



Universidad  
de Navarra

UTILIDAD DIAGNÓSTICA Y VALOR PRONÓSTICO  
DE LA CARDIORRESONANCIA MAGNÉTICA DE ESTRÉS CON  
ADENOSINA EN LA DETECCIÓN DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA  
EN PACIENTES CON DIFERENTE PERFIL DE RIESGO.

Tesis presentada por Alberto Esteban Fernández para aspirar  
al grado de doctor en Medicina.

Pamplona, diciembre de 2019.



D. Juan José Gavira Gómez, doctor en Medicina y Cardiólogo de la Clínica Universidad de Navarra, en calidad de director, y Don Pedro María Azcárate Agüero, doctor en Medicina y médico adjunto del Servicio de Cardiología del Hospital San Pedro de Logroño, en calidad de codirector,

CERTIFICAN QUE: el presente trabajo, titulado **“Utilidad diagnóstica y valor pronóstico de la cardiorresonancia magnética cardiaca de estrés con adenosina en la detección de isquemia miocárdica en pacientes con diferente perfil de riesgo”** presentado por Don Alberto Esteban Fernández, ha sido realizado bajo su dirección y se encuentra en condiciones de ser presentado como memoria para optar al grado de Doctor en Medicina.



D. JUAN JOSÉ GAVIRA GÓMEZ



D. PEDRO AZCÁRATE AGÜERO

Y así lo hacen constar en Pamplona, a 16 de diciembre de 2019.



A mi madre, desde aquí.

A mi padre, desde allí.

“Todas las cosas grandes del mundo comienzan siendo pequeñas...

Un viaje de mil kilómetros comienza cuando das el primer paso”.

*Lao Tzé.*



## **AGRADECIMIENTOS**

A Isabel Coma, por su liderazgo y empuje entusiasta, especialmente en los momentos más difíciles. A Pedro Azcárate, por enseñar, animar y ser buen amigo, por nunca decaer en este largo camino. Y a Juanjo Gavira, por haber sido el promotor de mi dedicación a la insuficiencia cardiaca.

A Gorka Bastarrika, por creer en este proyecto y dar buenos consejos. Al Profesor Joaquín Barba, por haber sido siempre un referente en la excelencia impecable en el trabajo. A Gregorio Rábago, por su apoyo constante durante tantos años. Y a la Dra. María Josefa Fernández González, por haber sido mi maestra en el ejercicio de la medicina humanista.

A las enfermeras, auxiliares, secretarias y médicos de los Departamentos de Cardiología y Cirugía Cardiaca de la Clínica Universidad de Navarra, por su cariño insustituible. Y a muchos compañeros del Hospital Clínico San Carlos que supieron apoyar los momentos más difíciles de esta tesis.

A mis abuelos, Basilio y Elisa, que han sido mi referente y siempre estarán en mi recuerdo. A mis hermanos, Javier y Cristina, por su apoyo incondicional y su cariño fraternal, por saber que siempre estarán cerca. Y a mis padres, Aníbal y Vicenta, porque sin ellos, nada hubiera sido posible.

A todos los amigos y conocidos que, en los muchos momentos de desánimo y debilidad, me han animado, apoyado y acompañado para la culminación de esta tesis doctoral.

A mis pacientes, especialmente a los que ya no están, porque sin ellos nada de esto tendría sentido.



## **ABREVIATURAS**

**ACC:** American College of Cardiology.

**AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios.

**AF:** antecedentes familiares.

**AHA:** American Heart Association.

**AP:** antecedentes personales.

**CI:** cardiopatía isquémica.

**CP:** cociente de probabilidad.

**CPN:** cociente de probabilidad negativo.

**CPP:** cociente de probabilidad positivo.

**E:** especificidad.

**ECG:** electrocardiograma.

**EMA:** agencia europea del medicamento.

**ESC:** European Society of Cardiology.



**eTFG:** tasa de filtración glomerular estimada.

**FEVI:** fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

**FFR:** reserva fraccional de flujo.

**HR:** Hazard Ratio.

**HTA:** hipertensión arterial.

**IAM:** infarto agudo de miocardio.

**OCT:** tomografía de coherencia óptica.

**PRAC:** comité de evaluación de riesgos de farmacovigilancia.

**RMC:** resonancia magnética cardiaca.

**RMCE:** resonancia magnética cardiaca de estrés.

**S:** sensibilidad.

**SCMR:** Sociedad Internacional de Resonancia Magnética Cardiovascular.

**SPECT:** tomografía computerizada de emisión de fotón único.

**SSFP:** steady state free precession.

**TC:** tomografía computerizada.

**VPN:** valor predictivo negativo.

**VPP:** valor predictivo positivo.



# ÍNDICE

---



## ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN .....	21
1.1.	DEFINICIÓN DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA.....	21
	1.1.1.Miocardiopatía isquémica .....	21
	1.1.2.Isquemia miocárdica .....	22
	1.1.3.Infarto de miocardio.....	23
	1.1.4.Dolor torácico .....	25
1.2.	DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA .....	26
	1.2.1.Probabilidad pre prueba y técnicas diagnósticas .....	26
	1.2.2.Cálculo del riesgo cardiovascular .....	28
1.3.	TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA .....	31
	1.3.1. Electrocardiograma .....	32
	1.3.2. Ecocardiograma-Doppler .....	33
	1.3.3. Prueba de esfuerzo .....	33
	1.3.4. Ecocardiograma de estrés .....	34
	1.3.5. Tomografía computerizada.....	34
	1.3.6. Técnicas de medicina nuclear.....	35
	1.3.7. Resonancia magnética de estrés.....	35
	1.3.8. Coronariografía invasiva .....	36
1.4.	RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA .....	36
	1.4.1.Utilidad de la RMC en el diagnóstico de CI.....	36
	1.4.2.Realce tardío tras administrar Gadolinio.....	37
	1.4.3.Estudio de estrés farmacológico .....	41
	1.4.4.Protocolo de RMCE con adenosina .....	46
	1.4.5.Valor pronóstico de la resonancia magnética .....	52
	1.4.6.Comparación de la RMCE con otras técnicas .....	53

2.	OBJETIVOS .....	57
2.1.	OBJETIVO PRINCIPALES .....	57
2.2.	OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	57
3.	MATERIAL Y MÉTODOS .....	61
3.1.	DISEÑO DEL ESTUDIO .....	61
	3.1.1. Características basales de los pacientes .....	61
	3.1.2. Cálculo del riesgo cardiovascular .....	62
	3.1.3. Motivo de petición de la prueba .....	63
	3.1.4. Estudio de resonancia magnética .....	63
	3.1.5. Seguimiento y análisis de eventos .....	65
3.2.	ÍNDICES DIAGNÓSTICOS.....	66
3.3.	ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	69
4.	RESULTADOS .....	75
4.1.	CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN .....	75
4.2.	CARACTERÍSTICAS BASALES .....	76
4.3.	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO .....	76
4.4.	CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR .....	77
4.5.	MOTIVO DE PETICIÓN DE LA RMCE .....	82
4.6.	CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR SUBGRUPOS .....	82
	4.6.1.Según del motivo de petición de la prueba.....	82
	4.6.2.Según la existencia de cardiopatía isquémica previa .....	85
4.7.	RESULTADOS DE LA RMCE .....	86
	4.7.1.Estudio basal de RMCE .....	86
	4.7.2.Estudio de estrés .....	87
	4.7.3.Reacciones adversas durante la RMCE.....	87
4.8.	ÍNDICES GENERALES DE UTILIDAD DE LA RMCE .....	90
4.9.	ÍNDICES DE UTILIDAD POR SUBGRUPOS .....	92
4.10.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA .....	94
	4.10.1.Supervivencia libre de muerte .....	94

4.10.2.	Supervivencia libre de eventos mayores .....	95
4.11.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS .....	102
4.11.1.	En función de la presencia de CI previa.....	102
4.11.2.	En función del riesgo cardiovascular global.....	103
4.12.	ANÁLISIS UNIVARIANTE .....	105
4.13.	ANÁLISIS MULTIVARIANTE.....	108
5.	DISCUSIÓN.....	113
5.1.	CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA.....	113
5.2.	INDICACIÓN DE LA RMCE .....	117
5.3.	ESTUDIO DE RMCE CON ADENOSINA .....	118
5.3.1.	Estudio basal.....	118
5.3.2.	Estudio de estrés .....	119
5.3.3.	Calidad de imagen y seguridad.....	121
5.4.	UTILIDAD DE LA RMCE EN EL DIAGNÓSTICO DE CI.....	121
5.5.	ANÁLISIS POR SUBGRUPOS.....	123
5.5.1.	Según el motivo de petición .....	123
5.5.2.	Según la existencia de CI previa.....	124
5.5.3.	Según el riesgo cardiovascular .....	125
5.5.4.	Según el grado de hipoperfusión .....	126
5.6.	PAPEL PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA .....	127
5.7.	ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS .....	130
5.8.	LIMITACIONES.....	132
6.	CONCLUSIONES .....	137
6.1.	PRINCIPALES.....	137
6.2.	SECUNDARIAS .....	139
7.	BIBLIOGRAFÍA .....	143



# INTRODUCCIÓN

---



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1. DEFINICIÓN DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

La cardiopatía isquémica (CI) es la afectación cardíaca generalmente secundaria a una isquemia miocárdica, siendo la causa más frecuente de la misma la enfermedad coronaria producida por progresión de la arterioesclerosis. En la práctica clínica, el término CI se usa en ocasiones como sinónimo de miocardiopatía isquémica, enfermedad coronaria o infarto de miocardio (IAM), pero existen algunas diferencias entre ellos.

#### **1.1.1. MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA**

En 2008, el grupo de trabajo de las enfermedades del miocardio y el pericardio de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC)<sup>1</sup>, definió miocardiopatía como la *“alteración del miocardio en la que el músculo cardíaco es estructural y funcionalmente anormal, en ausencia de enfermedad coronaria, hipertensión arterial, enfermedad valvular o anomalía congénita, y que es suficiente para producir la anomalía miocárdica observada”*. Dentro de la clasificación propuesta, se excluía la disfunción ventricular izquierda secundaria a enfermedad coronaria, ya que su diagnóstico y tratamiento tienen unas características particulares y diferentes al resto de miocardiopatías.

Posteriormente, las guías de manejo de la enfermedad coronaria estable de la ESC del 2013<sup>2</sup>, definió la miocardiopatía isquémica como la *“expresión clínica de la enfermedad coronaria estable en la que predominan los signos y síntomas de disfunción ventricular izquierda”* y señalan que *“una parte importante de las miocardiopatías etiquetadas como dilatadas se deben a la presencia de un infarto de miocardio previo”*. El proceso fisiopatológico que conduce a la miocardiopatía isquémica y a la disfunción ventricular tiene su base en la afectación de una parte significativa del miocardio, lo que se sigue de un remodelado miocárdico inverso y de la aparición de disfunción ventricular.

Sin embargo, no todos los pacientes con enfermedad coronaria o IAM desarrollan disfunción ventricular. Así, en el ensayo MAGGIC (*Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure*)<sup>3</sup>, el 27% de los pacientes con insuficiencia cardiaca e IAM previo tenían una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) preservada (FEVI>50%), mientras que en el 51% era reducida (FEVI<50%). Asimismo, el 43% de los pacientes con insuficiencia cardiaca y FEVI preservada tenían etiología isquémica.

Por lo tanto, la presencia de miocardiopatía isquémica requiere la existencia de disfunción ventricular y la presencia de daño miocárdico (por ejemplo, una escara demostrada en una resonancia magnética cardiaca), aunque no siempre se objetiven lesiones angiográficamente significativas en las arterias coronarias epicárdicas.

### **1.1.2. ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

La isquemia miocárdica es un concepto fisiopatológico que implica un flujo sanguíneo insuficiente para satisfacer las necesidades del miocardio. Cuando la isquemia es intensa y se prolonga en el tiempo aparece necrosis celular, que será de mayor o menor tamaño en función del mecanismo y grado de oclusión coronaria, la existencia de circulación colateral y las características de los miocardiocitos de cada sujeto<sup>4,5</sup>. La zona de necrosis que se establece como fruto de la isquemia mantenida es la evidencia de que ha existido un daño miocárdico establecido.

El proceso de la isquemia miocárdica se basa en el desequilibrio entre la oferta de flujo sanguíneo al miocardio a través de las arterias coronarias y la demanda de este. Esta situación puede deberse a una disminución del flujo sanguíneo (por ejemplo, por estenosis de una arteria coronaria), a un aumento de la demanda de

sangre por parte del miocardio (por ejemplo, en un shock séptico), o menos frecuentemente por ambos mecanismos.

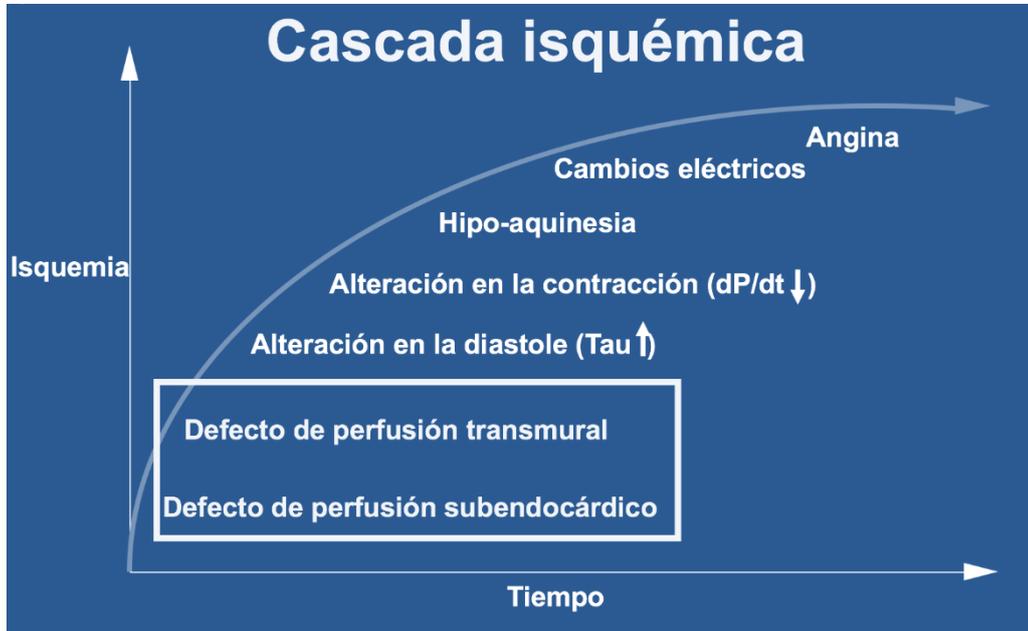


Figura 1. Secuencia de eventos que se desarrollan durante la cascada isquémica.

La causa más frecuente de isquemia miocárdica es la existencia de enfermedad arterial coronaria secundaria a la progresión de arterioesclerosis. La secuencia de eventos que suceden desde que aparece la isquemia miocárdica, como se muestra en la *Figura 1*, incluye cambios moleculares, metabólicos, hemodinámicos y clínicos, y es la base de las diferentes técnicas que se utilizan en el diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>6</sup>.

### 1.1.3. INFARTO DE MIOCARDIO

En 2012, la ESC publicó un documento de consenso<sup>5</sup>, revisado posteriormente en 2018<sup>7</sup> que actualizaba los criterios diagnósticos, y definía el IAM como “la evidencia de necrosis miocárdica en un contexto clínico compatible con isquemia miocárdica aguda”. La situación más habitual es aquella en que existe una alteración significativa de los biomarcadores cardiacos, generalmente la

troponina (con las cifras de corte establecidas para cada tipo de troponina y según el laboratorio de referencia) y al menos uno de los siguientes criterios:

- Síntomas de isquemia.
- Cambios significativos en el segmento ST o en la onda T del electrocardiograma (ECG), no presentes previamente. También se considera la aparición de un bloqueo de rama izquierda no conocido previamente.
- Desarrollo de ondas Q patológicas en el ECG.
- Aparición en una técnica de imagen (generalmente ecocardiograma) de alteraciones de la contractilidad segmentaria o una nueva pérdida de miocardio viable.
- Identificación de un trombo intracoronario en la angiografía coronaria o en la autopsia.

Existen otras situaciones, menos habituales en la práctica clínica, en las que también podemos hablar de IAM, y que aparecen relacionadas con la muerte súbita y el intervencionismo coronario percutáneo o quirúrgico.

Por otro lado, se define la existencia de un IAM previo, fuera del contexto agudo, cuando aparece alguno de estos criterios:

- Ondas Q patológicas en el ECG, con o sin síntomas de isquemia, sin que exista una causa no isquémica que lo justifique.
- Evidencia de alteraciones regionales de la contractilidad o sugestivas de necrosis miocárdica (adelgazamiento y falta de contractilidad) en una prueba de imagen, sin que exista una causa no isquémica que lo justifique.

- Hallazgos anatómo-patológicos explicables por un IAM previo.

La ESC ha propuesto una clasificación del IAM en 5 tipos, teniendo en cuenta aspectos fisiopatológicos, clínicos y pronósticos<sup>5,7</sup>: Tipo 1 o IAM espontáneo, por rotura de placa con trombosis; Tipo 2 o secundario a un desequilibrio isquémico en ausencia de enfermedad coronaria; Tipo 3 o muerte súbita con síntomas de IAM y biomarcadores no disponibles; Tipo 4a, relacionado con intervencionismo coronario percutáneo; Tipo 4b, relacionado con la trombosis del stent; y Tipo 5, en el contexto de una cirugía coronaria.

Existen otras entidades que deben ser tenidas en cuenta y no se incluyen en la clasificación anterior. En primer lugar, el IAM silente, que tiene el mismo pronóstico que cualquier otro tipo de infarto, y que se define como el hallazgo de alteraciones electrocardiográficas o ecocardiográficas compatibles con un IAM en pacientes asintomáticos y siempre que se hayan descartado otras causas, como un error técnico<sup>5,8,9</sup>. En segundo lugar, el IAM con arterias coronarias normales (MINOCA), que es un IAM en el que no se objetivan lesiones en las arterias coronarias epicárdicas angiográficamente significativas<sup>7,10</sup>. Por último, se ha establecido que la existencia de daño miocárdico (aumento de marcadores de daño miocárdico) puede ocurrir en diferentes situaciones (enfermedad renal, insuficiencia cardíaca, arritmias etc.) y no equivale a un IAM<sup>7</sup>. Por la dificultad que en ocasiones supone la interpretación de la elevación de troponina, la Sociedad Española de Cardiología (SEC) publicó en 2018, en colaboración con la Sociedad Española de Medicina de Laboratorio y la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias un consenso sobre su manejo en urgencias<sup>11</sup>.

#### **1.1.4. DOLOR TORÁCICO**

El dolor torácico secundario a isquemia miocárdica se denomina *angor* coronario o angina de pecho y tiene unas características típicas, como su carácter opresivo y su relación con el esfuerzo<sup>2,12</sup>. No obstante, la isquemia miocárdica

puede presentarse en algunos subgrupos de pacientes como los ancianos, los diabéticos, o las mujeres<sup>13</sup>, en forma de disnea, dolor torácico atípico o intolerancia al ejercicio<sup>14</sup>.

El dolor torácico es una de las principales causas de visita a los servicios de Urgencias y a la consulta de Cardiología, y se ha estimado que supone entre el 5 y el 20% del total de las consultas en los servicios de Urgencias<sup>15</sup>. El adecuado diagnóstico del dolor torácico de origen isquémico es imprescindible, ya que el pronóstico del paciente depende del diagnóstico y tratamiento precoces.

Para el diagnóstico diferencial del dolor torácico se han validado diversas escalas de riesgo<sup>15-17</sup>, que relacionan algunas variables (irradiación del dolor, enfermedad arterial previa, diabetes etc.) con el origen coronario del dolor, aunque su uso es escaso en la práctica clínica debido a sus múltiples limitaciones.

## **1.2. DIAGNÓSTICO DE ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

### **1.2.1. PROBABILIDAD PRE PRUEBA Y TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS**

La sospecha de isquemia miocárdica se establece a partir de la valoración conjunta de diferentes variables (factores de riesgo cardiovascular, presencia y características del dolor torácico etc.), lo que permite establecer la probabilidad de que un sujeto presente la enfermedad (probabilidad pre prueba). Las técnicas diagnósticas permiten modificar esta probabilidad previa en una probabilidad mayor o menor en función del resultado de esta (probabilidad post prueba), lo que tiene implicación en el manejo y pronóstico del paciente. Así, un paciente con una probabilidad alta de isquemia miocárdica será sometido a pruebas invasivas que permitan confirmar el diagnóstico y recibirá un tratamiento más intensivo que si la probabilidad fuera baja. No obstante, los modelos de estimación del riesgo basados en la probabilidad pre prueba pueden sobreestimar la probabilidad de CI e incrementar el número de coronariografías invasivas<sup>18</sup>.

Existen modelos validados para el cálculo de la probabilidad pre prueba de CI<sup>19,20</sup>, como el de *Diamond y Forrester* modificado, aunque en la práctica clínica, para tomar decisiones clínicas, se tienen en cuenta múltiples variables, basadas en la historia clínica (factores de riesgo cardiovascular, síntomas, antecedentes de enfermedad arterial previa, exploración física etc.) y las pruebas básicas (análisis de sangre, ECG etc.). En función de los datos mencionados, la experiencia del médico y las pruebas de detección de isquemia disponibles (o la experiencia con ellas) se elegirá la prueba más adecuada para determinar la existencia de isquemia miocárdica.

Las guías del 2013 del American College of Cardiology (ACC) y de la American Heart Association (AHA) sobre los criterios adecuados para el diagnóstico y estratificación del riesgo de CI estable establecen tres grados de probabilidad pre prueba<sup>14</sup>:

- Baja: <10% de probabilidad de enfermedad coronaria.
- Intermedia: Entre el 10 y el 90% de probabilidad de enfermedad coronaria.
- Alta: >90% de probabilidad de enfermedad coronaria.

Por su parte, las guías de manejo de la ESC de la enfermedad coronaria estable del 2013<sup>2</sup>, establecen la probabilidad pre prueba en función de parámetros clínicos (angina típica, angina atípica y ausencia de dolor) y la edad. Además, en función de la probabilidad pre prueba se establecen las pruebas de detección de isquemia recomendadas para confirmar el diagnóstico. Se establecen cuatro grados de probabilidad pre prueba:

- Baja: <15% de probabilidad de enfermedad coronaria. No precisan más pruebas para su manejo.

- Intermedia: 15-65% de probabilidad de enfermedad coronaria. Se recomienda la realización de una ergometría inicialmente o incluso pruebas de detección de isquemia con imagen si están disponible.
- Alta: 66-85% de probabilidad de enfermedad coronaria. Se recomienda una prueba de detección de isquemia con imagen. En ocasiones se engloba como probabilidad intermedia la que está entre el 15 y el 85%, considerando solo como alta probabilidad pre prueba aquella >85%.
- Muy alta: >85% de probabilidad de enfermedad coronaria. En estos casos se recomienda la realización de coronariografía invasiva.

### **1.2.2. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Las guías de prevención cardiovascular de la ESC, actualizadas en 2016<sup>21,22</sup>, definen el riesgo cardiovascular como “*la probabilidad de que una persona desarrolle un evento cardiovascular aterosclerótico en un determinado periodo de tiempo*”.

Para estimar el riesgo cardiovascular global estas guías recomiendan considerar la existencia de factores de riesgo cardiovascular y el uso de escalas (*scores* de riesgo). Se han utilizado múltiples escalas, pero la recomendada por la ESC desde 2003 es el SCORE (*European global scoring system Systematic Coronary Risk Evaluation*) o su versión electrónica HeartScore® ([www.heartscore.org](http://www.heartscore.org)). Su uso permite establecer el riesgo de eventos en el seguimiento y guiar el manejo de los pacientes en función del riesgo calculado. En el caso de España, se recomienda el uso del SCORE para países europeos de bajo riesgo de eventos cardiovasculares.

El SCORE se validó a partir de los datos de una cohorte europea que incluyó 205.178 sujetos seguidos desde 1970 hasta 1988, registrándose 7.934 muertes

cardiovasculares<sup>23,24</sup>. El SCORE permite estimar el riesgo de padecer un primer evento cardiovascular fatal en los 10 años posteriores. Además, permite calcular la “edad de riesgo”, un parámetro útil en la práctica clínica para comunicar el concepto de riesgo a los pacientes, que equipara la edad que tendría un sujeto según sus factores de riesgo cardiovascular con la de una persona de esa edad pero sin factores de riesgo<sup>25</sup>.

