según el número de casos esperados en cada categoría (menor de 5)

Las variables cuantitativas continuas se expresaron como media  $\pm$  desviación estándar salvo que la variable no siguiera una distribución normal (test de Shapiro-Wilks), en cuyo caso se expresó como mediana y rango intercuartílico. Las diferencias de las medias entre los grupos fueron contrastadas mediante el test de la t de Student.

La supervivencia en el seguimiento, tanto no ajustada, como ajustada mediante un análisis de propensión, para de isquemia ecocardiográfica y revascularización se analizó mediante el método de Kaplan-Meier, y las curvas de supervivencia fueron comparadas mediante el test de rangos logarítmicos de Mantel-Haenszel.

Se realizó un análisis de propensión que permitiera un ajuste adecuado de la isquemia ecocardiográfica y de la revascularización, por las variables asociadas de forma independiente a la mortalidad en el análisis multivariante (edad, fracción de eyección y capacidad funcional) ecocardiográfica mediante un modelo de regresión logística. De acuerdo a los valores de probabilidad obtenidos para cada individuo, se emparejaron 1 a 1, los pacientes, entendiéndose como iguales aquellos cuyos valores de probabilidad se diferenciaban menos de 0,05.

Se realizó un análisis de regresión logística para determinar las variables asociadas con la detección de isquemia ecocardiográfica, y se calcularon las odds ratio (OR) y los intervalos de confianza (IC) al 95%.

La asociación multivariante entre las variables clínicas y derivadas del ecocardiograma de estrés ejercicio con los eventos (mortalidad total, eventos blandos) se analizó mediante un modelo de regresión de Cox tras analizar las variables de confusión y la interacción entre las variables.

Se construyeron dos modelos de regresión de Cox, uno para mortalidad y otro para eventos blandos, en 4 pasos:

Modelo 1: Variables clínicas,

Modelo 2: Modelo 1 más la fracción de eyección en reposo,

Modelo 3: Modelo dos al que se le añaden las variables derivadas de la ergometría, y

Modelo 4: Modelo 3 mas la detección de isquemia ecocardiográfica, con el fin de analizar la asociación de cada paso del modelo con la mortalidad o con los eventos blandos (revascularización y/o reingreso por dolor torácico).

El modelo de mortalidad incluyó la edad mayor de 65 años, la diabetes, el sexo masculino y los antecedentes de infarto de miocardio como variables dentro del modelo clínico. El siguiente paso del modelo añadió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo estratificada como mayor o menor del 50%. El tercer paso del modelo incorporó las variables derivadas del test de estrés como son la respuesta clínica, la respuesta electrocardiográfica y la capacidad funcional. En último paso del modelo se analizó el valor incremental de la isquemia ecocardiográfica. En cada paso de los modelo se calculó el chi-cuadrado, y el valor incremental con respecto al paso previo.<sup>115</sup>

La asociación entre las variables y los eventos se expresaron mediante el riesgo relativo, el intervalo de confianza al 95% y la significación estadística, entendiéndose como significativa aquella con una p inferior a 0,05.

El modelo de eventos blandos se creó de forma análoga al de mortalidad.

## 4.- RESULTADOS

## 4.1. CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

### 4.1.1 Características clínicas de la población

La muestra inicial del estudio fueron los 4389 pacientes a los que se les realizó un ecocardiograma de estrés entre el 1 de Enero de 2004 y el 31 de Diciembre de 2009. La muestra final objeto del análisis fue de 897 pacientes (20,43%), una vez que se seleccionaron los pacientes que cumplían el criterio de inclusión, revascularización previa con stent coronario, y se comprobaba la ausencia de los criterios de exclusión anteriormente expuestos.

La edad media de los pacientes incluidos en el estudio fue de 64,81  $\pm$ 11,03 años, incluyéndose pacientes con edades comprendidas entre los 32 y 89 años. En el momento del ecocardiograma de estrés, 478 pacientes, lo que supone el 53,3% de la muestra total, presentaban una edad igual o superior a 65 años. La distribución de los sexos permitió observar una amplia mayoría de pacientes varones (771 pacientes, 86,5%).

El análisis de la prevalencia de los principales factores de riesgo cardiovascular muestra que la población de la muestra presentó un elevado número de factores de riesgo, con una media de 2 factores de riesgo cardiovascular por paciente, siendo los más representados el habito tabáquico (66,8%), la dislipemia (53,9%) y la hipertensión (50,5%)

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular en la población general se muestra en la TABLA R1.

**Tabla R1. Factores de riesgo cardiovascular en la población general del estudio**

Factores de riesgo cardiovascular por paciente, media $\pm$ de	1,98 $\pm$ 0,93
Múltiples FRCV ( $\geq 3$ ), n (%)	261 (29,1)
Hipertensión, n (%)	453 (50,5)
Tabaquismo, n (%)	600 (66,8)
Exfumador, n (%)	304 (33,9)
Fumador actual, n (%)	296 (33,0)
Diabetes, n (%)	158 (17,6)
Dislipemia, n (%)	483 (53,8)
Historia familiar de Cardiopatía Isquémica, n (%)	88 (9,8)

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular

Los antecedentes de enfermedad cardiovascular en la población se muestran en la TABLA R2, destacando una elevada proporción de pacientes con infarto previo

(64,9%) o revascularización coronaria en el contexto de un síndrome coronario agudo (75,4%) y de revascularización incompleta (32,6%).

La afectación multivaso de la enfermedad coronaria es muy frecuente en nuestra serie de paciente alcanzando una cifra del 49,4%.

La distribución del tipo de stent empleado mostró un predominio de stents convencionales, siendo este empleado en el cerca del 60% de los pacientes.

**Tabla R2. Antecedentes cardiovasculares en la población general del estudio**

<b><u>Eventos clínicos</u></b>	
<i>Infarto previo</i>	582 (64,9)
<i>IAM no Q, n (%)</i>	435 (48,5)
<i>IAM Q, n (%)</i>	147 (16,4)
<i>Reestenosis del stent, n (%)</i>	57 (6,4)
<b><u>Tipo de revascularización</u></b>	
<i>Situación clínica durante la revascularización. SCA, n (%)</i>	676 (75,4)
<i>Múltiples revascularizaciones, n (%)</i>	115 (12,8)
<i>Revascularización. Incompleta, n (%)</i>	292 (32,6)
<i>Oclusión no revascularizada, n (%)</i>	114 (12,7)
<b><u>Localización de la enfermedad coronaria</u></b>	
<i>Enfermedad multivaso, n (%)</i>	443 (49,4)
<i>Enfermedad de TCI/DAP, n (%)</i>	274 (30,5)
<i>Enfermedad en territorio de la descendente anterior, n (%)</i>	556 (62,0)
<i>Enfermedad en territorio de la circunfleja, n (%)</i>	394 (43,9)
<i>Enfermedad en territorio de la coronaria derecha, n (%)</i>	500 (55,7)
<b><u>Stents</u></b>	
<i>Nº de stents por paciente</i>	1,87±1,14
<i>Tipo de stent por paciente</i>	
<i>Convencional</i>	536 (59,8)
<i>Farmacoactivo</i>	257 (28,7)
<i>Mixto</i>	104 (11,6)

*IAM: infarto agudo de miocardio, SCA: síndrome coronario agudo, TCI/DAP: tronco coronario izquierdo/Descendente anterior proximal, Nº: número*

Se analizó el tipo y localización de enfermedad coronaria que presentaban los pacientes con anterioridad a la realización del ecocardiograma de estrés en base a los resultados del último cateterismo coronario realizado.

La anatomía coronaria de los pacientes incluidos en el estudio mostró una elevada prevalencia de enfermedad multivaso (49,4%) y de enfermedad a nivel del tronco coronario izquierdo o el segmento proximal de la descendente anterior (30,5%)

Los datos más relevantes de la distribución de la enfermedad coronaria por territorios fueron que los pacientes presentan con mayor frecuencia enfermedad en el territorio de la descendente anterior (62% de los pacientes) seguido del territorio de la coronaria derecha (55,8% de los pacientes), siendo también el territorio de la descendente anterior donde se observaron más lesiones no revascularizadas (15,5% de los pacientes).

La distribución de la enfermedad coronaria por cada territorio coronario se muestra en los siguientes gráficos (Figura R1 a R3)

**Figura R1. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la descendente anterior (DA)**

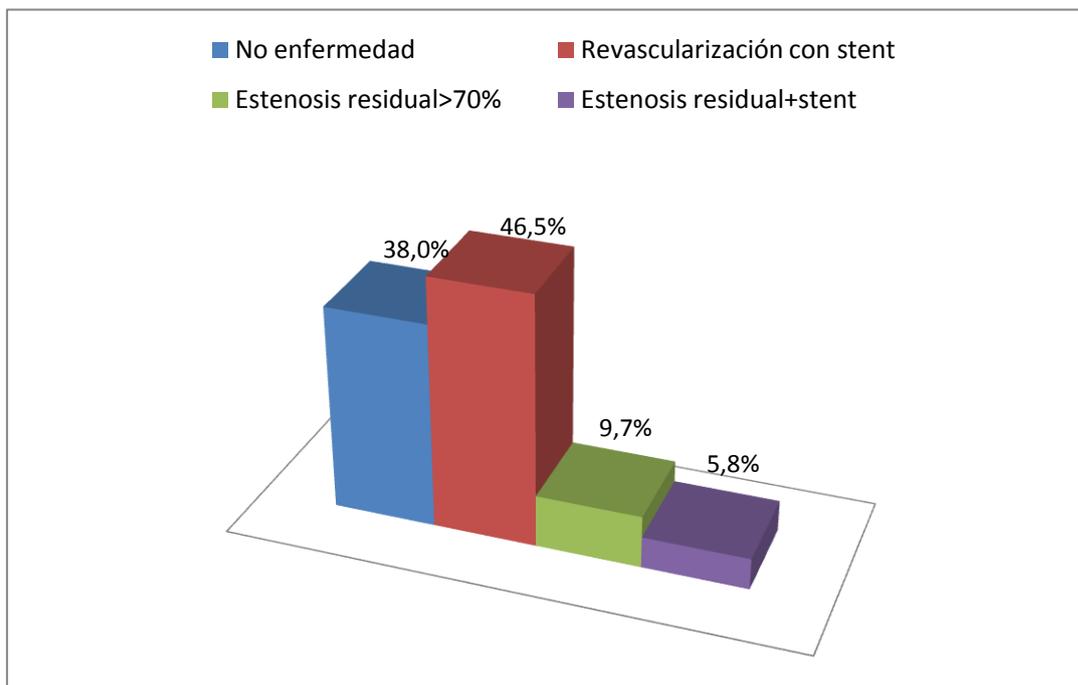


Figura R2. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la arteria circunfleja (CX)

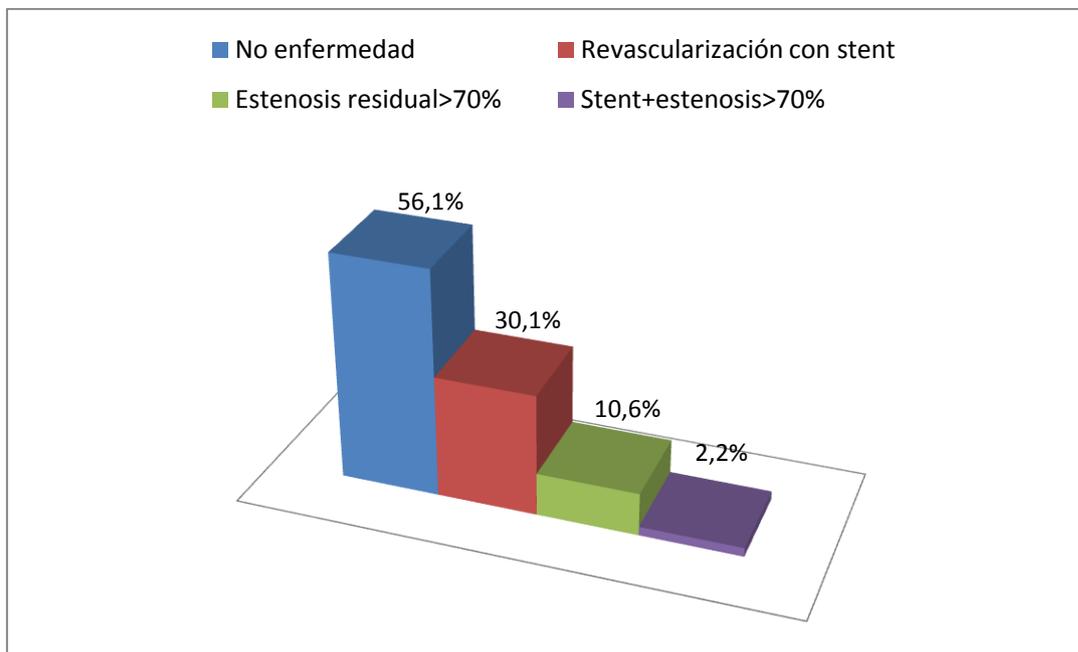
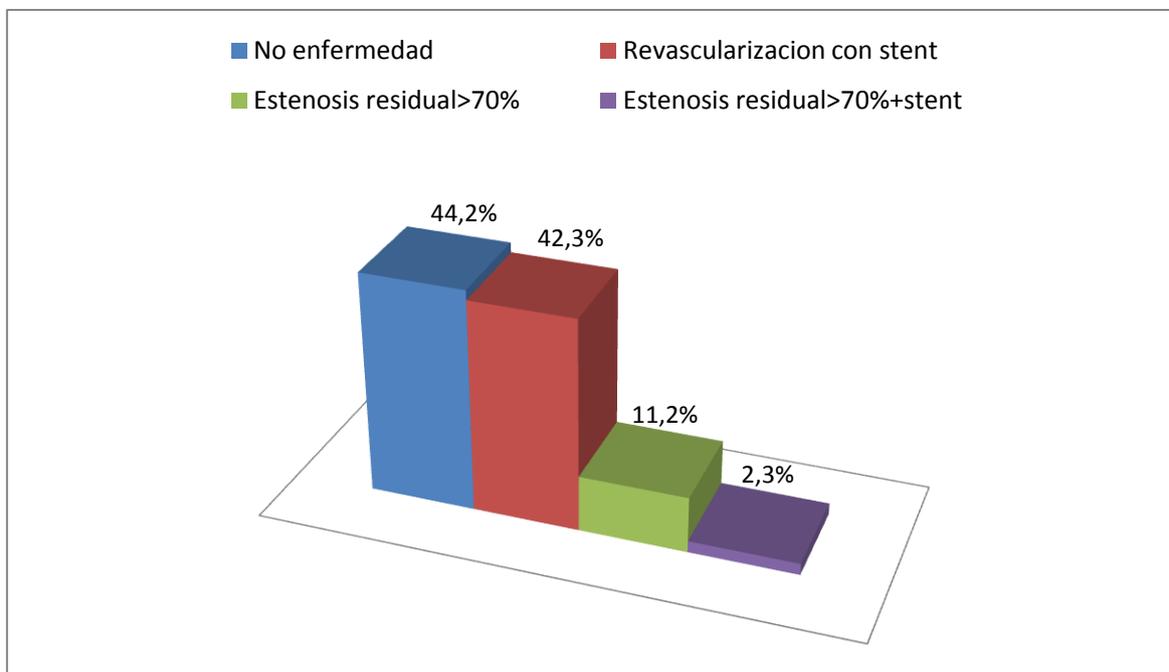


Figura R3. Distribución de la enfermedad coronaria en el territorio de la coronaria derecha (CD)



La situación clínica en el momento de la realización del ecocardiograma de estrés no fue recogida en ese momento por lo que tuvo que ser analizada de forma retrospectiva en una muestra de la población del estudio.

Se estudiaron 200 pacientes (22,3% de la población total del estudio), seleccionados de forma aleatoria, observándose que la mayoría de los pacientes, 124 pacientes (62,0%), se encontraban asintomáticos o presentaban síntomas atípicos para isquemia miocárdica (22 pacientes, 11%). Únicamente 54 pacientes (27%) presentaban una clínica sugestiva de dolor torácico típico.

#### **4.1.2.-Características de la población derivadas del ecocardiograma de ejercicio**

Los principales hallazgos del ecocardiograma de estrés ejercicio mostraron que la mayoría de los pacientes no desarrollan clínica durante la prueba (91,6%) y mayoritariamente (74,9%) obtuvieron una puntuación del score de Duke que los clasificó como de bajo riesgo.

Se detectó isquemia electrocardiográfica en 126 pacientes (14% de los pacientes) e isquemia ecocardiográfica en 148 pacientes (16,5%), siendo esta extensa en 75 pacientes (8,4%)

Los resultados funcionales nos mostraron un tiempo de ejercicio medio de 8,13  $\pm$ 2,77 minutos, con una mala capacidad funcional, definida como un tiempo de ejercicio inferior a 6 minutos del protocolo de Bruce, únicamente en 152 pacientes (16,9%).

Todos los resultados obtenidos del ecocardiograma de estrés se muestran en la siguiente tabla (tabla R3)

Tabla R3. Resultados del ecocardiograma de estrés ejercicio

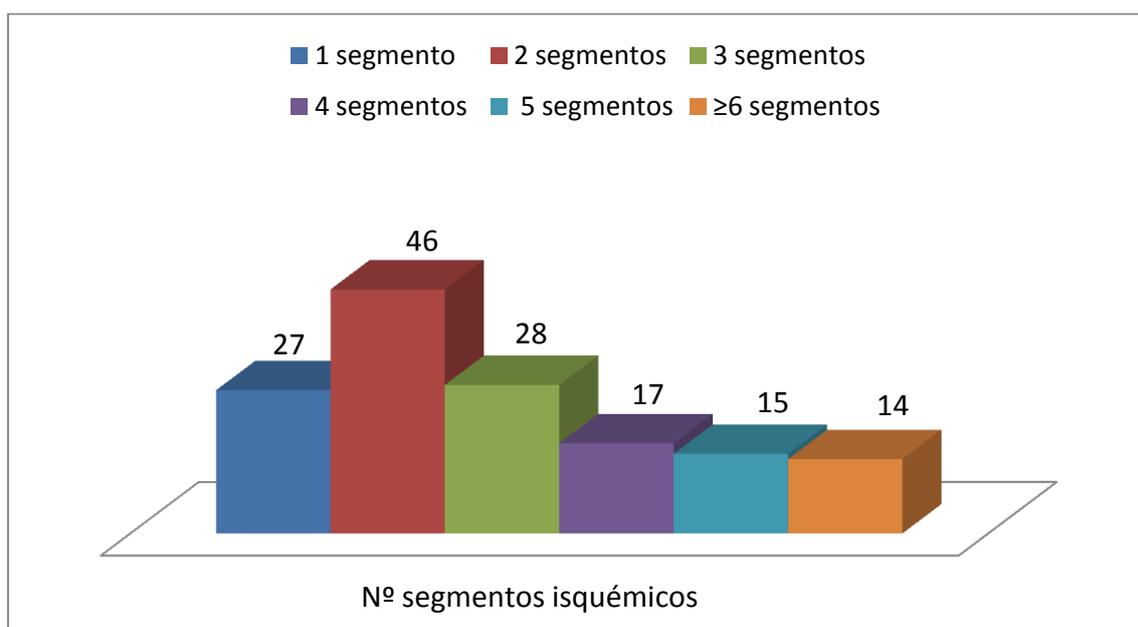
	Población general
<b>Resultado clínico</b>	
<i>Asintomático, n (%)</i>	822 (91,6)
<i>Dolor torácico, n (%)</i>	75 (8,4)
<i>Score de Duke, media±de</i>	7,41±4,35
<i>Riesgo alto, n (%)</i>	20 (2,2)
<i>Riesgo intermedio, n (%)</i>	205 (22,9)
<i>Riesgo bajo, n (%)</i>	672 (74,9)
<b>Resultado electrocardiográfico</b>	
<i>ECG negativo, n (%)</i>	741 (82,6)
<i>ECG positivo, n (%)</i>	126 (14,0)
<i>ECG no valorable, n (%)</i>	30 (3,3)
<b>Resultado ecocardiográfico</b>	
<i>FEVI basal, media±de</i>	57,44±6,89
<i>Alteraciones basales, n (%)</i>	317 (35,3)
<i>Isquemia en ecocardiograma, n (%)</i>	148 (16,5)
<i>Segmentos isquémicos, media±de</i>	0,49±1,3
<i>Isquemia extensa (≥3 segmentos), n (%)</i>	75 (8,4)
<b>Resultado funcional</b>	
<i>Tiempo ejercicio, media±de</i>	8,13±2,77
<i>Frecuencia basal, media±de</i>	67,56±12,44
<i>Frecuencia pico, media±de</i>	132,85±23,46
<i>Presión arterial pico, media±de</i>	156,13±24,71
<i>Doble producto, media±de</i>	20842±5182,9
<i>Incompetencia cronotropa, n (%)</i>	388 (43,3)
<i>Capacidad funcional</i>	
<i>Mala: &lt;6METS, n (%)</i>	152 (16,9)
<i>Intermedia: 6-10METS, n (%)</i>	312 (34,8)
<i>Buena: &gt;10METS, n (%)</i>	433 (48,3)

ECG: electrocardiograma, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, METS: equivalente metabólico

La extensión de la isquemia miocárdica en el ecocardiograma presentó una amplia variabilidad entre los pacientes. El número de segmentos isquémicos detectados en el ecocardiograma iba de 1 a 9 segmentos (figura R4)

De los 148 pacientes en lo que se objetivo isquemia en el ecocardiograma el 49,3% (73 pacientes) presentaron un pequeña área isquémica (1-2 segmentos), mientras que en el resto de los pacientes las isquemia fue considerada extensa (mayor o igual a 3 segmentos)

**Figura R4. Extensión de la isquemia en el ecocardiograma**



#### 4.1.3.-Eventos clínicos en el seguimiento

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seguidos durante un seguimiento mediano de 53,2 meses (4 años y 5 meses), con un rango intercuartílico de 34,0 y 72,1 meses.

Fue posible obtener datos del seguimiento en 896 de los 897 pacientes, lo que supone el 99,9% de los pacientes incluidos en el estudio.

Los principales eventos acaecidos durante el seguimiento fueron:

- 72 muertes (8,03 %), lo que supone una tasa anual de 1,81%/año.
- 36 ingresos por infarto no fatal (4%), con una tasa anual de 0,9%/año.
- 91 ingresos por episodios de dolor torácico (10,1%), con una tasa anual de 2,28%/año
- 125 revascularizaciones (13,4%), con una tasa anual de 3,02%/año.

En cuanto a los eventos combinados se observan 98 (10,9%) eventos duros (muerte y/o infarto) y 162 (18%) eventos blandos (ingreso por dolor torácico y/o revascularización).

El uso de pruebas diagnosticas durante el seguimiento fue frecuente. Se utilizaron pruebas de detección de isquemia (ergometría, MIBI, ecocardiograma de estrés) en 471 pacientes (52,5%) y coronariografía en 238 pacientes (26,5%)

#### 4.2. COMPARACIÓN ENTRE LOS PACIENTES EN FUNCIÓN DE LA DETECCIÓN DE ISQUEMIA ECOCARDIOGRÁFICA.

Los pacientes de la muestra estratificada en dos grupos: pacientes con isquemia y sin isquemia ecocardiográfica mostraron diferencias significativas en las variables demográficas, factores de riesgo y antecedentes cardiovasculares.

Los pacientes del grupo de isquemia ecocardiográfica tenían una edad significativamente mayor (66,65 vs 64,47 años) que los pacientes del grupo sin isquemia y aunque no alcanza significación estadística, eran más frecuentes los varones (90,6 vs 65,0%,  $p=0,079$ )

La distribución de los factores de riesgo cardiovascular mostro que en el grupo de isquemia los pacientes presentaron un mayor número medio de factores, una mayor proporción de pacientes con 3 ó más factores cardiovasculares y una tendencia a tener más antecedentes de cardiopatía isquémica precoz.

No existían diferencias significativas en el resto de las variables demográficas y factores de riesgo cardiovascular como se muestra en la siguiente tabla (ver tabla R9)

**Tabla. R4. Características demográficas y factores de riesgo cardiovascular estratificados por la isquemia ecocardiográfica.**

	Eco positivo para isquemia	Eco negativo para isquemia	Significació n estadística
<b>Características demográficas</b>			
<i>Edad, media±de</i>	66,65±10,16	64,47±11,17	$p=0,020$
<i>Mayores de 65 años, n (%)</i>	86(58,1)	392 (52,3)	$p=0,198$
<i>Varones, n (%)</i>	134 (90,5)	637 (85,0)	$p=0,079$
<b>Factores de riesgo cardiovascular</b>			
<i>Múltiples factores de riesgo (<math>\geq 3</math>) , n(%)</i>	54 (36,5)	207 (27,6)	$p=0,030$
<i>Hipertensión, n (%)</i>	79 (53,4)	374 (49,9)	$p=0,444$
<i>Tabaquismo, n (%)</i>	100(67,6)	500 (66,8)	$p=0,848$
<i>Exfumador, n (%)</i>	57 (38,5)	247 (33,0)	
<i>Fumador activo, n (%)</i>	43 (29,1)	253 (33,8)	
<i>Diabetes, n (%)</i>	32 (21,6)	126 (16,8)	$p=0,161$
<i>Dislipemia, n (%)</i>	86 (58,1)	397 (53,3)	$p=0,225$
<i>Historia familiar de cardiopatía ,n (%)</i>	20 (13,5)	68 (9,1)	$p=0,097$

Los pacientes con isquemia mostraron una mayor prevalencia de revascularización incompleta, enfermedad multivaso y oclusiones no revascularizadas así como un mayor empleo de stents farmacoactivos en este grupo.

En el análisis de la situación clínica previa al ecocardiograma se observó una tendencia no significativa a presentar síntomas sugestivos de angina en el grupo con el ecocardiograma de estrés positivo.

**Tabla R5. Antecedentes cardiovasculares y situación clínica estratificados por la isquemia ecocardiográfica.**

	Eco positivo para isquemia	Eco negativo para isquemia	Significació n estadística
<b>Antecedentes cardiovasculares</b>			
<i>Infarto previo</i>	88 (59,5)	494 (66,0)	p=0,130
<i>Infarto no Q, n(%)</i>	70 (47,3)	365 (48,7)	
<i>Infarto Q, n (%)</i>	18 (12,2)	129 (17,2)	
<i>Revascularización SCA, n (%)</i>	110 (74,3)	556 (75,6)	p=0,748
<i>Múltiples revascularizaciones, n(%)</i>	21 (14,2)	94 (12,6)	p=0,586
<i>Reestenosis del stent, n (%)</i>	14 (9,5)	43 (5,7)	p=0,090
<i>Revascularización incompleta n (%)</i>	78 (52,7)	214 (28,6)	p<0,001
<i>Enfermedad multivaso, n (%)</i>	102 (68,9)	341 (45,5)	p<0,001
<i>Enfermedad de TCI/DAP</i>	52 (35,1)	222 (29,6)	p=0,185
<i>Enfermedad de descendente anterior</i>	102 (68,9)	454 (60,6)	p=0,057
<i>Enfermedad de la arteria circunfleja</i>	77 (52,0)	317 (42,3)	p=0,030
<i>Enfermedad de la coronaria derecha</i>	96 (64,9)	404 (53,9)	p=0,014
<i>Oclusión crónica, n (%)</i>	42 (28,4)	72 (9,6)	p<0,001
<i>Nº de stents por paciente</i>	1,90±1,23	1,86±1,13	p=0,687
<i>Tipo de stent por paciente</i>			p<0,001
<i>Convencional</i>	71 (48,0)	465 (62,1)	
<i>Farmacoactivo</i>	61 (41,2)	196 (26,2)	
<i>Mixto</i>	16 (10,8)	88 (11,7)	
<b>Situación clínica actual</b>			
<i>Dolor torácico, n (%)</i>	14 (50,0)	48 (33,6)	p=0,098
<i>Prueba con antianginosos, n (%)</i>	55 (69,6)	255 (66,1)	p=0,541

SCA: síndrome coronario agudo, TCI/DAP: tronco coronario izquierdo/descendente anterior proximal

Los pacientes con isquemia ecocardiográfica presentaron diferencias significativas tanto en las variables de resultado clínico, como electrocardiográfico y funcional relación con los paciente sin isquemia ecocardiográfica..

Un resultado clínico positivo, entendiéndose este como la presencia de dolor torácico durante la realización de la prueba fue más frecuente en el grupo de isquemia ecocardiográfica (25,7% vs 4,9%,  $p<0,001$ ). Se observó que la puntuación del score de Duke era inferior en el grupo de isquemia ecocardiográfica (1,52 vs 7,41,  $p<0,001$ ). La isquemia ecocardiográfica se acompañó con más frecuente de isquemia electrocardiográfica (30,5% vs 18,3%,  $p<0,001$ ) y la media del descenso del ST expresado en milímetros fue significativamente mayor (0,81 vs 0,16mm,  $p<0,001$ ) en este grupo.

Las alteraciones basales de la contractilidad fueron más frecuentes (54,7 vs 31,5;  $p<0,001$ ) en el grupo de isquemia ecocardiográfica lo que hizo que la fracción de eyección basal fuera inferior en 4 puntos a la del grupo sin isquemia ecocardiográfica (54,2 vs 58,03;  $p<0,001$ )

A nivel funcional destacaron las diferencias en el tiempo de ejercicio y capacidad funcional que fueron inferiores en el grupo con isquemia ecocardiográfica.

**Tabla R6. Resultados del ecocardiograma de estrés estratificado por la isquemia ecocardiográfica**

	<b>Isquemia ecocardiográfica positiva</b>	<b>Isquemia ecocardiográfica negativa</b>	<b>p</b>
<b>Resultado clínico</b>			
<i>Asintomático, n (%)</i>	110 (74,3)	712 (95,1)	p<0,001
<i>Dolor torácico, n (%)</i>	38 (25,7)	37 (4,9)	
<i>Score de Duke, media±de</i>	1,52±7,6	7,41±4,35	p<0,001
<i>Riesgo alto, n (%)</i>	16 (10,8)	4 (0,5)	
<i>Riesgo intermedio, n (%)</i>	68 (45,9)	137 (18,3)	
<i>Riesgo bajo, n (%)</i>	64 (43,2)	608 (81,2)	
<b>Resultado electrocardiográfico</b>			p<0,001
<i>ECG negativo, n (%)</i>	80 (54,1)	661 (88,3)	
<i>ECG positivo, n (%)</i>	57 (38,5)	69 (9,2)	
<i>ECG no valorable, n (%)</i>	11 (7,4)	19 (2,5)	
<i>Descenso del ST, media±de</i>	0,81±1,21	0,16±0,56	p<0,001
<b>Resultado ecocardiográfico</b>			
<i>FEVI basal, media±de</i>	54,42±9,39	58,03±6,11	p<0,001
<i>Alteraciones basales, n (%)</i>	81 (54,7)	236 (31,5)	p<0,001
<i>Isquemia ecocardiográfica, n (%)</i>	148 (100)	0	
<i>Segmentos isquémicos, media±de</i>	2,98±1,67	0	
<i>Isquemia extensa, n (%)</i>	75 (50,67)	0	
<b>Resultado funcional</b>			
<i>Tiempo ejercicio, media±de</i>	7,06±2,65	8,34±2,75	p<0,001
<i>Frecuencia basal, media±de</i>	67,66±11,85	67,54±12,56	p=0,908
<i>Frecuencia pico, media±de</i>	130,53±20,89	133,31±23,92	p=0,188
<i>Presión arterial pico, media±de</i>	152,03±22,09	156,93±25,13	p=0,028
<i>Doble producto, media±de</i>	19864±4463,7	21034±5293,8	p=0,005
<i>Incompetencia cronotropa, n (%)</i>	66 (44,6)	322 (43,0)	p=0,719
<i>Capacidad funcional</i>			p<0,001
<i>Mala (&lt;6 METS)</i>	44 (29,7)	108 (14,4)	
<i>Buena (6-10 METS)</i>	51 (34,5)	261 (34,8)	
<i>Excelente (&gt;10METS)</i>	53 (35,8)	380 (50,7)	

METS: equivalente metabólico

Al analizar las tablas anteriormente expuestas se puede concluir que los pacientes pertenecientes a el subgrupo de isquemia ecocardiográfica presenta diferencias significativas con respecto a los pacientes del subgrupo donde no se detecta isquemia. Estas diferencias hacen que los dos subgrupos no sean comparables y sea necesario tenerlo en cuenta como posibles variables de confusión a la hora de analizar la asociación de la isquemia ecocardiográfica con la aparición de los eventos clínicos en el seguimiento

#### 4.2.1 VARIABLES ASOCIADAS A LA DETECCIÓN DE ISQUEMIA ECOCARDIOGRÁFICA

Al derivar un paciente con revascularización percutánea con stent para realizar una estratificación del riesgo o para el estudio de la recurrencia del dolor torácico puede ser interesante conocer que variables clínicas son las que se asocian a la presencia de isquemia en el ecocardiograma de estrés ejercicio.

Este análisis, por tanto, tiene en cuenta únicamente las variables clínicas, previas a la realización del ecocardiograma, y no otras relacionadas con los resultados de la prueba que se asocian con la detección de isquemia en el ecocardiograma en nuestra serie como son la presencia de disfunción ventricular, la mala capacidad funcional, la isquemia detectada en el electrocardiograma y la aparición de dolor torácico durante la prueba.

**Tabla R7 Variables clínicas asociadas a la detección de la isquemia ecocardiográfica**

Variable	OR	IC 95%	p
Stent farmacoactivo	1,78	1,25-2,53ç	P=0,001
Sexo masculino	1,68	0,94-3,02	P=0,079
≥3FRCV	1,50	1,04-	P=0,021
Antecedentes familiares	1,57	0,92-2,67	P=0,097
Reestenosis	1,72	0,91-3,22	P=0,090
Revascularización incompleta	2,79	1,94-3,99	P<0,001
Oclusión crónica	3,73	2,42-5,74	P<0,001
Enfermedad multivaso	2,65	1,82-3,87	P<0,001

*FRCV: factores de riesgo cardiovascular*

En el análisis multivariante las variables que mostraron asociación estadísticamente significativa con la detección de isquemia en el ecocardiograma fueron la revascularización con un stent farmacoactivo (OR 1,67 IC 95%:1,16-2,41;p=0,006), la presencia de enfermedad multivaso (OR 1,92; IC 95%: 1,28-2,89; p=0,002) y el

antecedentes de una oclusión no revascularizada (OR 2,78; IC 95%:1,74-4,43; p=0,001).

La diabetes mellitus, el sexo masculino y la revascularización incompleta no mostraron asociación estadística con la presencia de isquemia detectada en el ecocardiograma

#### 4.2.2. EVENTOS CLINICOS ESTRATIFICADO POR LA ISQUEMIA ECOCARDIOGRÁFICA

Se analizaron los eventos de los pacientes con presencia o ausencia de isquemia ecocardiográfica observándose que los pacientes del grupo de isquemia ecocardiográfica presentan una mayor mortalidad (12,8 vs 7,1%;  $p < 0,018$ ) sin diferencias significativas en la incidencia de infarto (4,7% vs 3,9%;  $p = 0,627$ ).

**Tabla R8 Eventos duros estratificados por la detección de la isquemia miocárdica**

	Eco positivo para isquemia	Eco negativo para isquemia	RR	IC 95%	p
<b>Eventos duros</b>	25 (16,9)	76 (10,1)	1,66	1,09-2,52	$p = 0,018$
<i>Mortalidad</i>	19 (12,8)	53 (7,1)	1,81	1,10-2,97	$p = 0,018$
<i>Infarto</i>	7 (4,7)	29 (3,9)	1,22	0,54-2,73	$p = 0,627$

#### ANÁLISIS DE LA MORTALIDAD

La muerte por cualquier causa aconteció en 72 pacientes de la muestra, lo que supuso una mortalidad global del 8% en un seguimiento a 4 años y 5 meses. No fue posible determinar en todos los casos la causa de muerte, pero llama la atención que cuando esto fue posible la principal causa de muerte fueron las enfermedades no cardiovasculares, sobre todo la patología oncológica.

Se analizaron las variables que muestran asociación estadísticamente significativa en el modelo univariado no observándose relación entre variables como el sexo masculino (RR 1,01 IC 95: 0,56-2,35;  $p = 0,968$ ), la diabetes (RR 1,14 IC 95%: 0,62-2,10;  $p = 0,671$ ), el antecedente de infarto (RR 0,84; IC 95%: 0,51-1,38;  $p = 0,484$ ) y la mortalidad.

Las variables que presentan asociación estadísticamente significativa con la mortalidad en el análisis univariado se muestran en la siguiente tabla (Tabla R9)

**Tabla R9. Variables asociadas a la mortalidad total en el análisis univariado**

	RR	IC 95%	p
<b>Variables clínicas</b>			
<i>Edad ≥65 años</i>	1,99	1,23-3,23	p=0,004
<b>Variables ergometría</b>			
<i>Duke alto/intermedio</i>	2,25	1,45-3,51	p<0,001
<i>Tiempo de ejercicio&lt;6minutos</i>	3,36	2,01-5,62	p<0,001
<i>Isquemia electrocardiográfica</i>	1,77	1,04-3,00	p=0,033
<b>Variables ecocardiograma</b>			
<i>FEVI basal ≤50%</i>	2,13	1,29-3,51	p=0,003
<i>Isquemia ecocardiográfica</i>	1,81	1,10-2,97	p=0,018
<i>Isquemia extensa ≥3 segmentos</i>	2,19	1,23-3,88	p=0,008

Se realiza un análisis multivariado, mediante un modelo anillado de regresión de Cox, para analizar las variables asociadas estadísticamente a la mortalidad y su valor incremental en la toma de decisiones clínica.

Se incluyen en el modelo variables clínicas (edad >65 años, diabetes, antecedentes de infarto), la fracción de eyección, variables derivadas de la ergometría (clínica, isquemia electrocardiográfica, capacidad funcional) o del ecocardiograma de estrés (isquemia ecocardiográfica) en un modelo por pasos como se ha explicado con anterioridad en el capítulo de material y métodos.

Se observa que las únicas variables que se asocian de forma independiente con la mortalidad son una capacidad de ejercicio inferior a 6 minutos (RR 2,90; IC 95%: 1,71-4,93; p<0,001), la presencia de disfunción ventricular (FEVI ≤50%) en el ecocardiograma basal (RR 2,06; IC 95%: 1,11-3,82; p=0,022) y una edad mayor de 65 años en el momento del ecocardiograma de estrés.(RR 1,78; IC 95%: 1,05-3,02; p=0,033).

La presencia de isquemia ecocardiográfica (RR 1,05; IC95%:0,55-1,99;p=0,889) y otras variables con el sexo masculino, la diabetes o infarto previo no mostraron en esta serie una asociación independiente con la mortalidad.

**Tabla R10. Tabla de los modelos anillados de regresión de Cox de mortalidad**

Modelo		-2 Log Likelihood	Likelihood ratio $\chi^2$	df	p
Nulo	0	835,782			
Clínico	1	825,557	10,225	3	0,03
Clínico + eco basal	2	818,333	7,224	1	0,007
2+ ergometría	3	800,120	18,212	3	<0,001
3 + isquemia eco	4	800,101	0,020	1	0,889

Se analizan los resultados de cada modelo en base a las curvas ROC observándose una mejoría incremental del poder discriminador del modelo conforme se van añadiendo al modelo clínico, la fracción de eyección basal (modelo 2) y las variables derivadas de la ergometría, como la capacidad funcional (modelo 3) pero no así, la detección de la isquemia ecocardiográfica (modelo 4)

**Tabla R11. Estadístico C de los modelos de mortalidad**

MODELOS	VARIABLES	ESTADISTICO C	IC95%
Modelo 1	Clínico	0,598	0,535-0,660
Modelo 2:	Clínico + FEVI	0,629	0,561-0,696
Modelo 3	Clínico + FEVI + ergometría	0,686	0,620-0,751
Modelo 4	Clínico + FEVI + ergo + eco de estrés	0,682	0,615-0,749

Se observa un incremento del área bajo la curva con un estadístico C de 0,598 para el modelo clínico a un estadístico C de 0,682 para el modelo final, no alcanzando estas diferencias significación estadística ( $p=0,072$ ).

Figura R5. Curvas ROC del modelo clínico y final para mortalidad

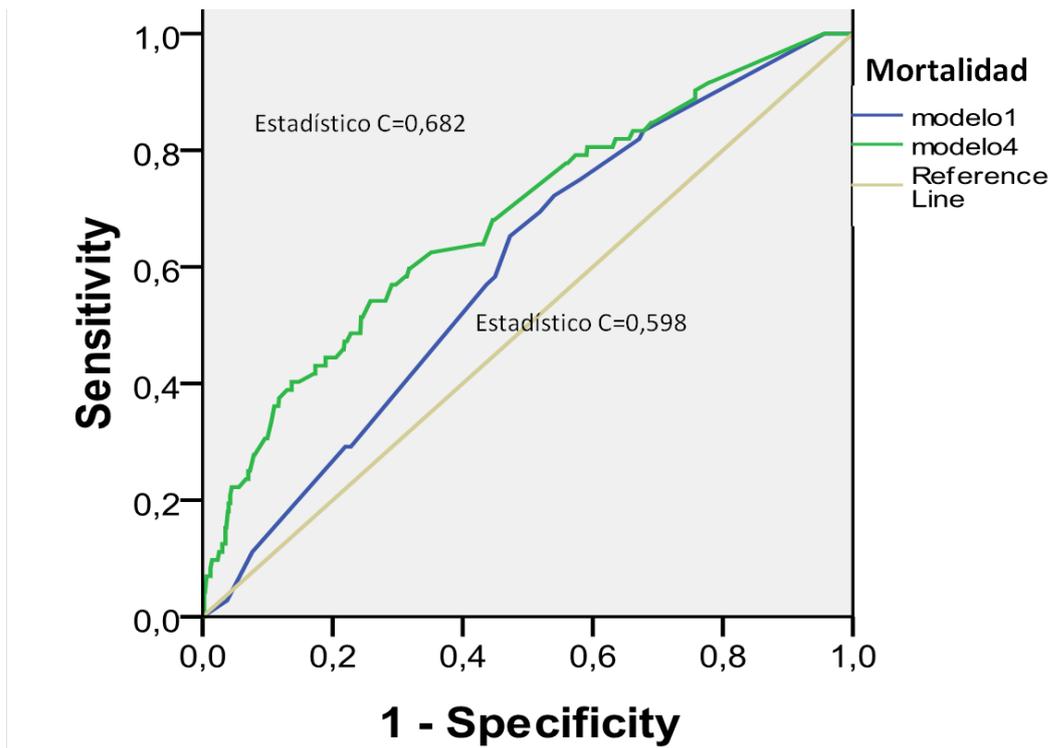
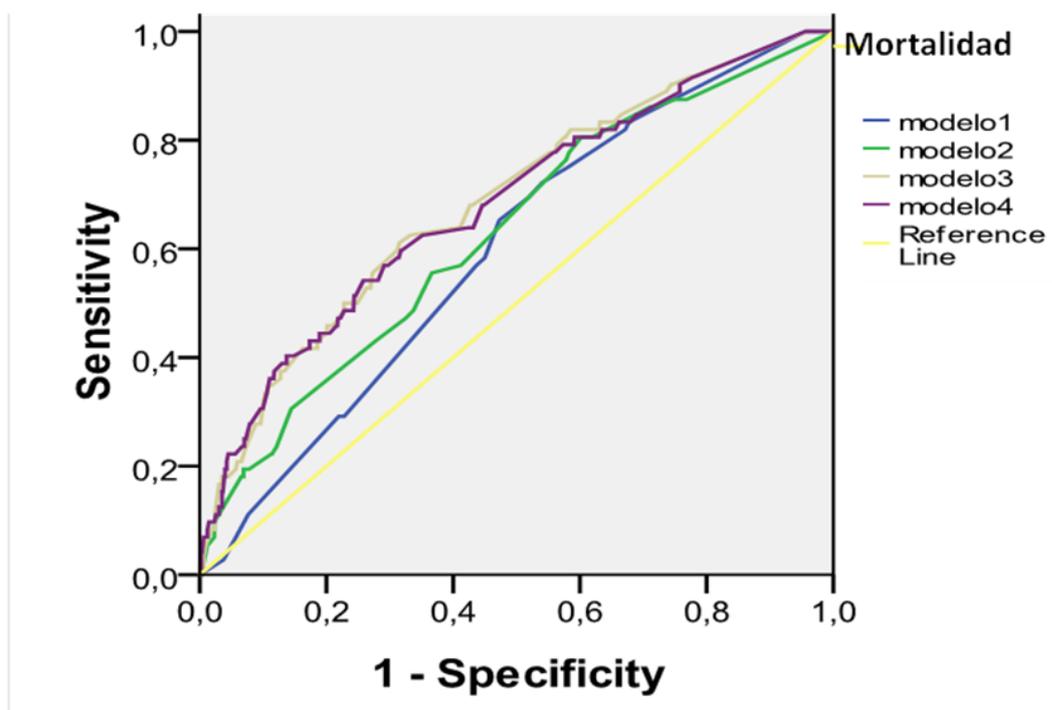


Figura R6. Curvas ROC de los modelos de mortalidad



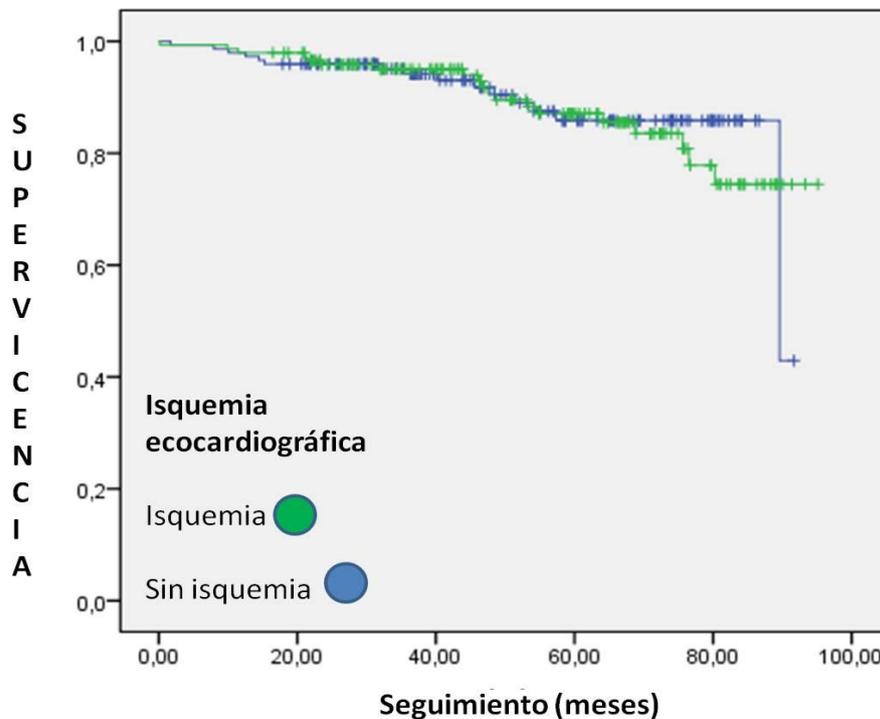
Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

Los pacientes de los subgrupos estratificados en función de la detección de isquemia miocárdica presentan importantes diferencias por lo que se realiza un análisis de propensión ajustando la detección de isquemia ecocardiográfica por la edad, la fracción de eyección y el tiempo de ejercicio, con el fin de analizar la asociación de la isquemia ecocardiográfica con la mortalidad.