El SCORE se diferencia de otras escalas de riesgo en que considera solo la aparición de eventos fatales, lo que permite un uso más homogéneo que no depende de las diferentes definiciones de los eventos no fatales en función de los países y recomendaciones vigentes en cada momento. Las principales ventajas e inconvenientes del uso del SCORE como escala de riesgo cardiovascular se recogen en la *Tabla 1*.

Tabla 1. *Ventajas e inconvenientes del SCORE.*

Ventajas	Inconvenientes
Fácil de usar Reproducible	<b>No tiene en cuenta otros factores de riesgo cardiovascular, como la diabetes mellitus</b>
Permite calcular el riesgo cardiovascular en función del tiempo y su relación con el incremento de la edad	<b>No se ha validado para mayores de 65 años ni para menores de 40</b>
Su uso universal permite realizar comparaciones entre diferentes países	<b>No considera la raza (caucásicos/no caucásicos)</b>

Las guías de prevención cardiovascular de la ESC del 2012, actualizadas en 2016, establecen que el riesgo cardiovascular de los sujetos puede clasificarse en función de una serie de parámetros<sup>21,22</sup>:

**1. Muy alto riesgo cardiovascular**

- a. Enfermedad cardiovascular establecida.
- b. Diabetes mellitus tipo 1 o 2 con lesión de órgano diana y/o al menos un factor de riesgo cardiovascular.
- c. Enfermedad renal crónica severa (eTFG < 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- d. SCORE calculado  $\geq 10\%$ .

**2. Alto riesgo cardiovascular**

- a. Presencia de factores de riesgo cardiovascular muy significativos, como hipertensión arterial severa.
- b. Diabetes mellitus tipo 1 o 2 sin lesión de órgano diana o factores de riesgo cardiovascular.
- c. Enfermedad renal crónica moderada (eTFG entre 30 y 59 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- d. SCORE calculado  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$ .

**3. Riesgo cardiovascular moderado.** Se establece en aquellos sujetos con un SCORE calculado  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$ .

**4. Bajo riesgo cardiovascular.** Se establece en aquellos sujetos con un SCORE calculado  $< 1\%$ .

Después de estas recomendaciones, se han publicado nuevas escalas de riesgo, como el ERICE validado en España<sup>26</sup> o el registro SAFEHEART en hipercolesterolemia familiar<sup>27</sup>.

### **1.3. TÉCNICAS PARA EL DIAGNÓSTICO DE LA ISQUEMIA MIOCÁRDICA**

Tanto las guías ACC/AHA sobre el adecuado uso de las técnicas de imagen para el diagnóstico y estimación del riesgo de la CI estable<sup>14</sup>, como las guías de la ESC sobre el manejo de la enfermedad coronaria estable<sup>2</sup> establecen una serie de recomendaciones sobre el uso de las diferentes técnicas de imagen en la práctica clínica. Las recomendaciones se basan en diferentes parámetros, como la probabilidad pre prueba de enfermedad coronaria, la posibilidad de interpretar el ECG basal, la capacidad de realizar ejercicio físico y la disponibilidad de las diferentes técnicas en cada centro. En la *Tabla 2* se muestra el grado de indicación y el nivel de evidencia de algunas de las pruebas de detección de isquemia en función de la presencia de síntomas y la probabilidad pre prueba de enfermedad coronaria, adaptado de las guías ESC de revascularización miocárdica del 2014, posteriormente actualizadas en 2018<sup>28,29</sup>.

Asimismo, se pueden clasificar las diferentes técnicas en función de su mecanismo diagnóstico:

- **Pruebas anatómicas:** calcio coronario, coronariografía por tomografía computerizada (TC) y coronariografía por resonancia magnética cardíaca (RMC).
- **Pruebas funcionales**
  - Ejercicio: prueba de esfuerzo, ecocardiograma de esfuerzo y tomografía computerizada de emisión de fotón único (SPECT).
  - Farmacológicas: SPECT, Tomografía por emisión de positrones (PET), ecocardiograma de estrés farmacológico, RMC y TC.

- Pruebas híbridas: SPECT-TC y PET-TC.

Tabla 2. *Indicación y evidencia de las diferentes pruebas de detección de isquemia.*

Prueba	Asintomáticos		Sintomáticos		
			Baja	Intermedia	Alta
Coronariografía	<b>III A</b>		<b>III A</b>	<b>IIb A</b>	<b>IA</b>
TC coronario	<b>III B</b>		<b>III C</b>	<b>IIa A</b>	<b>III B</b>
Ecocardiograma de estrés	<b>III A</b>		<b>III A</b>	<b>IA</b>	<b>III A</b>
Medicina Nuclear	<b>III A</b>		<b>III A</b>	<b>IA</b>	<b>III A</b>
RMCE	<b>III B</b>		<b>III C</b>	<b>IA</b>	<b>III B</b>
PET de perfusión	<b>III B</b>		<b>III C</b>	<b>IA</b>	<b>III B</b>
Técnicas híbridas	<b>III C</b>		<b>III C</b>	<b>IIa B</b>	<b>III B</b>

PET: tomografía por emisión de positrones; RMCE: resonancia magnética cardiaca de estrés;  
TC: tomografía computarizada.

Probabilidad pre prueba: baja (<15%), intermedia (15-85%) y alta (>85%).

Se recoge el grado de recomendación (I, IIa, IIb, III) y el nivel de evidencia (A, B, C).

### 1.3.1. ELECTROCARDIOGRAMA

El ECG de 12 derivaciones en reposo es la primera prueba recomendada en todo paciente con sospecha de isquemia miocárdica, con una recomendación clase I y nivel de evidencia C.

Permite detectar alteraciones sugerentes de enfermedad coronaria (por ejemplo, bloqueo de rama izquierda) y realizar futuras comparaciones. Además, aunque un ECG normal no descarta la existencia de isquemia miocárdica, ayuda al diagnóstico diferencial.

### **1.3.2. ECOCARDIOGRAMA-DOPPLER**

El ecocardiograma transtorácico tiene una indicación clase I nivel de evidencia B en pacientes con sospecha de isquemia miocárdica para evaluar la función sistólica y diastólica, identificar anomalías de la contractilidad regional, hacer el diagnóstico diferencial con otras causas de dolor torácico y descartar complicaciones en el contexto del síndrome coronario agudo (SCA). La determinación de la FEVI tiene, además, valor pronóstico<sup>30</sup>.

La correcta determinación de la función sistólica y diastólica se basa en las recomendaciones de la Sociedad Americana de Ecocardiografía y la Sociedad Europea de Imagen Cardiovascular, recientemente actualizadas<sup>31,32</sup>.

### **1.3.3. PRUEBA DE ESFUERZO**

La prueba de esfuerzo o ergometría tiene una baja sensibilidad (40-50%) y una alta especificidad (85-90%), especialmente en mujeres<sup>33</sup>, para el diagnóstico de isquemia miocárdica<sup>34,35</sup>. Según algunos trabajos, la capacidad de ejercicio, la respuesta de la frecuencia cardíaca y el desarrollo de anormalidades en el ECG tienen impacto pronóstico, especialmente en aquellos sujetos sin enfermedad coronaria previa<sup>36</sup>. La indicación de la ergometría como prueba inicial en pacientes con sospecha de isquemia miocárdica tiene una indicación clase I con nivel de evidencia B.

Se recomienda la realización de una prueba de esfuerzo en pacientes que presentan un ECG basal interpretable, pueden hacer ejercicio físico y tienen una

probabilidad pre prueba baja o intermedia. Puede además considerarse en pacientes con alta probabilidad pre prueba.

Las indicaciones, valor diagnóstico y pronóstico, así como la metodología de la prueba de esfuerzo en pacientes con CI o sospecha de enfermedad coronaria se recogen en las Guías de práctica clínica de la SEC del año 2000<sup>37</sup>.

#### **1.3.4. ECOCARDIOGRAMA DE ESTRÉS**

La sensibilidad (S) y especificidad (E) del ecocardiograma de estrés varían en función de si el estrés se realiza de manera farmacológica o con ejercicio, siendo mayores sus valores en el caso del ejercicio. La S varía entre el 79 y el 85% y la E entre el 80 y el 88%, según los estudios<sup>38</sup>.

Se recomienda la realización de un ecocardiograma de estrés en pacientes que presentan un ECG basal interpretable, pueden hacer ejercicio físico y tienen una probabilidad pre prueba intermedia o alta. Puede además considerarse en pacientes de baja probabilidad pre prueba.

En pacientes que presentan un ECG basal no interpretable o que no pueden realizar ejercicio físico, se recomienda la realización de un ecocardiograma de estrés, independientemente de la probabilidad pre prueba.

#### **1.3.5. TOMOGRAFÍA COMPUTERIZADA**

La coronariografía por TC tiene una S de entre el 95 y 99% y una E de entre el 64 y 83% para el diagnóstico de enfermedad coronaria, aunque los resultados varían en función del grado de estenosis coronaria que se pretende detectar y las características del equipo de TC empleado<sup>39-41</sup>. Su potencia diagnóstica aumenta con la reserva fraccional de flujo (FFR), que le otorga una capacidad moderada para discriminar si una estenosis coronaria es funcionalmente significativa<sup>42</sup>. Su principal utilidad es descartar la presencia de CI, por su alto valor predictivo

negativo<sup>43</sup>, aunque influyen la presencia de síntomas, la presencia de calcio coronario y del riesgo de presentar enfermedad coronaria<sup>44-46</sup>.

La coronariografía por TC está indicada en pacientes con probabilidad pre prueba intermedia y ECG basal no interpretable o que no puedan hacer ejercicio físico. Por su parte, no está recomendada su realización en pacientes con probabilidad pre prueba baja, ECG basal interpretable y que puedan realizar ejercicio físico.

### **1.3.6. TÉCNICAS DE MEDICINA NUCLEAR**

Las técnicas de medicina nuclear con estrés, como el SPECT, tienen una S del 90% y una E de entre el 75 y el 84% cuando se realiza el estrés con vasodilatadores. Cuando el estrés se realiza con ejercicio, la S se sitúa entre el 73 y el 92% y la E entre el 63 y el 87%<sup>38,47</sup>.

El SPECT está indicado para el diagnóstico de isquemia miocárdica con el mismo grado de recomendación que otras técnicas de imagen, independientemente del ECG basal, la capacidad de realizar ejercicio y la probabilidad pre prueba. El único contexto en el que su indicación es más discutible es en pacientes de riesgo pre prueba bajo, ECG basal interpretable y capacidad de hacer ejercicio, donde otras técnicas pueden aportar un mayor beneficio.

### **1.3.7. RESONANCIA MAGNÉTICA DE ESTRÉS**

La resonancia magnética cardíaca de estrés (RMCE) está indicada en pacientes con probabilidad pre prueba alta o intermedia y con ECG basal no interpretable y/o que no puedan realizar ejercicio físico.

Puede considerarse en pacientes con probabilidad pre prueba intermedia, ECG basal interpretable y que puedan realizar ejercicio físico, así como en aquellos

con probabilidad pre prueba baja y ECG basal no interpretable o que no puedan realizar ejercicio físico.

La única situación en la que se considera uso no apropiado es en pacientes con baja probabilidad pre prueba, ECG basal interpretable y que puedan realizar ejercicio físico.

### **1.3.8. CORONARIOGRAFÍA INVASIVA**

La coronariografía invasiva sigue siendo la técnica de referencia en el estudio de la enfermedad coronaria. Está indicada en pacientes con alta probabilidad pre prueba y en los que no es posible llegar al diagnóstico con pruebas no invasivas. También puede considerarse en pacientes con probabilidad pre prueba intermedia y ECG basal no interpretable o que no pueden realizar ejercicio físico.

Además, el uso de la FFR para el estudio de las estenosis de dudosa significación angiográfica, así como de técnicas de diagnóstico intracoronario, como la tomografía de coherencia óptica (OCT) o el *IVUS* intracoronario, permiten un estudio anatómico y funcional más preciso de las lesiones coronarias.

## **1.4. RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA**

### **1.4.1. UTILIDAD DE LA RMC EN EL DIAGNÓSTICO DE CI**

La RMC es una técnica muy versátil, que permite el estudio integral de la CI, pudiendo estudiar en la misma exploración tres aspectos: 1) volúmenes ventriculares y fracción de eyección del ventrículo derecho e izquierdo, para los que la RMC es la técnica de referencia<sup>48,49</sup>; 2) caracterización del miocardio, permitiendo valorar la presencia y extensión de la necrosis miocárdica (estudio de viabilidad o realce tardío), lo cual tiene un impacto pronóstico<sup>50,51</sup>; y 3) estudiar la presencia de isquemia inducible mediante el empleo de estrés farmacológico, detectando defectos de perfusión miocárdica en las fases precoces de la cascada

isquémica<sup>6</sup>. En la *Tabla 3* se resumen algunas de las funciones y técnicas empleadas en los estudios de RMC y su utilidad en el estudio de la CI<sup>52</sup>.

La utilidad de la RMCE para el diagnóstico de isquemia miocárdica, utilizando sus parámetros más robustos (función miocárdica, realce tardío y perfusión) se ha evaluado en múltiples estudios y en el registro europeo EuroCMR, tanto en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria como en aquellos en que se conocía previamente<sup>53-57</sup>. Aunque varía según las series, en una población con una prevalencia elevada de enfermedad coronaria, la S de la RMCE oscila entre el 89 y el 91%, la E entre el 87 y el 90% y la precisión diagnóstica (concordancia con la coronariografía) se calcula en torno al 88%, siendo estos valores más altos cuando se combina el estudio de perfusión con el realce tardío<sup>53-55</sup>.

El adecuado uso de la RMC en el diagnóstico de la CI se recoge en un posicionamiento de la ACC del 2006<sup>58</sup>, además de las recomendaciones de las guías de práctica clínica para el diagnóstico de la enfermedad coronaria estable ya mencionadas<sup>2,14</sup>.

#### **1.4.2. REALCE TARDÍO TRAS ADMINISTRAR GADOLINIO**

Existen varios tipos de medios de contraste basados en el Gadolinio. Estos se pueden dividir en: 1) órgano-específicos y 2) de distribución extracelular no específica, que son los que se emplean en la RMC. Existen varios agentes de contraste de distribución extracelular<sup>59</sup>, aunque después del aviso del comité de farmacovigilancia de estimación del riesgo (PRAC) de la agencia europea del medicamento (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y productos Sanitarios (AEMPS)<sup>60</sup> en marzo de 2017, en Europa se recomienda utilizar solo contrastes paramagnéticos de distribución extracelular que sean macrocíclicos (ver *Figura 3*), como el Ácido gadotérico (Dotarem® y Clariscan®), el Gadoteridol (Prohance®) y el Gadobutrol (Gadovist®)<sup>61</sup>.

Tabla 3. Principales funciones y técnicas empleadas de los estudios de RMCE.

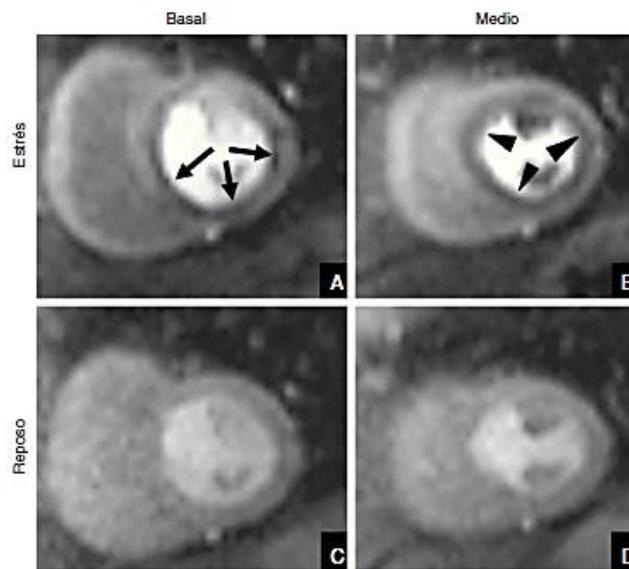
Técnica	Medición
Angiografía por RMC	<b>Dilatación, estenosis de los grandes vasos</b>
Angio-RMC de alta resolución	<b>Detección, cuantificación y caracterización de placas de ateroma en los grandes vasos</b>
Estudio de función (secuencias de cine SSFP)	<b>Función global y regional, volúmenes, masa y función</b>
Estudio de perfusión	<b>Detección isquemia</b>
Realce tardío	<b>Estudio viabilidad</b>
Coronariografía por RMC	<b>Estudio coronario luminal</b>
RMC intravascular	<b>Caracterización y estudio de la placa de ateroma y guía para revascularización coronaria</b>

Adaptado de Preventive Cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease 2011<sup>52</sup>.

Cuando se administra Gadolinio por vía intravenosa, éste se distribuye por el medio extracelular y pasa rápidamente al espacio intersticial a través de los capilares sanguíneos, eliminándose posteriormente en su mayoría por vía renal y en menor medida por vía biliar, con una vida media de unos 90 minutos en sujetos sanos. El tiempo de lavado del Gadolinio depende de múltiples factores: del tipo de Gadolinio empleado, de la función cardíaca y renal y de la dosis empleada

En condiciones normales, en las que existe integridad de la membrana celular de los miocardiocitos, el Gadolinio pasa directamente al espacio intersticial de forma homogénea. En las zonas necróticas, en las que existe una cicatriz fibrótica, con un mayor espacio intersticial, el Gadolinio queda acumulado, observándose una imagen hiperintensa de realce en la RMC varios minutos después de la administración del contraste (realce tardío). Esto ocurre en situaciones como el IAM, en el que hay rotura de la membrana de los miocardiocitos e inflamación, con un aumento del espacio intersticial de forma local, lo que se traduce en un paso de Gadolinio al espacio intersticial y al interior de la célula.

El Gadolinio tiene dos aplicaciones en los estudios de RMC. Por un lado, se utiliza para las imágenes de perfusión de primer paso en los estudios de estrés farmacológico (detección de isquemia: el miocardio se ve “negro”, como se muestra en la *Figura 2*<sup>62</sup>) y en segundo lugar permite detectar zonas de realce tardío (necróticas: el miocardio se ve “blanco”).



*Figura 2.* Estudio de isquemia miocárdica.

Se observa un defecto de perfusión reversible subendocárdico sugestivo de isquemia inducible. Imagen tomada de Fernández-Plaza et al<sup>62</sup>.

Nombre genérico	Nombre comercial	Estructura	Tipo
<b>Gadodiamida</b> Gd-DTPA-BMA	<b>Omniscan</b> (GE Healthcare)	Linear no-iónico	Extracelular
<b>Gadoversetamida</b> Gd-DTPA-BMEA	<b>Optimark</b> (Tyco Healthcare )	Linear no-iónico	Extracelular
<b>Gadopentato dimeglumina</b> Gd-DTPA	<b>Magnevist</b> Bayer-Schering	Linear iónico	Extracelular
<b>Gadobenato dimeglumina</b> Gd-BOPTA	<b>Multihance</b> Bracco	Linear iónico	Extracelular Hepatobiliar
<b>Gadoxetato disódico</b> Gd-EOB-DTPA	<b>Primovist</b> Bayer Schering	Linear iónico	Extracelular Hepatobiliar
<b>Gadofosveset trisódico</b> Gd-DTPA	<b>Vasovist. Ablabar</b> Bayer Schering	Linear iónico	Vascular
<b>Gadoterate meglumina</b> Gd-DOTA	<b>Dotarem</b> Guerbet	Macroclíco ionico	Extracelular
<b>Gadobutrol</b> Gd-BT-DO3A	<b>Gadovist</b> Bayer Schering	Macroclíco no-iónico	Extracelular
<b>Gadoteridol</b> Gd-HP-DO3A	<b>ProHance</b> Bracco	Macroclíno no-iónico	Extracelular

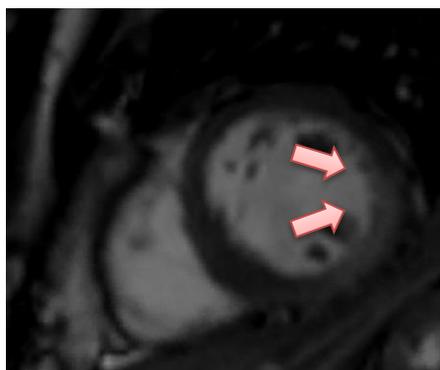
Figura 3. Principales medios de contraste basados en Gadolinio.

Recomendaciones de la EMA: en rojo los que no se recomienda usar, en amarillo los que se pueden usar con precaución y en verde los que se recomienda usar.

El 9,1% de los pacientes a los que se realiza una RMC por sospecha de isquemia miocárdica tiene realce tardío con Gadolinio, lo que se ha identificado como un predictor de eventos cardíacos y mortalidad por todas las causas<sup>63-65</sup>.

Para la detección del realce tardío con Gadolinio en la RMC, se requiere la realización de secuencias de inversión-recuperación con administración de un “pre pulso”, que permiten anular el miocardio normal y optimizar la visualización del acúmulo de contraste con el miocardio hiperintenso (zonas patológicas con acúmulo de Gadolinio: realce tardío). Las secuencias específicas de realce tardío deben realizarse en un periodo que comprende los minutos 10 a 30 desde su administración<sup>66</sup>.

La presencia de realce tardío, siguiendo un determinado territorio de irrigación vascular, sugiere afectación isquémica. Se han identificado varios patrones de realce tardío, entre los que destacan: la afectación transmural (miocardio no viable, onda Q en el ECG) y la no transmural (afectación subendocárdica, miocardio viable, puede haber onda Q en el ECG en función de la extensión). Una mayoría de grupos aceptan que la necrosis es transmural cuando el realce afecta a más del 50%



*Figura 4.* Imagen de un estudio de RMC (eje corto) en el que muestra realce tardío transmural tras la administración de Gadolinio (ver flechas).

del grosor miocárdico. Estas zonas suelen estar adelgazadas y acinéticas, y se corresponden a zonas de miocardio no viable y, por tanto, no susceptible de revascularización<sup>51</sup>, como se puede ver en la *Figura 4*.

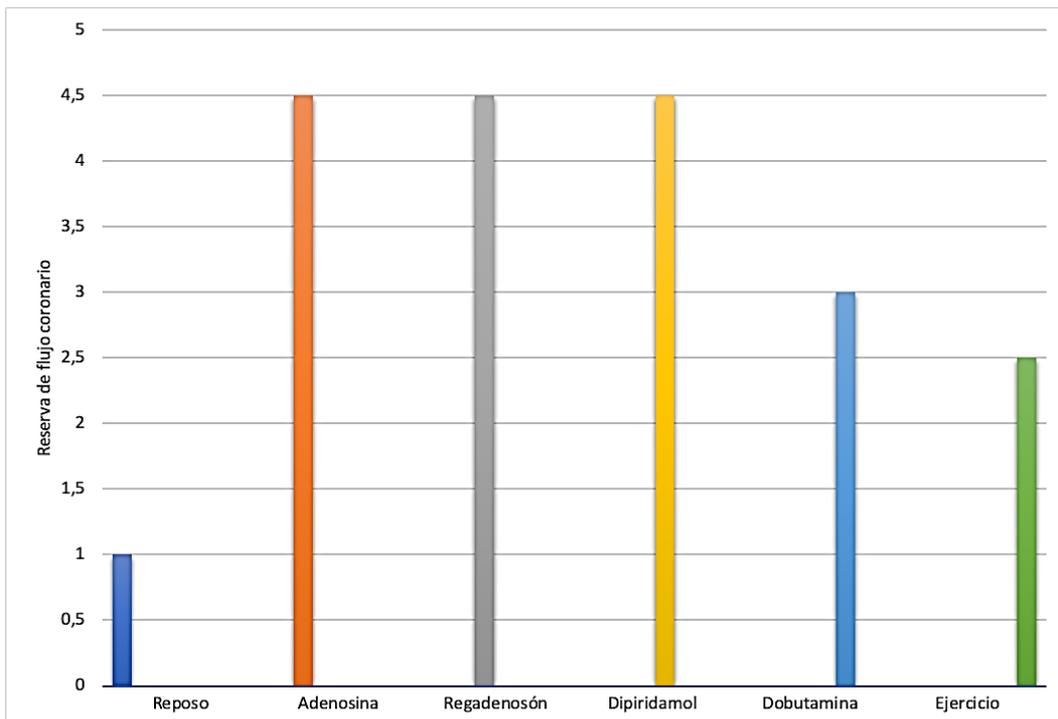
Por su parte, las zonas de necrosis subendocárdica suelen mostrar realce tardío no transmural y con frecuencia el grosor de la pared miocárdica es normal, lo que se suele traducir en miocardio viable.