Tras el ajuste de la variable se observa que las diferencias del análisis de propensión antes de ajuste entre los 2 grupos eran de 0,06152,  $p < 0,0001$  y tras la selección de 148 pacientes fue de 0,00433,  $p = 0,745$ .

Las curvas de supervivencia de los pacientes con y sin isquemia no muestran diferencias significativas como se muestra en las curvas de Kaplan-Meier, (Long Rank  $p = 0,786$ )

**Figura R7. Kaplan-Meier de la mortalidad para la isquemia miocárdica ajustada**



Al analizar la detección de la isquemia ecocardiográfica como variable asociada a los eventos blandos se observa que esta se asocia tanto al combinado de eventos blandos, como a los ingresos por dolor torácico o por necesidad de revascularización.

#### **ANÁLISIS DE LOS EVENTOS BLANDOS**

Los pacientes incluidos en el estudio presentaron 168 eventos blandos (revascularización y/o reingreso por dolor torácico) durante un seguimiento de 4 años y medio.

La distribución de los eventos blandos en base a la detección de isquemia ecocardiográfica presento diferencias entre ambos grupos.

**Tabla.R12 Eventos blandos estratificados por la isquemia miocárdica**

	Eco positivo para isquemia	Eco negativo para isquemia	RR	IC 95%	p
<b>Eventos blandos</b>	61 (41,2)	107 (14,4)	2,85	2,20-3,70	p<0,001
<i>Dolor torácico</i>	30 (20,3)	61 (8,1)	2,48	1,66-3,71	p<0,001
<i>Revascularización</i>	93 (62,8)	145 (19,4)	3,26	2,38-4,46	p<0,001

Las variables que muestran asociación con la aparición de los eventos blandos durante el seguimiento se muestra en la siguiente tabla. (tabla R13.)

**Tabla R13 Variables asociadas con los eventos blandos en el análisis univariado.**

	RR	IC 95%	p
<b>VARIABLES CLÍNICAS</b>			
<i>Hipertensión arterial</i>	1,46	1,10-1,92	P=0,008
<i>Dislipemia</i>	1,52	1,14-2,02	P=0,004
<i>FRCV<math>\geq</math>3</i>	1,77	1,35-2,31	P<0,001
<i>Sexo masculino</i>	1,68	1,02-2,75	P=0,032
<i>Infarto previo</i>	0,68	0,52-0,89	P=0,005
<i>Revascularización. incompleta</i>	1,47	1,12-1,92	P=0,006
<i>Múltiples revascularizaciones.</i>	1,84	1,35-2,51	P<0,001
<i>Enfermedad multivaso</i>	1,52	1,15-2,01	P=0,003
<i>Reestenosis del stent</i>	2,09	1,44-3,03	P<0,001
<i>Síndrome coronario agudo previo</i>	0,63	0,47-0,83	P=0,001
<b>PREDICTORES ERGOMETRÍA</b>			
<i>Angina en ergometría</i>	3,18	2,42-4,18	p<0,001
<i>Isquemia electrocardiográfica</i>	2,06	1,53-2,77	p<0,001
<i>Duke alto/intermedio</i>	1,91	1,46-2,51	p<0,001
<i>Tiempo de ejercicio&lt;6 minutos</i>	1,58	1,03-1,79	p=0,032
<b>VARIABLES ECOCARDIOGRAMA</b>			
<i>FEVI basal <math>\leq</math>50%</i>	1,44	1,03-2,02	p=0,04
<i>Isquemia ecocardiográfica</i>	2,86	2,21-3,71	p<0,001
<i>Isquemia extensa <math>\geq</math>3 segmentos</i>	2,37	1,73-3,24	p<0,001

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo

**Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent**

Los pacientes con enfermedad de la arteria circunfleja y coronaria derecha mostraban una mayor tendencia ( $p=0,09$ ) a presentar un evento blando durante el seguimiento.

Se realizó un análisis multivariante mediante la regresión de Cox de forma análoga al realizado para la mortalidad.

Las variables asociadas de forma independiente a los eventos blandos fueron: desarrollo de angina durante la prueba (RR 2,35 IC 95%: 1,51-3,67;  $p<0,001$ ), la disfunción ventricular izquierda (RR 1,53; IC 95%: 0,70– 2,41;  $p=0,067$ ), isquemia ecocardiográfica (RR 1,69; IC 95%: 1,11– 2,57;  $p=0,014$ ), la mala capacidad funcional (RR 1,84; IC 95: 1,24- 2,73,  $p=0,03$ ).

La detección de isquemia miocárdica se asocio independientemente con la aparición de los eventos blando durante el seguimiento y su inclusión en el modelo final presenta un valor incremental con respecto a los modelos previos.

**Tabla R14. Tabla de modelos anillados de regresión de Cox de eventos blandos**

Modelo		-2 Log Likelihood	Likelihood ratio $X^2$	df	p
<b>Nulo</b>	0	1804,279			
<b>Clínico</b>	1	1771,64	32,639	9	<0,001
<b>Clínico + eco basal</b>	2	1765,610	6,031	1	0,014
<b>2+ ergometría</b>	3	1731,549	34,061	3	<0,001
<b>3 + isquemia eco</b>	4	1725,726	5,823	1	0,016

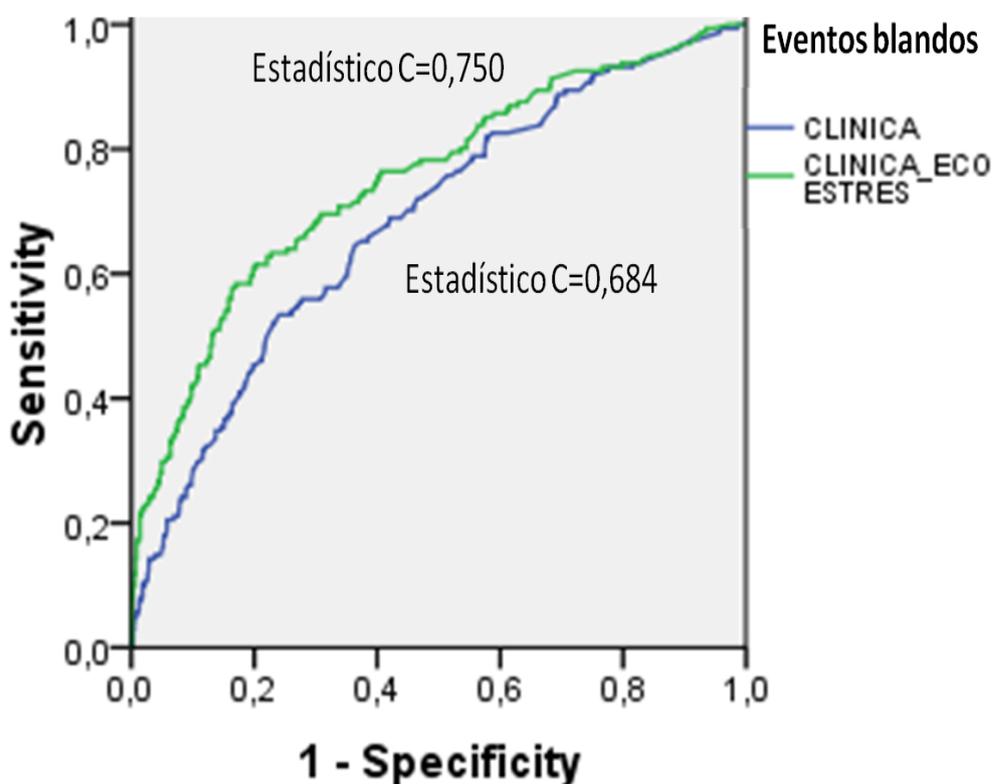
Se analizó el poder discriminador de cada modelo (figura R8) y del modelo clínico con respecto al final (figura R7) , que incluye las variables derivadas del ecocardiograma de estrés (fracción de eyección basal, resultados de la ergometría y del ecocardiograma de estrés), con respecto al modelo clínico (grafico R) en base a los cambios de las curvas ROC para cada modelo, observándose una mejoría del poder discriminador de los modelos.

Se observa un incremento del área bajo la curva con un estadístico C de 0,688 para el modelo clínico a un estadístico C de 0,755 para el modelo final, siendo estas diferencias estadísticamente significativas ( $p=0,0353$ ).

Tabla R15. Estadístico C de los modelos de eventos blandos

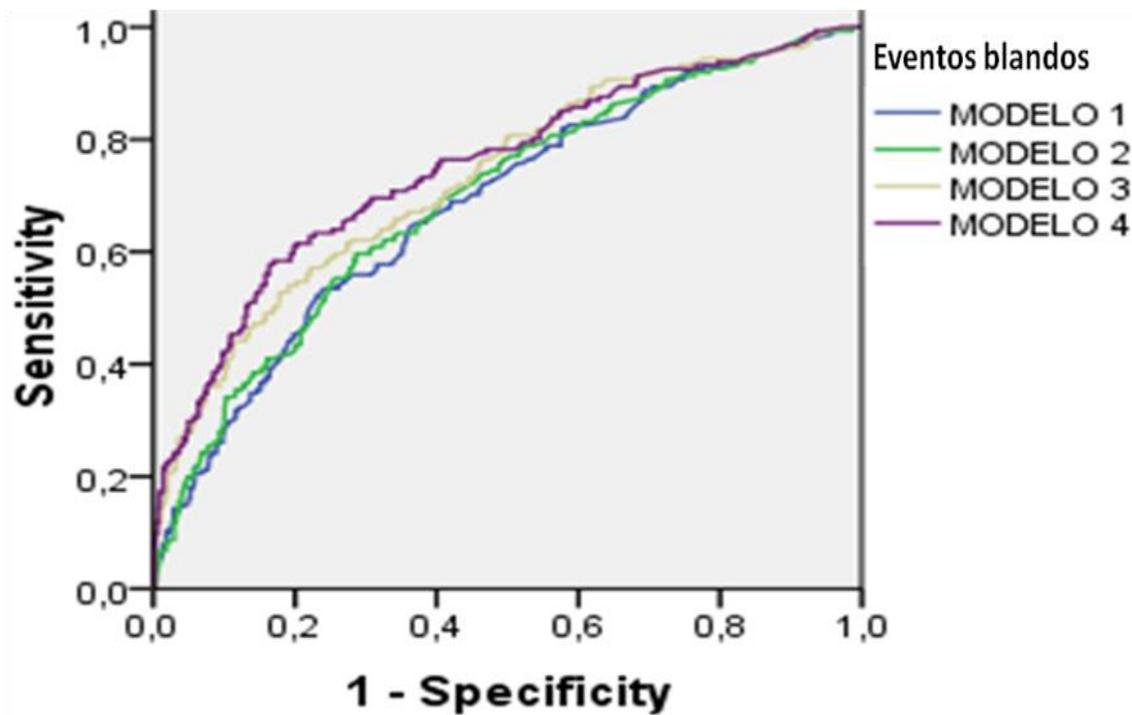
MODELOS	VARIABLES	ESTADISTICO C	IC 95%
Modelo 1	Clínico	0,688	0,643- 0,734
Modelo 2:	Clínico + FEVI	0,699	0,654- 0,744
Modelo 3	Clínico + FEVI + ergometría	0,733	0,689- 0,777
Modelo 4	Clínico + FEVI + ergo + eco de estrés	0,755	0,711- 0,798

Figura R8. Curvas ROC del modelo clínico y final para eventos blandos



En las siguientes curvas ROC se observa la contribución de cada uno de los modelos en el modelo final.

Figura R9. Curvas ROC de los modelos de eventos blandos

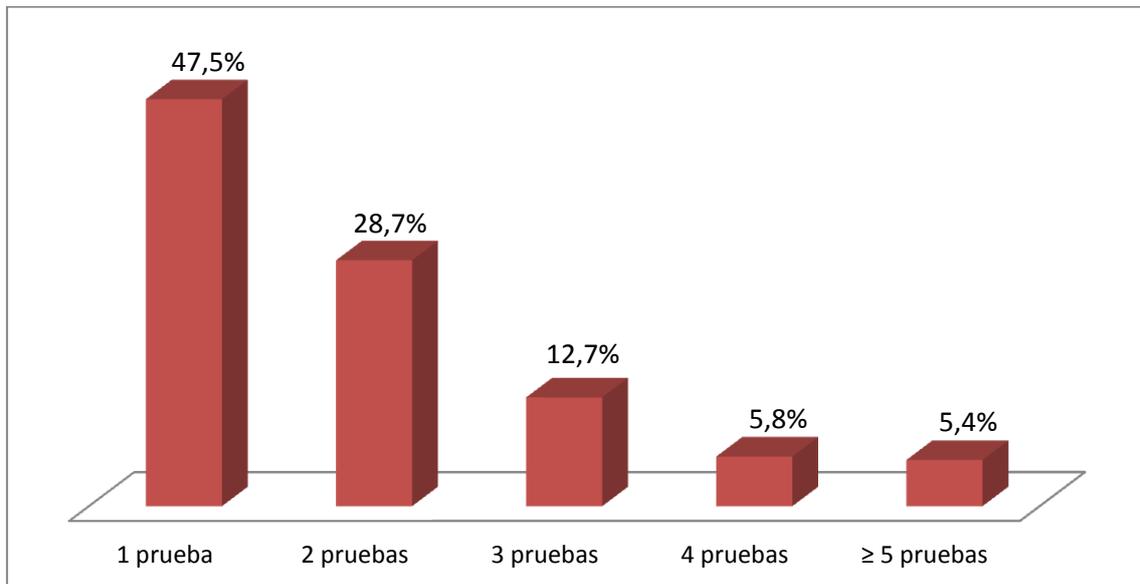


#### 4.3.- ANALISIS DEL USO DE PRUEBAS DURANTE EL SEGUIMIENTO

Los pacientes de la muestra fueron sometidos a un total de 1767 pruebas de estrés, entre las que se incluyen los 897 ecocardiogramas de estrés ejercicio. que fueron el motivo de inclusión en el presente estudio

La mediana de pruebas por paciente fue de dos pero como se observa en el siguiente gráfico (figura R10) existe una gran diferencia entre las pruebas realizadas por paciente que varían entre 1 y 12

**Figura R10. Número de pruebas de estrés durante el seguimiento**



237 pacientes (26,4%) fueron derivados para la realización de un cateterismo cardiaco a lo largo del seguimiento, de los cuales 122 (51,5%) fueron revascularizados.

Al analizar la relación temporal entre el ecocardiograma de estrés, el cateterismo y la revascularización se observa que en 82 pacientes el cateterismo se realizó dentro de los 3 primeros meses tras el ecocardiograma de estrés y en 153 pacientes, este se realizó pasados los 3 meses.

#### 4.3.1.-FACTORES ASOCIADOS AL USO DE MÚLTIPLES PRUEBAS DE ESTRÉS

Las variables asociadas al uso de múltiples pruebas de isquemia en el seguimiento se muestran en la siguiente tabla (tabla R15)

**Tabla R16 Variables clínicas asociadas al uso de múltiples pruebas de estrés**

VARIABLE	RR	IC 95%	p
Edad >65 años	0,51	0,39-0,67	p<0,001
Dislipemia	1,61	1,23-2,10	p<0,001
Infarto previo	0,78	0,59-1,03	p=0,078
Revascularización por SCA	0,65	0,47-0,88	p=0,005
Múltiples revascularizaciones	1,75	1,17-2,63	p=0,006
Dolor torácico eco estrés	1,58	0,97-2,57	P=0,066
Incompetencia cronotropa	1,40	1,07-1,82	P=0,014
Capacidad funcional<6METS	0,73	0,56-0,95	P=0,018

Las variables que presentan asociación en el análisis multivariado con el uso de múltiples pruebas durante el seguimiento son: la edad >65 años (RR 0,80; IC 95%:0,67-0,96; p=0,016), la incompetencia cronotropa (RR 1,22; IC 95%: 1,01-1,45; p=0,035) y la dislipemia (RR 1,30; IC 95%:1,08-1,56;p=0,006)

La duración del seguimiento y aparición de eventos durante el seguimiento como la muerte, los ingresos por dolor torácico, infarto o revascularización se asocian al uso de pruebas durante el seguimiento, presentando un relación inversa en el caso de la muerte y directa en el caso de la duración del seguimiento y de las otras variables de eventos.

### 4.3.2.-FACTORES ASOCIADOS AL USO DE CATETERISMO EN EL SEGUIMIENTO

Las variables asociadas a la revascularización y la necesidad de cateterismos en el seguimiento se muestran en la siguiente tabla

**Tabla. R17.Variables asociadas a la revascularización y/o cateterismo durante el seguimiento.**

	CATETERISMO			REVASCULARIZACION		
	RR	IC 95%	p	RR	IC 95%	p
<b>Predictores clínicos</b>						
<i>Hipertensión arterial</i>	1,30	1,05-1,63	p=0,017	1,47	1,05-2,05	P=0,022
<i>Dislipemia</i>	1,33	1,07-1,67	p=0,011	1,52	1,08-2,14	p=0,014
<i>Diabetes</i>	1,12	0,85-1,47	p=0,418	1,48	1,02-2,14	p=0,043
<i>FRCV<math>\geq</math>3</i>	1,38	1,10-1,72	p=0,005	1,85	1,34-2,56	p<0,001
<i>Sexo masculino</i>	1,33	0,93-1,91	p=0,106	1,88	1,01-3,49	p=0,036
<i>Infarto previo</i>	0,75	0,60-0,93	p=0,009	0,71	0,51-0,97	p=0,041
<i>Revasc. incompleta</i>	1,33	1,07-1,66	p=0,012	1,53	1,10-2,11	p=0,011
<i>Múltiples revasc.</i>	1,37	1,04-1,81	p=0,032	1,79	1,21-2,63	p=0,004
<i>Multivaso</i>	1,52	1,21-1,90	p<0,001	1,82	1,30-2,56	p<0,001
<i>Reestenosis del stent</i>	1,65	1,19-2,29	p=0,006	2,32	1,50-3,58	p<0,001
<i>SCA previo</i>	0,74	0,59-0,93	p=0,012	0,65	0,46-0,91	p=0,012
<i>Stent farmacoactivo</i>	1,45	1,07-1,95	p=0,016	1,21	0,83-1,78	p=0,315
<i>Enf. de CD</i>	1,13	0,91-1,42	p=0,264	1,82	1,27-2,60	p<0,001
<b>Predictores ergometría</b>						
<i>Angina en ergometría</i>	2,70	2,18-3,34	p<0,001	3,31	2,35-4,65	p<0,001
<i>Isquemia en ECG</i>	2,26	1,81-2,82	p<0,001	2,73	1,96-3,80	p<0,001
<i>Duke alto/intermedio</i>	2,32	1,89-2,85	p<0,001	2,35	1,71-3,23	p<0,001
<i>Tiempo de ejerc&lt;6min</i>	2,24	1,56-3,23	p<0,001	1,70	1,08-2,68	p=0,020
<b>Predictores ecocardio</b>						
<i>FEVI basal <math>\leq</math>50%</i>	1,34	1,01-1,76	p=0,049	1,30	0,84-1,99	p=0,243
<i>Isquemia en eco</i>	3,27	2,68-3,93	p<0,001	3,26	2,39-4,46	p<0,001
<i>Isquemia extensa <math>\geq</math>3seg</i>	2,92	2,39-3,57	p<0,001	2,47	1,68-3,64	p<0,001

FRCV: factores de riesgo cardiovascular; revasc.:revascularización; SCA: síndrome coronario agudo; CD: arteria coronaria derecha, ECG: electrocardiograma, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, eco: ecocardiograma; seg.:segmentos

Las variables asociadas de forma independiente al uso del cateterismo en el análisis multivariado mediante regresión de Cox son: la dislipemia (RR 1,27; IC 95%:1,04-1,53; p=0,016) y la revascularización mediante stent farmacoactivo (RR 1,38-2,05; p<0,001)

#### **4.3.3.- ANALISIS DE LA REVASCULARIZACIÓN Y SU EFECTO SOBRE EL PRONÓSTICO.**

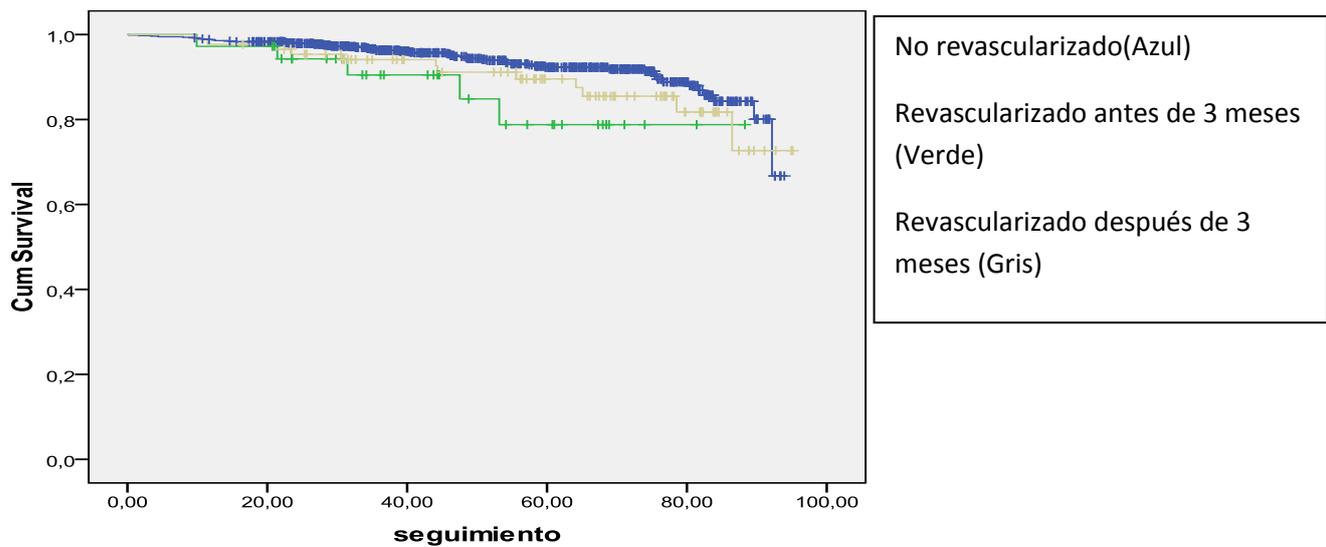
Se revascularizaron 124 pacientes durante el seguimiento, de los cuales 36 pacientes se revascularizaron de forma precoz (<3meses) y 88 pacientes de forma tardía (>3 meses)

Las variables asociadas a la necesidad de revascularización durante el seguimiento en el análisis univariado se muestran en la tabla anterior (tabla R16)

Las variables asociadas de forma independiente a la necesidad de revascularización en el análisis multivariado mediante regresión de Cox son la isquemia ecocardiográfica (RR 2,00; IC 95%:1,33-2,99), mala capacidad funcional (RR 2,04; IC 95%:1,31-3,16;p=0,002), angina durante la prueba (RR 2,46; IC 95%:1,55-3,89; p<0,001), stent farmacoactivo (RR 1,73; IC95%:1,18-2,53; p=0,005) y la agrupación de 3 o más FRCV (RR 1,67; IC 95%:1,16-2,42;p<0,001)

Para evaluar la asociación que tiene la revascularización sobre la mortalidad se analizan las curvas de Kaplan Meier de los pacientes no revascularizados, o revascularizados de forma precoz o tardía durante el seguimiento, sin observarse diferencias entre la mortalidad observada en los pacientes de los 3 grupos (Rank Long log-rank test  $\chi^2=5,188$ , p=0,075)

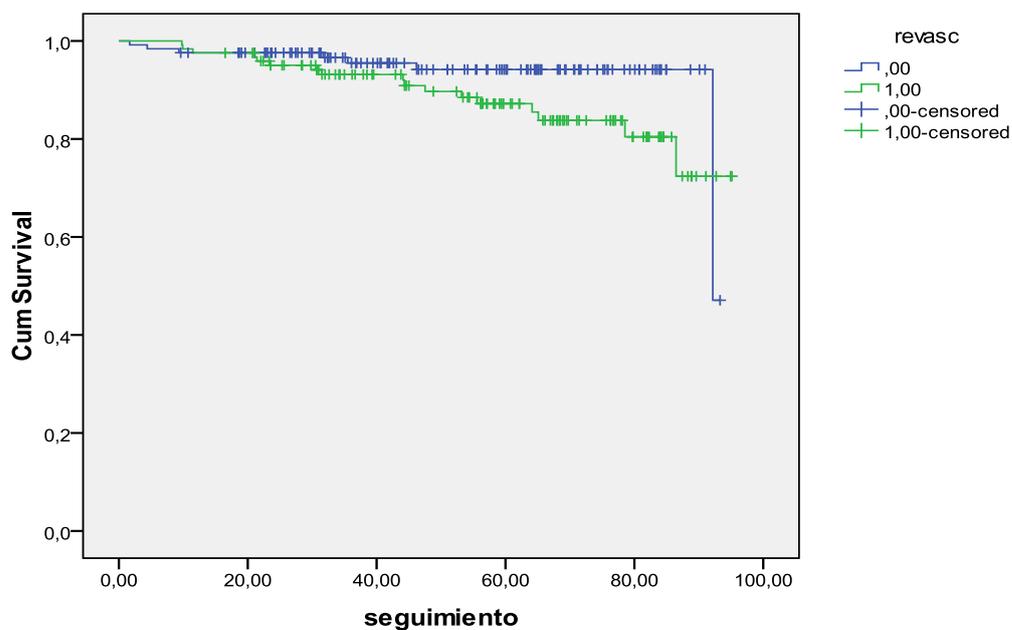
Figura R11. Kaplan Meier de mortalidad en relación con revascularización



Se realiza un análisis de propensión para ajustar la variable revascularización. Se ajusta por las variables edad, tiempo de ejercicio y fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Tras el ajuste se realiza un análisis de supervivencia de los pacientes en función de la revascularización mediante la gráfica de Kaplan Meier sin observarse diferencias significativas entre ambos grupos Rank Long log-rank test  $\chi^2=3,321$ ,  $p=0,073$ )

Figura R12. Kaplan Meier de mortalidad en relación con la revascularización ajustada



Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

#### 4.4.-ANALISIS DE SUBGRUPOS

Se analizó el valor pronóstico de la detección de isquemia ecocardiográfica en diferentes subgrupos de interés clínicos, como son los pacientes de edad avanzada (mayor de 65 años), las mujeres, los pacientes según el tipo de revascularización (incompleta vs completa), el tipo de stent empleado (stent farmacológico vs convencional) y otras variables derivadas del ecocardiograma de ejercicio como son el Score de Duke, la capacidad funcional y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

##### 4.4.1.-EDAD

La edad es la principal variable asociada con la supervivencia en cualquier población de pacientes estudiada. Nuestra serie tiene una edad media de  $64,81 \pm 11,03$  años (entre 32 y 89 años), con un 20,4% de pacientes mayores de 75 años.

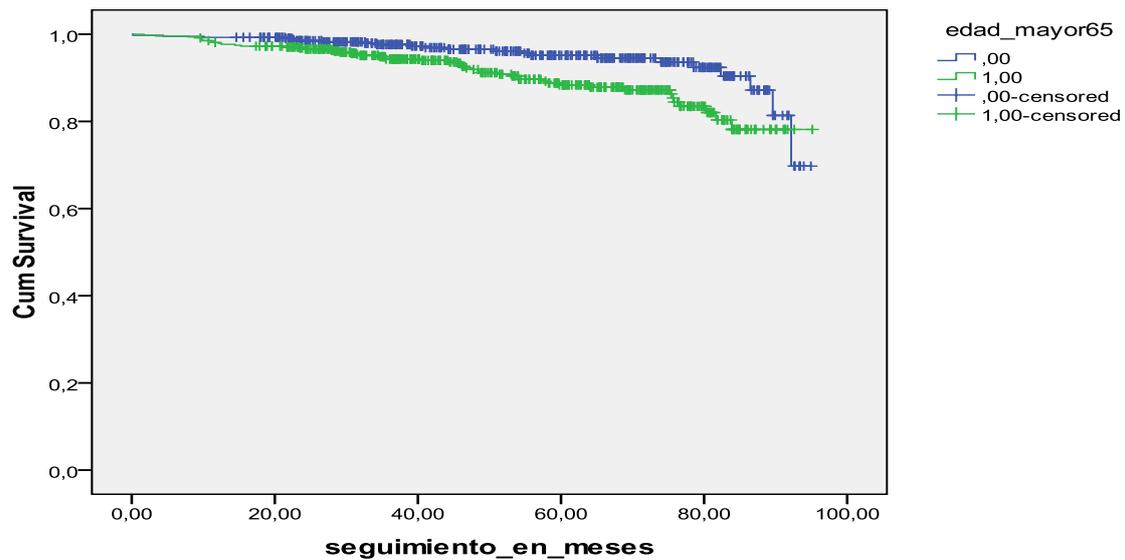
Se estratifican los pacientes en dos grupos según tengan una edad mayor (478 pacientes; 53,3%) o inferior a 65 años (419 pacientes; 46,7%)

La distribución de las variables clínicas muestra diferencias entre los pacientes de grupo de mayor o menor edad. Los pacientes de mayor edad presentan peor capacidad funcional y mayor proporción de pacientes con score de Duke alto o intermedio, mayor prevalencia de hipertensión arterial, historia previa de reestenosis y mujeres.

Los pacientes jóvenes son con más frecuencia fumadores, con 3 o más factores de riesgo cardiovascular y con antecedentes de cardiopatía isquémica precoz, infarto previo y revascularización en el contexto de un síndrome coronario agudo.

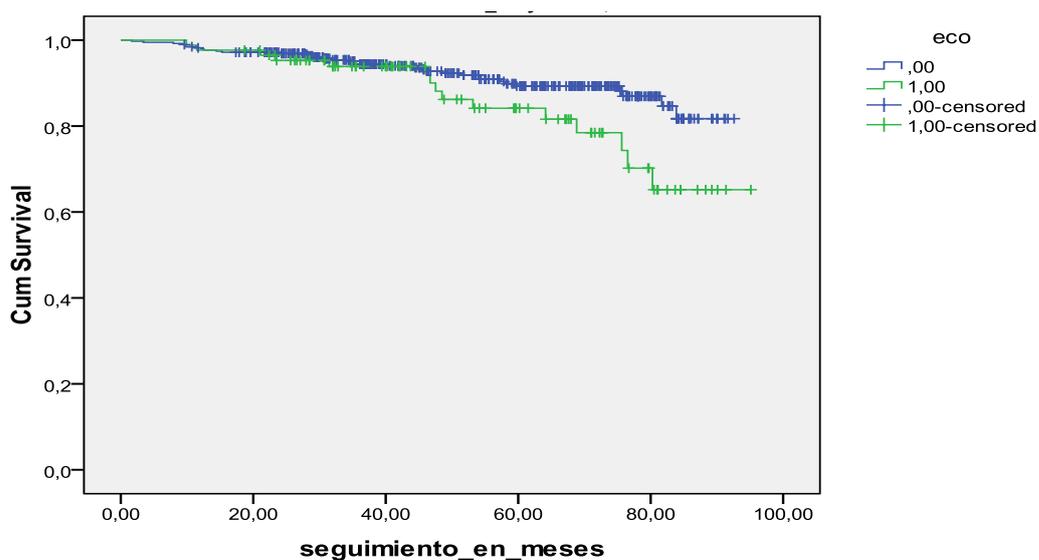
La mortalidad observada es diferente en función del grupo de edad (log-rank test  $\chi^2=9,197$ ;  $p=0,002$ ) como se muestra en la siguiente gráfica.

Figura R13. Kaplan-Meier de la mortalidad según la edad



Al analizar las curvas de supervivencia en función de la edad y la detección de isquemia en el ecocardiograma de estrés se encontraron diferencias entre ambos grupos de edad. En los pacientes con una edad inferior a 65 años no se encuentran diferencias en la supervivencia (log-rank test  $\chi^2=0,193$ ,  $p=0,661$ ) en función de la presencia o ausencia de isquemia en el ecocardiograma. Sin embargo, en el subgrupo de mayor edad si apreciamos diferencias en la mortalidad observada (log-rank test  $\chi^2=4,427$ ,  $p=0,035$ ) en relación con la detección de isquemia en el ecocardiograma.

Figura R14. Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes mayores de 65 años en relación con el resultado del ecocardiograma de estrés.

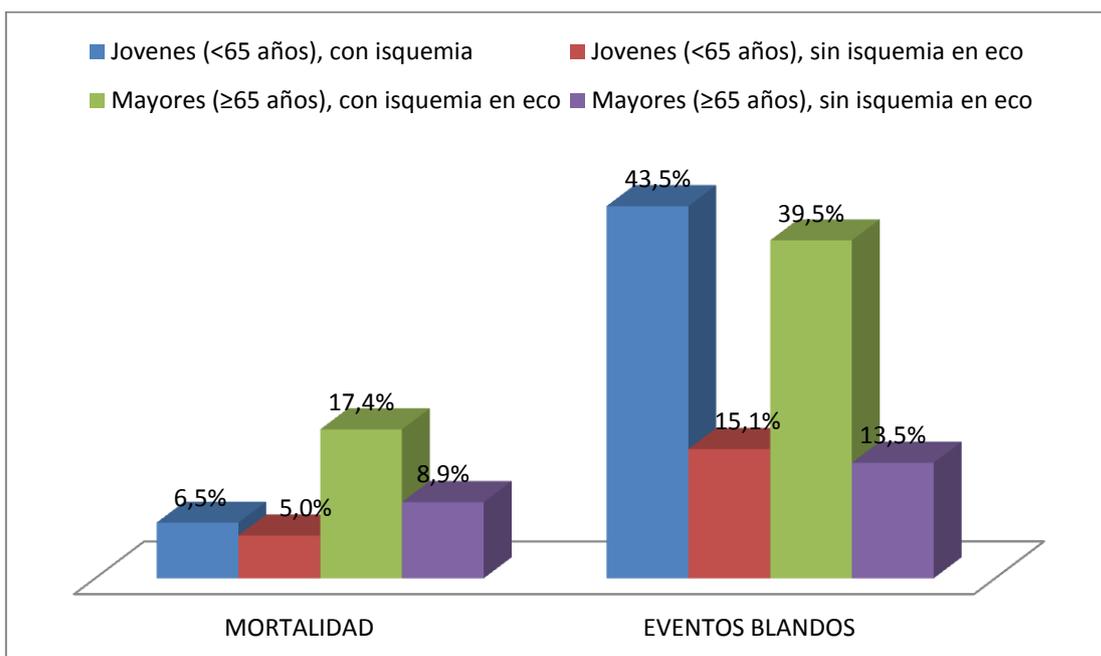


Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

Las diferencias observadas en el estudio en función de la edad y la detección de isquemia no nos permiten afirmar que sean debidas a la interacción entre estas variables ya que ésta no se observa desde el punto de vista estadístico en el modelo multivariado de mortalidad ( $p=0,544$ ) ni de eventos blandos( $p=0,817$ ), por lo que la explicación de estas diferencias sería debida a la diferente distribución de otras variables.

La distribución observada de los eventos en el seguimiento únicamente presenta diferencias en la mortalidad, siendo esta mayor en el grupo de mayor edad (RR 2,11; IC 95%: 1,25-3,55;  $p=0,004$ ). No se observan diferencias en la incidencia de ingresos por infarto (RR 0,73; IC 95%:0,37-1,44;  $p=0,360$ ), dolor torácico (RR 0,93; IC 95%: 0,60-1,43;  $p=0,741$ ) o necesidad de revascularización (RR 0,66; IC 95%: 0,66-1,40;  $p=0,834$ ) entre ambos grupos de edad.

**Figura R15. Eventos estratificados por el grupo de edad y el resultado del ecocardiograma**

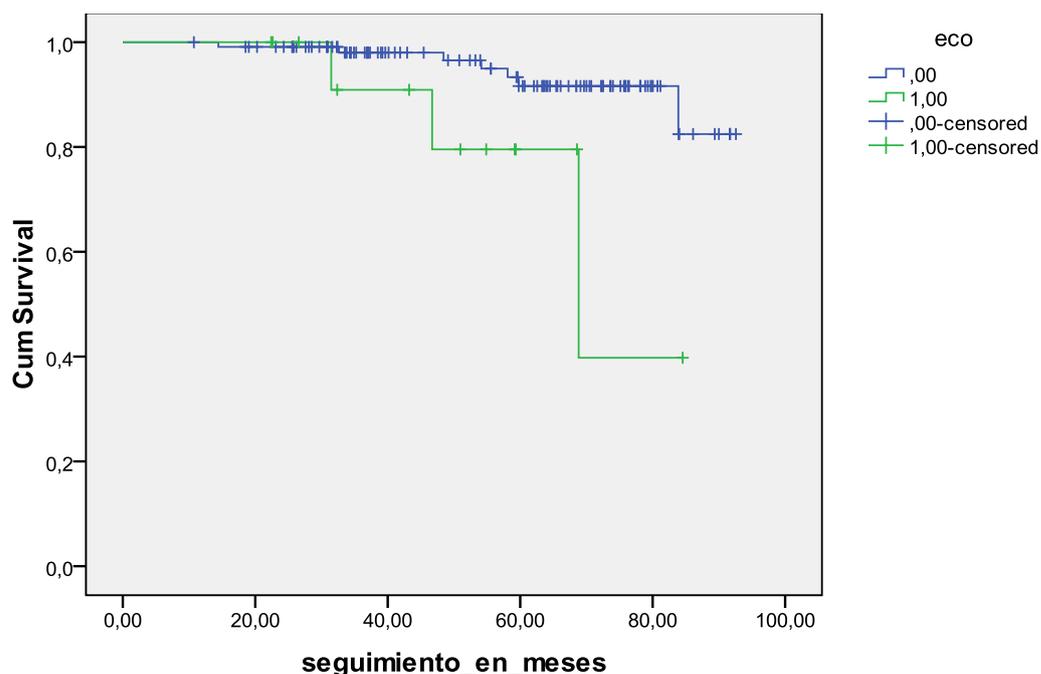


En cuanto al uso de pruebas diagnóstica durante el seguimiento según la edad se observa la misma tasa de cateterismos pero una mayor repetición de las pruebas de provocación de isquemia en el grupo de pacientes jóvenes (61,3 vs

#### 4.4.2.-SEXO

La población seleccionada para el estudio muestra una amplia diferencia entre la proporción de hombre y de mujeres (86 vs 14%). Entre ambas poblaciones existen importantes diferencias en cuanto a la distribución de los factores de riesgo y los antecedentes de enfermedad coronaria. Las mujeres presentan una mayor edad media ( $68,29 \pm 9,82$  años, por  $64,27 \pm 11,13$  años de los varones), una proporción mayor de pacientes hipertensas (66 vs 47,9%), diabéticas (25,4 vs 16,3%) y con mala capacidad funcional y score de Duke alto o intermedio. Los varones muestran un mayor prevalencia de enfermedad multivaso, hábito tabáquico, asociación de 3 o más factores de riesgo cardiovascular, disfunción ventricular o revascularización incompleta.

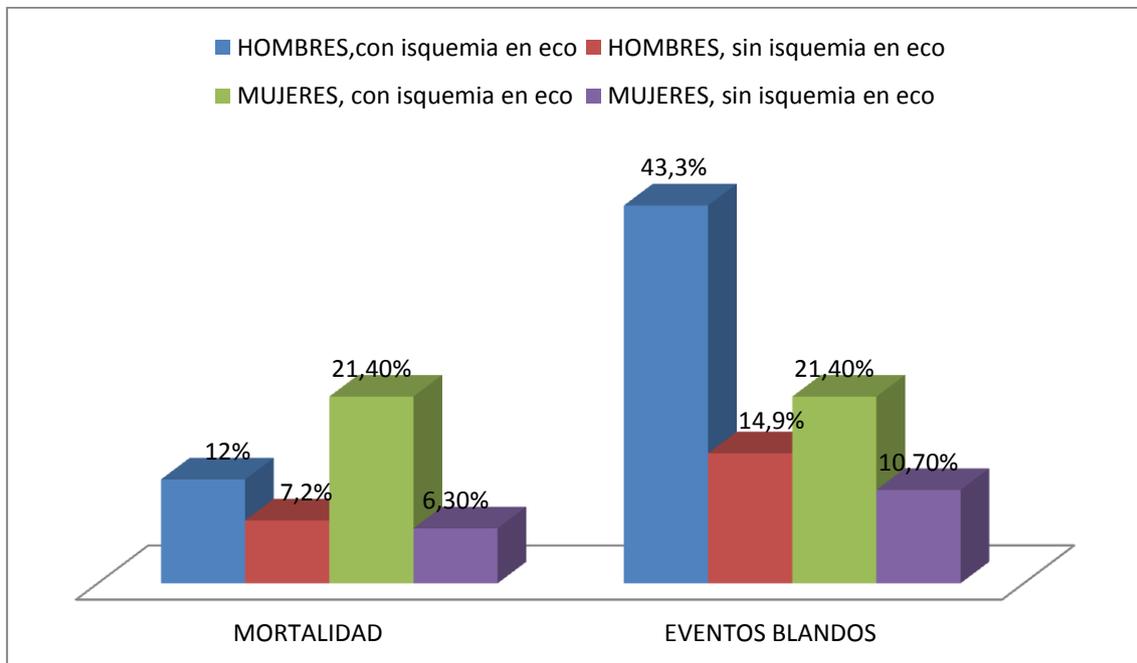
**Figura R16. Kaplan- Meier de la mortalidad en el subgrupo de las mujeres en función de la detección de isquemia en el ecocardiograma**



Se observaron diferencias entre ambos sexos en la mortalidad y en la aparición de los eventos blandos durante el seguimiento. El papel de la detección de isquemia con el ecocardiograma de estrés parecería diferente para ambos sexos (varones: log-rank test  $\chi^2=2,387$ ;  $p=0,122$  y mujeres: log-rank test  $\chi^2=5,731$ ;  $p=0,017$ ), pero estas diferencias observadas en las curvas de supervivencia no pudieron ser atribuidas a la detección de isquemia ecocardiográfica, ya que no se observó interacción entre el

sexo y la isquemia ecocardiográfica (  $p=0,257$ ) en el modelo multivariado de mortalidad.

**Figura R17. Eventos observados estratificados por el sexo y la detección de isquemia ecocardiográfica.**



El uso de pruebas de estrés o cateterismo durante el seguimiento es similar en ambos sexos.

#### 4.4.3.-TIPO DE STENT

Los pacientes fueron revascularizados mediante la colocación de stent no recubierto (536 pacientes, 59,8 %), farmacoactivos (104 pacientes, 11,6%) o una combinación de ambos (257 pacientes, 28,7%).

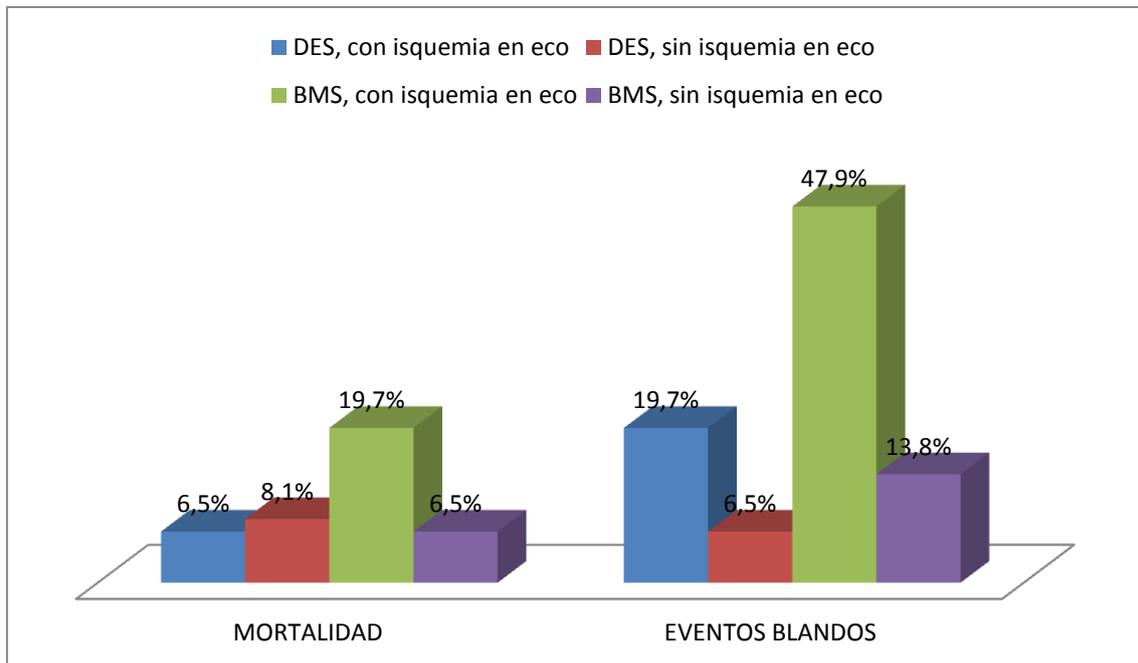
El perfil de pacientes que reciben un stent farmacoactivo (DES) es diferente al que se revasculariza con un stent no recubierto (BMS). En nuestra serie los pacientes con DES presentan una edad ( $64,7 \pm 10,7$  vs  $64,9 \pm 11,3$ ;  $p=0,719$ ) y proporción de varones (85,3% vs 86,4%;  $p=0,653$ ) sin diferencias estadísticamente significativas con respecto al pacientes con stents convencionales. Sin embargo, si se observaron diferencias significativas en cuanto a la presencia prevalencia de diabetes (27,1% vs 11,2%;  $p<0,001$ ), la asociación de 3 o más factores de riesgo cardiovascular (34,6 vs 25,4%;  $p=0,003$ ), la historia de reestenosis previa de un stent (11,6 vs 2,8%;  $p<0,001$ ), la necesidad de múltiples procedimientos de revascularización (17,5 vs 9,7%;  $p=0,001$ ) y la prevalencia de enfermedad multivaso (56,5 vs 44,6%;  $p<0,001$ ).

Estas diferencias en el perfil de los pacientes puede explicar que en los pacientes con DES se detectara con más frecuencia isquemia en el ecocardiograma (21,3% vs 13,2%;  $p=0,001$ ) y que esta sea más extensa.

Los eventos durante el seguimiento en función del tipo de stent no presentan diferencias significativas entre ambos grupos (RR 0,94; IC 95%: 0,54-1,54;  $p=0,807$  para la mortalidad; RR 1,60; IC 95%: 0,81-3,15;  $p=0,165$  para el infarto, RR 0,83; IC 95%: 0,53-1,30;  $p=0,414$  para el reingreso por dolor torácico, y RR 1,22; IC 95%: 0,83-1,78;  $p=0,315$  para la necesidad de revascularización) como se muestra en el siguiente gráfico.

Los pacientes con DES fueron sometidos durante el seguimiento con mayor frecuencia a un nuevo cateterismo (RR 1,45; IC 95%: 1,07-1,95;  $p=0,016$ ) pero sin diferencias significativas en cuanto al número de revascularizaciones o pruebas de estrés durante el seguimiento (RR 0,87; IC 95%: 0,67-1,14;  $p=0,303$ ).