### **1.4.3. ESTUDIO DE ESTRÉS FARMACOLÓGICO**

El flujo coronario es la cantidad de sangre que llega al miocardio en un tiempo determinado. Su valor normal en reposo se encuentra entre 0,6 y 1 mL/min/g de miocardio. Por su parte, la reserva de flujo coronario es la relación entre el flujo coronario en esfuerzo (o tras la administración de vasodilatadores) y

el flujo en reposo, y traduce la capacidad de aumentar el flujo coronario ante determinados estímulos. Así, como se puede observar en la *Figura 6*, el ejercicio físico o la administración de vasodilatadores producen un aumento de la reserva de flujo coronario en pacientes con arterias coronarias normales.

En 1994, Uren et al, publicaron un trabajo en la revista New England que demostró que, en pacientes con estenosis coronarias, el flujo sanguíneo que llegaba al miocardio no variaba en reposo, independientemente de la severidad de las lesiones. Sin embargo, durante la hiperemia máxima que se produce con la administración de vasodilatadores, el flujo sanguíneo aumentaba en el caso de estenosis no significativas (40% o menos), pero se mantenía igual que el flujo basal cuando las estenosis eran significativas (80% o más)<sup>67,68</sup>.



*Figura 5.* Cambios en la reserva de flujo coronario en diferentes situaciones.

La provocación de estrés farmacológico durante una RMCE se puede hacer con dos clases de fármacos: los que aumentan la contractilidad miocárdica (inotrópicos), como la dobutamina, y los que producen vasodilatación, como la adenosina, el dipiridamol o el regadenoson. Entre los vasodilatadores empleados, la adenosina ha demostrado ser más eficaz que el dipiridamol, teniendo en cuenta parámetros cuantitativos durante la perfusión miocárdica<sup>69</sup>, a lo que se une que el dipiridamol ha dejado de comercializarse. Por su parte, el regadenoson, se ha incorporado en los últimos años a la práctica clínica sustituyendo a la adenosina, por tener una eficacia similar y una menor tasa de efectos secundarios, sobre todo a nivel respiratorio, debido a su mayor selectividad<sup>70,71</sup>.

La adenosina es una purina endógena que se obtiene de la degradación de algunos aminoácidos y que tiene funciones relevantes en el organismo, como la formación de moléculas energéticas de adenosina trifosfato<sup>72</sup>. El uso de análogos sintéticos de la adenosina para provocar estrés durante los estudios de RMC se basa en su capacidad de producir una vasodilatación coronaria máxima mediante la activación de receptores de adenosina en el músculo vascular liso, especialmente de la microcirculación coronaria a través de los receptores A2A. Debido a su carácter no selectivo, tiene también efecto cronotrópico, dromotrópico e inotrópico negativos (receptores A1), además aumenta el riesgo de la degranulación de las células cebadas y puede producir broncoespasmo (receptores A2B y A3)<sup>69</sup>.

Por su parte, el regadenoson, tiene una menor afinidad por los receptores A2A y A1, y una afinidad muy baja por los receptores A2B y A3, por lo que tiene una menor tasa de efectos secundarios (ej. broncoespasmo), sin disminuir su efectividad en la producción de vasodilatación coronaria, siendo además más selectivo para el lecho coronario que la adenosina<sup>73</sup>.

El efecto vasodilatador de la adenosina se debe a que disminuye las resistencias arteriolas, que son las encargadas de la autorregulación de la perfusión miocárdica. Como se esquematiza en la *Figura* , se produce hiperemia

coronaria máxima, con un aumento del flujo sanguíneo. En el miocardio isquémico, irrigado por arterias con estenosis significativas, la adenosina no aumenta la perfusión miocárdica, debido a la disminución de la presión de perfusión coronaria. Debido a esta hipoperfusión, no aumenta el flujo sanguíneo durante la hiperemia, lo que se traduce en una llegada lenta y disminuida del Gadolinio en el miocardio isquémico con respecto al no isquémico<sup>74</sup>. Además, la adenosina puede inducir alteraciones de la contractilidad en zonas isquémicas, lo que puede aumentar su rendimiento diagnóstico.

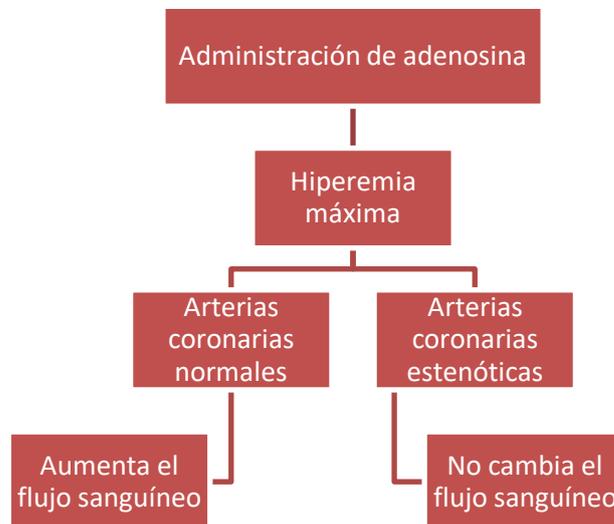
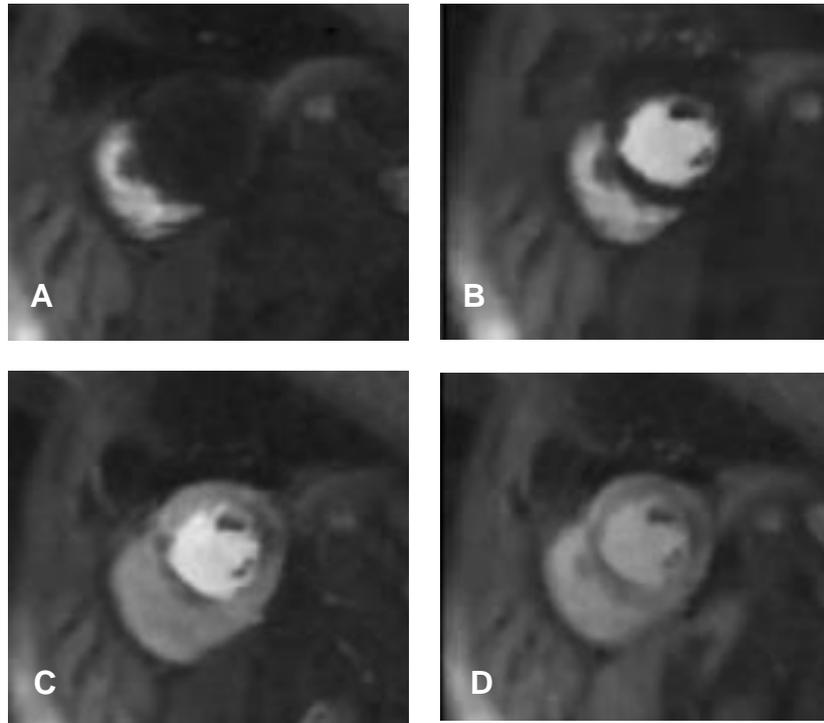


Figura 6. Efecto de la administración de adenosina sobre el flujo coronario.

Los estudios de perfusión miocárdica con RMC y adenosina están diseñados para observar el paso de Gadolinio a través del miocardio, lo que permite detectar obstrucción microvascular y/o isquemia inducible. Para su realización, se requiere haber conseguido el efecto vasodilatador con la adenosina, lo que permite acentuar las diferencias regionales y obtener imágenes de primer paso tras la administración de Gadolinio, tal como se muestra en la *Figura 7*.

En territorios isquémicos, se observa una hipointensidad con respecto al miocardio normal en las secuencias potenciadas en T1 durante la vasodilatación, lo

que se traduce en un defecto de perfusión miocárdica (color negro). Estudios recientes han demostrado que la RMCE con *T1 mapping* ayuda al diagnóstico diferencial entre disfunción microvascular y enfermedad coronaria epicárdica<sup>75</sup>.



*Figura 7.* Imágenes de perfusión miocárdica con Gadolinio tras estrés con adenosina.

Se observa de manera secuencial el paso del Gadolinio desde ventrículo derecho (A), ventrículo izquierdo (B) y el lavado de este (C y D).

Las secuencias empleadas para la obtención de las imágenes de primer paso han sido validadas en diversos trabajos y se resumen en la *Figura 8*<sup>76,77</sup>. La perfusión de primer paso ha demostrado tener una gran reproducibilidad, especialmente el análisis semicuantitativo<sup>78</sup>.

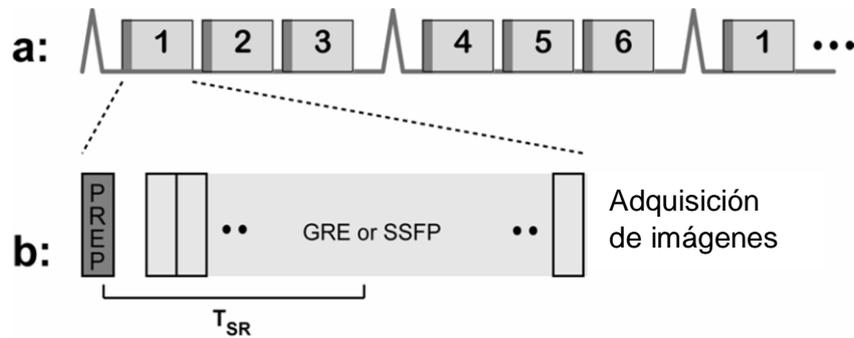


Figura 8. Secuencias para obtención de imágenes de primer paso.

A. adquisiciones repetidas obtenidas durante el primer paso de Gadolinio y su lavado, sincronizadas con el ECG. B. Imágenes potenciadas en T1 usando pulso de saturación seguido de imagen rápida para cada corte<sup>77</sup>.

#### 1.4.4. PROTOCOLO DE RMCE CON ADENOSINA

Existen diversos protocolos para la realización de RMCE, siendo uno de los más utilizados el publicado por la Sociedad Europea de Resonancia Magnética Cardiovascular (SCMR) en 2008<sup>79</sup>, posteriormente actualizado en 2013<sup>80</sup>. En 2008, la SCMR publicó además otro documento sobre la adecuación de los informes de los estudios de RMC<sup>81</sup>. A continuación, se desarrollan diversos aspectos empleados en los estudios de RMCE (ver a continuación el resumen del protocolo con adenosina, *Figura 9*).

**A) Canalización de dos vías venosas** (preferentemente anticubitales) para la infusión de Gadolinio y adenosina.

**B) Secuencias anatómicas y de función.**

La función también puede realizarse después de la perfusión, pero la definición del borde endocárdico puede no ser tan precisa.

**C) Imágenes de perfusión con dosis crecientes de adenosina.**

Se inicia con dosis de 140 mcg/Kg/min durante 4-6 minutos, a dosis crecientes hasta que haya respuesta hemodinámica.

Durante el último minuto de infusión se administra 0,05-0,1 mmol/Kg de Gadolinio a 3-4 mL/s y posteriormente 30 mL de suero salino al 0,9% a 3-4 mL/s.

Obtención de imágenes durante 40-60 latidos y suspender la perfusión.

Monitorizar ECG y presión arterial.

**D) Imágenes de perfusión en reposo.**

Al menos 10 minutos tras la administración de Gadolinio,.

Se repiten las imágenes de perfusión usando la misma concentración de Gadolinio.

Si las imágenes de perfusión con adenosina son normales se puede obviar este paso, aunque puede necesitarse más Gadolinio para obtener buenas imágenes de realce tardío (dosis total 0,1-0,2 mmol/Kg).

*Figura 9. Resumen del protocolo empleado en los estudios de RMCE con adenosina.*

**EQUIPAMIENTO**

- Equipo de monitorización del paciente durante el proceso: presión arterial, saturación de oxígeno y ECG continuo.
- Carro de emergencias y desfibrilador. Entre los fármacos se debe disponer de betabloqueantes, atropina, broncodilatadores y eufilina, además de los usados en situación de parada cardiaca. En caso de tener que realizar reanimación cardiopulmonar es importante tener un sitio acondicionado fuera de la resonancia.

La mayoría de los estudios hechos están realizados con equipos de 1,5 Teslas (T). Algún trabajo han demostrado superioridad de los equipos de 3 T con respecto a los de 1,5 T en la detección de enfermedad coronaria<sup>82</sup>, aunque en otros no se han encontrado diferencias en la caracterización del realce tardío entre ambos equipos<sup>83</sup>.

### **USO DE GADOLINIO**

Antes de la realización de la prueba, se deben evaluar las principales limitaciones para el uso de Gadolinio en los estudios de RMC, que son los recogidos por la Agencia Europea del Medicamento ([www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)). De entre ellos, los más relevantes son:

- Riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica, especialmente en pacientes con  $eTFG < 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$ , pacientes con fallo renal agudo por síndrome hepatorenal y en aquellos en que se van a emplear altas dosis de Gadolinio<sup>84,85</sup>.
- Antecedentes de alergia o reacción al contraste.

La dosis de Gadolinio necesaria para los estudios de RMC difiere de unos estudios a otros, siendo necesario un balance entre su efectividad y la aparición de efectos adversos. La dosis total utilizada en una gran parte de los trabajos previamente publicados es de 0,1-0,2 mmol/Kg<sup>79,86</sup>. La velocidad de infusión recomendada está entre 3 y 7mL/s, y debe realizarse lavado con suero fisiológico tras su administración.

### **USO DE ADENOSINA**

La preparación de la RMCE con adenosina requiere evitar la ingesta de cafeína, té, bebidas de cola, chocolate, plátano y teofilina las 24 horas previas. Debe indicarse con precaución en pacientes con IAM de menos de 3 días de evolución y en el SCA sin elevación del segmento ST en fase aguda (24-48 horas). Asimismo, se deben excluir las contraindicaciones habituales para una RMC

(www.mrisafety.com) y las siguientes contraindicaciones absolutas para el uso de adenosina:

- Intolerancia o alergia conocida a la adenosina.
- Sospecha o evidencia de enfermedad pulmonar grave o broncoespasmo.
- Bloqueo auriculoventricular de segundo o tercer grado.
- Hipertensión arterial sistémica mal controlada.
- Estenosis aórtica severa.

La dosis de adenosina recomendada de inicio es de 140 mcg/kg/min, aunque algunos trabajos han demostrado que el uso de dosis crecientes de adenosina (>210 mcg/kg/min) es seguro y permite conseguir una respuesta hemodinámica más adecuada para que la prueba resulte valorable<sup>87</sup>. Esta respuesta hemodinámica se puede valorar por el descenso de la presión arterial y/o el aumento de la frecuencia cardiaca. En el caso del regadenoson, la dosis recomendada es de 400 mcg, sin necesidad de ajustar por el peso corporal.

Por último, durante su administración, debe vigilarse la aparición de efectos adversos, que en ocasiones pueden obligar a suspender la prueba: enrojecimiento súbito (*flushing*), dolor torácico, palpitaciones, disnea, hipotensión arterial, taquicardia sinusal, bloqueo auriculoventricular transitorio y broncoespasmo. La mayoría de estas manifestaciones son transitorias.

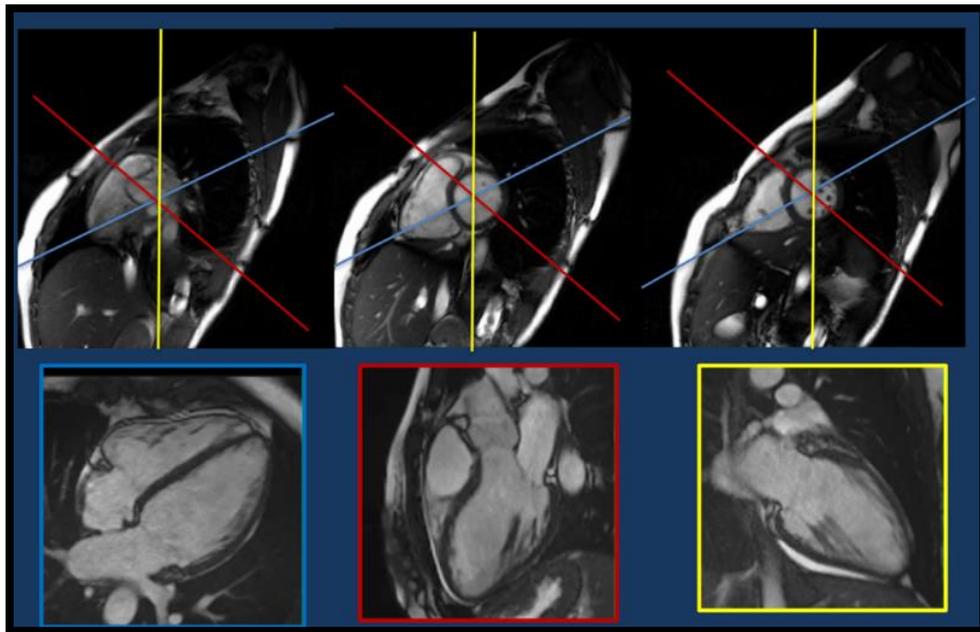
### **ESTUDIO DE ESTRUCTURA Y FUNCIÓN VENTRICULAR**

La determinación de la FEVI, también aplicable a la determinación de la función ventricular derecha, sigue esta secuencia:

- Imágenes anatómicas en planos axial, coronal y sagital puros (secuencias HASTE o sangre negra).

## Introducción

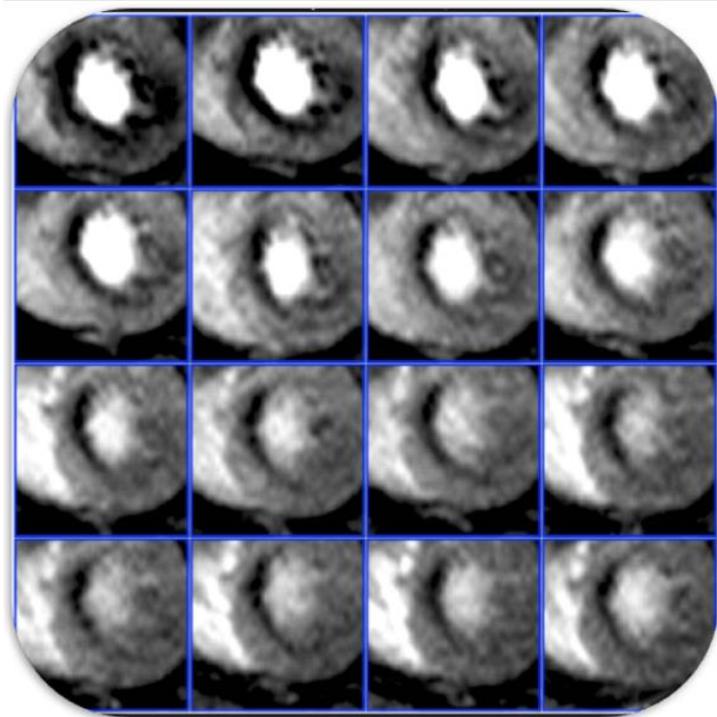
- Imágenes axiales (8-10 mm) con respecto al eje cardiaco con secuencias *set of steady state free precession* (SSFP), obtenidas con sincronización electrocardiográfica desde la base del corazón hasta el ápex. Cada “*loop*” de cine incluye entre 25 y 50 fases. El grosor de los cortes suele ser de 8 mm, con 2 mm de distancia entre los diferentes cortes.
- Imágenes de cine con secuencia SSFP en los ejes largos (2, 3 y 4 cámaras), como se observa en la *Figura 10*.
- Análisis de las imágenes. Los valores normales de los diferentes parámetros evaluados en los estudios de RMC fueron publicaron en 2006<sup>48</sup>, siendo posteriormente actualizados en 2015<sup>49</sup>.



*Figura 10.* Adquisición de imágenes de RMC eje largo: cuatro (azul), tres (rojo) y dos cámaras (amarillo). Arriba el eje corto.

### **IMÁGENES DE PRIMER PASO (PERFUSIÓN)**

- Imágenes de estudio de la estructura y función miocárdica.
- Imágenes de saturación-recuperación con secuencias híbridas de eco gradiente-eco planar, eco gradiente o SSFP.
- Imágenes adquiridas en el eje corto, al menos 3 por latido (eje corto basal, medio y apical). Debe evaluarse cada latido en los estudios de isquemia, con un grosor entre 8-10 mm en cada corte. Un corte en la base del ventrículo izquierdo, un corte en los segmentos medios y un corte en los segmentos apicales.
- La adquisición de imágenes debe realizarse durante 40-50 latidos para que se produzca el paso completo del Gadolinio por el miocardio. En la *Figura 11* se muestra una secuencia de imágenes obtenidas en un estudio de perfusión.



*Figura 11.* Estudio de perfusión miocárdica con RMCE.

Se observa el paso secuencial del Gadolinio a través del miocardio.

## **IMÁGENES DE REALCE TARDÍO**

- Se utilizarán imágenes 2D de inversión-recuperación con secuencias de eco gradiente, que se adquirirán habitualmente durante la diástole ventricular.
- Imágenes de cine en eje largo y corto.
- El análisis visual se basará en el modelo de 17 segmentos de la AHA<sup>88</sup>. La existencia de realce tardío y la extensión de este (transmural o no transmural) se realizará en cada uno de los segmentos.

### **1.4.5. VALOR PRONÓSTICO DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA**

Diversos estudios han demostrado la utilidad de la RMC en la predicción de eventos cardiovasculares. Así, se han identificado los siguientes predictores de eventos cardiovasculares mayores en el seguimiento: los volúmenes ventriculares, la FEVI, las alteraciones de la motilidad de la pared (*Wall motion index* o índice de motilidad regional) y especialmente la presencia y extensión de necrosis miocárdica objetivada mediante el realce tardío con Gadolinio<sup>89-92</sup>. Los diferentes patrones de realce tardío en la miocardiopatía isquémica y no isquémica fueron descritos en 2005 por Mahrholdt et al., como se recoge en la *Figura 12*<sup>93</sup>.



*Figura 12.* Patrones de realce tardío en la cardiopatía isquémica, según lo publicado por Mahrholdt H et al<sup>93</sup>.

A: transmural. B: no transmural.

La existencia de isquemia inducible en un estudio de RMCE es, también, un potente predictor de eventos cardiovasculares, y aporta una información adicional a los predictores ya conocidos<sup>94,95</sup>. Así, por ejemplo, en un trabajo de Buckert et al. con 1.229 pacientes sometidos a una RMCE con adenosina por sospecha de isquemia miocárdica, se objetivó que la existencia de defectos reversibles de perfusión triplicaba el riesgo de padecer un evento cardiovascular en el seguimiento<sup>96</sup>. Además, la severidad de la isquemia miocárdica detectada también se comporta como un predictor independiente<sup>97</sup>.

La detección de isquemia inducible permite reclasificar la probabilidad pre prueba de los pacientes, especialmente en aquellos con riesgo moderado o alto, independientemente de la existencia de enfermedad coronaria conocida y del sexo<sup>98-100</sup>. Así, la ausencia de defectos de perfusión durante un estudio de RMCE predice una baja probabilidad de eventos cardiovasculares en el seguimiento y reduce el número de coronariografías innecesarias<sup>101-104</sup>. Por otro lado, la detección de isquemia inducible y el estudio de la viabilidad con RMCE permiten guiar de forma fiable la revascularización coronaria<sup>55,105</sup>.

#### **1.4.6. COMPARACIÓN DE LA RMCE CON OTRAS TÉCNICAS DIAGNÓSTICAS**

La RMCE tiene una serie de ventajas e inconvenientes con respecto a otras técnicas. Sus principales ventajas son: 1) no supone radiación ionizante para el paciente; 2) permite examinar otras estructuras anatómicas en la misma exploración; 3) permite evaluar la anatomía y funcionalidad cardíacas; 4) es una prueba no invasiva; 4) tiene una alta resolución temporal y espacial; 5) tiene una excelente reproducibilidad intra e interobservador. Por tanto, la RMC permite estudiar la anatomía y función cardíacas de manera precisa, siendo la técnica de elección para la caracterización del miocardio. Además, es la técnica de referencia para la cuantificación de la masa miocárdica y los diámetros y volúmenes

ventriculares, y presenta una excelente resolución espacial (0,4 milímetros) y temporal (<60 ms)<sup>106</sup>.

Por su parte, sus principales inconvenientes son: 1) no es una prueba disponible en todos los centros hospitalarios; 2) requiere personal entrenado para su adecuada realización e interpretación; 3) está limitado su uso en pacientes portadores de dispositivos.

La RMCE permite detectar defectos de perfusión identificando isquemia miocárdica en un estadio más precoz de la cascada isquémica que otras técnicas, como el ecocardiograma de estrés o la prueba de esfuerzo. Con respecto a otras técnicas que estudian la perfusión miocárdica, como el SPECT, la RMCE ha demostrado resultados ligeramente superiores en ensayos como el MR-IMPACT-II<sup>107</sup> o el CE-MARC<sup>108</sup>. Además, se ha visto una buena concordancia en el estudio de perfusión miocárdica entre la RMCE y la tomografía por emisión de positrones (PET) en pacientes con enfermedad coronaria estable<sup>109</sup>. Por último, estudios recientes, como el CE-MARC 2, han demostrado que la RMCE permite reducir el número de coronariografías invasivas innecesarias<sup>110,111</sup>.

Recientemente, se ha publicado el ensayo MR-INFORM, que incluía a 914 pacientes con angina estable, y que ha demostrado que el estudio de perfusión con RMCE se asocia a una menor tasa de revascularización coronaria con respecto a la coronariografía invasiva con FFR, sin diferencias en la tasa de eventos<sup>112,113</sup>. Por su parte, está en marcha el ensayo ISCHEMIA, que compara, en pacientes con isquemia moderada o severa en un test de estrés con imagen, la estrategia invasiva precoz junto a la optimización del tratamiento farmacológico frente a solo optimizar el tratamiento y tener una estrategia invasiva cuando exista empeoramiento clínico o síntomas refractarios<sup>114</sup>.

## OBJETIVOS

---



## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO PRINCIPALES**

- Evaluar la utilidad diagnóstica de la resonancia magnética de estrés con adenosina en la detección de isquemia miocárdica en la práctica clínica habitual.
- Analizar el papel del déficit de perfusión y la severidad de la hipoperfusión para predecir eventos mayores.

### **2.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

- Analizar la utilidad diagnóstica de la resonancia magnética de estrés con adenosina en función del riesgo cardiovascular, el motivo de petición de la prueba y la existencia de enfermedad coronaria previa.
- Analizar la seguridad y el impacto de la resonancia magnética de estrés con adenosina en la toma de decisiones clínicas y su papel dentro de las pruebas diagnósticas no invasivas.



## MATERIAL Y MÉTODOS

---



### **3. MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyeron consecutivamente todos los pacientes a los que se realizó una RMCE con adenosina en la Clínica Universidad de Navarra entre mayo de 2009 y noviembre de 2013 por sospecha de isquemia miocárdica.

Se excluyó del análisis general a los pacientes con calidad subóptima de la imagen en la RMCE, con un estudio incompleto o no valorable, aquellos con un SCA en los 3 meses previos a la prueba y aquellos con un seguimiento inferior a un año, sin eventos durante este periodo.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para su inclusión y seguimiento posterior en el registro europeo EuroCMR, aprobado por el Comité Ético de Investigación de la Clínica Universidad de Navarra (referencia 096/2010).

##### **3.1.1. CARACTERÍSTICAS BASALES DE LOS PACIENTES**

Se realizó anamnesis y exploración física de todos los sujetos incluidos, recogiendo: edad, sexo, antecedentes personales de neoplasia, ictus, enfermedad arterial periférica y enfermedad renal crónica (ERC), así como historia previa de IAM y revascularización coronaria percutánea o quirúrgica. Por último, se recogió el tratamiento farmacológico habitual: betabloqueantes, antagonistas de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA), antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), antagonistas del receptor mineralocorticoide (antialdosterónicos), diuréticos, antagonistas del calcio, antidiabéticos orales, insulina, antiagregantes, anticoagulantes, nitratos y estatinas.

Se registraron los factores de riesgo cardiovascular clásicos: antecedentes familiares de CI precoz en familiares de primer grado (por debajo de 55 años en varones y de 65 en mujeres), historia de tabaquismo (fumador activo, exfumador),

hipertensión arterial, hipercolesterolemia y diabetes mellitus. Asimismo, se recogieron las constantes basales: presión arterial sistólica (mmHg), presión arterial diastólica (mmHg), frecuencia cardíaca (lpm) e índice de masa corporal ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ). Por último, se realizó un ECG de 12 derivaciones para determinar el ritmo cardíaco de base (sinusal, fibrilación/flutter auricular y otros).

Se realizaron las determinaciones analíticas basales: colesterol total (mg/dL), colesterol-LDL (mg/dL), colesterol-HDL (mg/dL), glucemia (mg/dL), hemoglobina glicada-HbA1c (%), creatinina (mg/dL) y tasa de filtrado glomerular estimado (eTFG) mediante MDRD ( $\text{mL}/\text{min}/1,73 \text{ m}^2$ ).

### **3.1.2. CÁLCULO DE RIESGO CARDIOVASCULAR**

El cálculo del riesgo cardiovascular se realizó individualmente según el HeartScore® para población de bajo riesgo, clasificándose en riesgo muy alto, alto, moderado y bajo.

Conforme a lo recogido en las guías ESC de prevención cardiovascular publicadas en 2007<sup>115</sup>, se consideraron también de muy alto riesgo aquellos que tenían diabetes mellitus y lesión de órgano diana más otro factor de riesgo cardiovascular, así como aquellos con enfermedad cardiovascular conocida.

En mayores de 65 años, excluidos del HeartScore®, se calculó el riesgo como se indica en las guías ESC de prevención cardiovascular<sup>115</sup>, asumiendo además que el riesgo aumenta un 2% cada 5 años más de vida. No obstante, para evitar una sobreestimación del riesgo cardiovascular en este grupo de pacientes, se calculó el riesgo de cada uno de ellos por dos cardiólogos independientes.

### **3.1.3. MOTIVO DE PETICIÓN DE LA PRUEBA**

La petición de una RMCE en lugar de otras pruebas diagnósticas dependió del cardiólogo que indicaba la prueba, basándose en su criterio clínico, en la probabilidad pre prueba y en las recomendaciones de uso de la RMCE en aquel momento<sup>58</sup>. Se clasificaron los motivos de petición de la prueba, conforme a lo recogido en el registro EuroCMR<sup>56</sup> en el que está incluida la Clínica Universidad de Navarra, en:

- Dolor torácico típico.
- Dolor torácico atípico.
- Alto o muy alto riesgo cardiovascular.
- Test de isquemia previo dudoso.

La indicación por sospecha de isquemia miocárdica se realizó tanto en pacientes con CI previa conocida como sin ella. La confirmación de CI se basó en su diagnóstico previo por un cardiólogo o por la existencia de pruebas o eventos relacionados (IAM previo objetivado en una prueba de imagen que no fuera una RMC, revascularización coronaria previa o historia de ingreso por SCA). No se consideraron como CI los casos en que el paciente no aportó informes que lo confirmaran o en los que no se evidenció su existencia en una prueba de imagen.

### **3.1.4. ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA**

El estudio de RMCE se realizó conjuntamente por un cardiólogo especialista en imagen cardíaca y un radiólogo según las recomendaciones de la SCMR del 2008<sup>79</sup>, considerando los valores de referencia de RMC del 2006<sup>48</sup>.

Se recogieron los siguientes parámetros del estudio basal de RMC: grosor miocárdico septal, anterior, lateral e inferior (mm); diámetro telediastólico y

telediastólico (mm); volumen telediastólico, telesistólico y sistólico (mL); masa miocárdica (g), índice de masa miocárdica ( $\text{g}/\text{m}^2$ ) y fracción de eyección de ventrículo izquierdo y derecho (%)

Los estudios se realizaron con un equipo de 1,5 T (Magnetom AERA, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania). Se administró una dosis total de 0,2 mmol/kg a 4 mL/s de Gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlin-Wedding, Alemania) y dosis creciente de adenosina (140, 180 y 210 mcg/kg/min) durante 4-6 min, hasta demostrar su efecto (aumento de frecuencia cardiaca en al menos 10 latidos por minuto y/o disminución de presión arterial sistólica en al menos 10 mmHg). Se recogieron las dosis medias de adenosina empleadas, así como la frecuencia cardiaca, presión arterial sistólica y diastólica antes de iniciar la prueba y en el momento de la infusión de la dosis máxima de adenosina.

Se clasificó el resultado de la prueba según la aparición de isquemia inducible en positiva y negativa para isquemia. Se clasificó el grado de hipoperfusión en leve (1-2 segmentos afectados), moderado (3-4 segmentos) o severo (más de 4 segmentos), siguiendo la metodología empleada en otros trabajos<sup>116-118</sup>. Asimismo, se determinó la existencia de realce tardío transmural, cuando se afectaba más del 50% del grosor de la pared, y no transmural, cuando se afectaba a menos del 50%. Por último, se cuantificó el número de segmentos viables y no viables.

Para la determinación de la seguridad de la prueba se recogieron los eventos adversos relacionados con la misma:

- RMC: claustrofobia, deseo de abandono de la prueba o imposibilidad de canalización de accesos venosos adecuados.
- Gadolinio: reacciones adversas leves (náuseas, tos, mareo, cefalea, enrojecimiento cutáneo, ansiedad, reacción alérgica leve y extravasación del contraste), moderadas (taquicardia/bradicardia, broncoespasmo, hipotensión

leve, disnea, eritema generalizado, hipertensión arterial) y severas (anafilaxia, síncope, arritmias graves, convulsiones, parada cardíaca, fibrosis sistémica nefrogénica).

- Adenosina: dolor torácico, disnea, mareo, cefalea, enrojecimiento cutáneo, angina significativa, broncoespasmo, hipotensión sintomática, bloqueo auriculoventricular, taquiarritmia, fibrilación ventricular, hospitalización y muerte.

La calidad de la prueba depende de la capacidad del paciente para realizar apneas y de la ausencia de arritmias cardíacas que impidan la adecuada sincronización y adquisición de imágenes (ej. fibrilación auricular con respuesta ventricular muy irregular). Para optimizar los estudios de los pacientes con fibrilación auricular se utilizaron secuencias de cine con adquisición prospectiva<sup>119</sup>.

### **3.1.5. SEGUIMIENTO Y ANÁLISIS DE EVENTOS**

En el seguimiento se analizó la aparición de eventos mayores: muerte por cualquier causa, SCA y /o necesidad de revascularización coronaria. Para ello, se efectuaron revisiones en la consulta de Cardiología según el criterio del cardiólogo, contactando por teléfono con los pacientes que no acudieron.

Como nuestro objetivo se centró en establecer los valores diagnóstico y pronóstico de la RMCE, se consideró un patrón de referencia combinado que incluía la realización de coronariografía guiada por el resultado de la RMCE o la aparición de los eventos mayores descritos durante el seguimiento, según lo establecido en estudios previos<sup>120</sup>. La indicación y momento de realización de la coronariografía dependieron del criterio del cardiólogo responsable y de la elección del paciente. También durante este periodo se recogió la aparición de eventos.

### 3.2. ÍNDICES DIAGNÓSTICOS

El cálculo de la S, E, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN), cociente de probabilidad positivo (CPP) y cociente de probabilidad negativo (CPN) se realizó a partir de una tabla de contingencia como la que se muestra en la *Tabla 4*.

Tabla 4. *Tabla de contingencia para el cálculo de los diferentes índices diagnósticos.*

Resultado de la RMCE	Verdadero diagnóstico	
	Evento	No evento
Positivo	Verdaderos positivos (VP)	Falsos positivos (FP)
Negativo	Falsos negativos (FN)	Verdaderos negativos (VN)

La prevalencia de una enfermedad es la proporción de pacientes de la población o de una muestra que tienen una determinada enfermedad. La prevalencia de la CI varía en función de determinados factores (perfil de riesgo cardiovascular, área geográfica etc.) por lo que debe tenerse en cuenta al interpretar los resultados de las pruebas estadísticas. La prevalencia determina la probabilidad pre prueba.

La S se calcula como  $VP/(VP+FN)$  y determina si los sujetos clasificados como enfermos por la prueba (resultado positivo RMCE) realmente están enfermos (aparición de evento en el seguimiento). A mayor S, mayor capacidad de una prueba para confirmar la enfermedad.

La E se calcula como  $VN/(VN+FP)$ , y determina si los sujetos clasificados como sanos por la prueba (resultado negativo RMCE) realmente están sanos (no aparición de evento en el seguimiento). A mayor E, mayor capacidad de una prueba para descartar la enfermedad.

La S y E son valores teóricos e intrínsecos a la prueba diagnóstica, útiles para determinar su validez, pero tienen una utilidad limitada en la práctica porque no varían en función de las características de la población estudiada.

El VPP se calcula como  $VP/(VP+FP)$  y mide la probabilidad de que un resultado positivo en una prueba corresponda realmente a un verdadero positivo (enfermo). En este caso, a mayor VPP, mayor probabilidad de que un resultado positivo en la RMCE, para una determinada prevalencia de enfermedad, corresponda a un paciente que después tendrá un evento en el seguimiento.

El VPN se calcula como  $VN/(FN+VN)$  y mide la probabilidad de que un resultado negativo en una prueba corresponda a un verdadero negativo (sano). En este caso, a mayor VPN, mayor probabilidad de que un resultado negativo en la RMCE, para una determinada prevalencia de enfermedad, corresponda a un paciente que después no tendrá un evento en el seguimiento.

Los VPP y VPN se relacionan con la probabilidad post prueba de tener una enfermedad y son útiles para evaluar la utilidad diagnóstica de una prueba en una población determinada, complementando a la S y E.

La principal limitación de los VP es que dependen de la prevalencia de la enfermedad en la población. Así, por ejemplo, en poblaciones de alto riesgo cardiovascular y mayor prevalencia de CI, existe el riesgo de que obtengamos un alto número de FN y un VPN bajo. De igual forma, en poblaciones de bajo riesgo cardiovascular, al haber menor prevalencia de la enfermedad, aumentará el número de FP y disminuirá el valor del VPP, teniendo incluso que utilizar una segunda prueba para confirmar el resultado de una prueba positiva.

La razón de verosimilitud, también llamada *likelihood ratio* o cociente de probabilidad (CP) se calcula de la siguiente forma:

El CPP se calcula como  $S/(1-E)$ . Indica cuánto más probable es obtener un resultado positivo en una prueba diagnóstica (RMCE) entre los pacientes que presentan la enfermedad (evento en el seguimiento) con respecto a los que no la tienen, siendo más útil la prueba cuanto mayor sea su valor.

El CPN se calcula como  $(1-S)/E$ . Indica la probabilidad de tener un resultado negativo en la RMCE entre los que tienen un evento, siendo más útil cuanto menor es su valor.

La ventaja de los CP es que no dependen de la prevalencia de la enfermedad, pueden ser calculados para varios niveles de la prueba (en este caso varios grados de positividad en el resultado de la RMCE: leve, moderado y severo) y permiten relacionar una probabilidad pre prueba con una probabilidad post prueba, lo que permite elaborar normogramas y valorar tanto aspectos diagnósticos como pronósticos de la prueba.

La interpretación de los valores de CP para evaluar pruebas diagnósticas permite distinguir varios niveles<sup>121-123</sup>:

- Nivel A. CPP mayor de 10 y/o CPN menor de 0,1. La prueba diagnóstica supone un cambio importante entre la probabilidad pre y post prueba.
- Nivel B. CPP entre 5 y 10 y/o CPN entre 0,1 y 0,2. La prueba diagnóstica supone un cambio moderado entre la probabilidad pre y post prueba.
- Nivel C. CPP entre 2 y 5 y/o CPN entre 0,2 y 0,5. La prueba diagnóstica supone un cambio pequeño, pero a veces importante, entre la probabilidad pre y post prueba.

- Nivel D. CPP entre 1 y 2 y/o CPN entre 0,5 y 1. La prueba diagnóstica supone un cambio pequeño, rara vez importante, entre la probabilidad pre y post prueba.

### **3.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

En el estudio descriptivo de los datos se diferenciaron entre las variables de las características basales de los pacientes y las propias del estudio. Las variables categóricas se describen mediante sus frecuencias absolutas y relativas. Las numéricas, a través de la media y la desviación estándar, y del mínimo y el máximo. Aquellas variables que no seguían una distribución normal según la prueba de Shapiro-Wilk se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Se consideraron como estadísticamente significativos los resultados con valor de  $p < 0,05$ .

La validez de la prueba diagnóstica, la RMCE, se evaluó mediante la S y E, VPP y VPN, y CPP y CPN. A partir de estos parámetros se calcularon las probabilidades post prueba. Se proporcionaron los intervalos de confianza al 95%.

Dado que el resultado positivo de la RMCE tiene diferentes grados (positivo leve y positivo moderado/severo), se calcularon los cocientes de probabilidad y las probabilidades post prueba para cada uno de los niveles. En el análisis de los datos, se agruparon los grados de hipoperfusión moderado y severo por comportarse de manera similar respecto al porcentaje de eventos y debido al bajo número de resultados de grado moderado.

El análisis de los resultados se estratificó por: motivo de petición de la RMCE (alto riesgo cardiovascular, test de isquemia dudoso, dolor torácico típico, dolor torácico atípico), existencia de enfermedad coronaria previa (sí/no) y riesgo cardiovascular según el HeartScore® (muy alto, alto, moderado, bajo).

Para cada grupo de análisis las variables categóricas se describieron mediante sus frecuencias absolutas y relativas, y las variables numéricas, a través de la media y la desviación estándar.

Se realizaron contrastes de hipótesis para evaluar la asociación estadística entre las variables de estratificación y las explicativas. Para las variables categóricas se utilizó el test de *Chi*-cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, si la frecuencia esperada en alguna de las casillas era inferior a 5. En el caso de las variables numéricas, el test empleado fue el T de Student para muestras independientes.

Para el análisis de la validez de la prueba diagnóstica estratificada se siguió la misma metodología que en el análisis sin estratificar.

Se estimaron las funciones de supervivencia libre de fallecimiento y libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier<sup>124</sup>. El test de Log-Rank se empleó para la comparación de las curvas de supervivencia. Los resultados se expresaron gráficamente y en forma tabular, con la supervivencia libre de eventos estimada a distintos tiempos de seguimiento desde la fecha de realización de la RMCE (1, 2, 3 y 4 años).

Estudiada la asunción de riesgos proporcionales, la asociación entre los resultados de la RMCE y el tiempo hasta el evento se evaluó utilizando el modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox de forma univariante<sup>125</sup>. Para establecer las variables de ajuste se evaluó la asociación del resto de variables explicativas y el tiempo hasta el evento. El modelo se ajustó por las siguientes variables: edad, riesgo cardiovascular y aquellas variables con una mayor significación estadística ( $p < 0,05$ ) en el análisis univariante. Para el cálculo de los Hazard Ratio (HR)<sup>126</sup> de las categorías de la variable resultado de la RMCE se tomó como referencia el resultado negativo de la misma.

## Material y métodos

Los análisis estadísticos se realizaron con Stata Intercooled versión 13.1 for Windows (Stata Corporation, College Station, Tx, EE.UU.) y SPSS versión 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL).



## RESULTADOS

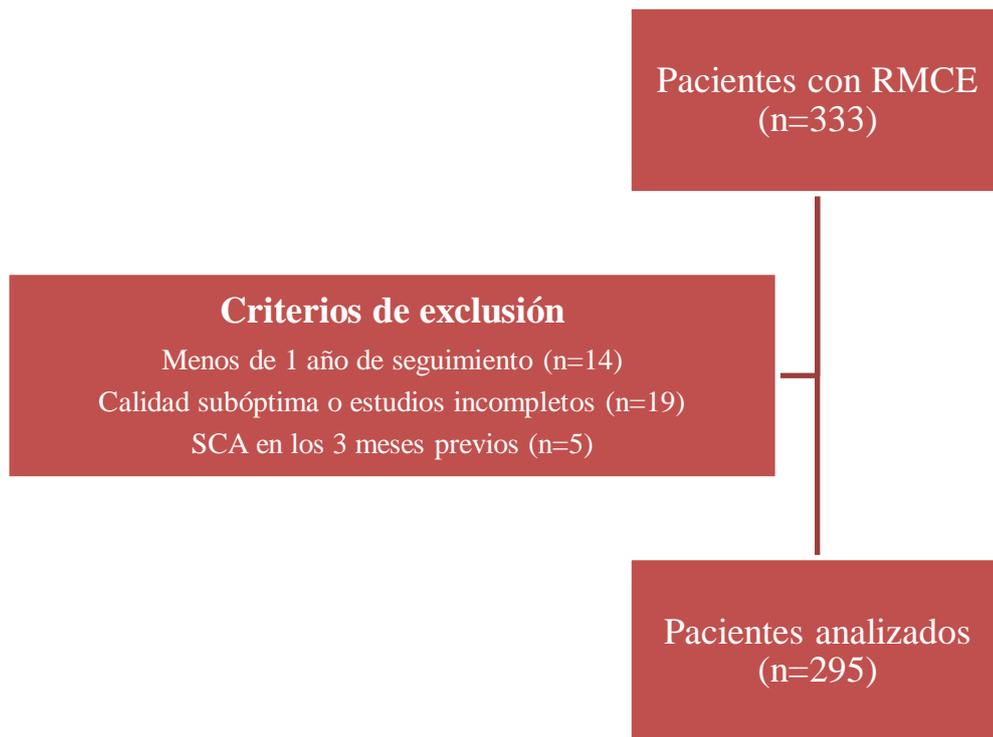
---



## 4. RESULTADOS

### 4.1.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Se incluyeron 333 pacientes consecutivos a los que se realizó una RMCE para estudiar la presencia de isquemia miocárdica. Se seleccionaron para el análisis 295 pacientes, excluyéndose 38 por las siguientes causas: 14 porque tenían un seguimiento menor de un año y no presentaron eventos durante el tiempo de seguimiento, 19 por estudios de RMCE con una calidad de imagen subóptima o estudios incompletos, y 5 pacientes que habían sufrido un SCA en los 3 meses previos a la realización de la prueba. El diagrama de flujo de los pacientes se muestra en la *Figura* .



*Figura 13.* Diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el análisis general del estudio.

#### **4.1.2. CARACTERÍSTICAS BASALES**

La edad media de los pacientes incluidos era de  $64,2 \pm 10,2$  años, siendo 226 (76,6%) varones y 69 (23,4%) mujeres. En la *Tabla 5* muestran los factores de riesgo cardiovascular clásicos de los pacientes. Los factores de riesgo más frecuentes eran: sexo varón, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, historia previa de tabaquismo y antecedentes familiares de CI precoz.

El IMC medio de la población era  $28,6 \pm 4,9$  kg/m<sup>2</sup>, que corresponde a la categoría de sobrepeso de la Organización Mundial de la Salud (OMS). En la *Tabla 5* se muestran otras características basales de los pacientes incluidos. El más frecuente fue la presencia de CI previa (48,1%), con un 29,8% del total de los pacientes del estudio con IAM previo (62% de los pacientes con CI conocida). Se realizó revascularización en el 37,2% del total de los pacientes de la cohorte (percutánea en el 26,4% y quirúrgica en el 10,8%) y en el 77,3% de los pacientes con CI conocida. Ningún paciente había sido revascularizado de manera quirúrgica y percutánea.

#### **4.1.3. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO**

El tratamiento farmacológico que recibían los pacientes antes de la realización de la RMCE se muestra en la *Tabla 6*. Los fármacos más usados eran los antiagregantes (59,3%), las estatinas (57,6%), los IECA/ARA-II (54,5%) y los betabloqueantes (40,7%).

Tabla 5. Otras características de los pacientes sometidos a RMCE.

<b>Características</b>	<b>Pacientes (n=295)</b>
<b>Ictus previo-n (%)</b>	<b>18 (6,1)</b>
<b>Enfermedad arterial periférica-n (%)</b>	<b>50 (16,9)</b>
<b>Antecedentes de neoplasia-n (%)</b>	<b>43 (14,6)</b>
<b>Enfermedad renal crónica-n (%)</b>	<b>39 (13,2)</b>
<b>Creatinina basal (mg/dL)</b>	<b>1,0 (0,3)</b>
<b>eTFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>76,4 (20,8)</b>
<b>Cardiopatía isquémica-n (%)</b>	<b>142 (48,1)</b>
<b>Infarto de miocardio previo-n (%)</b>	<b>88 (29,8)</b>
<b>Revascularización percutánea-n (%)</b>	<b>78 (26,4)</b>
<b>Revascularización quirúrgica-n (%)</b>	<b>32 (10,8)</b>

eTFG: tasa de filtrado glomerular estimada.

#### **4.1.4. CÁLCULO DEL RIESGO CARDIOVASCULAR**

La clasificación de los pacientes en función del riesgo cardiovascular según el HeartScore® fue: 19 (6,4%) de riesgo bajo, 60 (20,3%) de riesgo moderado, 16 (5,4%) de riesgo alto y 200 (67,8%) de riesgo muy alto. En la *Tabla 7* se muestra la distribución de los factores de riesgo cardiovascular agrupando los pacientes en riesgo bajo y moderado, y en riesgo alto o muy alto y en la

## Resultados

*Tabla 8* el tratamiento farmacológico en función del perfil de riesgo cardiovascular HeartScore®.