**Figura R18. Eventos estratificado por el tipo de stent y el resultado del ecocardiograma**



El valor de la detección de isquemia en el ecocardiograma de ejercicio en la estratificación del riesgo de mortalidad (interacción  $p=0.076$ ) o de eventos blandos ( $p$  para la interacción= 0,221) no muestra diferencias en función del tipo de stents empleados

#### 4.4.4.-REVASCULARIZACION INCOMPLETA

Los pacientes del subgrupo con revascularización incompleta muestran con mayor frecuencia datos sugestivos de isquemia tanto en el ecocardiograma como en el electrocardiograma. Presentan asociación con la disfunción ventricular izquierda, una peor capacidad funcional y puntuación más baja en el score de Duke (tabla R18)

**Tabla R18. Variables asociadas a la revascularización incompleta**

Variable	OR	IC 95%	p
Sexo masculino	1,65	1,07-2,55	P=0,024
≥3FRCV	1,47	1,09-1,99	P=0,012
Multivaso	20,46	13,50-31,01	P<0,001
Isquemia ECG	1,53	1,07-2,20	P=0,019
Duke A/I	1,63	1,19-3,21	P=0,003
Mala capacidad funcional	1,82	1,28-2,60	P=0,001
Isquemia eco	2,79	1,94-3,99	P<0,001
Isquemia eco extensa	1,56	1,06-2,30	P=0,023
Disfunción VI	1,68	1,14-2,49	P=0,009

FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, ECG: Electrocardiograma, A/I: alto o intermedio, eco: ecocardiograma, VI: ventrículo izquierdo.

Al analizar los eventos en el seguimiento en función del tipo de revascularización se observan diferencias significativas en el subgrupo de revascularización completa en el seguimiento en función de la presencia o ausencia de isquemia miocárdica en cuanto a la mortalidad (log-rank test  $\chi^2=4,694$ ;  $p=0,030$ ) y necesidad de nuevas revascularizaciones (log-rank test  $\chi^2=45,29$ ;  $p<0,001$ ), presentando únicamente ésta última una interacción significativa ( $p=0,04$ ).

Figura R19. Kaplan- Meier de revascularización en el subgrupo de la revascularización completa en función de la isquemia ecocardiográfica

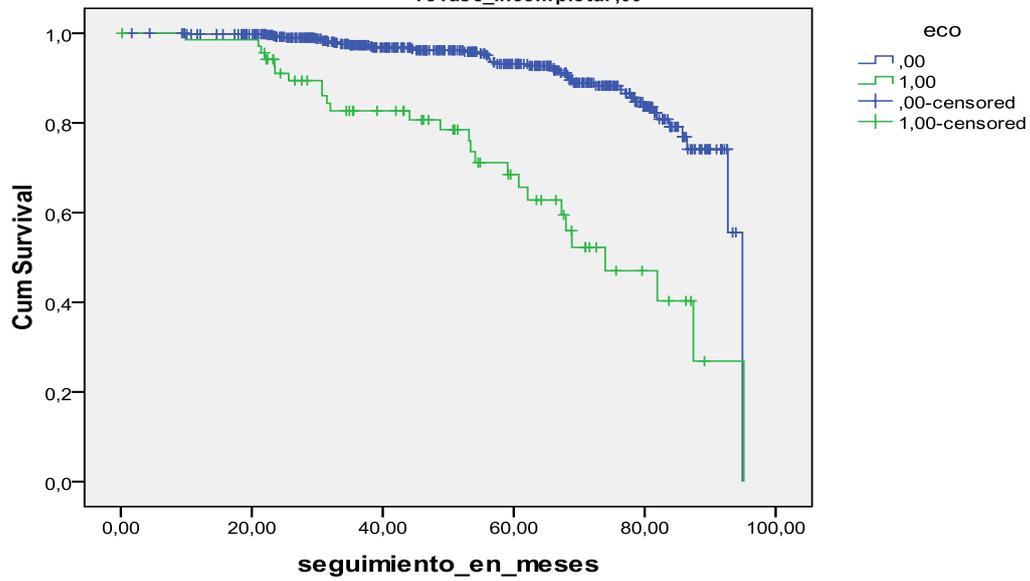
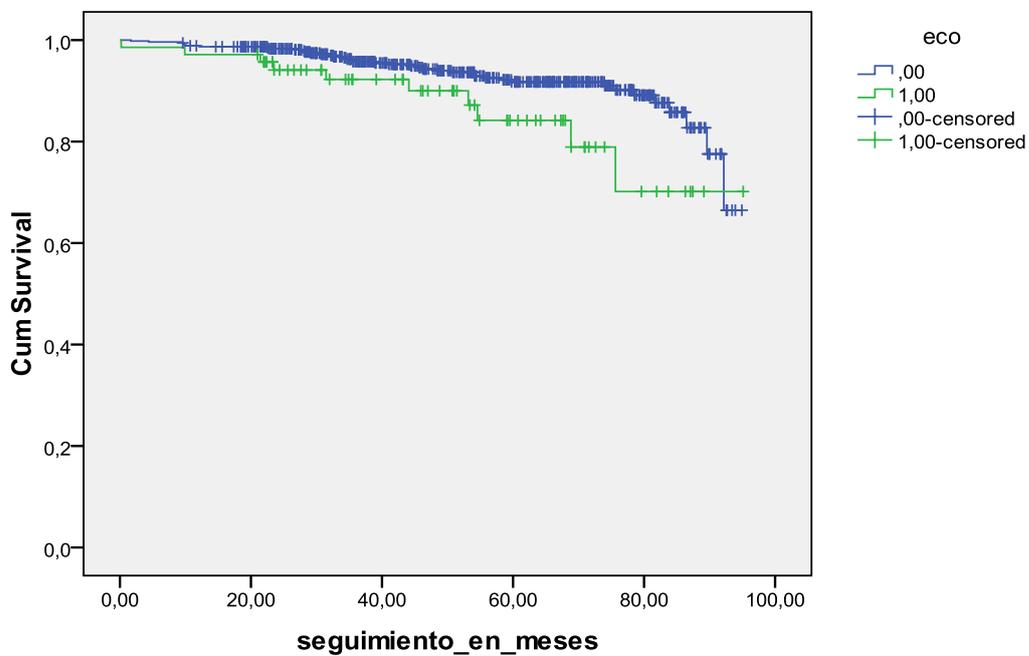


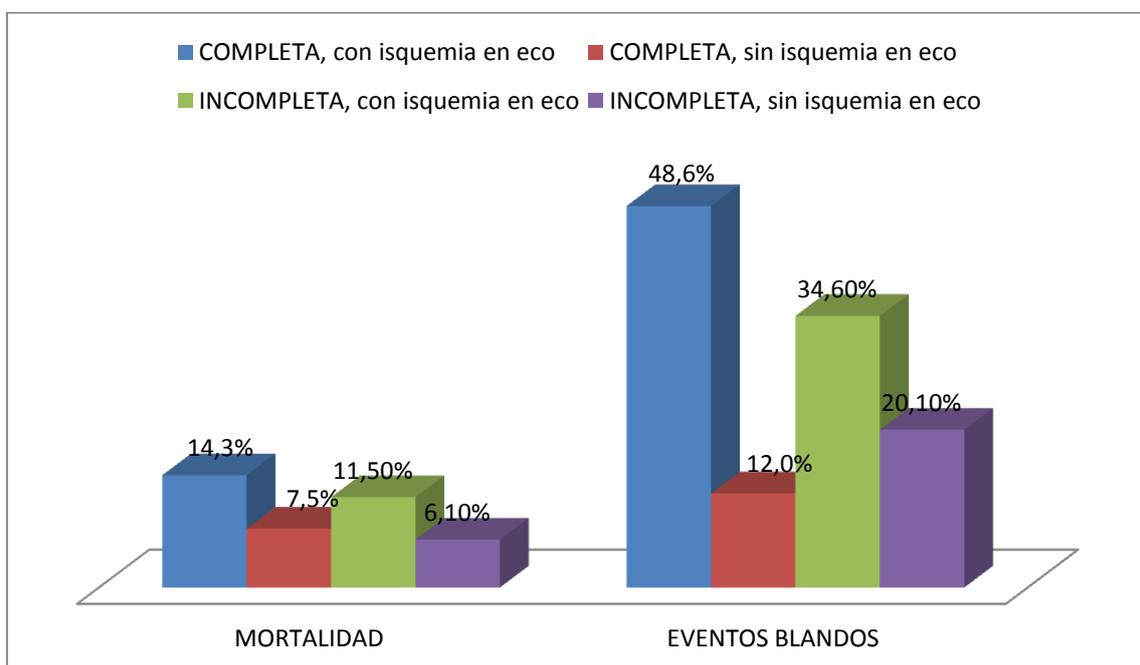
Figura R20. Kaplan- Meier de la mortalidad en el subgrupo de la revascularización completa en función de la detección de isquemia ecocardiográfica.



Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

El análisis de los eventos estratificados por la variable revascularización completa o incompleta no muestra diferencias significativas en la mortalidad (RR 0,90; IC 95: 0,54-2,1,53;p=0,706) ni en el ingreso por infarto (RR 1,58; IC 95: 0,80-3,14; p=0,184) pero si de un mayor necesidad de nuevas revascularizaciones (RR 1,67; IC 95: 1,13-2,456; P=0,009) y reingreso por dolor torácico (RR 1,81; IC 95: 1,17-2,81; P=0,007) en el subgrupo de revascularización incompleta.

**Figura R21. Eventos observados estratificado por tipo de revascularización y el resultado del ecocardiograma**



IAM: infarto

#### 4.4.5.-SCORE DE DUKE

El score de Duke se utiliza para la estratificación pronóstica de los pacientes sometidos a una prueba de estrés con ejercicio.

En nuestro estudio 672 pacientes (74,9%) presentaban una puntuación de bajo riesgo, 209 (22,9%) de riesgo intermedio y tan sólo 20 (2,2%) pacientes de alto riesgo.

Las variables que se asocian a una puntuación de riesgo alto o intermedio se recogen en la siguiente tabla.(tabla R19)

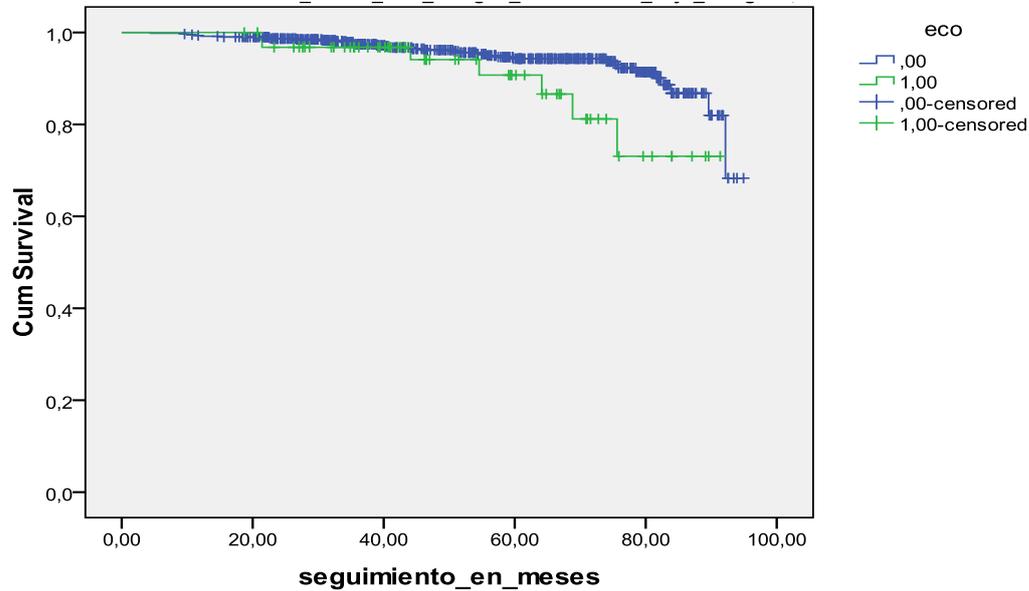
**Tabla R19. Variables asociadas a un score de Duke alto o intermedio**

Variable	OR	IC 95%	p
Edad >65 años	2,04	1,49-2,80	P<0,001
Sexo femenino	1,54	1,02-2,31	P=0,037
Revascularización incompleta	1,63	1,19-2,23	P=0,002
Stent farmacoactivo	1,49	1,10-2,02	P=0,010
Oclusión crónica	2,19	1,45-3,30	P<0,001
Enfermedad. multivaso	1,50	1,10-2,03	P=0,009
Síndrome coronario agudo previo	0,57	0,41-0,80	P=0,001
Infarto previo	0,56	0,41-0,76	P<0,001
Hipertensión arterial	1,44	1,06-1,96	P=0,018
Mala capacidad funcional	16,38	10,80-24,82	P<0,001

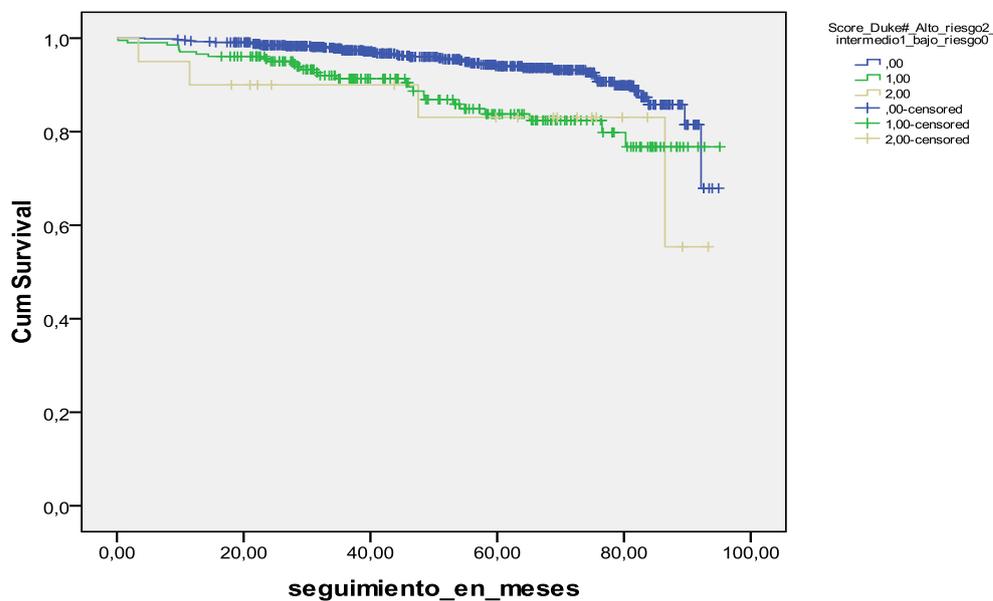
Los pacientes con score de Duke alto (log-rank test  $\chi^2=1,678$ ;  $p=0,195$ ) o intermedio (log-rank test  $\chi^2=0,001$ ;  $p=0,970$ ) no presentaron diferencias en la estratificación pronóstica en función de la isquemia detectada en el ecocardiograma. Los pacientes con score de Duke bajo si presentaban una tendencia hacia una mayor mortalidad en los pacientes con isquemia demostrada en el ecocardiograma (log-rank test  $\chi^2=3,645$ ;

p=0,056), existiendo una interacción significativa entre el score de Duke y la detección de isquemia ecocardiográfica (p=0,049)

**Figura R22. Kaplan- Meier de lamortalidad en el subgrupo score de Duke de bajo riesgo en función de la isquemia ecocardiográfica**



**Figura R23. Kaplan- Meier de la mortalidad en función del score de Duke.**

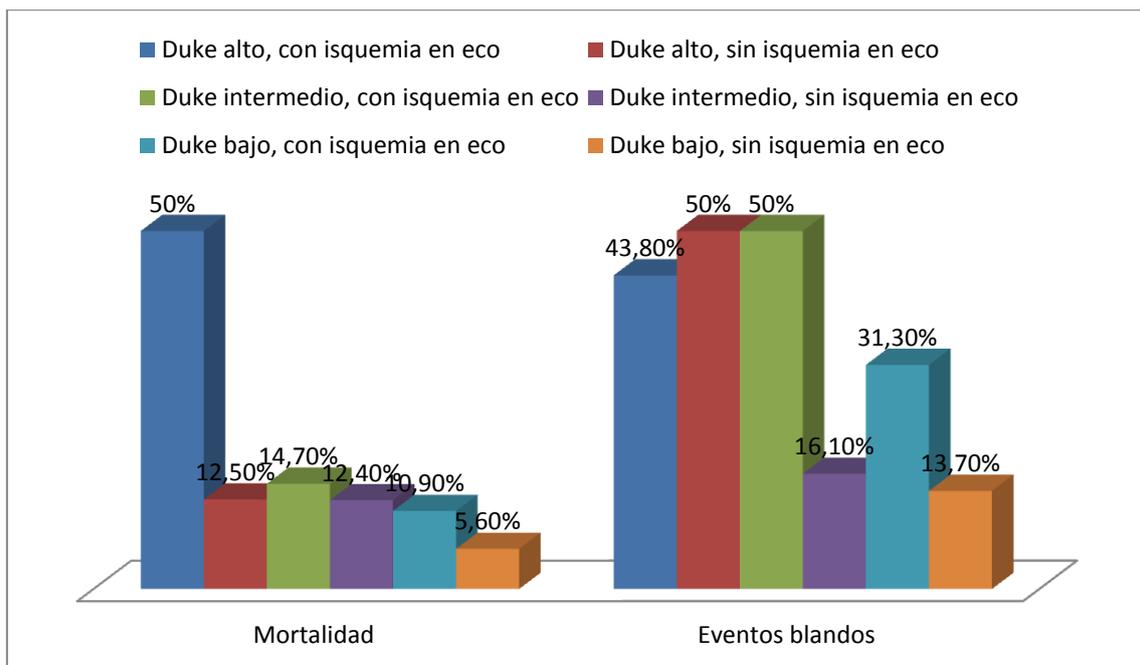


Los pacientes presenta diferencias en la supervivencia en función de los resultados del score de Duke existiendo una mayor mortalidad en función del riesgo estimado (log-rank test  $\chi^2=15,620$ ;  $p<0,001$ )

**Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent**

Los eventos durante el seguimiento se distribuyen en diferente proporción en función del score de Duke, observándose una mayor mortalidad ( $p < 0,001$ ), infarto ( $p = 0,034$ ) y necesidad de revascularización ( $p < 0,001$ ) según aumenta el score de Duke (figura R24)

**Figura R24. Eventos observados estratificados por el Score de Duke y el resultado del ecocardiograma**



El uso de múltiples pruebas de isquemia en el seguimiento fue similar en los tres grupos del score de Duke pero no así la repetición del cateterismo que llegó al 70% en los pacientes con un score de Duke de alto riesgo, del 43,9% en los de riesgo intermedio y de únicamente el 19,8% en los de bajo riesgo.

#### 4.4.6.-CAPACIDAD FUNCIONAL

La capacidad de ejercicio del paciente es una variable que puede obtenerse de la historia clínica y que puede condicionar el uso de pruebas o tratamiento.

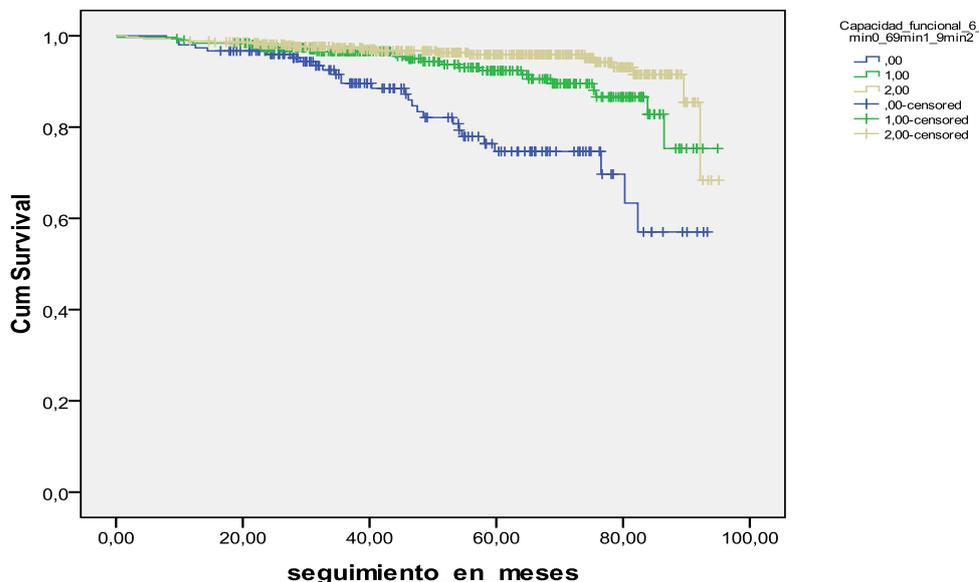
El tiempo medio de ejercicio de los pacientes incluidos en el estudio es de  $8 \pm 2,77$  minutos.

Se establecen 3 grupos de capacidad funcional, en función del tiempo de ejercicio alcanzado en el protocolo de Bruce. Se considera mala capacidad funcional aquellos que no alcanzan 6 minutos de tiempo de ejercicio, capacidad intermedia si alcanzan un tiempo de ejercicio entre 6 y 9 minutos, y buena capacidad funcional para los que sobrepasan los 9 minutos de ejercicio.

La distribución de los pacientes en estos tres grupos es la siguiente. 152 pacientes (16,9%) mostraron mala capacidad funcional, 312 pacientes (34,8%) una capacidad intermedia y 433 (48,3%) buena capacidad funcional.

La capacidad funcional se asocia en nuestra serie de forma independiente con la mortalidad, observándose una mayor mortalidad cuanto peor fuera la capacidad funcional (log-rank test  $\chi^2=35,88$ ,  $p<0,0001$ )

**Figura R25. Kaplan-Meier de la mortalidad en relación con la capacidad funcional**



La presencia de una capacidad de ejercicio inferior a 6 minutos en el ecocardiograma se asocia a una mayor edad, el sexo femenino, la presencia de factores de riesgo

**Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent**

cardiovascular, tales como la hipertensión, la dislipemia y la conjunción de 3 o más factores de riesgo cardiovascular. Los antecedentes de revascularización incompleta, oclusiones crónicas o la disfunción ventricular son más frecuentes en los pacientes con mala capacidad de ejercicio

**Tabla.R20. Variables asociadas a una capacidad de ejercicio inferior a 6 minutos.**

Variable	OR	IC 95%	p
Edad >65 años	2,79	1,90-4,10	P<0,001
Sexo femenino	2,74	1,79-4,19	P<0,001
Hipertensión arterial	1,86	1,30-2,67	P=0,001
Dislipemia	1,53	1,07-2,20	P=0,019
≥3FRCV	1,54	1,07-2,22	P=0,021
Revascularización incompleta	1,82	1,28-2,60	P=0,001
Oclusión crónica	2,40	1,33-3,74	P<0,001
Disfunción VI	1,77	1,12-2,79	P=0,0013

*FRCV: Factores de riesgo cardiovascular, VI: ventrículo izquierdo*

El papel de ecocardiograma en la estratificación del riesgo de muerte es diferente según la capacidad funcional. Así en los pacientes con buena capacidad de ejercicio no modifica el buen pronóstico de esta población (5% de mortalidad en los pacientes con isquemia ecocardiográfica y 3,8% en los pacientes sin isquemia,  $p=0,697$ ) ni lo empeora de forma significativa en los pacientes con mala capacidad de ejercicio (22,7% de mortalidad en los pacientes con isquemia ecocardiográfica y 15,7% en los pacientes sin isquemia,  $p=0,307$ ). Es en los pacientes con capacidad intermedia donde la detección de isquemia muestra una tendencia, aunque sin alcanzar significación estadística, a empeorar el pronóstico de los pacientes (log-rank test  $\chi^2=2,734$   $p=0,098$ ).

Figura R26. Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes con capacidad funcional intermedia en relación con la isquemia ecocardiográfica.