De los que tenían CI conocida, 33 (23,2%) tomaban nitratos, 83 (58,5%) betabloqueantes, 89 (62,6%) IECA/ARA-II, 42 (29,6%) diuréticos, 11 (7,7%) antialdosterónicos, 41 (28,9%) antagonistas del calcio, 117 (82,4%) estatinas, 126 (88,7%) antiagregantes, 9 (6,3%) anticoagulantes, 30 (21,1%) antidiabéticos orales y 20 (14,1%) insulina. Por su parte, de los pacientes sin CI conocida, 3 (2%) tomaban nitratos, 37 (24,2%) betabloqueantes, 72 IECA/ARA-II (47,1%), 53 (34,6%) diuréticos, 11 (7,2%) antialdosterónicos, 29 (19,0%) antagonistas del calcio, 53 (34,6%) estatinas, 49 (32,0%) antiagregantes, 16 (10,5%) anticoagulantes, 29 (19%) antidiabéticos orales y 15 (9,8%) insulina. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos en la toma de nitratos ( $p=0,0001$ ), betabloqueantes ( $p=0,0001$ ), estatinas ( $p=0,0001$ ), antiagregantes ( $p=0,0001$ ) y antagonistas del calcio ( $p=0,045$ ).

## Resultados

Tabla 6. Tratamiento farmacológico de los pacientes en el momento de realizar RMCE.

<b>Fármaco</b>	<b>Frecuencia (%)</b>
<b>Nitratos</b>	<b>36 (12,2)</b>
<b>Betabloqueantes</b>	<b>120 (40,7)</b>
<b>IECA</b>	<b>60 (20,3)</b>
<b>ARA-II</b>	<b>101 (34,2)</b>
<b>Diuréticos</b>	<b>95 (32,2)</b>
<b>Antialdosterónicos</b>	<b>22 (7,5)</b>
<b>Antagonistas del calcio</b>	<b>70 (23,7)</b>
<b>Estatinas</b>	<b>170 (57,6)</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>175 (59,3)</b>
<b>Anticoagulantes</b>	<b>25 (8,5)</b>
<b>Antidiabéticos orales</b>	<b>59 (20,0)</b>
<b>Insulina</b>	<b>35 (11,9)</b>

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina.

Resultados

Tabla 7. Distribución de los factores de riesgo cardiovascular en función del HeartScore®.

Características	Riesgo bajo/moderado (n=79)	Riesgo alto/muy alto (n=216)	valor p (*)
Edad (años)	59,2 (12,7)	66,1 (9,1)	0,0001*
Sexo (varón)-n (%)	47 (59,5)	179 (82,9)	<0,001*
<b>Historia de tabaquismo</b>			
Fumador-n (%)	11 (13,9)	36 (16,7)	0,001*
Ex fumador-n (%)	22 (27,9)	107 (49,5)	0,0001*
No fumador-n (%)	46 (58,2)	73 (33,8)	0,001*
Hipertensión arterial-n (%)	41 (51,9)	156 (72,2)	0,001*
Hipercolesterolemia-n (%)	36 (45,6)	159 (73,6)	0,0001*
Colesterol Total (mg/dL)	197,8 (41,8)	169,1 (43,5)	0,0001*
Cifras LDL (mg/dL)	117,6 (35,3)	95,8 (36,8)	0,0001*
Cifras HDL (mg/dL)	56,3 (16,2)	48,8 (13,9)	0,0001*
Diabetes mellitus-n (%)	0 (0)	108 (52,4)	0,0001*
Glucosa basal (mg/dL)	99,3 (6,1)	117,6 (36,6)	0,012*
HbA1c (%)		6,9 (1,3)	0,003*
AF de CI precoz-n (%)	11 (13,9)	41 (19,0)	0,313
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,1 (4,5)	28,8 (5,0)	0,237
Ictus previo-n (%)	0 (0)	18 (8,3)	0,008*

Resultados

<b>EAP-n (%)</b>	<b>1 (1,3)</b>	<b>49 (22,7)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Neoplasia previa-n (%)</b>	<b>10 (12,7)</b>	<b>33 (15,3)</b>	<b>0,572</b>
<b>ERC-n (%)</b>	<b>4 (5,1)</b>	<b>35 (16,2)</b>	<b>0,012*</b>
<b>Creatinina basal (mg/dL)</b>	<b>1,0 (0,3)</b>	<b>1,1 (0,3)</b>	<b>0,011*</b>
<b>eTFG (mL/min/1,73m<sup>2</sup>)</b>	<b>79,5 (19,3)</b>	<b>75,4 (21,3)</b>	<b>0,166</b>
<b>CI previa-n (%)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>142 (65,7)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>IAM previo-n (%)</b>		<b>88 (40,7)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>PCI previa-n (%)</b>		<b>78 (36,1)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>CABG previa-n (%)</b>		<b>32 (14,8)</b>	<b>&lt;0,001*</b>

AF: antecedentes familiares; CABG: revascularización quirúrgica; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; eTFG: tasa de filtración glomerular estimada; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; PCI: revascularización percutánea.

Tabla 8. Tratamiento farmacológico en función del perfil de riesgo cardiovascular HeartScore®.

<b>Características</b>	<b>Riesgo bajo/moderado (n=79)</b>	<b>Riesgo alto/muy alto (n=216)</b>	<b>valor p (*)</b>
<b>Nitratos</b>	<b>2 (2,5)</b>	<b>34 (15,7)</b>	<b>0,002*</b>
<b>Betabloqueantes</b>	<b>14 (17,7)</b>	<b>106 (49,1)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>IECA</b>	<b>11 (13,9)</b>	<b>49 (22,7)</b>	<b>0,098</b>
<b>ARA-II</b>	<b>14 (17,7)</b>	<b>87 (40,3)</b>	<b>0,0001*</b>

<b>Diuréticos</b>	<b>17 (21,5)</b>	<b>78 (36,1)</b>	<b>0,018*</b>
<b>Antialdosterónicos</b>	<b>2 (2,5)</b>	<b>20 (9,3)</b>	<b>0,051</b>
<b>Antagonistas del calcio</b>	<b>10 (12,7)</b>	<b>60 (27,8)</b>	<b>0,007*</b>
<b>Estatinas</b>	<b>17 (21,5)</b>	<b>153 (70,8)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>13 (16,5)</b>	<b>162 (75,0)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Anticoagulantes</b>	<b>6 (7,6)</b>	<b>19 (8,8)</b>	<b>0,743</b>
<b>Antidiabéticos orales</b>	<b>0 (0)</b>	<b>59 (29,7)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Insulina</b>	<b>0 (0)</b>	<b>35 (16,2)</b>	<b>0,0001*</b>

#### **4.2. MOTIVO DE PETICIÓN DE LA RMCE**

El motivo de petición de la RMCE fue: alto riesgo cardiovascular en 148 pacientes (50,2%), dolor torácico típico en 34 pacientes (11,5%), dolor torácico atípico en 100 pacientes (33,9%) y test de isquemia dudoso en 13 pacientes (4,4%). La RMCE se solicitó para descartar isquemia miocárdica en pacientes sin CI previa en 153 pacientes (51,8%) y para descartarla en pacientes con CI conocida en 142 pacientes (48,2%).

#### **4.3. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES POR SUBGRUPOS**

##### **4.3.1. SEGÚN DEL MOTIVO DE PETICIÓN DE LA PRUEBA**

Las principales características de los pacientes en función del motivo de petición de la prueba se muestran en la *Tabla 9*. Se excluyó del análisis a los 13 pacientes en los que se indicó RMCE por test de isquemia dudoso.

Resultados

Tabla 9. Características basales en función del motivo de petición de la RMCE.

Características	Alto riesgo CV (n=148)	Dolor típico (n=34)	Dolor atípico (n=100)	valor p (*)
Edad (años)	65, 0 (9,3)	67,3 (10,8)	63,1 (11,8)	0,102
Sexo (varón)-n (%)	123 (83,1)	28 (82,4)	66 (66,0)	0,005*
<b>Historia de tabaquismo</b>				
Fumador-n (%)	31 (20,9)	6 (17,7)	8 (8,0)	<0,001*
Ex fumador-n (%)	74 (50,0)	18 (52,9)	33 (33,0)	<0,001*
No fumador-n (%)	43 (29,1)	10 (29,4)	59 (59,0)	<0,001*
Hipertensión arterial-n (%)	102 (68,9)	24 (70,6)	63 (63,0)	0,558
Hipercolesterolemia-n (%)	104 (70,3)	26 (76,5)	59 (59,0)	0,082
Colesterol Total (mg/dL)	173,0 (48,3)	162,1 (31,8)	184,6 (43,2)	0,033
Cifras LDL (mg/dL)	96,7 (37,8)	90,8 (27,0)	110,3 (39,3)	0,010
Cifras HDL (mg/dL)	48,9 (14,9)	49,7 (12,4)	53,0 (15,2)	0,127
Diabetes mellitus-n (%)	61 (41,2)	16 (47,1)	29 (29,0)	0,072
Glucosa basal (mg/dL)	114,4 (33,7)	111,7 (22,9)	115,7 (47,4)	0,885
HbA1c (%)	6,8 (1,4)	6,3 (1,1)	7,0 (1,5)	0,238
AF de CI precoz-n (%)	24 (16,2)	10 (29,4)	18 (18,0)	0,200
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	29,0 (4,8)	28,2 (4,3)	28,3 (5,1)	0,494
Ictus previo-n (%)	10 (6,8)	2 (5,9)	6 (6,0)	0,964

Resultados

<b>EAP-n (%)</b>	<b>31 (20,9)</b>	<b>7 (20,6)</b>	<b>11 (11,0)</b>	<b>0,111</b>
<b>Neoplasia previa-n (%)</b>	<b>23 (15,5)</b>	<b>7 (20,6)</b>	<b>11 (11,0)</b>	<b>0,345</b>
<b>ERC-n (%)</b>	<b>24 (16,2)</b>	<b>5 (14,7)</b>	<b>10 (10,0)</b>	<b>0,375</b>
<b>Creatinina basal (mg/dL)</b>	<b>1,1 (0,3)</b>	<b>1,0 (0,4)</b>	<b>1,0 (0,3)</b>	<b>0,133</b>
<b>eTFG (mL/min/1,73m2)</b>	<b>74,6 (21,5)</b>	<b>78,5 (21,9)</b>	<b>78,1 (20,3)</b>	<b>0,388</b>
<b>CI previa-n (%)</b>				
<b>IAM previo-n (%)</b>	<b>54 (36,5)</b>	<b>17 (50,0)</b>	<b>17 (17,0)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>PCI previa-n (%)</b>	<b>54 (36,5)</b>	<b>17 (50,0)</b>	<b>17 (17,0)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>CABG previa-n (%)</b>	<b>19 (12,8)</b>	<b>7 (20,6)</b>	<b>6 (6,0)</b>	<b>0,048*</b>

AF: antecedentes familiares; CABG: revascularización quirúrgica; CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; eTFG: tasa de filtración glomerular estimada; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; PCI: revascularización percutánea.

#### 4.3.2. SEGÚN LA EXISTENCIA DE CARDIOPATÍA ISQUÉMICA PREVIA

En la *Tabla 10* se muestran las principales características de los pacientes en función de la existencia de CI previa.

*Tabla 10.* Características basales en función de la existencia de CI previa.

<b>Características</b>	<b>CI conocida (n=142)</b>	<b>Sospecha CI (n=153)</b>	<b>valor p (*)</b>
<b>Edad (años)</b>	<b>65,8 (9,4)</b>	<b>62,8 (11,5)</b>	<b>0,016*</b>
<b>Sexo (varón)-n (%)</b>	<b>125 (88,0)</b>	<b>101 (66,0)</b>	<b>&lt; 0,001*</b>
<b>Historia de tabaquismo</b>			
<b>Fumador-n (%)</b>	<b>17 (12,0)</b>	<b>30 (19,6)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Ex fumador-n (%)</b>	<b>80 (56,3)</b>	<b>49 (32,0)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>No fumador-n (%)</b>	<b>45 (31,7)</b>	<b>74 (18,4)</b>	<b>&lt;0,001*</b>
<b>Hipertensión arterial-n (%)</b>	<b>93 (65,5)</b>	<b>104 (68,0)</b>	<b>0,651</b>
<b>Hipercolesterolemia-n (%)</b>	<b>107 (75,4)</b>	<b>88 (57,5)</b>	<b>0,001*</b>
<b>Colesterol Total (mg/dL)</b>	<b>161,0 (39,0)</b>	<b>191,1 (45,1)</b>	<b>0,000*</b>
<b>Cifras LDL (mg/dL)</b>	<b>91,5 (35,3)</b>	<b>110,9 (37,4)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Cifras HDL (mg/dL)</b>	<b>48,4 (13,0)</b>	<b>52,9 (16,2)</b>	<b>0,017*</b>
<b>Diabetes mellitus-n (%)</b>	<b>54 (38,0)</b>	<b>54 (35,3)</b>	<b>0,626</b>
<b>Glucosa basal (mg/dL)</b>	<b>113,7 (35,5)</b>	<b>114,5 (39,3)</b>	<b>0,862</b>
<b>HbA1c (%)</b>	<b>6,7 (1,3)</b>	<b>6,9 (1,4)</b>	<b>0,500</b>

## Resultados

AF de CI precoz-n (%)	29 (20,4)	23 (15,0)	0,225
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	28,0 (4,1)	29,2 (5,5)	0,036*
Ictus previo-n (%)	10 (7,0)	8 (5,2)	0,516
EAP-n (%)	28 (19,7)	22 (14,4)	0,222
Neoplasia previa-n (%)	23 (16,2)	20 (13,1)	0,447
ERC-n (%)	20 (14,1)	19 (12,4)	0,673
Creatinina basal (mg/dL)	1,1 (0,4)	1,0 (0,3)	0,003*
eTFG (mL/min/1,73m <sup>2</sup> )	73,8 (20,0)	78,9 (21,4)	0,045*
CI previa-n (%)			
IAM previo-n (%)	88 (61,9)	0 (0)	<0,001*
PCI previa-n (%)	78 (54,8)	0 (0)	<0,001*
CABG previa-n (%)	32 (22,5)	0 (0)	<0,001*

AF: antecedentes familiares; CABG: revascularización quirúrgica; CI: cardiopatía isquémica; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; eTFG: tasa de filtración glomerular estimada; IAM: infarto agudo de miocardio; IMC: índice de masa corporal; PCI: revascularización percutánea.

## 4.4. RESULTADOS DE LA RMCE

### 4.4.1. ESTUDIO BASAL DE RMCE

Antes de comenzar el estudio de RMCE, se observó en el ECG que 278 pacientes (94,2%) estaban en ritmo sinusal, 15 (5,1%) en fibrilación auricular, uno en flutter auricular y un paciente en ritmo sinusal con extrasistolia ventricular muy

frecuente. La frecuencia cardiaca (FC) basal fue de  $66,0 \pm 12,0$  lpm. La presión arterial sistólica (PAS) basal fue de  $137,3 \pm 18$  mmHg y la presión arterial diastólica (PAD) basal de  $80 \pm 10,2$  mmHg. Los resultados obtenidos en el estudio de RMCE se muestran en la *Tabla 11*. Los resultados de la RMCE en función de la existencia de CI conocida se muestran en la *Tabla 12*.

#### **4.4.2. ESTUDIO DE ESTRÉS**

La dosis media de adenosina administrada fue de  $161,8 \pm 27,7$  mcg/kg/min. La PAS tras su administración fue de  $132,2 \pm 20,4$  mmHg, la PAD de  $75,7 \pm 11,3$  mmHg y la FC de  $82,8 \pm 14,3$  lpm.

La RMCE fue positiva para isquemia en 94 pacientes (31,9%), siendo el grado de hipoperfusión leve en 40 (42,6%), moderado en 8 (8,5%) y severo en 46 (48,9%). El número de segmentos no viables fue: 0 segmentos en 216 pacientes (73,2%), 1 segmento en 21 pacientes (7,1%), 2 segmentos en 19 pacientes (6,4%), 3 segmentos en 8 pacientes (2,7%), 4 segmentos en 13 pacientes (4,4%), 5 segmentos en 7 pacientes (2,4%), 6 segmentos en 5 pacientes (1,7%), 7 segmentos en 3 pacientes (1%), 8 segmentos en 2 pacientes (0,7%) y 9 segmentos en 1 paciente (0,34%).

Los resultados de la prueba en función del motivo de petición de la prueba, la existencia de CI previa y el riesgo cardiovascular se muestran en la *Tabla 13*.

#### **4.4.3. REACCIONES ADVERSAS DURANTE LA RMCE**

Ningún paciente presentó reacciones adversas mayores durante la prueba, y tres presentaron reacciones adversas menores (bloqueo auriculoventricular transitorio).

Tabla 11. Características basales del estudio de RMCE.

<b>Características</b>	<b>Resultado (n=295)</b>
<b>Grosor miocárdico septal (mm)</b>	<b>11,7 (2,5)</b>
<b>Grosor miocárdico anterior (mm)</b>	<b>10,4 (2,6)</b>
<b>Grosor miocárdico lateral (mm)</b>	<b>10,1 (2,3)</b>
<b>Grosor miocárdico inferior (mm)</b>	<b>9,7 (2,3)</b>
<b>Diámetro telediastólico del VI (mm)</b>	<b>51,2 (6,9)</b>
<b>Diámetro telesistólico del VI (mm)</b>	<b>32,3 (9,0)</b>
<b>Volumen telediastólico del VI (mL)</b>	<b>154,3 (47,0)</b>
<b>Volumen telesistólico del VI (mL)</b>	<b>54,8 (36,6)</b>
<b>Masa miocárdica (g)</b>	<b>66,9 (12,7)</b>
<b>Índice de masa miocárdica (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>134,4 (36,6)</b>
<b>Fracción de eyección VI (%)</b>	<b>71,5 (17,8)</b>
<b>Fracción de eyección VD (%)</b>	<b>67,7 (7,4)</b>
<b>Realce tardío Gadolinio transmural-n (%)</b>	<b>62 (21,0)</b>
<b>Realce tardío Gadolinio no transmural-n (%)</b>	<b>37 (12,5)</b>
<b>Realce tardío transmural y no transmural-n (%)</b>	<b>17 (5,8)</b>

Los datos del realce tardío incluyen tres categorías excluyentes entre sí: transmural, no transmural y transmural+no transmural.

Resultados

Tabla 12. Resultados de la RMCE en función de la existencia de CI previa.

<b>Características</b>	<b>CI conocida (n=142)</b>	<b>Sospecha CI (n=153)</b>	<b>valor p (*)</b>
<b>Grosor miocárdico septal (mm)</b>	<b>11,9 (2,6)</b>	<b>11,5 (2,4)</b>	<b>0,253</b>
<b>Grosor miocárdico anterior (mm)</b>	<b>10,5 (2,7)</b>	<b>10,2 (2,5)</b>	<b>0,435</b>
<b>Grosor miocárdico lateral (mm)</b>	<b>10,1 (2,3)</b>	<b>10,1 (2,2)</b>	<b>0,915</b>
<b>Grosor miocárdico inferior (mm)</b>	<b>9,7 (2,6)</b>	<b>9,6 (2,0)</b>	<b>0,749</b>
<b>Diámetro telediastólico del VI (mm)</b>	<b>52,5 (6,6)</b>	<b>49,9 (7,0)</b>	<b>0,001*</b>
<b>Diámetro telesistólico del VI (mm)</b>	<b>33,7 (9,1)</b>	<b>30,9 (8,7)</b>	<b>0,008*</b>
<b>Volumen telediastólico del VI (mL)</b>	<b>162,3 (44,7)</b>	<b>147,0 (48,0)</b>	<b>0,005*</b>
<b>Volumen telesistólico del VI (mL)</b>	<b>62,4 (38,3)</b>	<b>47,7 (33,7)</b>	<b>0,001*</b>
<b>Volumen sistólico del VI (mL)</b>	<b>99,8 (23,0)</b>	<b>99,1 (26,3)</b>	<b>0,809</b>
<b>Masa miocárdica (g)</b>	<b>64,1 (13,5)</b>	<b>69,5 (11,3)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Índice de masa miocárdica (g/m<sup>2</sup>)</b>	<b>142,0 (37,2)</b>	<b>127,3 (34,6)</b>	<b>0,001*</b>

## Resultados

<b>Fracción de eyección VI (%)</b>	<b>75,4 (18,3)</b>	<b>67,8 (16,5)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Fracción de eyección VD (%)</b>	<b>67,9 (7,0)</b>	<b>67,6 (7,8)</b>	<b>0,744</b>
<b>Realce tardío Gadolinio transmural-n (%)</b>	<b>62 (43,7)</b>	<b>0 (0)</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Realce tardío Gadolinio no transmural-n (%)</b>	<b>27 (19,0)</b>	<b>10 (6,5)</b>	<b>0,001*</b>
<b>Realce tardío transmural y no transmural-n (%)</b>	<b>15 (10,6)</b>	<b>2 (1,3)</b>	<b>0,035*</b>

VI: ventrículo izquierdo; VD ventrículo derecho.

### 4.5. ÍNDICES GENERALES DE UTILIDAD DE LA RMCE

Los resultados globales de la S, E, VPP, VPN, CPP y CPN de la prueba se muestran en la *Tabla 14*.

El CPP indica que es 3,4 veces más probable tener un resultado positivo en la RMCE entre los que tienen un evento que entre los que no lo tienen. De igual forma, es 0,47 veces más probable un resultado negativo en la RMCE entre los que tienen un evento que entre los que no lo tienen.

Resultados

Tabla 13. Resultados de la RMCE en los diferentes subgrupos estudiados.

Grupo		n	Negativo (%)	Positivo (%)	Grado hipoperfusión		
					Leve	Moderado	Severo
Total de los pacientes		295	201 (68,1)	91 (31,9)	40 (42,6)	8 (8,5)	46 (48,9)
Según motivo de petición*	Alto riesgo CV	148	103 (69,6)	45 (30,4)	19 (42,2)	1 (2,2)	25 (55,5)
	Dolor torácico típico	34	16 (47,1)	18 (52,9)	5 (27,8)	2 (11,1)	11 (61,1)
	Dolor torácico atípico	100	72 (72)	28 (28,0)	13 (46,4)	5 (17,9)	10 (35,7)
Según existencia CI previa**	CI conocida	142	76 (53,5)	66 (46,5)	23 (37,9)	4 (6,1)	37 (56,1)
	Sospecha CI	153	125 (81,7)	28 (18,3)	15 (53,6)	4 (14,3)	9 (32,1)
Según riesgo CV global**	Riesgo bajo/moderado	79	68 (86,1)	11 (13,9)	7 (63,6)	1 (9,1)	3 (27,3)
	Riesgo alto/muy alto	216	133 (61,6)	83 (38,4)	33 (39,8)	7 (8,4)	43 (51,8)

CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular.

\*Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los pacientes con resultado positivo en la RMCE ( $p=0,021$ ).

\*\*Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos en los pacientes con resultado positivo en la RMCE ( $p<0,001$ ).

Tabla 14. Índices de utilidad diagnóstica de la RMCE.

Índice	Valor	IC 95%
Sensibilidad	62,0%	51,2% a 71,9%
Especificidad	81,8%	75,8% a 86,8%
Valor predictivo positivo	60,6%	50,0% a 70,6%
Valor predictivo negativo	82,6%	76,6% a 87,6%
Cociente de probabilidad positivo	3,4	2,44 a 4,74
Cociente de probabilidad negativo	0,47	0,36 a 0,61

A partir de los CP calculados, se puede transformar la probabilidad pre prueba en una probabilidad post prueba, como se muestra en la *Tabla 15*. Así, puede comprobarse que un paciente con una probabilidad pre prueba del 50% tendrá una probabilidad post prueba del 77% si la RMCE es positiva y una probabilidad post prueba del 32% si la RMCE es negativa.

#### 4.5.1. ÍNDICES DE UTILIDAD DE LA RMCE POR SUBGRUPOS

En la *Tabla 16* se muestran la S, E, VPP, VPN, CPP y CPN en función del motivo de petición de la prueba, la existencia de CI previa y el riesgo cardiovascular global. Asimismo, se muestran los CP para cada nivel de estudio en función del grado de hipoperfusión de la RMCE, agrupando los positivos moderados y severos.