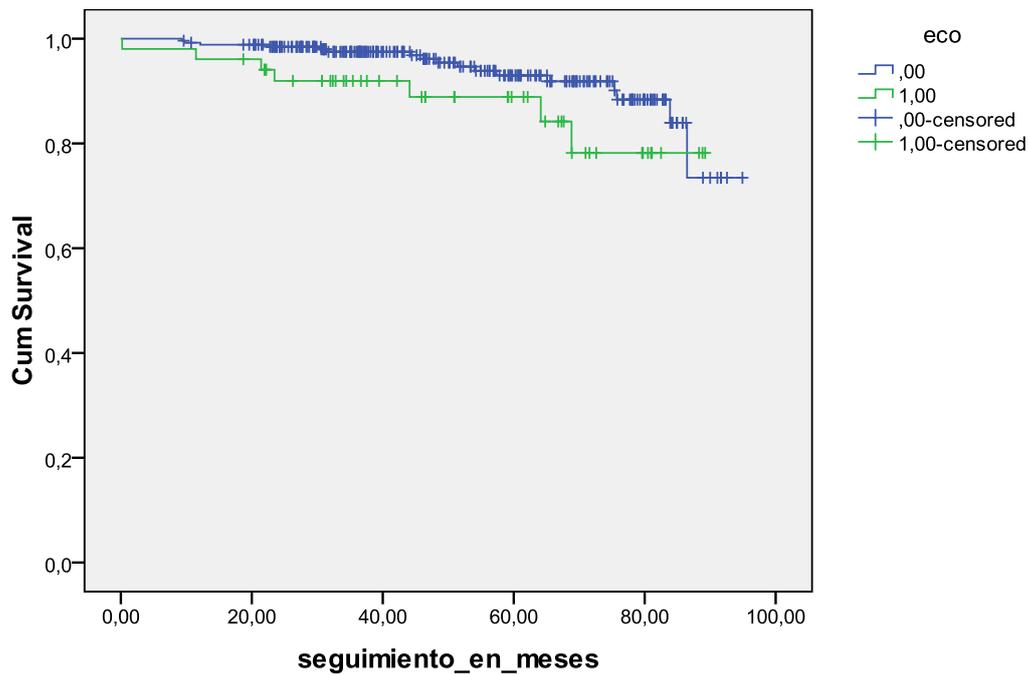
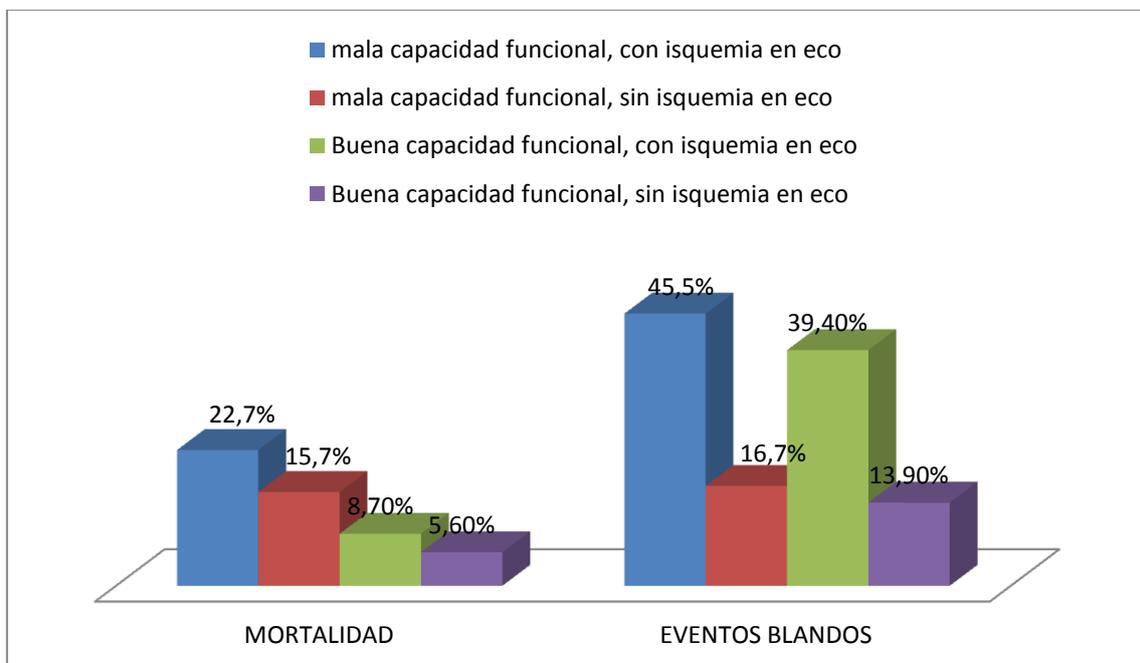


Figura R27. Eventos estratificados por capacidad funcional y el resultado del ecocardiograma



La aparición de eventos en el seguimiento muestra importantes diferencias entre los pacientes con una capacidad de ejercicio menor o mayor a 6 minutos en test de Bruce (gráfico R23). Aquellos con mala capacidad funcional presentan mayor mortalidad (RR 3,36; IC 95%: 2,01-5,62;  $p < 0,001$ ), reingreso por infarto (RR 2,69; IC 95%: 1,31-5,53;  $p = 0,005$ ) y necesidad de revascularización (RR 1,70; IC 95%: 1,08-2,68;  $p = 0,020$ ).

El uso de pruebas en el seguimiento, como son el cateterismo o pruebas de estrés es diferente en función de la capacidad funcional. Los pacientes con mala capacidad funcional son derivados con mayor frecuencia al cateterismo (RR 2,24; IC 95%: 1,56-3,23;  $p < 0,001$ ), pero por el contrario se les realiza menos pruebas de estrés (RR 0,69; IC 95%: 0,48-0,97;  $p = 0,035$ ).

#### 4.4.7.-FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo es una variable que se obtiene de forma rutinaria en base a diferentes pruebas de imagen.

La fracción de eyección media del ventrículo izquierdo estimada en el ecocardiograma basal es de  $57,44 \pm 6,89\%$ . Existen 121 (13,5%) pacientes con disfunción ventricular (fracción de eyección inferior o igual al 50%).

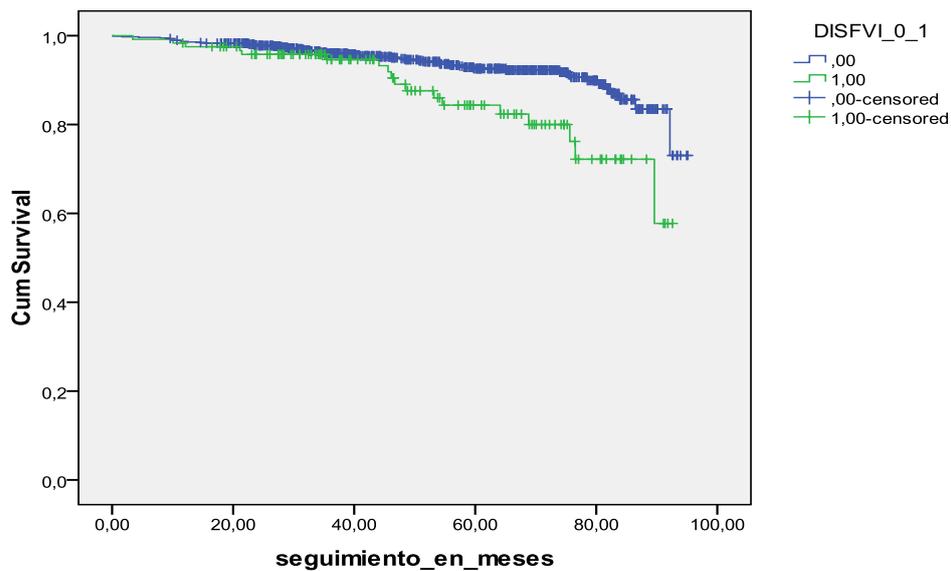
Las variables asociadas a la presencia de disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq 50\%$ ) son el sexo masculino y los antecedentes de revascularización el contexto de síndrome coronario agudo, el infarto antiguo, la enfermedad multivaso, la revascularización incompleta y la presencia de oclusiones no revascularizadas. No existen diferencias entre el uso de diferentes tipos de stent o en la edad media de los pacientes.

**Tabla.R21.Variables asociadas a una fracción de eyección inferior al 50%.**

Variable	OR	IC 95%	p
<b>Sexo masculino</b>	4,29	1,72-10,71	P=0,001
<b>Revascularización incompleta</b>	1,68	1,14-2,49	P=0,009
<b>Oclusión crónica</b>	2,28	1,40-3,39	P=0,001
<b>Enfermedad multivaso</b>	1,60	1,09-2,37	P=0,017
<b>Síndrome coronario agudo previo</b>	1,89	1,13-3,16	P=0,014
<b>Infarto previo</b>	3,55	2,11-5,98	P<0,001

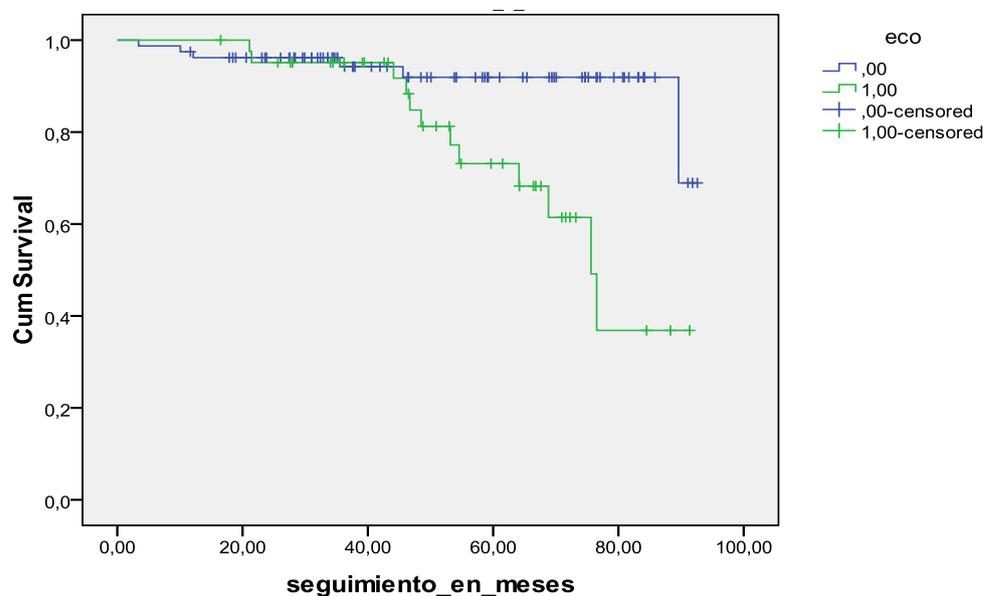
La disfunción ventricular muestra en nuestro estudio una asociación estadísticamente significativa con la mortalidad (log-rank test  $\chi^2=9,321$   $p=0,002$ )

Figura R28. Kaplan-Meier de la mortalidad en relación con la fracción de eyección



Los pacientes sin disfunción ventricular muestran una buena supervivencia a los 5 años de seguimiento (93%), sin diferencias en la mortalidad entre el grupo con isquemia y sin isquemia ecocardiográfica (log-rank test  $\chi^2=0,099$ ;  $p=0,753$ )

Figura R29. Kaplan-Meier de la mortalidad en pacientes con disfunción ventricular izquierda en relación con la detección de isquemia ecocardiográfica.



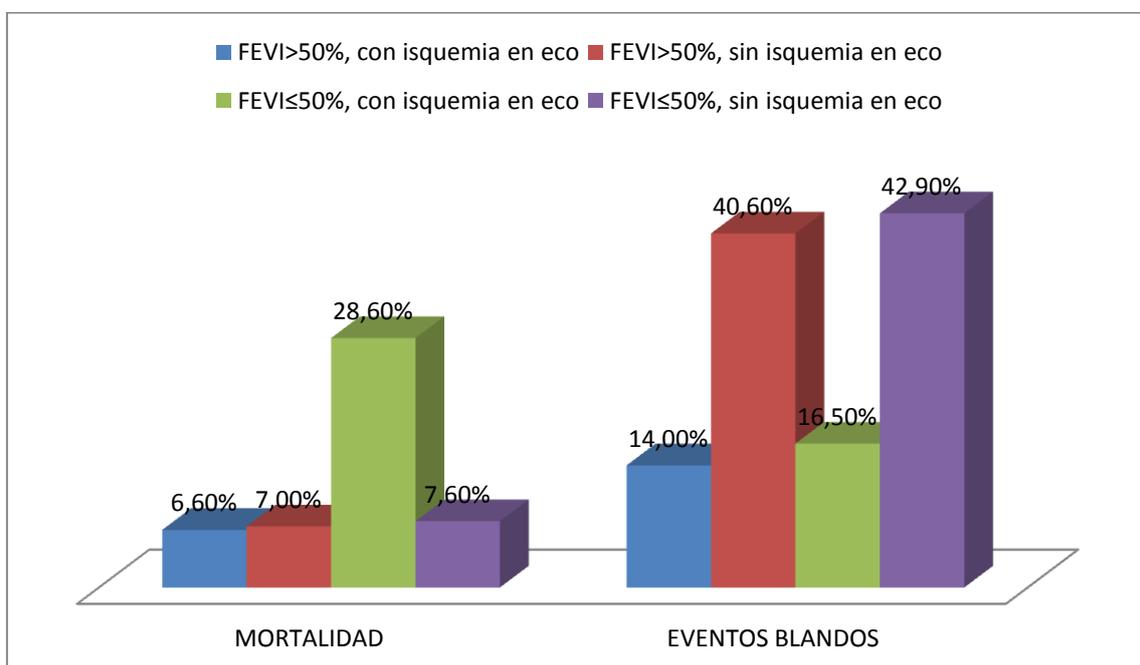
Por el contrario los pacientes con disfunción ventricular si presentan diferencias significativas en la supervivencia al comparar el grupo con y sin isquemia

Valor pronóstico del ecocardiograma de estrés ejercicio en los pacientes con revascularización revascularización percutánea con stent

ecocardiográfica (log-rank test  $\chi^2=8,411$ ;  $p=0,004$ ), existiendo una interacción significativa entre ambas variables ( $p=0,009$ )

Los eventos durante el seguimiento mostraron diferencias significativas entre los pacientes del grupo con FEVI  $\leq 50\%$  y el de FEVI  $> 50\%$ , en cuanto a la mortalidad (RR 2,34; IC 95: 1,32-4,14;  $p=0,003$ ) y una tendencia no significativa en el reingreso por infarto (RR 1,96; IC 95: 0,87-4,43;  $p=0,098$ ) en el grupo con fracción de eyección deprimida.

**Figura R30. Eventos estratificado por fracción de eyección y el resultado del ecocardiograma**



Se observa un mayor uso del cateterismo (RR 1,52; IC 95: 1,01-2,29;  $p=0,045$ ) en el seguimiento en el grupo de pacientes con disfunción ventricular, sin mostrarse diferencias entre ambos grupos en el empleo de pruebas de estrés (RR 0,91; IC 95: 0,62-1,33;  $p=0,620$ ).

## 5.-DISCUSIÓN

La literatura nos muestra el valor pronóstico de la detección de la isquemia miocárdica<sup>76-101</sup> tanto en el electrocardiograma como en las diferentes pruebas de imagen (SPECT, ecocardiograma, resonancia,...) y en diferentes escenarios clínicos (sin enfermedad coronaria conocida, postinfarto, postrevascularización,...) o tipos de pacientes (mujeres<sup>116-117</sup>, ancianos<sup>118-121</sup>, , diabéticos<sup>122-125</sup>, hipertensos<sup>126-127</sup> ...).

Las pruebas de estrés, en especial las que asocian imagen, se han utilizado en el diagnóstico de la reestenosis y en la estratificación pronóstica de los pacientes revascularizados de forma quirúrgica, y sobre todo, percutánea en las últimas 3 décadas<sup>76-101</sup>.

Las guías de práctica clínica<sup>102-103</sup> aconsejan su uso, en el caso en el que los pacientes desarrollen síntomas tras la revascularización, o en pacientes asintomáticos a partir de los 2 años de la revascularización percutánea o los 5 de la quirúrgica.

Sin embargo muchos de los estudios que avalan el papel pronóstico de la detección de isquemia han sido realizados con series antiguas de pacientes con cardiopatía isquémica<sup>76-85, 87-101</sup>.

Los cambios que han tenido lugar en los últimos años en el tratamiento, tanto farmacológico como intervencionista, de los pacientes con cardiopatía isquémica, con importantes reducciones, tanto de la tasa de reestenosis, como de la mortalidad, hacen que sea necesario estudiar cual es el papel actual del ecocardiograma de ejercicio en la estratificación pronóstica de los pacientes sometidos a revascularización percutánea con stent.

En nuestro estudio analizamos una cohorte de pacientes consecutivos, con cardiopatía isquémica crónica estable, a los que se les realiza un ecocardiograma de estrés ejercicio tras la revascularización percutánea con implante de stent.

### **5.1. VALOR DEL ECOCARDIOGRAMA DE EJERCICIO EN LA ESTRATIFICACIÓN PRONÓSTICA Y EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES REVASCULARIZADOS**

La isquemia detectada en las pruebas de estrés<sup>89</sup> es la principal variable asociada a la mortalidad, a la necesidad de revascularización y a diversos objetivos combinados de

eventos cardiovasculares, en la mayoría de los estudios de pacientes con enfermedad coronaria conocida.

En nuestro estudio se detecta la presencia de isquemia miocárdica en el 16,5% de los pacientes, siendo esta cifra inferior a la observada en otros estudios que incluyen pacientes con revascularización percutánea previa, como es el caso del estudio multicéntrico italiano de Cortigiani et al<sup>87</sup> donde llegan a detectar isquemia en el 31% de los casos, pero similar a la que aparece en el estudio de Harb et al<sup>86</sup> en pacientes asintomáticos, que sitúa la cifra de detección de la isquemia ecocardiográfica en el 13%.

Este descenso en la detección de isquemia en los pacientes con cardiopatía isquémica puede deberse a dos factores. Por un parte, la detección de la isquemia suele ser menor en la población de pacientes asintomáticos, que es mayoritaria en nuestro trabajo, ya sólo el 26,4% de los pacientes presentaban clínica sugestiva de isquemia. El segundo factor que puede influir es la disminución en la frecuencia con la que se detecta isquemia a lo largo de estas últimas décadas. En una serie americana<sup>128</sup> que analiza cerca de 40.000 pacientes remitidos para un estudio de SPECT entre 1991 y 2009, se observa una disminución en la detección de isquemia que va del 40,9% en 1991 a tan sólo un 8,7% en 2009. Incluso, en pacientes asintomáticos, la reducción en la detección de isquemia es aún más marcada y se sitúa en cifras cercanas al 3%. Las explicaciones que se encuentran detrás del descenso en las cifras de detección de isquemia podrían ser el mejor control de los factores de riesgo, el mayor uso de medicación de prevención cardiovascular y el cambio en el perfil clínico de los pacientes.

En nuestro estudio no sólo encontramos una menor incidencia de isquemia sino que también observamos una ausencia de asociación entre la detección de isquemia ecocardiográfica y la mortalidad, que si bien, si se observa en el análisis univariado, no persiste en el multivariado o tras ajustar la detección de isquemia por la edad, la fracción de eyección basal y la capacidad funcional. Por otra parte, la detección de isquemia no presenta valor incremental sobre las variables clínicas o derivadas del ecocardiograma basal o de la ergometría.

El valor pronóstico de la isquemia detectada en el ecocardiograma de estrés en los pacientes de nuestro estudio es inferior al observado en estudios previos, como el multicéntrico italiano<sup>87</sup>, donde la isquemia ecocardiográfica fue la principal variable

asociada con un combinado de eventos duros que incluye la mortalidad, o en el meta análisis de Harb<sup>89</sup>, donde se observa que un test anormal se asocia con la aparición de eventos cardíacos duros (RR 1,2; IC95%:1,1-1,3) y, de la mortalidad cardíaca (RR 5,8, IC 95%:0,8-1,8) y la mortalidad total (RR 2,2, IC95%: 1,3-3,1) en el seguimiento.

Nuestros hallazgos encuentran apoyo en los publicados por Harb et al<sup>86</sup>, en su serie de la Cleveland Clinic, quien en una población de similar de pacientes, observa que si bien la detección de isquemia en el ecocardiograma se asocia en el análisis multivariado con la mortalidad esta asociación no presenta un valor incremental sobre las variables clínicas o funcionales derivadas del ecocardiograma de ejercicio.

La interpretación de la ausencia de asociación entre la isquemia ecocardiográfica y la mortalidad en nuestra población puede entenderse en base a tres argumentos. Por una parte, los pacientes con cardiopatía isquémica crónica estable, presentan una tasa de mortalidad inferior a la reportada hace años y en ocasiones, como sucede en nuestro trabajo, la principal causa de muerte documentada, es de origen no cardiovascular, lo que hace comprensible que la isquemia no presente asociación con este tipo de muertes. Por otra parte, el empleo del ecocardiograma de estrés en la estratificación del riesgo en los pacientes asintomáticos tras una revascularización percutánea, como eran mayoritariamente en nuestro estudio, es cuando menos discutido, sobre todo en las series actuales de pacientes<sup>86</sup> De tal modo que los criterios de uso apropiado<sup>102-103</sup> no lo aconsejan al menos hasta dos años tras la revascularización. Por último, la interpretación simplista de los resultados del ecocardiograma de ejercicio en base únicamente a la presencia o ausencia de isquemia en el ecocardiograma, es a nuestro juicio incorrecta. En nuestro trabajo se observa que otras variables que pueden obtenerse del ecocardiograma de estrés ejercicio, como son la capacidad funcional o la fracción de eyección, presentan mayor asociación y ésta es independiente de otras variables y su adicción al modelo clínico de estimación de riesgo de mortalidad tienen un mayor valor incremental que la detección de isquemia. A este respecto existen diversos estudios que avalan la fracción de eyección como un predictor de eventos en el seguimiento de los pacientes con cardiopatía de diversas etiologías, siendo el principal factor implicado en la selección de los pacientes para diversas terapias como el tratamiento quirúrgico de las valvulopatías, el implante de un desfibrilador en pacientes con miocardiopatías o cardiopatía isquémica.

La función ventricular izquierda habitualmente expresada como fracción de eyección es uno de los principales predictores de mortalidad tanto por insuficiencia cardiaca como por eventos arrítmicos en la población de pacientes con cardiopatía isquémica.

La capacidad funcional es una variable asociada a la mortalidad en nuestro estudio. La presencia de una capacidad de ejercicio inferior a 6 minutos del protocolo de Bruce (5-7 METS) se ha relacionado en múltiples estudios<sup>129-130</sup> con un mal pronóstico de estos paciente. Peterson et al observa que los pacientes con una mala capacidad de ejercicio presentan un riesgo incrementado de infarto y de muerte por cualquier causa tres veces más elevado que aquellos pacientes con buena capacidad funcional.

La relación de la capacidad de ejercicio y la detección de isquemia ha sido estudiada por otros autores observándose que en los pacientes con buena capacidad de funcional (>10METS), presentan un buen pronóstico y la detección de isquemia en las pruebas de imagen, ya sea el ecocardiograma de estrés o el SPECT, es infrecuente y tiene un valor pronóstico limitado<sup>131-133</sup>. Algunos autores en base a estos hallazgos desaconsejan el uso de pruebas de imagen<sup>132</sup> tanto en el diagnóstico como en la estratificación pronóstica de los pacientes, siendo posiblemente suficiente la realización de una ergometría convencional que demuestre la buena capacidad de ejercicio.

La capacidad funcional no sólo se asocia a un peor pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica si no que también puede ser un reflejo de la presencia de un mayor número de comorbilidades. En nuestro trabajo hemos recogido la presencia de disfunción ventricular izquierda, que muestra una asociación estadísticamente significativa con una peor capacidad funcional, pero no otras patologías<sup>134-135</sup> como la EPOC, la insuficiencia renal o cardiaca y la anemia que se asocian con un peor pronóstico y a una peor capacidad de ejercicio de los pacientes.

En conclusión, el ecocardiograma de estrés ejercicio puede tener un papel en la estratificación pronóstica de los pacientes con revascularización percutánea con stent, pero no en base al criterio clásico de detección de isquemia ecocardiográfica, sino en relación con el estudio de otras variables derivadas del mismo como son la fracción de eyección o la capacidad funcional.

El ecocardiograma de estrés además de utilizarse en la estratificación pronóstica de los pacientes también se suele usar durante el seguimiento de los pacientes

revascularizados de forma percutánea en la valoración de la recurrencia de los episodios de dolor torácico y como guía de una eventual revascularización. Los resultados de nuestro estudio si apoyan el valor de la detección de la isquemia ecocardiográfica como variable asociada independientemente a la aparición de los eventos blandos, que engloban la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización y los reingresos por dolor torácico, en el seguimiento de los pacientes. Además, en este caso no sólo observamos una asociación estadísticamente significativa sino que la detección de isquemia en el ecocardiograma presenta un valor incremental sobre las variables clínicas y derivadas de la ergometría. La asociación entre la detección de isquemia, la necesidad de revascularización y el beneficio pronóstico derivado de esta, en los pacientes con cardiopatía isquémica, está ampliamente avalada por diferentes estudios<sup>136-137</sup> de pacientes con o sin cardiopatía isquémica conocida, y es uno de los principales motivos por el cual a los pacientes se les indica la realización de las pruebas de estrés. La duda del valor clínico de esta asociación surge en los últimos años con la aparición de estudios que demuestran la ausencia de mejoría pronóstica de los pacientes revascularizados en el contexto de la cardiopatía isquémica estable o en pacientes<sup>24-25</sup> previamente revascularizados<sup>138</sup>. Este es uno de los puntos de debate abiertos en los pacientes con cardiopatía isquémica porque en la literatura cada vez existen más estudios, como el COURAGE, que ponen en entredicho los beneficios de las revascularización.. Por otra parte, si los pacientes están asintomáticos<sup>86,138</sup> la duda del beneficio clínico de la revascularización aún es mayor, ya que en este caso no se conseguirá una reducción de los episodios de angina, y el impacto sobre el pronóstico es muy dudoso. En nuestra serie tras realizar un análisis de propensión a fin de ajustar la variable revascularización observamos que tanto la revascularización precoz, y por tanto posiblemente relacionada con la detección de isquemia en el ecocardiograma de estrés, como la tardía no se asocian a un cambio en el pronóstico de los pacientes.

## 5.2.-MORTALIDAD EN PACIENTES REVASCULARIZADOS DE FORMA PERCUTANEA

La mortalidad de los pacientes con cardiopatía isquémica estable ha descendido en las últimas décadas en base a una mejora en los tratamientos farmacológicos e intervencionistas.

En nuestro estudio observamos una baja mortalidad por cualquier causa, que se sitúa en un 8% a 4,4 años de seguimiento, lo que supone menos de un 2% al año. Esta baja mortalidad puede tener impacto sobre el uso de las pruebas o tratamientos en el seguimiento de esta población de pacientes.

Las cifras observadas en nuestro trabajo no son un hecho aislado y cuentan con un importante respaldo en la literatura donde podemos observar una tasa de mortalidad similar en diversos estudios que analizan poblaciones de pacientes con cardiopatía isquémica crónica. Así en el estudio COURAGE<sup>24</sup> se observa un mortalidad del 7,9% a 4,6 años, o en el estudio BARI 2D<sup>25</sup> de 11-12% a 5 años. Si analizamos los estudios semejantes al nuestro, como son las series de la Cleveland Clinic<sup>86 y 138</sup> donde se incluyen pacientes asintomáticos con cardiopatía isquémica crónica revascularizada, podemos observar una tasa de mortalidad anual que varía entre el 0,8%/año de la serie de ecocardiograma de estrés ejercicio y el 3,2%/año de pacientes con isquemia detectada en el SPECT.

La causa de este descenso de las cifras de mortalidad en pacientes con cardiopatía isquémica estable se cree que son debidas a las mejoras en el tratamiento de la muerte súbita, la mayor adherencia a las medidas de prevención secundaria y una reducción de la mortalidad asociada al infarto agudo<sup>139-140</sup>, que en algunos estudios lo sitúan en el 24%.

La disminución de la mortalidad del paciente con cardiopatía isquémica crónica hace que muchos de nuestros pacientes no fallezcan por su enfermedad cardiovascular si no que en diversos estudios<sup>141</sup> se observa que la principal causa de muerte, sobre todo en los pacientes de mayor edad son causas no cardiovasculares como los tumores. Estos cambios en la causa de muerte pueden explicar que en nuestro estudio el principal tipo de muerte en aquellos casos en los que fue posible determinarlo fuera de tipo oncológico.

La explicación a este fenómeno la podemos encontrar en los trabajos de Kostis et al, quien en diversas series de pacientes, como los del estudio SHEP<sup>142</sup> o MIDAS 14<sup>140</sup>, observa un incremento de mortalidad por causas no cardiovasculares, explicándose estas por un riesgo competitivo<sup>143</sup>, al disminuir las tasas de mortalidad cardiovascular, entre las causas no cardiovascular, principalmente representadas por el cáncer y las cardiovasculares.

Otro hecho a tener en cuenta al analizar la mortalidad de nuestra población es la tendencia que se observa en las series de revascularización percutánea a incluirse pacientes cada vez de mayor edad y con mayor número de comorbilidades.<sup>37</sup> Esto provoca que en muchas ocasiones sean las comorbilidades y no la cardiopatía isquémica lo que determina el pronóstico de los pacientes. En la serie americana del NHLBI Dynamic Registry que incluye pacientes revascularizados de forma percutánea se observa que la mortalidad se mantiene constante a lo largo del tiempo en base a un incremento de la mortalidad asociada a las comorbilidades que presentan los pacientes revascularizados en la actualidad. Se observa que los pacientes con múltiples comorbilidades tienen un mortalidad 2-3 veces superior a la observada en la población general del registro.

Los pacientes coronarios revascularizados de forma percutánea con insuficiencia renal presentan peor pronóstico<sup>144-145</sup>. Zhang et al en un seguimiento a 19 meses, tras el implante de un stent farmacoactivo, observan una mayor mortalidad global en el grupo con insuficiencia renal (8,3%) que en el grupo con función renal normal(1,5%), siendo estas diferencias significativas ( $p < 0,001$ ). De igual modo la muerte cardiovascular (5.7% vs. 1.1%,  $P < 0.001$ ) o el infarto no fatal (2.2% vs. 0.4%,  $P = 0.005$ ) son superiores en el grupo de pacientes con insuficiencia renal.

Los pacientes con la EPOC también se han asociado a una mayor mortalidad global (RR 1,30; CI 95%:1,01-1,67) y necesidad de revascularización (RR 1.22, CI 95%:1,02-1,46) al año de seguimiento tras la revascularización

Por lo tanto variables como la insuficiencia renal, la EPOC, los antecedentes de enfermedad oncológica, etc , que no han sido incluidas en este trabajo, podrían jugar un papel relevante a la hora de explicar la mortalidad de los pacientes con revascularización coronaria.

La interpretación de los resultados de mortalidad de nuestro estudio debe entenderse en un contexto en el que la principal causa de muerte no es de tipo cardiovascular y

por lo tanto las herramientas que utilizamos de forma rutinaria para estratificar el riesgo en los pacientes tras una revascularización percutánea podrían no ser las adecuadas dado el cambios de tipo de pacientes que estamos analizando.

### 5.3 USO DE PRUEBAS DE ESTRÉS, CATETERISMO EN EL SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES REVASCULARIZADOS.

#### 5.3.1. Uso de pruebas de estrés

El seguimiento de los pacientes revascularizados<sup>28</sup> es complejo y cada vez consume más recursos tanto humanos como materiales dado que esta población está en continuo aumento

En nuestro estudio la muestra seleccionada supone algo más del 20% de todos los ecocardiogramas de estrés que fueron realizados en nuestro centro en el periodo analizado (2004-2009). La cifra sería aun mayor ya que algunos pacientes no pueden realizar ejercicio y son estudiados mediante test con estrés farmacológico, siendo estos excluidos del estudio.

En grandes series americanas el uso de pruebas de estrés<sup>106</sup> en el seguimiento a medio plazo (24 meses) tras la revascularización percutánea con stent se sitúan en torno 50% de los pacientes revascularizados observándose una disminución de las mismas con respecto a hace 10 años<sup>104</sup> cuando se encontraba en cifras cercanas al 60%. Además del factor temporal la presencia de síntomas también se relaciona con el porcentaje de uso de pruebas de estrés en el seguimiento. Así los pacientes sintomáticos suelen presentar tasas más altas de pruebas de estrés durante el seguimiento que los asintomáticos (25,3 vs 13%). Asimismo se observa una gran disparidad en el uso de las diferentes pruebas, siendo estas diferencias atribuibles a la experiencia de cada centro.<sup>104</sup> En nuestra cohorte se realizaron 1767 pruebas, siendo la mayor parte de ellas ecocardiograma de estrés, siendo esto diferente a lo que sucede sobre todo en los centros americanos donde predomina el uso de las pruebas de cardiología nuclear en el seguimiento de esta población.

Por otra parte, tanto en los registros como en nuestro estudio, se observa que durante el seguimiento de este tipo de pacientes es frecuente el uso de múltiples pruebas de estrés, representado en nuestro caso el 52,7%, cifra esta similar al 49% que observa por Harb en su serie de pacientes asintomáticos<sup>86</sup>. También cabe destacar la amplia variación que existe entre los pacientes, realizándose entre 1 y 12 pruebas por paciente, con una mediana de 2 pruebas por paciente.

### 5.3.2. Uso de cateterismo

La necesidad de nuevos cateterismos a lo largo del seguimiento de los pacientes revascularizados es un hecho frecuente en esta población. En nuestro estudio observamos que el 26,4% de los pacientes fueron sometidos a un cateterismo durante el seguimiento, de los cuales un 34,9% fueron realizados en los 3 primeros meses tras el ecocardiograma de estrés y por tanto puede entenderse que están relacionados con el mismo. El resto se realizaron en relación con reingresos por dolor torácico (34,0%) o infarto (18,3%).

En un gran registro de 250350 pacientes del MEDICARE<sup>104</sup> sometidos a revascularización coronaria con stent se observa entre los 60 días y los 2 años del seguimiento una tasa de 17,6% de cateterismos ya sea como primera prueba diagnóstica (10%), o tras un estudio de estrés.

#### 5.4. ANALISIS DE SUBGRUPOS

Existen diferentes subgrupos de gran interés clínico en la población de los pacientes con revascularización percutánea.

Los subgrupo de mayor interés clínico son aquellos derivados de variables clínica como la edad (jóvenes vs mayores), el sexo (hombres vs mujeres), el tipo de stent empleado (convencional vs farmacoactivo), el tipo de revascularización (completa vs incompleta) y los derivados del ecocardiograma de ejercicio: Score de Duke, capacidad funcional, y la fracción de eyección.

En el presente trabajo se han analizado los eventos que acontecen en estos subgrupos y las posibles diferencias que presenta el ecocardiograma de ejercicio en la estratificación del riesgo en cada subgrupo.

##### **Edad**

La edad media de nuestros pacientes es similar a la observada en los grandes registros y ensayos clínicos<sup>24-25,30-34</sup> publicados en los últimos años que incluyen pacientes con una edad media entre 60 y 65 años.

La edad suele ser uno de los principales predictores asociados a la mortalidad en la mayoría de las series<sup>147</sup>.

En nuestro caso observamos que los pacientes del grupo de edad mayor de 65 años presentaban un mortalidad dos veces mayor en comparación con los del grupo más joven, siendo en este grupo más frecuente el uso de múltiples pruebas de estrés durante el seguimiento.

En nuestra serie no observamos diferencias en función de la edad de los pacientes en cuanto al valor de la detección de isquemia en el ecocardiograma de estrés en la estratificación pronóstica o la aparición de eventos blandos durante el seguimiento

##### **Sexo**

El sexo masculino se ha asociado tradicionalmente a una mayor incidencia y mortalidad por cardiopatía isquémica que las mujeres. En nuestro caso se observa que

la población mayoritaria en la muestra son varones (86%), lo que suele ser la tónica general en los estudios de cardiopatía isquémica<sup>24-25,30-34</sup>.

El uso de pruebas de isquemia y su papel en la estratificación del riesgo es similar en ambos sexos, al igual que se observa en el estudio de Arruda-Olson et al<sup>117</sup> que analiza la influencia del sexo sobre los resultados del ecocardiograma de estrés ejercicio. En este trabajo se observa que la capacidad del ecocardiograma en la estratificación del riesgo es comparable entre hombres y mujeres, aunque la frecuencia de eventos es mayor en los hombres.

En nuestro caso los eventos acaecidos durante el seguimiento presentan una incidencia similar, pudiéndose verse influido estos resultados por las significativas diferencias en las características basales de ambos sexos, como son una mayor edad y peor capacidad funcional en el subgrupo de las mujeres.

### **Tipo de stent**

Otra variable clínica de gran interés en el seguimiento de los pacientes revascularización percutánea es el tipo de stent implantado (stent convencional o farmacoactivo).

En la literatura<sup>148-149</sup> se observa una mortalidad similar y una mayor tasa de revascularización en los pacientes revascularizados con stent convencionales frente a los farmacoactivos en base a una mayor tasa de restenosis de los primeros.

En nuestro estudio, sin embargo, no observamos diferencias en cuanto a los eventos ocurridos en el seguimiento al ser estratificados por el tipo de stent empleado. Esta aparente ausencia de diferencias en los eventos debe ser entendida por un diferente perfil de riesgo de los pacientes, presencia de comorbilidades y diferencias en la anatomía coronaria que penalizan al grupo del stent farmacoactivo. Un estudio aborda este hecho al analizar los datos del NHLBI Dynamic Registry<sup>37</sup>, que recoge pacientes revascularizados de forma percutánea en Estados Unidos en diferentes momentos históricos. La cohorte 2 incluye pacientes revascularizados en 1999 (cohorte 2, n=2105), la 4 en 2004 (cohorte 4, n=2112), y la 5 en 2006 (cohorte 5, n= 2176). Se analiza las comorbilidad y la severidad de la enfermedad coronaria observándose un aumento de ambas con el paso del tiempo sin que esto suponga un incremento en los eventos de estos pacientes. La mortalidad comparada de la cohorte 2 y 5 muestra un

riesgo relativo de mortalidad de 0,89 (IC 0,74-1,08), de 0,87 (IC 0.70–1.08) para infarto y de 0,98(IC 0.85–1.17) para nuevas revascularizaciones.

No existen diferencias en cuanto al valor pronóstico del ecocardiograma de estrés en función del tipo de stent empleado.

### **Revascularización incompleta**

La revascularización completa es el tipo de revascularización ideal para los pacientes, pero no siempre, es posible, sobre todo si la revascularización es percutánea. Las cifras varían en función de las fuente consultadas pero se estima que en pacientes con enfermedad multivaso se encuentran entre el 25 y 56% en función de si la revascularización es quirúrgica o percutánea.

La revascularización completa se ha asociado a una mejor supervivencia (RR 0.71; IC 95%: 0,65-0,77;  $p < 0.001$ ) y menor tasa de infarto (RR 0,78; IC 95%: 0,68-0,90;  $p = 0.001$ ) y necesidad de revascularización (RR 0.74, IC 95%: 0.65-0.83;  $p < 0.001$ ) como se muestra en un gran meta análisis<sup>150</sup> de pacientes con revascularización quirúrgica y percutánea. En nuestra serie no observamos diferencias en la mortalidad pero si en reingresos por dolor torácico o necesidad de nuevas revascularizaciones.

La literatura nos muestra que el uso de pruebas de estrés en pacientes con revascularización incompleta<sup>151</sup> permite estratificar el riesgo de los pacientes.

Sin embargo, en nuestro trabajo no hemos encontrado esta asociación. Lo que si se observa es que el valor del ecocardiograma de ejercicio es diferente en función del tipo de revascularización realizada. En los pacientes con revascularización completa la detección de isquemia se asocia a una mayor tasa de eventos blandos en el seguimiento, pero no ocurre lo mismo en el caso de los pacientes con revascularización incompleta, posiblemente debido a que los pacientes con revascularización incompleta presentaban lesiones que aunque presentaran isquemia ya se conocía que no eran fácilmente revascularizables.

### **Score de Duke**

El score de Duke ha sido empleado desde su descripción como herramienta para estratificar el pronóstico y guiar el tratamiento de los pacientes sometidos a pruebas de esfuerzo.

El Score de Duke engloba variables funcionales, como el tiempo de ejercicio, junto con variables clínicas y electrocardiográficas que hacen que ofrezca un enfoque global del paciente, más allá de la presencia o ausencia de isquemia. Esto hace que sea una herramienta robusta en la estratificación pronóstica de los pacientes como se ha demostrado en diversos estudios.

En nuestra serie de pacientes observamos una asociación en el score de Duke y los eventos cardiovasculares<sup>112</sup> en el seguimiento similar a los datos reportados en otras series.

Por el contrario, en nuestro estudio observamos que el subgrupo donde la detección de isquemia en el ecocardiograma diferencia dos poblaciones con diferente mortalidad es en el de los pacientes de Score de Duke bajo. En otros trabajos es el subgrupo de Score de Duke intermedio<sup>152</sup> donde parece observarse mayor beneficio en el uso del ecocardiograma de estrés.

### **Capacidad funcional**

La capacidad funcional se asocia en nuestro estudio con una mayor mortalidad y aparición de eventos blandos en el seguimiento pero el valor que presenta el ecocardiograma de estrés en la estratificación del riesgo no presenta diferencias en función de la capacidad funcional del paciente.

En diferentes estudios se observan resultados similares al nuestro en cuanto a la asociación de la capacidad funcional con el pronóstico y el papel de las pruebas de estrés<sup>130-134</sup> Existe una clara asociación entre la mala capacidad funcional y la elevada aparición de eventos cardiovasculares en el seguimiento. Por otra parte, una capacidad funcional superior a 10 METS es sinónimo de buen pronóstico con una escasa modificación del pronóstico con el uso de las pruebas de estrés en esta población

### **Función sistólica del ventrículo izquierdo**

La fracción de eyección o medidas más sensibles como el strain longitudinal<sup>153</sup>, se asocian tanto con la mortalidad como la morbilidad de los pacientes con cardiopatía isquémica.

En nuestro trabajo se observa que los pacientes con disfunción ventricular, definiéndose ésta como una fracción de eyección inferior al 50% presentan una mayor mortalidad y eventos blandos en el seguimiento.

El valor del ecocardiograma de ejercicio para la estratificación del riesgo de mortalidad total difiere según la fracción de eyección basal siendo mayor en la población de pacientes con disfunción ventricular.

## **LIMITACIONES**

El estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, se trata de un registro observacional retrospectivo por lo que pueden existir variables no recogidas que actúen como factores de confusión. Por ejemplo, no se recogen las comorbilidades que tienen un papel importante en la interpretación de la mortalidad total analizada.

Por otra parte, al ser un estudio observacional los clínicos tuvieron acceso a la información de los ecocardiogramas de estrés lo que sin duda condiciona una mayor utilización de pruebas invasivas en esta población de pacientes pudiendo con ello modificar los eventos en el seguimiento.

La falta de algunos datos como son las causas de muerte y el estado sintomático de los pacientes en el momento de la realización del ecocardiograma de estrés también deben ser tenidos en cuenta en la interpretación de los resultados del estudio.

Por último, la obtención de los datos del estudio en un único centro, con unos protocolos específicos de derivación de los pacientes al ecocardiograma de estrés tras un procedimiento de revascularización, puede hacer que los resultados y las conclusiones alcanzadas en el presente trabajo no sean extrapolables a toda la población de pacientes con revascularización percutánea con stent.

## 6.- CONCLUSIONES

- 1.- Este trabajo no encuentra asociación entre la detección de isquemia miocárdica en el ecocardiograma de estrés ejercicio y la mortalidad de los pacientes asintomáticos sometidos a revascularización percutánea con stent.
- 2.-La aparición de eventos, sobre todo mortalidad por cualquier causa, en la población actual de pacientes con revascularización percutánea con stent en un seguimiento a medio plazo es baja.
- 3.-Los estudios de ecocardiograma ejercicio deberían ser interpretados de forma global, no sólo basando su resultado en la detección de isquemia ecocardiográfica, ya que otras variables derivadas del mismo, como la capacidad funcional o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo basal muestran un fuerte asociación con el pronóstico de esta población. Otra variable clínica que se asocia a la mortalidad en este tipo de pacientes es la edad mayor de 65 años.
- 4.-La detección de isquemia en el ecocardiograma de ejercicio así como la angina durante la prueba, la disfunción ventricular izquierda y la mala capacidad funcional se relaciona con la aparición de eventos blandos (ingreso por dolor torácico o necesidad de nuevas revascularizaciones) en el seguimiento pero no se observa una mejoría en el pronóstico de los pacientes sometidos a revascularización coronaria guiados por los resultados del ecocardiograma de estrés.
- 5.- El uso de pruebas de estrés y del cateterismo en el seguimiento de los pacientes con revascularización percutánea con stent, es frecuente, lo que supone una sobrecarga asistencial y consumo de recursos, con un dudoso significado clínico.
- 6.- Existe una mayor mortalidad y tasa de eventos blandos en los pacientes con disfunción ventricular o mala capacidad funcional. El uso del ecocardiograma de estrés presenta diferencias en la estratificación pronóstica en función del score de Duke, la presencia de revascularización incompleta pero no así en función del sexo, la edad o el tipo de stent empleado.

## 7.- BIBLIOGRAFIA

- 1.-Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 2004;364:937–952.
- 2.-Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012;380:2224–2260
- 3.-Suarez Loaiza J. Fisiopatología de la aterosclerosis, primera parte. *Rev Costarric Cardiol* 2001; 3 (2): 54-63
- 4.- Thompson RC, Allam AH, Lombardi GP, et al. Atherosclerosis across 4000 years of human history: the Horus study of four ancient populations. *Lancet*. 2013 Apr 6;381(9873):1211-22.
- 5.-Boon B. Leonardo da Vinci on atherosclerosis and the function of the sinuses of Valsalva. *Netherlands Heart Journal*. 2009;17(12):496-499.
- 6.-Digirolamo M. and Schlant R. Hurst .2° Edition 1981. Ed. Toray
- 7.-Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994 May;89(5):2462-78.
- 8.-Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995 Sep 1;92(5):1355-74.
- 9.- Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 May;20(5):1177-8.
- 10.-Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1262–1275.

- 11.-Otsuka F, Joner M, Prati F, et al. Clinical classification of plaque morphology in coronary disease. *Nat Rev Cardiol*. 2014 Jul;11(7):379-89
- 12.-Bentzon JF, Otsuka F, Virmani R, et al. Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res*. 2014 Jun 6;114(12):1852-66
- 13.-Wentzel JJ, Chatzizisis YS, Gijzen FJ, Giannoglou GD, Feldman CL, Stone PH. Endothelial shear stress in the evolution of coronary atherosclerotic plaque and vascular remodelling: current understanding and remaining questions. *Cardiovasc Res*. 2012;96:234–243.
- 14.-Steinberg D, Witztum JL. Oxidized low-density lipoprotein and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:2311–2316.
- 15.-Tabas I, García-Cardeña G, Owens GK. Recent insights into the cellular biology of atherosclerosis. *J Cell Biol*. 2015 Apr 13;209(1):13-22
- 16.-Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, et al. Atherosclerotic plaque progression and vulnerability to rupture: angiogenesis as a source of intraplaque hemorrhage. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Oct;25(10):2054-61
- 17.-Arbab-Zadeh A, Fuster V. The myth of the "vulnerable plaque": transitioning from a focus on individual lesions to atherosclerotic disease burden for coronary artery disease risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Mar 3;65(8):846-55
- 18.-Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. Temporal trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980 to 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014;129:1483-92
- 19.-Moran AE, Forouzanfar MH, Roth GA, et al. The global burden of ischemic heart disease in 1990 and 2010: the Global Burden of Disease 2010 study. *Circulation*. 2014 Apr 8;129(14):1493-501.
- 20.-Townsend N, Nichols M, Scarborough P, et al. Cardiovascular disease in Europe - epidemiological update 2015. *Eur Heart J*. 2015;36: 2696-705.
- 21.-Dalen JE, Alpert JS, Goldberg RJ, et al. The epidemic of the 20(th) century: coronary heart disease. *Am J Med*. 2014;127:807-12.