Un resultado positivo moderado o severo en la RMCE es 8,63 veces más frecuente entre pacientes con un evento en el seguimiento que entre pacientes sin evento. Un resultado positivo leve en la RMCE no discrimina entre pacientes con y

Resultados

sin evento (CP=1,19). Por último, un resultado negativo en la RMCE es 2,1 veces más probable entre pacientes sin evento que con él.

*Tabla 15.* Modificación de la probabilidad pre prueba de isquemia miocárdica en función del resultado de la RMCE.

Probabilidad pre prueba	Probabilidad post prueba			
	Resultado RMCE+		Resultado RMCE-	
0,1	0,27	0,21 a 0,34	0,05	0,04 a 0,06
0,2	0,46	0,38 a 0,54	0,11	0,08 a 0,13
0,3	0,59	0,51 a 0,67	0,17	0,13 a 0,21
0,4	0,69	0,62 a 0,76	0,24	0,19 a 0,29
0,5	0,77	0,71 a 0,83	0,32	0,26 a 0,38
0,6	0,84	0,79 a 0,88	0,41	0,35 a 0,48
0,7	0,89	0,85 a 0,92	0,52	0,46 a 0,59
0,8	0,93	0,91 a 0,95	0,65	0,59 a 0,71
0,9	0,97	0,96 a 0,98	0,81	0,76 a 0,85

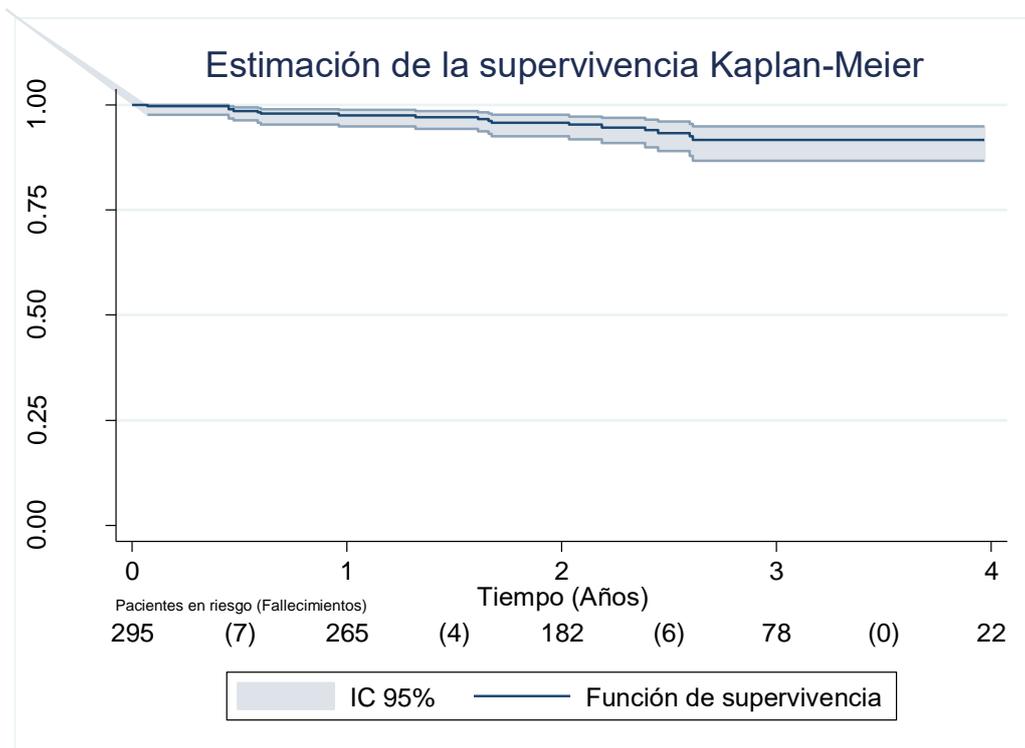
Así, para un paciente con una probabilidad pre prueba del 50% de tener un evento, si el resultado de la RMCE es positivo moderado/severo la probabilidad post prueba de tener un evento aumenta al 90%. En el caso de obtener un resultado negativo en la RMCE la probabilidad post prueba disminuye hasta el 32%.

#### 4.6. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

La mediana de seguimiento fue de 28 [19-36] meses, presentando un evento mayor durante ese tiempo 60 pacientes (20,3%). Diecisiete pacientes fallecieron, 32 presentaron un SCA y 11 fueron revascularizados percutáneamente.

##### 4.6.1. SUPERVIVENCIA LIBRE DE MUERTE

La supervivencia global libre de muerte fue de: 97,5% [94,9-98,8] el primer año, 95,8% [92,5-97,7] el segundo, 91,7% [86,7-94,9] el tercero y 91,9% [86,7-94,9] el cuarto, mostrándose en la *Figura 14* la curva de supervivencia global libre de muerte. En la *Figura 15* se muestran las curvas de supervivencia libre de muerte en función del resultado positivo o negativo de la RMCE y en la *Figura 16* en función del grado de positividad de la prueba.



*Figura 14.* Curva de supervivencia global libre de muerte.

No se realizó comparación estadística de la supervivencia en función del resultado de la prueba por el pequeño tamaño muestral. En la *Tabla 17* se muestra la supervivencia libre de muerte en función del resultado de la RMCE y en la *Tabla 18* en función del grado de positividad de la prueba.

#### **4.6.2. SUPERVIVENCIA LIBRE DE EVENTOS MAYORES**

La supervivencia global libre de un evento mayor fue de: 90,8 % [86,9-93,6] el primer año, 84,7% [79,9-88,5] el segundo, 77,1% [70,8-82,2] el tercero y 63,4% [58,5-76,4] el cuarto, mostrándose en la *Figura 16* la curva de supervivencia global libre de eventos mayores.

Resultados

Tabla 16. Índices de utilidad de la RMCE en función de diversos parámetros.

Grupo	n	VPP (%)	VPN (%)	S (%)	E (%)	CPN	CPP	CP por niveles		
								RMCE -	RMCE+ L *	RMCE+ M/S *
<b>Total</b>	<b>295</b>	<b>60,6</b>	<b>82,6</b>	<b>62</b>	<b>81,8</b>	<b>0,47</b>	<b>3,40</b>	<b>0,47</b>	<b>1,19</b>	<b>8,63</b>
<b>Motivo petición</b>										
Alto riesgo CV	148	44,4	79,6	48,8	76,6	0,67	2,09	0,67	0,70	4,18
Dolor torácico típico	34	83,3	62,5	71,4	76,9	0,37	3,10	0,37	0,93	7,43
Dolor torácico atípico	100	78,6	88,9	73,3	91,4	0,29	8,56	0,29	2,72	
<b>Según CI previa</b>										
CI conocida	142	62,1	76,3	69,5	69,9	0,44	2,31	0,44	0,79	5
Sospecha CI	153	57,1	86,4	48,5	90,0	0,57	4,85	0,57	1,82	20
<b>Según riesgo CV</b>										
Riego bajo/moderado	79	45,5	86,8	35,7	90,8	0,71	3,87	0,71	0,77	
Riego alto/muy alto	216	62,7	80,5	66,7	77,5	0,43	2,97	0,43	1,15	6,27

CP: cociente de probabilidad; CPN: cociente de probabilidad negativo; CPP: cociente de probabilidad positivo; CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; E: Especificidad; S: Sensibilidad; VPN: valor predictivo negativo; VPP: valor predictivo positivo. RMCE: resonancia cardiaca magnética de estrés (+ es positiva para isquemia y – negativa para isquemia).

\*L hace referencia a hipoperfusión leve y M/S a hipoperfusión moderada o severa.

Tabla 17. Supervivencia libre de muerte en función del resultado de la RMCE.

Años	Supervivencia libre de fallecimiento (%)	
	RMCE-	RMCE+
1	97,0 (93,4; 98,6)	98,8 (91,8; 99,8)
2	95,1 (90,8; 97,5)	97,3 (89,7; 99,3)
3	90,4 (83,8; 94,3)	95,1 (85,1; 98,5)
4	90,4 (83,8; 94,3)	95,1 (85,1; 98,5)

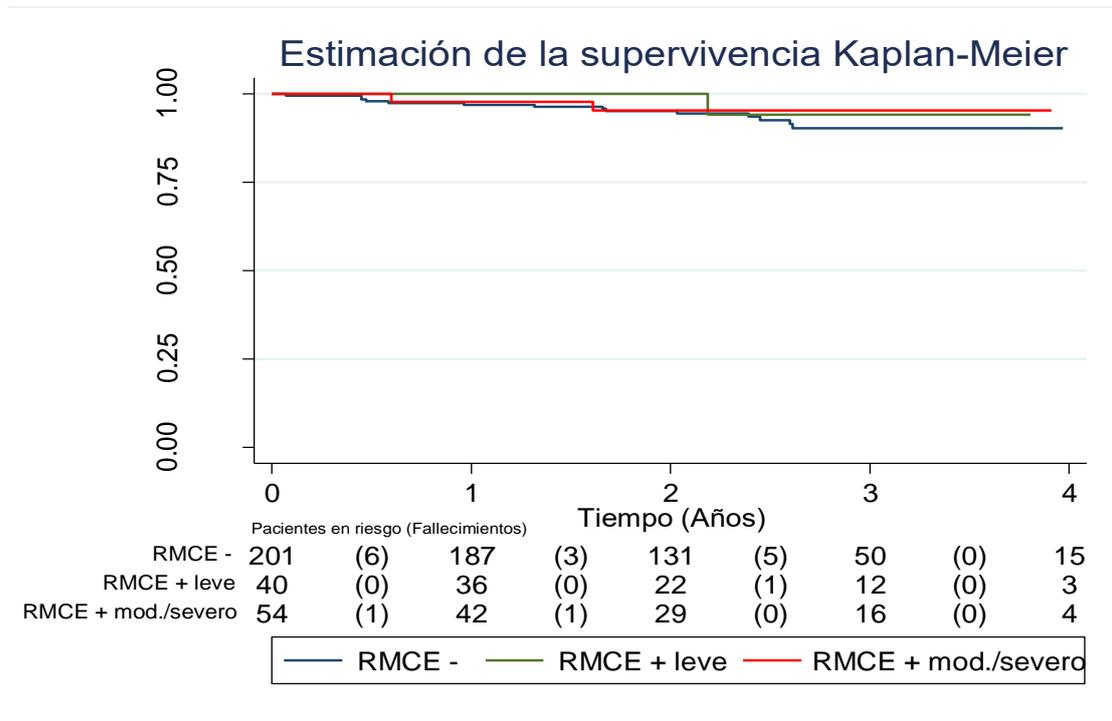


Figura 16. Curvas de supervivencia libre de muerte según la severidad de la hipoperfusión.

Resultados

Tabla 18. Supervivencia libre de muerte en función del grado de positividad de la RMCE.

Años	Supervivencia libre de fallecimiento (%)		
	RMCE-	RMCE+ leve	RMCE+ mod/severo
1	97,0 (93,4; 98,6)	100	97,8 (85,6; 99,7)
2	95,1 (90,8; 97,5)	100	95,2 (82,2; 98,8)
3	90,4 (83,8; 94,3)	94,1 (65,0; 99,1)	95,2 (82,2; 98,8)
4	90,4 (83,8; 94,3)	94,1 (65,0; 99,1)	95,2 (82,2; 98,8)

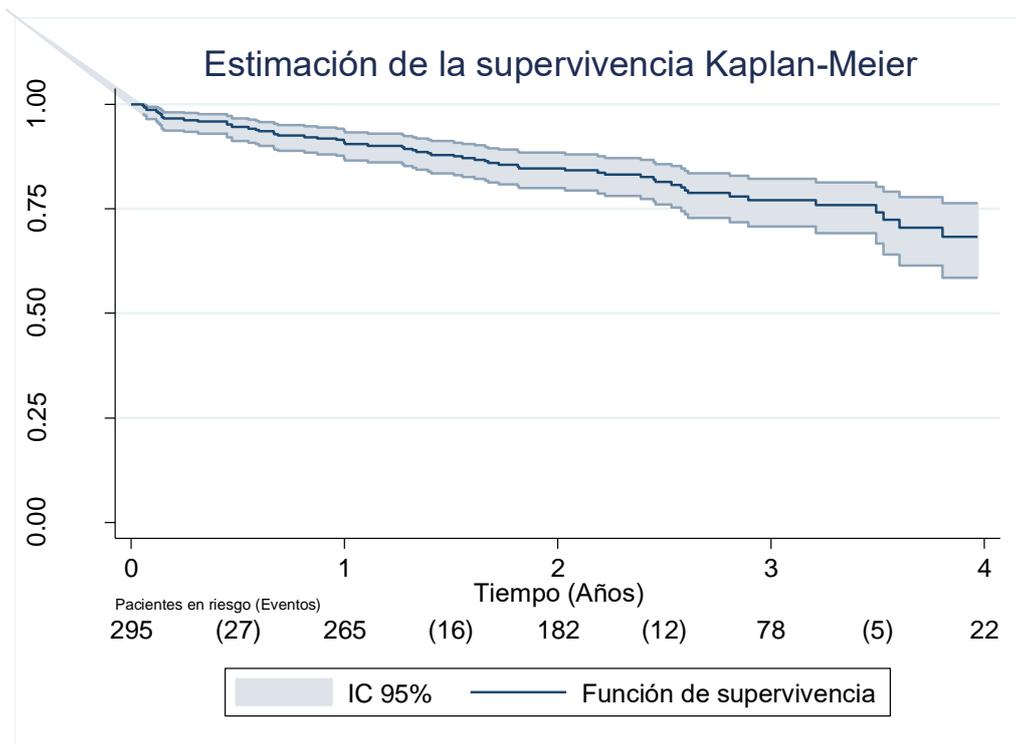


Figura 17. Curva de supervivencia global libre de eventos mayores.

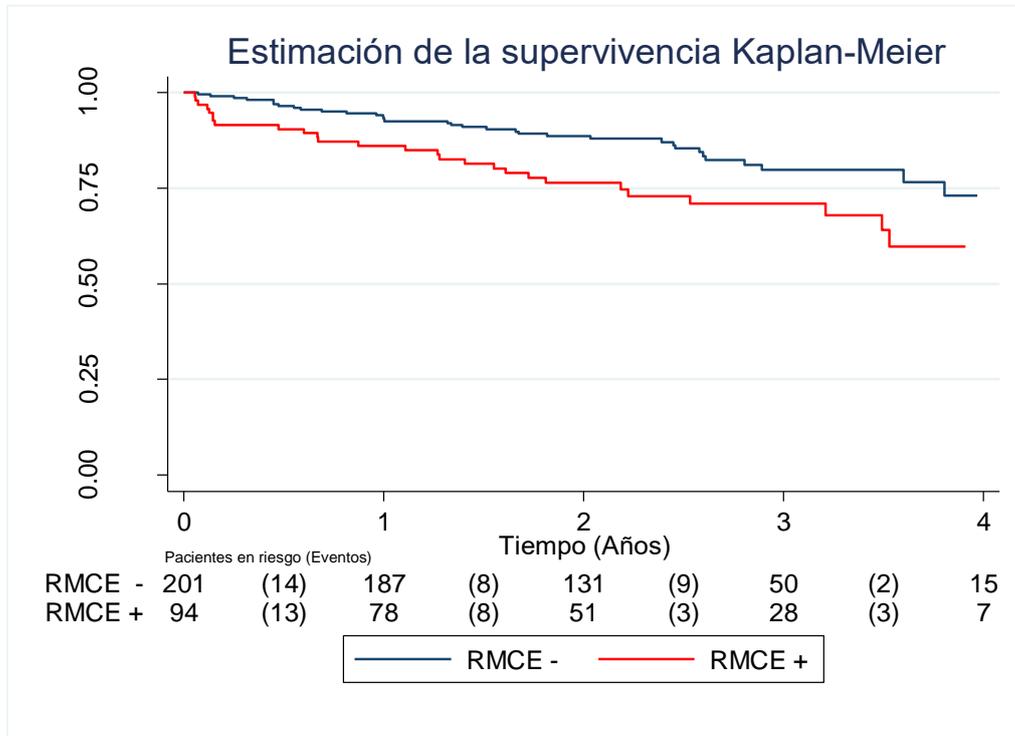


Figura 18. Curvas de supervivencia libre de eventos en función del resultado de la RMCE.

Del total de los pacientes, 201 tuvieron un resultado negativo en la RMCE y 94 un resultado positivo. Del total de los pacientes con RMCE negativa, 168 (83,6%) no presentaron eventos en el seguimiento y 33 (16,4%) presentaron un evento. Por su parte, 67 pacientes (71,3%) de los que tuvieron un resultado positivo en la RMCE presentaron un evento, mientras que 27 (28,7%) no lo presentaron. En la *Figura 18* se muestran las curvas de supervivencia libre de eventos mayores en función del resultado de la RMCE (Test Log Rank;  $p=0,012$ ) y en la *Tabla 19* la supervivencia libre de eventos mayores.

Tabla 19. Supervivencia libre de eventos mayores.

Años	Supervivencia libre de eventos (%)	
	RMCE-	RMCE+
1	93,0 (88,5; 95,8)	86,1 (77,2; 91,7)
2	88,6 (83,2; 92,3)	76,4 (66,3; 83,9)
3	79,8 (71,8; 87,7)	70,9 (59,4; 79,8)
4	73,1 (60,4; 82,3)	59,7 (43,6; 72,6)

En la *Figura 18* se muestran las curvas de supervivencia libre de eventos en función del grado de positividad de la prueba (leve y moderado/severo). Se observaron diferencias estadísticamente significativas entre el resultado positivo moderado o severo y el resultado negativo (Test Log Rank;  $p=0,001$ ) y entre el resultado positivo moderado o severo y positivo leve (Test Log Rank;  $p=0,038$ ). En la *Tabla 20* se muestra la supervivencia libre de eventos en función del grado de positividad de la RMCE.

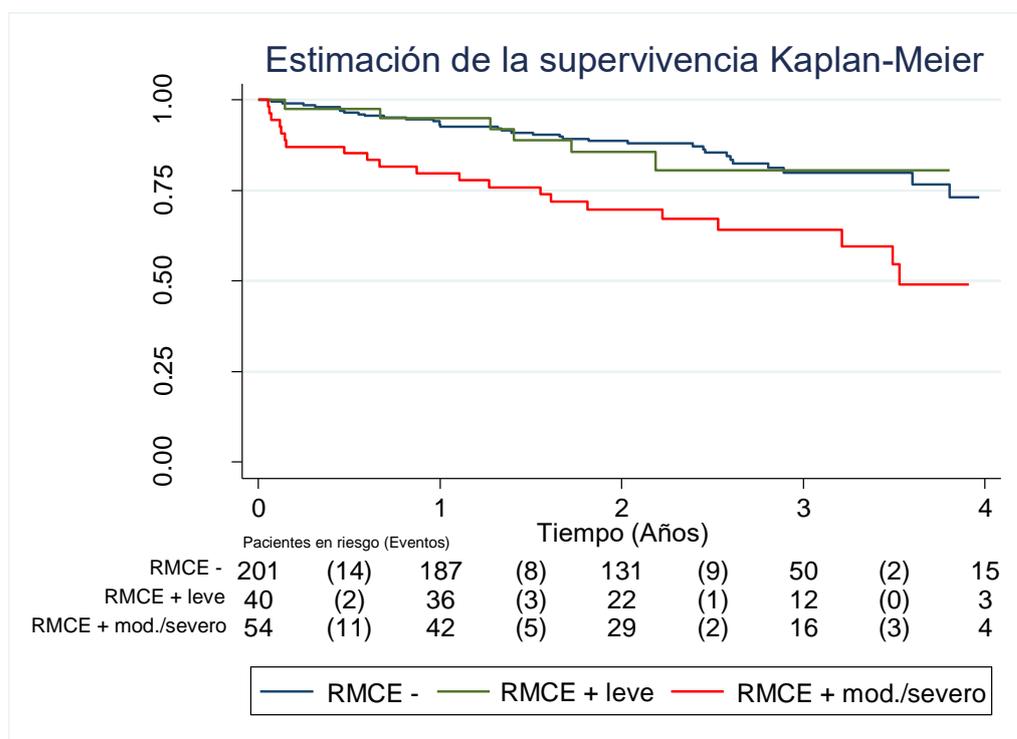


Figura 19. Curvas de supervivencia libre de eventos según el grado de positividad de la RMCE.

Tabla 20. Supervivencia libre de eventos en función del grado de positividad de la RMCE.

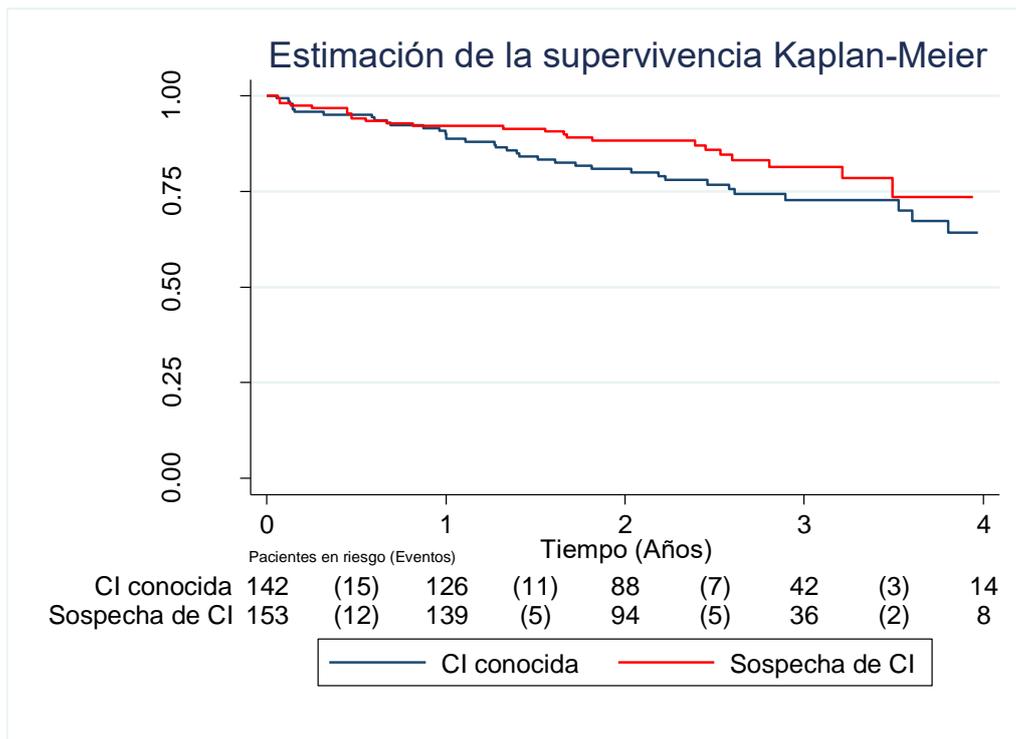
Años	Supervivencia libre de eventos (%)		
	RMCE-	RMCE+ leve	RMCE+ mod/severo
1	93,0 (88,5; 95,8)	94,9 (81,0; 98,7)	79,6 (66,2; 88,2)
2	88,6 (83,2; 92,3)	85,6 (83,2; 92,3)	69,7 (55,3; 80,3)
3	79,8 (71,8; 85,7)	80,5 (60,6; 91,1)	64,1 (48,7; 75,9)
4	73,1 (60,4; 82,3)	80,5 (60,6; 91,1)	49,1 (30,1; 65,6)

**4.7. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS**

**4.7.1. EN FUNCIÓN DE LA PRESENCIA DE CI PREVIA**

Del total de los eventos cardiovasculares registrados en el seguimiento, 36 ocurrieron en pacientes con CI previa (7 fallecimientos) y 24 ocurrieron en pacientes sin evidencia de ella (10 fallecimientos). En la *Figura* se muestran las curvas de supervivencia en función de la existencia de CI previa y en la

*Tabla 21* la supervivencia libre de eventos en función de la existencia de CI previa.



*Figura 20.* Curvas de supervivencia libre de eventos en función de la existencia de CI previa.

Tabla 21. Supervivencia libre de eventos en función de la existencia de CI previa.

Años	Supervivencia libre de eventos (%)	
	CI conocida	Sospecha de CI
1	89,4 (83,1; 93,5)	92,1 (86,5; 95,4)
2	80,9 (73,3; 86,6)	88,2 (81,7; 92,5)
3	72,7 (63,3; 80,1)	81,3 (72,2; 87,7)
4	64,2 (51,2; 74,6)	73,6 (58,4; 84,0)

#### 4.7.2. EN FUNCIÓN DEL RIESGO CARDIOVASCULAR GLOBAL

Del total de los eventos cardiovasculares registrados en el seguimiento, 10 ocurrieron en pacientes con riesgo cardiovascular HeartScore® bajo o moderado (6 fallecimientos) y 50 ocurrieron en pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto (11 fallecimientos). En la *Figura* se muestran las curvas de supervivencia en función del riesgo cardiovascular global y en la *Tabla 22* la supervivencia libre de eventos en función del riesgo cardiovascular.

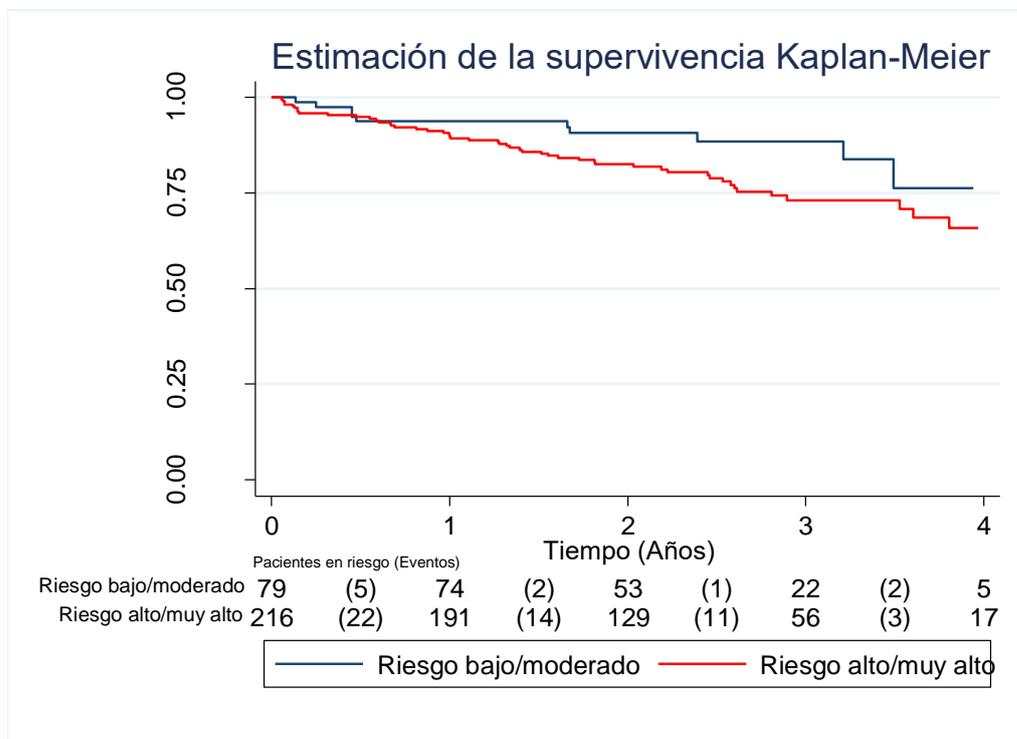


Figura 21. Curvas de supervivencia libre de eventos en función del riesgo cardiovascular.

Tabla 22. Supervivencia libre de eventos según el riesgo cardiovascular global.

Años	Supervivencia libre de eventos (%)	
	Riesgo bajo/moderado	Riesgo alto/muy alto
1	93,7 (85,5; 97,3)	89,8 (84,9; 93,1)
2	90,6 (81,3; 95,4)	82,5 (76,5; 87,1)
3	88,5 (77,9; 94,2)	73,1 (65,3; 79,4)
4	76,2 (52,8; 89,1)	65,8 (54,7; 74,9)

#### 4.8. ANÁLISIS UNIVARIANTE

En la *Tabla 23* se muestran los resultados del análisis univariante que permite identificar las variables estadísticamente significativas que se incluirán en el modelo multivariante.

*Tabla 23.* Variables incluidas en el análisis univariante.

<b>Variable</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Valor p</b>
<b>Sexo</b>	<b>2,05</b>	<b>0,97-4,31</b>	<b>0,059</b>
<b>Edad</b>	<b>1,04</b>	<b>1,02-1,07</b>	<b>0,002*</b>
<b>HTA</b>	<b>1,79</b>	<b>0,98-3,25</b>	<b>0,058</b>
<b>Colesterol LDL</b>	<b>1,00</b>	<b>0,99-1,00</b>	<b>0,185</b>
<b>HbA1c</b>	<b>0,93</b>	<b>0,721,21</b>	<b>0,595</b>
<b>eTFG basal</b>	<b>0,98</b>	<b>0,97-0,99</b>	<b>0,005</b>
<b>Indicación RMCE</b>	<b>0,65</b>	<b>0,39-1,10</b>	<b>0,106</b>
<b>Revascularización percutánea previa</b>	<b>2,46</b>	<b>1,47-4,10</b>	<b>0,001*</b>
<b>Revascularización quirúrgica previa</b>	<b>1,09</b>	<b>0,52-2,31</b>	<b>0,817</b>
<b>Ictus previo</b>	<b>0,79</b>	<b>0,25-2,52</b>	<b>0,688</b>
<b>Enfermedad arterial periférica previa</b>	<b>1,12</b>	<b>0,59-2,10</b>	<b>0,734</b>

Resultados

<b>AP de neoplasia</b>	<b>3,13</b>	<b>1,8-5,45</b>	<b>0,0001*</b>
<b>Dislipemia</b>	<b>0,97</b>	<b>0,57-1,66</b>	<b>0,915</b>
<b>AF de CI</b>	<b>1,51</b>	<b>0,83-2,75</b>	<b>0,177</b>
<b>ERC</b>	<b>2,38</b>	<b>1,32-4,27</b>	<b>0,004*</b>
<b>Diabetes Mellitus</b>	<b>1,23</b>	<b>0,73-2,05</b>	<b>0,434</b>
<b>Riesgo cardiovascular</b>	<b>1,88</b>	<b>0,95-3,71</b>	<b>0,069</b>
<b>IMC</b>	<b>1,00</b>	<b>0,95-1,05</b>	<b>0,942</b>
<b>PAS basal</b>	<b>1,01</b>	<b>0,99-1,02</b>	<b>0,300</b>
<b>PAD basal</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98-1,03</b>	<b>0,903</b>
<b>PAS con adenosina</b>	<b>1,01</b>	<b>0,99-1,02</b>	<b>0,432</b>
<b>FC basal</b>	<b>1,01</b>	<b>0,99-1,03</b>	<b>0,552</b>
<b>FC con adenosina</b>	<b>1,00</b>	<b>0,98-1,02</b>	<b>0,810</b>
<b>DTD</b>	<b>0,99</b>	<b>0,96-1,03</b>	<b>0,753</b>
<b>VTD</b>	<b>1,00</b>	<b>1,00-1,01</b>	<b>0,779</b>
<b>FEVI</b>	<b>0,99</b>	<b>0,98-1,01</b>	<b>0,537</b>
<b>FEVD</b>	<b>1,01</b>	<b>0,97-1,04</b>	<b>0,781</b>
<b>IECA</b>	<b>0,69</b>	<b>0,34-1,40</b>	<b>0,306</b>
<b>BB</b>	<b>1,51</b>	<b>0,91-2,50</b>	<b>0,111</b>
<b>ARAII</b>	<b>1,72</b>	<b>1,04-2,87</b>	<b>0,036</b>

Resultados

<b>Isquemia inducible</b>	<b>1,90</b>	<b>1,14-3,17</b>	<b>0,013</b>
<b>Segmentos no viables</b>	<b>0,99</b>	<b>0,87-1,14</b>	<b>0,904</b>
<b>Realce gadolinio transmural</b>	<b>1,10</b>	<b>0,64-1,91</b>	<b>0,729</b>
<b>Realce gadolinio no transmural</b>	<b>2,02</b>	<b>1,15-3,54</b>	<b>0,015*</b>
<b>Antialdosterónicos</b>	<b>1,11</b>	<b>0,40-3,08</b>	<b>0,836</b>
<b>Estatinas</b>	<b>1,04</b>	<b>0,62-1,74</b>	<b>0,874</b>
<b>Antiagregantes</b>	<b>1,65</b>	<b>0,95-2,87</b>	<b>0,076</b>
<b>Tabaquismo</b>	<b>1,12</b>	<b>0,85-1,48</b>	<b>0,412</b>
<b>Dosis máxima de adenosina</b>			<b>0,026</b>
<b>Dosis 180</b>	<b>1,29</b>	<b>0,68-2,44</b>	<b>0,434</b>
<b>Dosis 210</b>	<b>2,03</b>	<b>1,10-3,73</b>	<b>0,023</b>
<b>Resultado de la RMCE</b>			<b>0,001</b>
<b>Positivo leve</b>	<b>0,99</b>	<b>0,42-2,36</b>	<b>0,982</b>
<b>Positivo mod/severo</b>	<b>2,59</b>	<b>1,50-4,48</b>	<b>0,001*</b>

AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; ARA II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BB: betabloqueante; CI: cardiopatía isquémica; DTD: diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; eTFG: tasa de filtrado glomerular estimado; ERC: enfermedad renal crónica; FC: frecuencia cardíaca; FEVD: fracción de eyección del ventrículo derecho; FEVI: fracción de eyección del ventrículo

## Resultados

izquierdo; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidor del enzima convertidor de la angiotensina; IC: intervalo de confianza; IMC: índice de masa corporal; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; RMCE: resonancia magnética cardiaca de estrés; VTD: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo.

\*Variables con mayor significación estadística que se incluirán en el análisis multivariante.

### **4.9. ANÁLISIS MULTIVARIANTE**

Se incluyeron en el análisis multivariante las variables con mayor significación estadística en el análisis univariante: revascularización percutánea previa, enfermedad renal crónica, presencia de neoplasia previa y presencia de realce tardío no transmural en la RMCE. Asimismo, por su interés clínico, se incluyeron también la edad y el riesgo cardiovascular global. En la *Tabla 24* se muestran los resultados del análisis. Se muestran los Hazard Ratio (HR) para las categorías de RMCE tomando como referencia el resultado negativo de la prueba.

Tabla 24. *Análisis multivariante.*

<b>Parámetro</b>	<b>Hazard Ratio</b>	<b>Error estándar</b>	<b>IC 95%</b>
<b>Resultado de la RMCE</b>			
<b>RMCE positivo leve</b>	<b>0,93</b>	<b>0,43</b>	<b>0,38-2,28</b>
<b>RMCE positivo moderado/severo</b>	<b>2,22</b>	<b>0,64</b>	<b>1,26-3,92</b>
<b>Realce no transmural</b>	<b>1,29</b>	<b>0,39</b>	<b>0,71-2,32</b>
<b>Riesgo cardiovascular</b>	<b>0,84</b>	<b>0,32</b>	<b>0,39-1,78</b>
<b>Revascularización percutánea previa</b>	<b>2,53</b>	<b>0,71</b>	<b>1,46-4,40</b>
<b>Edad</b>	<b>1,03</b>	<b>0,16</b>	<b>0,99-1,06</b>
<b>AP de neoplasia</b>	<b>2,70</b>	<b>0,83</b>	<b>1,48-4,92</b>
<b>Enfermedad renal crónica</b>	<b>1,54</b>	<b>0,48</b>	<b>0,83-2,85</b>

AP: antecedentes personales; IC: intervalo de confianza; RMCE: resonancia magnética de estrés.

Los pacientes con un resultado positivo moderado o severo en la RMCE tuvieron una probabilidad dos veces mayor de sufrir un evento cardiovascular que aquellos con un resultado negativo (HR= 2,22; IC 95% 1,26-3,92). Por su parte, la presencia de un resultado positivo leve no modificó la probabilidad de presentar un evento en el seguimiento (HR=0,93; IC 95% 0,38-2,28). Existen pocas diferencias en los resultados entre el modelo uni y mutivariante, por lo que las variables consideradas no se comportan como variables de confusión.



## DISCUSIÓN

---



## **5. DISCUSIÓN**

Este trabajo es el primero que, en una cohorte con seguimiento a largo plazo, profundiza en la utilidad de la RMCE en pacientes con distinto perfil de riesgo, utilizando el CP para evaluar su papel diagnóstico y pronóstico. Además, es el primero en analizar específicamente la influencia pronóstica del grado de hipoperfusión.

### **5.1. CARACTERÍSTICAS DE LA MUESTRA**

La prevalencia de la CI en nuestro país es poco conocida. En 1997, antes del desarrollo actual de la angioplastia primaria y de las redes asistenciales del código infarto, se publicó el estudio PANES, que estimaba una prevalencia de angina del 7,3% en hombres y del 7,7% en mujeres<sup>127</sup>. Sin embargo, y aunque sigue siendo una de las principales causas de muerte en nuestro país, se ha observado una reducción de la mortalidad por CI, ajustada por edad, de un 40% entre 1998 y 2005<sup>128</sup>. Esto puede deberse, al menos en parte, al uso de las diferentes pruebas diagnósticas en la detección precoz de esta patología, ya que su rápido diagnóstico y tratamiento mejoran el pronóstico.

La cohorte incluida en este trabajo tiene un carácter heterogéneo, ya que no ha sido seleccionada, y representa la población habitual que acude a una consulta de Cardiología. Como se puede observar en la *Tabla 25*, el tamaño muestral es similar al de otros estudios de características parecidas y solo algunos meta-análisis como el de Lipinski et al.<sup>129</sup>, el de El Aldi et al.<sup>130</sup> o el recientemente publicado de Heinter JF et al.<sup>131</sup> recogen tamaños muestrales mayores. La media de edad y el porcentaje de varones en nuestro estudio es ligeramente superior al de otros trabajos, algo que resulta relevante porque en ellos es más frecuente la presencia de CI<sup>132</sup>. Asimismo, nuestra población tiene una mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular, especialmente diabetes, con un porcentaje similar de pacientes con antecedentes de CI.

Tabla 25. Características de los pacientes en los diferentes estudios sobre RMCE.

Características	1 (n=295)	2 (n=103)	3 (n=362)	4 (n=346)	5 (n=405)
<b>Edad (años)</b>	<b>64,2</b>	<b>62</b>	<b>62,1</b>	<b>55,1</b>	<b>57</b>
<b>Sexo varón (%)</b>	<b>76,6</b>	<b>66</b>	<b>58,3</b>	<b>60,7</b>	<b>58,5</b>
<b>Fumador (%)</b>	<b>15,9</b>	<b>14</b>	<b>24,1</b>	<b>16</b>	<b>15</b>
<b>HTA (%)</b>	<b>66,8</b>	<b>73</b>	<b>57,5</b>	<b>51</b>	<b>56</b>
<b>Hipercolesterolemia (%)</b>	<b>66,1</b>	<b>80</b>	<b>59,7</b>	<b>41</b>	<b>57</b>
<b>Diabetes Mellitus (%)</b>	<b>36,6</b>	<b>39</b>	<b>23,6</b>	<b>16</b>	<b>22</b>
<b>AF de CI precoz (%)</b>	<b>17,6</b>	<b>20</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>26</b>
<b>AP de CI (%)</b>	<b>48,1</b>	<b>41</b>	<b>43,3</b>	<b>*</b>	<b>*</b>
<b>AP de IAM (%)</b>	<b>29,8</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>*</b>	<b>20</b>

AF: antecedentes familiares; AP: antecedentes personales; CI: cardiopatía isquémica; HTA: hipertensión arterial; IAM: infarto agudo de miocardio.

\*Valores no disponibles

Estudio 1: Esteban-Fernández et al.<sup>133</sup>, Estudio 2: Bettencourt et al.<sup>53</sup>; Estudio 3: Bertaso et al.<sup>199</sup>, Estudio 4: Abbasi et al.<sup>98</sup> y Estudio 5: Coelho-Filho et al.<sup>100</sup>

Tanto las guías europeas como las guías americanas de prevención cardiovascular recomiendan la realización de *scores* de riesgo para estimar el riesgo cardiovascular a los pacientes<sup>21,22,134</sup>. De los numerosos *scores* validados, el recomendado es el SCORE para población de bajo riesgo, ya que está elaborado a partir de una cohorte europea representativa de nuestra población<sup>22,115</sup>. En nuestro

estudio, según el SCORE, el 6,4% de los pacientes incluidos tenía riesgo bajo, el 20,3% moderado, el 5,4% alto y el 67,8% muy alto, por lo que de forma mayoritaria era una cohorte de pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular.

El SCORE, como la mayoría de las escalas de cálculo del riesgo, no considera directamente otros factores de riesgo, como la ERC (13,2% de nuestra muestra), el ictus (6,1%), antecedentes de neoplasia (14,6%), enfermedad arterial periférica (16,9%) y especialmente antecedentes de CI (48,1%). Además, no se ha validado en mayores de 65 años, por lo que hubo que extrapolar, conforme a lo indicado en las guías europeas del 2007, el uso del SCORE a estos sujetos<sup>115</sup>. No obstante, de acuerdo con las guías de prevención cardiovascular<sup>21</sup>, consideramos algunos de estos otros factores, como la diabetes o la enfermedad cardiovascular clínica, en el cálculo individual del riesgo. El adecuado cálculo de este riesgo es importante para el manejo de cada paciente, y este es el primer trabajo que lo considera específicamente en la valoración de la utilidad de la RMCE.

Tampoco se tiene en cuenta el tratamiento farmacológico en la estimación del riesgo cardiovascular, que puede modificar el curso natural de la enfermedad y el pronóstico. Así, por ejemplo, en nuestra cohorte, los pacientes de riesgo alto o muy alto tomaban más estatinas, antiagregantes y betabloqueantes que los de riesgo bajo o moderado. El hecho de que el grupo de más riesgo esté tratado de forma más intensiva reduce la probabilidad de presentar un evento en el seguimiento. Además, se descartó el potencial efecto confusor de algunos de estos fármacos incluyéndose en el modelo de regresión univariante. No obstante, como en otros estudios en práctica clínica real, como el REPAR<sup>135</sup> o el PREVENDIAB<sup>136</sup>, aunque el uso de algunas de estas terapias, como las estatinas, está extendido (70,8% de los pacientes de riesgo cardiovascular alto o muy alto en nuestro trabajo las tomaban), no siempre se alcanzan los objetivos marcados por las guías de práctica clínica. Así, en el REPAR, solo el 26% de los pacientes isquémicos tenía un c-LDL < 70 mg/dL, siendo en nuestro estudio la media de c-LDL en pacientes con CI previa de 91,5 mg/dL.

La mayoría de los trabajos sobre el uso de la RMCE para diagnosticar isquemia miocárdica no tienen en cuenta el riesgo cardiovascular o muestran poblaciones de riesgo bajo o intermedio, aunque no especifican cómo se hace el cálculo del riesgo ni utilizan los *scores* validados<sup>99,137</sup>. Esto es un factor limitante, ya que la utilidad de una prueba depende de las características de la población seleccionada y de la prevalencia de la enfermedad que se pretende diagnosticar. Por este motivo, se necesitan indicadores, como los CP, que minimicen estos aspectos y permitan estudiar adecuadamente la utilidad diagnóstica de la RMCE en diferentes escenarios clínicos, tal y como se ha realizado en este trabajo.

Por otro lado, los algoritmos desarrollados para el cálculo de la probabilidad pre prueba tienen grandes limitaciones, y muchos de ellos, recogidos en las guías de práctica clínica<sup>2,14</sup>, tienen en cuenta solo la edad, el sexo y el tipo de dolor, lo que limita su extrapolación a la práctica clínica por diversas razones: 1) no tiene en cuenta las características individuales del paciente, por lo que, por ejemplo, un dolor atípico se estratifica igual en diabéticos y no diabéticos; 2) no tiene en cuenta la existencia de CI previa; 3) no tiene en cuenta el riesgo cardiovascular global, que también se considera para el cálculo de la probabilidad pre prueba. Debido a estas limitaciones, en ocasiones, se utiliza el riesgo cardiovascular como equivalente de probabilidad pre prueba para guiar las decisiones clínicas, lo que resulta insuficiente por las limitaciones ya comentadas de las escalas de riesgo y por no tener en cuenta otros parámetros, como las características del dolor.

En este contexto, las pruebas diagnósticas pueden servir para reclasificar mejor la probabilidad pre prueba, lo que tiene implicaciones en el manejo (tratamiento intensivo, pruebas invasivas etc.) y, por tanto, en el pronóstico de los pacientes. La RMCE ha demostrado en algunos trabajos similares al nuestro, como el de Abbasi et al., incluyendo pacientes con y sin CI conocida, que permite discriminar entre pacientes de alta y baja probabilidad de eventos<sup>98</sup>. Solo algunos trabajos han incluido el cálculo de la probabilidad pre prueba en su metodología. El

trabajo de Sozzi et al. tuvo en cuenta este parámetro, siendo la mayoría de los pacientes incluidos de riesgo intermedio (59%)<sup>102</sup>. Por su parte, el ensayo CEMARC 2<sup>138</sup>, incluyó pacientes sintomáticos con probabilidad pre prueba intermedia de CI<sup>14</sup> (entre el 10 y el 90%).

## **5.2. INDICACIÓN DE LA RMCE**

Las indicaciones de la RMCE en nuestro trabajo son similares a las de algunos registros, como el EuroCMR<sup>61,139</sup>. Así, el 48,1% de las pruebas se pidieron para descartar isquemia en pacientes con antecedentes de CI y en el 59,1% para estratificar el riesgo de pacientes con sospecha de isquemia, de forma similar a los datos del registro europeo. Como se puede observar en la *Tabla 10*, ambos grupos son comparables, aunque el grupo de CI previa presentaba una mayor incidencia de hipercolesterolemia e historia de tabaquismo, así como de IAM previo y revascularización coronaria.

Los motivos de petición de la RMCE, siguiendo los criterios del registro europeo EuroCMR fueron: alto riesgo cardiovascular (50,1%), dolor torácico típico (11,5%), dolor torácico atípico (33,9%) y test de isquemia previo dudoso (4,5%). No se observaron diferencias significativas entre los pacientes en función del motivo de petición de la prueba, salvo en la existencia de IAM y revascularización percutánea previa, que eran menos frecuentes en el grupo de dolor torácico atípico. Por tanto, a efectos teóricos, los pacientes con dolor torácico atípico, con respecto a los de dolor torácico típico, tenían una menor probabilidad pre prueba.

Los pocos trabajos que recogen los motivos de petición de la RMCE muestran una gran heterogeneidad. En el trabajo de Sozzi et al., en el que se clasificaron de manera similar a la nuestra los motivos de petición, las causas más frecuentes fueron: dolor torácico (57% del total: 75,5% típico y 24,5% atípico), test de isquemia dudoso (13%) y factores de riesgo cardiovascular (11%). Por su parte,

Klem et al. recogen un 24% de pruebas realizadas por dolor torácico<sup>55</sup> y Bingham et al. un 56% realizadas por el mismo motivo (dolor típico 9%)<sup>95</sup>.

Por tanto, parece necesario analizar la utilidad de la RMCE en los diferentes perfiles de pacientes, como se ha hecho en este trabajo. En la mayoría de las guías de práctica clínica, entre las que se encuentran las de la ACC/AHA de adecuado manejo de la enfermedad coronaria estable del 2013<sup>14</sup>, la RMCE tiene su principal indicación en pacientes con probabilidad pre prueba alta o intermedia, donde se incluyen muchos de los pacientes que tienen múltiples factores de riesgo cardiovascular o dolor torácico típico (61,6% de nuestra cohorte). En los pacientes con dolor torácico atípico, que en nuestro caso son el 33,9% del total, es más difícil la estratificación pre prueba, y generalmente se suele considerar más baja esta probabilidad. Sin embargo, en nuestro trabajo, se demuestra que la RMCE permite estudiar a estos pacientes y reclasificar adecuadamente su probabilidad pre prueba<sup>140</sup>.

### **5.3. ESTUDIO DE RMCE CON ADENOSINA**

#### **5.3.1. ESTUDIO BASAL**

Las características basales del estudio de RMCE muestran una cierta homogeneidad, con valores dentro de la normalidad según los estándares internacionales<sup>48,49</sup>, de manera similar a la mayoría de los estudios de RMCE en el diagnóstico de CI.

El 21% de los pacientes presentaba realce tardío transmural, el 12,5% no transmural y el 5,8% ambos, lo que supone que un 39,3% de los pacientes presentaba algún grado de realce con Gadolinio. Este porcentaje de hallazgos es similar al de otros estudios, como el de Coelho-Fillho et al. (30%), Buckert et al. (41,1%) o incluso de otros que incluían también pacientes con CI conocida, como el de Shah et al. (35%) o el de Abbasi et al. (42%).