- 22.-Young LH, Wackers FJ, Chyun DA, et al. Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1547-55
- 23.-Shaw LJ, Mieres JH, Hendel RH, et al. Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation*. 2011 Sep 13;124(11):1239-49
- 24.-Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16.
- 25.-BARI 2D Study Group, Frye RL, August P, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009 Jun 11;360(24):2503-15.
- 26.-Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiology of acute coronary syndromes in Spain: estimation of the number of cases and trends from 2005 to 2049. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013 Jun;66(6):472-81
- 27.-Agüero F, Dégano IR, Subirana I, et al. Impact of a partial smoke-free legislation on myocardial infarction incidence, mortality and case-fatality in a population-based registry: the REGICOR Study. *PLoS One*. 2013;8(1):e53722
- 28.-Murga N. Follow-Up of patients in the chronic phase of coronary heart disease. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2013;13(B):35-41
- 29.-Taylor MJ, Scuffham PA, McCollam PL, et al. Acute coronary syndromes in Europe: 1-year costs and outcomes. *Curr Med Res Opin*. 2007 Mar;23(3):495-503.
- 30.-Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 months of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stents. *N Engl J Med*. 2014 Dec 4;371(23):2155-66.
- 31.-Bonaca MP, Bhatt DL, Cohen M, et al. Long-term use of ticagrelor in patients with prior myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2015 May 7;372(19):1791-800.
- 32.-De Bruyne B, Fearon WF, et al. Fractional flow reserve-guided PCI for stable coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2014 Sep 25;371(13):1208-17

- 33.-Fox K, Ford I, Steg PG, et al.Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *N Engl J Med*. 2014 Sep 18;371(12):1091-9.
- 34.-Empagliflozin, Cardiovascular Outcomes, and Mortality in Type 2 Diabetes. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, et al. *N Engl J Med*. 2015 Sep 17. [Epub ahead of print]
- 35.- Hordijk-Trion M, Lenzen M, Wijns W, et al.Patients enrolled in coronary intervention trials are not representative of patients in clinical practice: results from the Euro Heart Survey on Coronary Revascularization. *Eur Heart J*. 2006 Mar;27(6):671-8.
- 36.-Shah BR, McCoy LA, Federspiel JJ, et al.Use of stress testing and diagnostic catheterization after coronary stenting: association of site-level patterns with patient characteristics and outcomes in 247,052 Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Jul 30;62(5):439-46
- 37.-Bortnick AE, Epps KC, Selzer F, et al. Five-year follow-up of patients treated for coronary artery disease in the face of an increasing burden of co-morbidity and disease complexity (from the NHLBI Dynamic Registry).*Am J Cardiol*. 2014 Feb 15;113(4):573-9.
- 38- Iqbal J, Gunn J, Serruys PW.Coronary stents: historical development, current status and future directions. *Br Med Bull*. 2013;106:193-211
- 39.-Newsome LT, Kutcher MA, Royster RL.Coronary artery stents: Part I. Evolution of percutaneous coronary intervention. *Anesth Analg*. 2008 Aug;107(2):552-69.
- 40.-Dotter CT, Judkins MP. Transluminal treatment of arteriosclerotic obstruction. Description of a new technic and a preliminary report of its application. *Circulation* 1964;30:654–70
- 41.- Gruntzig A. Transluminal dilatation of coronary-artery stenosis. *Lancet* 1978;1:263.
- 42.- Hartzler GO, Rutherford BD, McConahay DR.Percutaneous transluminal coronary angioplasty: application for acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1984 Jun 15;53(12):117C-121C.
- 43.-Bauters C, Meurice T, Hamon M et al. Mechanisms and prevention of restenosis: from experimental models to clinical practice. *Cardiovasc Res* 1996;31:835–46.

- 44.-Serruys PW, de Jaegere P, Kiemeneij F et al. A comparison of balloon-expandable-stent implantation with balloon angioplasty in patients with coronary artery disease. BENESTENT study group. *N Engl J Med* 1994;331:489–95.
- 45.-Fischman DL, Leon MB, Baim DS et al. A randomized comparison of coronary stent placement and balloon angioplasty in the treatment of coronary artery disease. Stent restenosis study investigators. *N Engl J Med* 1994;331:496–501.
- 46.-Sigwart U, Puel J, Mirkovitch V et al. Intravascular stents to prevent occlusion and restenosis after transluminal angioplasty. *N Engl J Med* 1987;316:701–6.
- 47.-Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
- 48.-Stone GW, Ellis SG, Cox DA et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 2004;350:221–31.
- 49.-Moses JW, Leon MB, Popma JJ et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. *N Engl J Med* 2003;349:1315–23.
- 50.- Ellis SG, Kereiakes DJ, Metzger DC, et al. Everolimus-Eluting Bioresorbable Scaffolds for Coronary Artery Disease. *N Engl J Med*. 2015 Nov 12;373(20):1905-15.
- 51.-Byrne RA, Joner M, Kastrati A. Stent thrombosis and restenosis: what have we learned and where are we going? The Andreas Grüntzig Lecture ESC 2014. *Eur Heart J*. 2015 Sep 28. [Epub ahead of print]
- 52.-Venkitachalam L, Kip KE, Selzer F, et al. Twenty-year evolution of percutaneous coronary intervention and its impact on clinical outcomes: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored, multicenter 1985-1986 PTCA and 1997-2006 Dynamic Registries. *Circ Cardiovasc Interv*. 2009 Feb;2(1):6-13.
- 53.-Hernández JM, Goicolea J, Durán JM, Auge JM. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2002). *Rev Esp Cardiol*. 2003;56:1105–18.

- 54.-López-Palop R, Moreu J, Fernández-Vázquez F, Hernández Antolín R. Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XIII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2003). *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:1076–89.
- 55.-García Del Blanco B, Hernández Hernández F, Rumoroso Cuevas JR, et al. Spanish cardiac catheterization and coronary intervention registry. 23rd official report of the Spanish society of cardiology working group on cardiac catheterization and interventional cardiology (1990-2013). *Rev Esp Cardiol*. 2014;67(12):1013-23.
- 56.-Weintraub WS, Spertus JA, Kolm P, et al. Effect of PCI on quality of life in patients with stable coronary disease. *N Engl J Med* 2008; 359: 677–687.
- 57.-Pocock SJ, Henderson RA, Seed P, et al. Quality of life, employment status, and anginal symptoms after coronary angioplasty or bypass surgery. 3-year follow-up in the Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA) Trial. *Circulation* 1996; 94: 135–142.
- 58.-Venkitachalam L, Kip KE, Mulukutla SR, Selzer F, et al. Temporal trends in patient-reported angina at 1 year after percutaneous coronary revascularization in the stent era: a report from the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored 1997-2006 dynamic registry. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009 Nov;2(6):607-15
- 59.-Abbate A, Biondi-Zoccai GG, Agostoni P, et al. Recurrent angina after coronary revascularization: a clinical challenge. *Eur Heart J*. 2007 May;28(9):1057-65
- 60.-Izzo P, Macchi A, De Gennaro L, et al. Recurrent angina after coronary angioplasty: mechanisms, diagnostic and therapeutic options. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2012 Jun;1(2):158-69.
- 61.-Gravelly-Witte S, De Gucht V, Heiser W. et al. The impact of angina and cardiac history on health-related quality of life and depression in coronary heart disease patients. *Chronic Illn*. 2007 Mar;3(1):66-76.
- 62.-López-Bescós L, Cosín J, Elosua R, et al. The prevalence of angina and cardiovascular risk factors in the different autonomous communities of Spain: the

- PANES Study. Prevalencia de Angina en España. *Rev Esp Cardiol*. 1999 Dec;52(12):1045-56.
- 63.-Bertomeu V, Cordero A, Quiles J et al. Control of risk factors in and treatment of patients with coronary heart disease: the TRECE study. *Rev Esp Cardiol*. 2009 Jul;62(7):807-11.
- 64.-Budzyński J, Pulkowski G, Suppan K, et al. Improvement in health-related quality of life after therapy with omeprazole in patients with coronary artery disease and recurrent angina-like chest pain. A double-blind, placebo-controlled trial of the SF-36 survey. *Health Qual Life Outcomes*. 2011 Sep 22;9:77
- 65.-Jeremias A, Kutscher S, Haude M, et al. Nonischemic chest pain induced by coronary interventions: A prospective study comparing coronary angioplasty and stent implantation. *Circulation* 1998; 98: 2656–2658.
- 66.-Weintraub WS. The pathophysiology and burden of restenosis. *Am J Cardiol*. 2007 Sep 3;100(5A):3K-9K
- 67.-Lemesle G, Delhaye C, Bonello L, et al. Stent thrombosis in 2008: Definition, predictors, prognosis and treatment. *Arch Cardiovasc Dis* 2008; 101: 769–767.
- 68.-Van den Brand MJ, Rensing BJ, Morel MA, et al.; on behalf of the ARTS Investigators. The effect of the completeness of revascularization on event-free survival at one year in the ARTS trial. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 559–564.
- 69.-The BARI Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217–225.
- 70.-Ito S, Nakasuka K, Morimoto K, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with acetylcholine-induced coronary vasospasm on follow-up coronary angiography following drug-eluting stent implantation. *J Invasive Cardiol* 2011; 23: 57–64.
- 71.-Miyamoto Y, Okura H, Kume T, et al. Coronary microvascular endothelial function deteriorates late (12 months) after sirolimus-eluting stent implantation. *J Cardiol*. 2010 Sep;56(2):229-35

- 72.-Nerla R, Di Monaco A, Sgueglia GA, et al. Exercise stress test results in patients with bare metal stents or drug-eluting stents: pathophysiological and clinical implications. *Circ J*. 2010 Nov;74(11):2372-8.
- 73.-Powelson SW, DePuey EG, Roubin GS, et al. Discordance of coronary angiography and 201-thallium tomography early after transluminal coronary angioplasty [abstract] *J Nucl Med*; 27:900
- 74.-Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty). *J Am Coll Cardiol*. 1993 Dec;22(7):2033-54
- 75.-Topol EJ, Ellis SG, Cosgrove DM, et al. Analysis of coronary angioplasty practice in the United States with an insurance-claims data base. *Circulation*. 1993;87:1489-97.
- 76.-Miller DD, Verani MS. Current status of myocardial perfusion imaging after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol*. 1994;24:260-6.
- 77.-Dori G, Denekamp Y, Fishman S, et al. Exercise stress testing, myocardial perfusion imaging and stress echocardiography for detecting restenosis after successful percutaneous transluminal coronary angioplasty: a review of performance. *J Intern Med*. 2003;253:253-62.
- 78.-Flachskampf FA, Hoffmann R, vom Dahl J, Lethen H, Hanrath P. Functional assessment of PTCA results by stress echocardiography: when and how to test. *Eur Heart J*. 1995 Oct;16 Suppl J:31-4
- 79.-Garzon P P, Eisenberg MJ. Functional testing for the detection of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty: a meta-analysis. *Can J Cardiol*. 2001 Jan;17(1):41-8.
- 80.-Eisenberg MJ, Schechter D, Lefkovits J, et al. Use of routine functional testing after percutaneous transluminal coronary angioplasty: results from the ROSETTA Registry. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):837-46.

- 81.-Eisenberg MJ, Blankenship JC, Huynh T, et al. L; ADORE Investigators. Evaluation of routine functional testing after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2004 Mar 15;93(6):744-7.
- 82.-Mak KH, Eisenberg MJ, Tsang J, et al. Clinical impact of functional testing strategy among stented and non-stented patients: insights from the ROSETTA Registry. *Int J Cardiol.* 2004 Jun;95(2-3):321-7.
- 83.-Wenaweser P, Surmely JF, Windecker S Prognostic value of early exercise testing after coronary stent implantation. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 15;101(6):807-11.
- 84.-Mazzarotto P, Pristipino C, Burzotta F, et al. The use of functional tests and planned coronary angiography after percutaneous coronary revascularization in clinical practice. Results from the AFTER multicenter study. *Int J Cardiol.* 2009 Oct 2;137(2):151-7.
- 85.-Pedone C, Elhendy A, Biagini E, et al. Prognostic significance of myocardial ischemia by dobutamine stress echocardiography in patients without angina pectoris after coronary revascularization. *Am J Cardiol* 2008;102:1156-8.
- 86.-Harb SC, Cook T, Jaber WA, Marwick TH. Exercise testing in asymptomatic patients after revascularization: are outcomes altered? *Arch Intern Med.* 2012 Jun 11;172(11):854-61.
- 87.-Cortigiani L, Sicari R, Bigi R, et al. Usefulness of stress echocardiography for risk stratification of patients after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol.* 2008 Nov 1;102(9):1170-4.
- 88.-Zellweger MJ, Fahrni G, Ritter M, et al. Prognostic value of "routine" cardiac stress imaging 5 years after percutaneous coronary intervention: the prospective long-term observational BASKET (Basel Stent Kosteneffektivitäts Trial) LATE IMAGING study. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014 Jun;7(6):615-21
- 89.-Harb SC, Marwick TH. Prognostic value of stress imaging after revascularization: a systematic review of stress echocardiography and stress nuclear imaging. *Am Heart J.* 2014 Jan;167(1):77-85.

- 90.-Georgoulas P, Demakopoulos N, Tzavara C, et al. Long-term prognostic value of Tc-99m tetrofosmin myocardial gated-SPECT imaging in asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Clin Nucl Med* 2008;33:743-7.
- 91.-Acampa W, Evangelista L, Petretta M, Liuzzi R, Cuocolo A. Usefulness of stress cardiac single-photon emission computed tomographic imaging late after percutaneous coronary intervention for assessing cardiac events and time to such events. *Am J Cardiol* 2007;100:436-41.
- 92.-Solodky A, Assali AR, Mats I, et al. Prognostic value of myocardial perfusion imaging in symptomatic and asymptomatic patients after percutaneous coronary intervention. *Cardiology* 2007;107:38-43.
- 93.-Galassi AR, Grasso C, Azzarelli S, et al. Usefulness of exercise myocardial scintigraphy in multivessel coronary disease after incomplete revascularization with coronary stenting. *Am J Cardiol* 2006;97:207-15.
- 94.-Rajagopal V, Gurm HS, Brunken RC, et al. Prediction of death or myocardial infarction by exercise single photon emission computed tomography perfusion scintigraphy in patients who have had recent coronary artery stenting. *Am Heart J* 2005;149:534-40.
- 95.-L'Huillier I, Cottin Y, Touzery C, et al. Predictive value of myocardial tomoscintigraphy in asymptomatic diabetic patients after percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2003; 90:165-73.
- 96.-Zellweger MJ, Weinbacher M, Zutter AW, et al. Long-term outcome of patients with silent versus symptomatic ischemia six months after percutaneous coronary intervention and stenting. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:33-40.
- 97.-Teles RC, Reis-Santos K, Gil V, et al. A negative myocardial perfusion scintigram after coronary angioplasty confers benign long-term prognosis. *Rev Port Cardiol* 2002;21:1393-402
- 98.- Cottin Y, Rezaizadeh K, Touzery C, et al. Long-term prognostic value of 201Tl single-photon emission computed tomographic myocardial perfusion imaging after coronary stenting. *Am Heart J* 2001;141:999-1006.

- 99.-Zhang X, Liu X, He ZX, et al. Long-term prognostic value of exercise 99mTc-MIBI SPET myocardial perfusion imaging in patients after percutaneous coronary intervention. *Eur J Nucl Med Mol Imag* 2004;31:655-62
- 100.-Rossi A, Moccetti T, Faletra F, et al. Dipyridamole stress echocardiography stratifies outcomes of asymptomatic patients with recent myocardial revascularization. *Int J Cardiovasc Img* 2008;24:495-502.
- 101.-Bountiokos M, Elhendy A, van Domburg RT, et al. Prognostic value of dobutamine stress echocardiography in patients with previous coronary revascularisation. *Heart* 2004;90:1031-5.
- 102.- Hendel RC, Berman DS, Di Carli MF, et al. ACCF/ASNC/ACR/AHA/ASE/SCCT/SCMR/SNM 2009 appropriate use criteria for cardiac radionuclide imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, the American Society of Nuclear Cardiology, the American College of Radiology, the American Heart Association, the American Society of Echocardiography, the Society of Cardiovascular Computed Tomography, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and the Society of Nuclear Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:2201–29.
- 103.-Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, et al. ACCF/ASE/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;57:1126–66.
- 104.-Federspiel JJ, Mudrick DW, Shah BR, et al. Patterns and predictors of stress testing modality after percutaneous coronary stenting: data from the NCDR(®). *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012 Oct;5(10):969-80
- 105.-Shah BR, McCoy LA, Federspiel JJ, Mudrick D, et al. Use of stress testing and diagnostic catheterization after coronary stenting: association of site-level patterns with

patient characteristics and outcomes in 247,052 Medicare beneficiaries. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Jul 30;62(5):439-46

106.-Mudrick DW, Shah BR, McCoy LA, et al. Patterns of stress testing and diagnostic catheterization after coronary stenting in 250 350 medicare beneficiaries. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013 Jan 1;6(1):11-9

107.-Bruce RA, Blackmon JR, Jones JW, Strait G. Exercise testing in adult normal subjects and cardiac patients. *Pediatrics* 1963;32:742–56

108.-Arós F, Boraita A, Alegría E, et al. Guidelines of the Spanish Society of Cardiology for clinical practice in exercise testing. *Rev Esp Cardiol.* 2000 Aug;53(8):1063-94

109.-Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005 Dec;18(12):1440-63.

110.-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

111.-Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002;106:3143-3421.

112.-Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2010;33 Suppl1:S62-S69.

113.-Lauer MS, Blackstone EH, Young JB, et al. Cause of death in clinical research: time for a reassessment? *J Am Coll Cardiol.* 1999;3:618-20.

114.-Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2007;50: 2173-95.

- 115.-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: 2793-801
- 116.- 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.
- 117.- 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.
- 118.- Arruda AM, Das MK, Roger VL, Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients > or = 65 years of age. *J Am Coll Cardiol* 2001;37(4):1036-41.
- 119.-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.
- 120.-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.
- 121.- 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
- 122.- 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.
- 123.- 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.

- 124.- 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.
- 125.- 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.
- 126.- 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.
- 127.- 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.
- 128.-Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, et al. Temporal trends in the frequency of inducible myocardial ischemia during cardiac stress testing: 1991 to 2009. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Mar 12;61(10):1054-65.
- 129.-Peterson PN, Magid DJ, Ross C et al. Association of exercise capacity on treadmill with future cardiac events in patients referred for exercise testing. *Arch Intern Med*. 2008 Jan 28;168(2):174-9.
- 130.-Prakash M, Myers J, Froelicher VF, et al. Clinical and exercise test predictors of all-cause mortality: results from > 6,000 consecutive referred male patients. *Chest*. 2001 Sep;120(3):1003-13.
- 131.-Peteiro J, Bouzas-Mosquera A, Broullón F, et al. Value of an exercise workload  $\geq 10$  metabolic equivalents for predicting inducible myocardial ischemia. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013 Nov;6(6):899-907.
- 132.- Bourque JM, Holland BH, Watson DD, et al. Achieving an exercise workload of  $>$  or  $= 10$  metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia: does myocardial perfusion imaging have a role? *J Am Coll Cardiol*. 2009 Aug 4;54(6):538-45.
- 133.-Bourque JM, Charlton GT, Holland BH, et al. Prognosis in patients achieving  $\geq 10$  METS on exercise stress testing: was SPECT imaging useful? *J Nucl Cardiol*. 2011 Apr;18(2):230-7.

- 134.-Mentz RJ, Schulte PJ, Fleg JL, et al. Clinical characteristics, response to exercise training, and outcomes in patients with heart failure and chronic obstructive pulmonary disease: findings from Heart Failure and A Controlled Trial Investigating Outcomes of Exercise Training (HF-ACTION). *Am Heart J.* 2013 Feb;165(2):193-9.
- 135.-Kaminsky LA, Tuttle MS. Functional assessment of heart failure patients. *Heart Fail Clin.* 2015 Jan;11(1):29-36.
- 136.-Farzaneh-Far A, Phillips HR, Shaw LK, et al. Ischemia change in stable coronary artery disease is an independent predictor of death and myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Jul;5(7):715-24.
- 137.-Shaw LJ, Weintraub WS, Maron DJ, et al. Baseline stress myocardial perfusion imaging results and outcomes in patients with stable ischemic heart disease randomized to optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention. *Am Heart J.* 2012 Aug;164(2):243-50.
- 138.-Aldweib N, Negishi K, Hachamovitch R, et al. Impact of repeat myocardial revascularization on outcome in patients with silent ischemia after previous revascularization. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Apr 16;61(15):1616-23.
- 139.-Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010 Jun 10;362(23):2155-65.
- 140.-Kostis WJ, Deng Y, Pantazopoulos JS, et al. Trends in mortality of acute myocardial infarction after discharge from the hospital. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010 Nov;3(6):581-9.
- 141.-Pereira M, Peleteiro B, Capewell S, et al. Changing patterns of cardiovascular diseases and cancer mortality in Portugal, 1980-2010. *BMC Public Health.* 2012 Dec 29;12:1126.
- 142.- Kostis WJ, Cabrera J, Messerli FH. Competing cardiovascular and noncardiovascular risks and longevity in the systolic hypertension in the elderly program. *Am J Cardiol.* 2014 Feb 15;113(4):676-81.
- 143.-Messerli FH, Bangalore S, Torp-Pedersen C, et al. Cardiovascular drugs and cancer: of competing risk, smallpox, Bernoulli, and d'Alembert. *Eur Heart J.* 2013 Apr;34(15):1095-8.

- 144.-Singh M, Singh P, Grewal P, et al. Clinical outcomes after percutaneous coronary intervention in patients with mild versus moderate renal insufficiency at 30-day and 1-year follow-up. *Am J Ther.* 2014 May-Jun;21(3):184-92.
- 145.-Zhang RY, Zhu ZB, Zhang Q, et al. Impact of moderate or severe renal insufficiency on long-term outcomes in patients undergoing drug-eluting stent based coronary intervention. *Int J Cardiol.* 2009 Jul 24;136(1):72-9.
- 146.-Enriquez JR, Parikh SV, Selzer F, et al. Increased adverse events after percutaneous coronary intervention in patients with COPD: insights from the National Heart, Lung, and Blood Institute dynamic registry. *Chest.* 2011 Sep;140(3):604-10
- 147.-McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998 Jan;31(1):144-9.
- 148.-Stone GW, Ellis SG, Cox DA, et al. A polymer-based, paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2004 Jan 15;350(3):221-31.
- 149.-Nordmann AJ, Briel M, Bucher HC. Mortality in randomized controlled trials comparing drug-eluting vs. bare metal stents in coronary artery disease: a meta-analysis. *Eur Heart J.* 2006 Dec;27(23):2784-814.
- 150.-Garcia S, Sandoval Y, Roukoz H, et al. Outcomes after complete versus incomplete revascularization of patients with multivessel coronary artery disease: a meta-analysis of 89,883 patients enrolled in randomized clinical trials and observational studies. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Oct 15;62(16):1421-31.
- 151.-Wenaweser P, Surmely JF, Windecker S, et al. Prognostic value of early exercise testing after coronary stent implantation. *Am J Cardiol.* 2008 Mar 15;101(6):807-11.
- 152.-Marwick TH, Case C, Vasey C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the duke treadmill score. *Circulation.* 2001 May 29;103(21):2566-71
- 153.-Sengeløv M, Jørgensen PG, Jensen JS, et al. Global Longitudinal Strain Is a Superior Predictor of All-Cause Mortality in Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Nov 5. pii: S1936-878X(15)00719-6.