En la *Tabla 10* se puede observar que ningún paciente con sospecha de CI tenía en sus antecedentes el diagnóstico de IAM o revascularización previa. Sin embargo, en la RMCE se detectó realce no transmural en 10 (6,5%) de estos pacientes, y transmural y no transmural en 2 (1,3%) de ellos. Por tanto, el estudio basal de RMCE permite identificar pacientes con CI previa no detectada por sus antecedentes o por otras pruebas de imagen, como el ecocardiograma.

De los 142 pacientes con CI conocida (48,1% del total), el 61% había tenido un IAM previo. Se identificó realce transmural en el 43,7% de los casos, no transmural en el 19% y transmural y no transmural en el 10,6%. La mayoría de los estudios no discriminan entre realce transmural y no transmural, y aquellos que han demostrado el impacto pronóstico del realce tardío incluyen ambos<sup>63,64</sup>. Solo algunos estudios, como el de Oronzo et al., analizan el papel predictor de otros aspectos relacionados con el realce tardío, como la transmuralidad o la extensión<sup>89</sup>.

### **5.3.2. ESTUDIO DE ESTRÉS**

El uso de vasodilatadores en la RMCE permite hacer estudios combinados de perfusión y viabilidad, siendo superior la adenosina al dipiridamol<sup>141,142</sup> y similar a otros como la adenosina trifosfato<sup>143</sup>. Posteriormente a la realización de este trabajo, se ha ido implementando el uso de regadenoson, que tiene menos efectos adversos que la adenosina por ser más selectivo<sup>144,145</sup>. Las dosis de adenosina empleadas en otros trabajos han sido de 140 mcg/Kg/min durante 3-5 minutos<sup>100,146</sup>, aunque esto puede suponer una limitación porque con esta dosis fija, en ocasiones, no se consigue su máximo efecto vasodilatador. Karamitos et al., demostraron que el uso de dosis crecientes de adenosina hasta alcanzar el efecto deseado es una estrategia segura y eficaz para optimizar los estudios de RMCE<sup>147</sup>.

En nuestro estudio se utilizaron dosis crecientes de adenosina, con una media empleada de 161,8±27,7 mcg/Kg/min. El efecto se demostró, como en otros trabajos, por la aparición de síntomas relacionados con la adenosina y/o el aumento

de la frecuencia cardiaca ( $66,0 \pm 12$  lpm vs.  $82,8 \pm 14,3$  lpm), sin observarse variaciones significativas de la presión arterial (PAS:  $137,3 \pm 18$  mmHg vs.  $132 \pm 20,4$  mmHg; PAD:  $80 \pm 10,2$  mmHg vs.  $75,7 \pm 11,3$  mmHg)<sup>99,141</sup>. La incorporación de este protocolo incremental es de especial interés para reducir los falsos negativos, ya que se estima que el estrés es insuficiente en el 10% de los pacientes<sup>148</sup>.

El porcentaje de resultados positivos y negativos en el estudio de isquemia inducible fue similar al de otros trabajos, con una prueba positiva en el 31,9%, como se recoge en la *Tabla 27*. La mayoría de los trabajos publicados no tienen en cuenta el grado de positividad, aunque la magnitud de la isquemia ha demostrado su impacto pronóstico en estudios de ecocardiograma de estrés, SPECT y recientemente también en alguno de RMCE<sup>116,149</sup>. En nuestro trabajo, del total de pruebas positivas, en el 42,6% el grado de hipoperfusión fue leve, en 8,5% moderado y en 48,9% severo, calculado en función del número de segmentos isquémicos. El análisis del grado de hipoperfusión, especialmente a través del CP, y el impacto que puede tener en el pronóstico, suponen un aspecto relevante de este trabajo, y permite determinar qué pacientes tienen un mayor riesgo de eventos en el seguimiento en función, no solo del resultado de la prueba, sino en el grado de hipoperfusión detectada.

*Tabla 26.* Estudio de isquemia en diferentes estudios de RMCE.

<b>Características</b>	<b>1 (n=295)</b>	<b>2 (n=362)</b>	<b>3 (n=346)</b>	<b>4 (n=1152)</b>
<b>Positivas-n (%)</b>	<b>94 (31,9)</b>	<b>90 (25)</b>	<b>93 (26,9)</b>	<b>310 (26,9)</b>
<b>Negativas-n (%)</b>	<b>201 (68,1)</b>	<b>272 (75)</b>	<b>253 (73,1)</b>	<b>842 (73,1)</b>

Positivas y negativas hace referencia al resultado de la RMCE: positivo o negativo para isquemia.

Estudio 1: Esteban-Fernández et al.<sup>133</sup>, Estudio 2: Bertaso et al.<sup>99</sup>; Estudio 3: Abbasi et al.<sup>98</sup>,

Estudio 4: Buckert et al.<sup>150</sup>.

### **5.3.3. CALIDAD DE IMAGEN Y SEGURIDAD**

De las 333 RMCE realizadas, se excluyeron 19 estudios por calidad subóptima de la imagen o estudio incompleto, aunque el análisis en tiempo real permite analizar de manera adecuada la existencia de isquemia y se pueden considerar en algunos análisis de este trabajo. Para el análisis general se excluyeron, no habiendo diferencia en los resultados obtenidos tanto si se incluían como si se excluían del análisis.

No se registraron reacciones adversas graves. Además, se identificó un número más bajo de complicaciones menores con respecto al registro europeo EuroCMR (1.01% vs. 7.2%), probablemente debido a que las RMCE se realizaron en un único centro y a las diferentes características de los pacientes con respecto al registro. Esto respalda la seguridad de la técnica, en la misma línea de otros estudios<sup>61,147,151</sup>.

### **5.4. UTILIDAD DE LA RMCE EN EL DIAGNÓSTICO DE CI**

La RMCE ha demostrado su capacidad para el diagnóstico de CI. La S y E de la misma varían mucho según los estudios y la prevalencia de la enfermedad en la población. En un metaanálisis publicado en 2007 por Nandalur et al., con 2.191 pacientes incluidos en estudios de RMCE con perfusión miocárdica y alta prevalencia de la enfermedad, se estimó una S del 83% y una E del 86%. Posteriormente, Klem et al., demostraron que el estudio del realce tardío además del de perfusión miocárdica aumentaba la S y E al 89 y 87% respectivamente<sup>55</sup>. Los resultados de nuestro trabajo se basan tanto en el estudio de perfusión como en el de viabilidad miocárdica.

Por otro lado, en la evaluación de las pruebas diagnósticas, es habitual utilizar índices como la S, E, VPP y VPN. La S y E son valores que dependen de la prueba y que permiten comparaciones con otros estudios, pero no tienen en cuenta el aspecto pronóstico (probabilidad de que el paciente presente la enfermedad) y suelen acompañarse de sesgos. Por su parte, los valores predictivos dependen mucho de la prevalencia de la enfermedad en la población y tampoco tienen en cuenta el aspecto pronóstico, por lo que su utilidad es limitada<sup>123,152</sup>.

Los CP, sin embargo, permiten evaluar tanto el aspecto diagnóstico como el impacto pronóstico de una prueba diagnóstica. Si aplicamos el CP al resultado de la RMCE, tendremos información no solo sobre su capacidad para detectar isquemia, sino también sobre la probabilidad de que aparezca un evento en el seguimiento, lo que permite reclasificar el riesgo de los pacientes<sup>152</sup>. Además, son valores muy generalizables y deberían usarse siempre cuando se consideran varios niveles de una prueba, como ocurre en la RMCE con los diferentes grados de positividad.

En nuestro estudio, el CPP de la prueba es de 3,4 y el CPN de 0,47, por lo que, de forma global, el resultado de la RMCE supone un cambio entre la probabilidad pre y post prueba. A efectos prácticos, es tres veces más probable que un paciente que presente un evento tenga una RMCE positiva y es dos veces más probable que aquellos que no tienen un evento tengan un resultado negativo en la RMCE. Esto quiere decir que la RMCE es especialmente útil para confirmar la existencia de isquemia miocárdica. Estos resultados van en la línea de otros trabajos que demuestran un mejor papel de la RMCE para confirmar la enfermedad, aunque este es el primer trabajo que utiliza los CP con dicho fin<sup>54,55</sup>.

A partir de los CP, se pueden reclasificar el riesgo de los pacientes de tener un evento, transformando la probabilidad pre prueba en probabilidad post prueba, algo que ya se había visto con otros índices diagnósticos en otros estudios<sup>96,98,153</sup>. La mayor utilidad de la RMCE aparece en pacientes de riesgo intermedio, en los

que es más difícil tomar decisiones terapéuticas, como ya se había observado en algún trabajo<sup>154</sup>. Así, en nuestra cohorte, en un paciente en el que se asumía una probabilidad pre prueba de sufrir un evento del 50%, un resultado positivo en la RMCE aumentó la probabilidad de padecer un evento al 77% y un resultado negativo la redujo al 32%, por lo que el resultado de la RMCE permite guiar la toma de decisiones clínicas (fármacos, intervencionismo etc.). La intensificación del tratamiento farmacológico puede mejorar el pronóstico (ej. estatinas, objetivos de c- LDL), y en el caso del intervencionismo mejorar los síntomas (ej. angina) y modificar las características de los eventos (ej. angina progresiva en vez de SCA).

## **5.5. ANÁLISIS POR SUBGRUPOS**

El análisis de la utilidad de la RMCE con los CP en función de diversos parámetros y grados de positividad resulta de especial interés para identificar los perfiles que más pueden beneficiarse de la prueba. En la *Tabla 13* y en la *Tabla 16* se muestran los resultados de a RMCE y los CP en función de los diferentes parámetros analizados.

### **5.5.1. SEGÚN EL MOTIVO DE PETICIÓN**

Cuando se analiza la utilidad de la prueba en función del motivo de petición (alto riesgo cardiovascular, dolor torácico típico y dolor torácico atípico; excluyendo del análisis el resultado dudoso de otro test de isquemia por el bajo número de casos registrados), se objetiva que la RMCE es especialmente útil en pacientes con dolor torácico atípico (CPP:8,56 y CPN:0,29)<sup>140</sup>.

El dolor torácico atípico incluye una variedad de manifestaciones que obligan a un correcto diagnóstico diferencial y al empleo de técnicas que permitan descartar su origen isquémico, ya que entre el 20% y el 69% de los casos el dolor es de origen coronario según el ámbito en el que consulte el paciente<sup>12</sup>. Las guías de práctica clínica no especifican cómo manejar a estos pacientes, aunque el dolor torácico atípico suele corresponder a pacientes con baja probabilidad pre prueba de

enfermedad coronaria, y es una manifestación frecuente en algunos pacientes, como los ancianos, en los que además la estimación del riesgo cardiovascular es compleja<sup>155</sup>. Un trabajo reciente ha demostrado que el TC coronario reduce en un 86% el número de coronariografías invasivas en pacientes con dolor torácico atípico, debido a su alto valor predictivo negativo<sup>156</sup>. Por su parte, Macwar et al., han demostrado que una RMCE negativa en pacientes con dolor torácico se relaciona con una muy baja tasa de eventos en el seguimiento<sup>157</sup>.

En nuestro trabajo, de las 100 RMCE solicitadas por dolor torácico atípico, el 28% fueron positivas. Los resultados del CP demuestran que la RMCE tiene un papel relevante especialmente en la confirmación del origen coronario del dolor torácico atípico, incluso por encima de otras técnicas diagnósticas. Estos hallazgos pueden relacionarse con la capacidad de la RMCE de reclasificar la probabilidad pre prueba de los pacientes, especialmente si es baja o intermedia, como en estos pacientes. Aunque las guías de práctica clínica recomiendan especialmente la RMCE en pacientes de riesgo intermedio o alto, estos hallazgos sugieren que la RMCE puede ser más útil que otras técnicas en aquellos con probabilidad baja o intermedia, especialmente en los pacientes con dolor torácico atípico (CPP dolor atípico 8,56 vs. 3,10 dolor típico)<sup>140</sup>.

### **5.5.2. SEGÚN LA EXISTENCIA DE CI PREVIA**

La utilidad de la RMCE en pacientes con CI previa se ha demostrado en diversos trabajos<sup>97,98,131</sup>, y además es coste-efectiva en pacientes previamente revascularizados con respecto al TC coronario<sup>158</sup>. En nuestro trabajo, del total de RMCE realizadas en pacientes con CI previa (142), el 53,5% fue negativo para isquemia y el 46,5% positivo. Por su parte, en aquellos sin CI previa (153), el 81,7% presentó un resultado negativo y el 18,3% positivo.

En cuanto a la utilidad diagnóstica, se comprobó que la prueba era válida tanto en aquellos con CI conocida como en los que no la tenían, aunque su mayor utilidad

se comprobó en pacientes sin CI previa (CPP 4,85 vs. 2,31), teniendo en ellos un valor mayor que el CPP global de la prueba. En la misma línea, un estudio reciente de Kato et al. demostró que la reserva de flujo coronario añadida al estudio de perfusión, que no estaba disponible en el momento de la realización de este trabajo, mejora la capacidad diagnóstica de la RMCE en ambos grupos de pacientes, especialmente en los que no existía CI previa<sup>159</sup>.

Por tanto, estos hallazgos confirman que la RMCE es una técnica útil en pacientes con probabilidad pre prueba intermedia o alta (ej. CI conocida), pero refuerza especialmente su utilidad en los pacientes con riesgo bajo o intermedio (ej. sospecha de CI), donde otras técnicas diagnósticas no han sido tan exploradas.

### **5.5.3. SEGÚN EL RIESGO CARDIOVASCULAR**

Entre los pacientes con riesgo bajo o moderado (79) se obtuvo un 86,1% de pruebas negativas y un 13,9% de pruebas positivas, en concordancia a su perfil de riesgo. Por su parte, en los de riesgo alto o muy alto (216), se obtuvo un 61,6% de pruebas negativas y un 38,4% de pruebas positivas.

En el análisis de los índices diagnósticos se observó que los CP tenían un valor similar al global de la prueba, siendo la RMCE más útil en los pacientes con riesgo bajo o moderado que en los de riesgo alto o muy alto (CPP 3,87 vs. 2,97).

No existen estudios que hayan evaluado el papel de la RMCE en función del riesgo cardiovascular global. Lerakis et al., publicaron un trabajo que evaluó la utilidad de la RMCE en pacientes de bajo riesgo de dolor torácico, comprobándose un buen pronóstico en aquellos con un resultado negativo<sup>137</sup>. Por su parte, Bertaso et al., demostraron que en pacientes con riesgo intermedio, una RMCE se relacionaba con una baja tasa de eventos a los 2 años<sup>99</sup>. Sin embargo, ninguno de estos trabajos evaluó el riesgo cardiovascular en la estimación de la utilidad diagnóstica ni el impacto pronóstico de la prueba.

Asumiendo que riesgo cardiovascular ayuda al cálculo de la probabilidad pre prueba, nuestros resultados apoyan el papel ya conocido de la RMCE en los pacientes con probabilidad pre prueba alta, que incluye a los pacientes con riesgo cardiovascular alto o muy alto. Además, estos resultados sugieren que la RMCE puede ser una técnica especialmente útil en pacientes con baja probabilidad pre prueba, como son aquellos con riesgo cardiovascular bajo o intermedio.

#### **5.5.4. SEGÚN EL GRADO DE HIPOPERFUSIÓN**

La RMCE tuvo un gran impacto cuando el grado de positividad fue moderado o severo (CP 8,63), mientras que no discriminó entre pacientes con o sin evento cuando el resultado fue positivo leve (CP 1,19) con respecto a un resultado negativo.

Varios trabajos han confirmado que un resultado negativo en la RMCE se relaciona con un buen pronóstico<sup>101,103,104,160</sup>, pero ninguno ha evaluado específicamente la importancia del grado de hipoperfusión en la toma de decisiones clínicas ni su impacto pronóstico. Según nuestros resultados, confirmados posteriormente en el análisis de supervivencia, un resultado positivo leve se puede equiparar a un resultado negativo en la RMCE, con un valor bajo de CP y una baja tasa de eventos en el seguimiento. Por su parte, es mucho más probable en un paciente con un resultado positivo moderado o severo en la RMCE sufra un evento en la evolución.

Hasta ahora, solo existe un estudio, publicado por Furuhashi et al.<sup>57</sup>, en el que se demuestra que el grado de isquemia detectado en la RMCE se relaciona con el pronóstico, pero el nuestro es el primer trabajo que evalúa su importancia en la práctica clínica considerando diferentes grados de isquemia con un seguimiento largo. Existe un estudio posterior a la realización de nuestro trabajo, publicado por Vincenti et al., en el que se objetiva que la presencia de  $\geq 1,5$  segmentos isquémicos es el mayor predictor de eventos en el seguimiento<sup>149</sup>.

## **5.6. PAPEL PRONÓSTICO Y SUPERVIVENCIA**

La mediana de seguimiento fue de 28 [19-36] meses, ligeramente superior al tiempo registrado en estudios similares<sup>98,99,129</sup>. Únicamente estudios como el de Sozzi et al., con un seguimiento de 66 meses, o el de Macwar et al., con una mediana de seguimiento de 51 meses, recogieron tiempos de seguimiento mayores. Un tiempo de seguimiento largo permite que aparezcan más eventos cardiovasculares por la progresión de la aterosclerosis.

La definición de los eventos mayores, comúnmente denominados MACE, difiere de unos estudios a otros. En nuestro caso, se eligieron los mismos que se consideraron en otros grandes estudios, como el de Lipinski et al.<sup>129</sup>, o el de Macwar et al.<sup>157</sup>: muerte, SCA y necesidad de revascularización. Se consideró muerte por cualquier causa y no muerte cardiovascular porque de los 11 fallecimientos solo hubo constancia de su origen cardiovascular en 5, desconociéndose en el resto. Otros trabajos con largo seguimiento, como el de Sozzi et al.<sup>102</sup>, consideraron también la muerte por cualquier causa.

Como el objetivo de este trabajo fue el de evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de la RMCE, se consideró un patrón de referencia combinado que incluyera la aparición de eventos durante el seguimiento y la revascularización guiada por el resultado de la prueba. Es cierto que, en los pacientes con un resultado positivo en la RMCE, especialmente si el grado de isquemia es moderado o severo, se realizaron más coronariografías guiadas por la prueba, lo que podría considerarse una limitación del trabajo. No obstante, esta metodología se ha empleado en otros estudios<sup>120</sup>, y se fundamenta en que, si no se realizara una coronariografía invasiva, estos pacientes acabarían teniendo igualmente un evento en el seguimiento (SCA, necesidad de revascularización más adelante o incluso fallecimiento). La utilidad de la RMCE para guiar decisiones clínicas y tratar de reducir coronariografías innecesarias se ha estudiado en diferentes estudios. En el trabajo de Buckert D et al. se demostró que, la toma de decisiones guiada por RMCE en pacientes con

angina estable, es segura y permite reducir el número de coronariografías invasivas<sup>161</sup>. Por su parte, el ensayo MR- INFORM, publicado en New England, también ha demostrado la utilidad de la RMCE para guiar decisiones clínicas en pacientes con angina estable frente a la coronariografía con FFR<sup>113</sup>.

Se registraron eventos en 60 pacientes, lo que supone un 20,3% de la muestra. La tasa de eventos fue ligeramente superior al de otros estudios como el de Freed et al. (11,4 %), Sozzi et al. (12,3%) o Coelho-Filho et al. (9%). Esta mayor tasa de eventos podría explicarse por el mayor tiempo de seguimiento y por tratarse de una cohorte no seleccionada y de alto riesgo cardiovascular. En el trabajo de Sozzi et al., con características y seguimiento similar al nuestro, se registraron 16 fallecimientos (5,3% vs. 5,8%), 14 SCA (4,7% vs. 10,8%) y 7 revascularizaciones (2,3% vs. 3,7%), similar a nuestros resultados.

Uno de los principales factores pronóstico en los estudios de RMCE es la detección de defectos de perfusión reversibles, que triplican el riesgo de padecer un evento<sup>96</sup>. Así, el resultado negativo de una RMCE se ha relacionado en diversos estudios con un buen pronóstico y una baja tasa de eventos en el seguimiento<sup>101,103,104,129,137,160,162</sup>. En nuestro trabajo, el pronóstico de los pacientes con RMCE negativa fue bueno, con una supervivencia libre de eventos los dos primeros años del 93% y 88,6% respectivamente, y una supervivencia libre de fallecimiento del 97,5% y 95,1%. A los 4 años, la supervivencia libre de eventos y de fallecimiento, aunque descendían, continuaban siendo altas (73,1% y 90,4% respectivamente). En algunos estudios se han registrado tasas de supervivencia libre de eventos ligeramente superiores en pacientes con RMCE negativa, aunque difería el perfil de riesgo cardiovascular y el tiempo de seguimiento<sup>99,102,157</sup>.

Por su parte, el resultado positivo de la RMCE se ha relacionado con un peor pronóstico. Abbasi et al., en un estudio con 346 pacientes sometidos a RMCE, tras ajustar por diferentes variables, observaron que el riesgo de eventos en el seguimiento era casi tres veces mayor en pacientes con RMCE positiva. Por su

parte, El Aldi et al., en un metaanálisis con 25.497 pacientes, demostraron que la presencia de un déficit de perfusión reversible aumentaba el riesgo de eventos en el seguimiento.

En nuestra cohorte, los pacientes con una RMCE positiva presentaron una tasa libre de fallecimiento alta (98,8% el primer año y 95,1% a los 4 años), similar a otros estudios<sup>99,102,157</sup>. Por su parte, la supervivencia libre de eventos fue alta especialmente los dos primeros años (86,1 y 76,4%) con un descenso significativo a partir del tercero. Estos resultados son concordantes con otros trabajos en los que ya se observó que la tasa de eventos aumenta también a partir de este momento<sup>102</sup>, probablemente debido a la progresión de la aterosclerosis con la edad.

La tasa libre de eventos tanto en los pacientes con RMCE positiva como negativa es similar a la de otros trabajos, y respalda el papel de la RMCE para reclasificar la probabilidad pre prueba de los pacientes tal y como se recoge en las guías de práctica clínica, aún con las limitaciones que ya se han comentado<sup>14</sup>. Nuestros resultados confirman la utilidad de la RMCE en los pacientes con probabilidad pre prueba alta, pero además refuerza su papel en los pacientes con probabilidad pre prueba baja o intermedia, donde la preferencia por una u otra técnica diagnóstica es más controvertida.

Por último, múltiples trabajos han identificado el realce tardío con Gadolinio, complementando a los estudios de perfusión miocárdica, como predictor de eventos<sup>63,64,129,163</sup>. En nuestro trabajo se evaluó su influencia en el pronóstico (potencial factor confusor) incluyéndolo en el análisis univariante y en el caso del realce no transmural también en el análisis multivariante por ser su resultado estadísticamente significativo. Según nuestro estudio, el resultado positivo moderado o severo en la RMCE, independientemente de otros factores, como el realce tardío no transmural, duplicaba la posibilidad de tener un evento cardiovascular. Hubiera resultado de interés incluir en el modelo multivariante

ambos tipos de realce, pero el tamaño muestral y el número de eventos registrado limitaron el número de variables que se pudieron incluir en el modelo.

### **5.7. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA POR SUBGRUPOS**

No existen estudios previos en los que se analice específicamente el impacto pronóstico del grado de positividad en la RMCE, salvo el ya comentado de Vicenti et al. que se publicó después de la finalización de este trabajo<sup>164</sup>. En nuestro estudio, el análisis de los índices de utilidad diagnóstica demuestra que el resultado positivo moderado o severo cambia la probabilidad pre prueba de forma más significativa que el resultado positivo leve (CP 8,63 vs. 1,19). En el análisis de supervivencia, se observan diferencias significativas entre un resultado positivo moderado o severo y negativo, pero no entre negativo y positivo leve, lo que subraya la importancia del grado de hipoperfusión en el pronóstico. Así, la supervivencia libre de eventos en aquellos con RMCE positiva leve es del 94,9% el primer año y de 80,5% el cuarto, mientras que dicha tasa en aquellos con RMCE positiva moderada o severa es del 79,6% el primer año y de 49,1% el cuarto año. Por tanto, a mayor grado de isquemia mayor tasa de eventos en el seguimiento, por lo que el manejo de estos pacientes requiere de tratamientos intensivos, como la coronariografía invasiva y la intensificación del tratamiento farmacológico. Este impacto del grado de hipoperfusión en el pronóstico se mantiene también en pacientes mayores de 70 años<sup>165</sup>, en los que los síntomas de CI suelen ser más atípicos y la utilidad de las pruebas diagnósticas está menos estudiado.

En el análisis multivariante, se constató que un resultado positivo leve no predecía la aparición de eventos durante el seguimiento con respecto a un resultado negativo (HR=0,93; IC 95% 0,38-2,28), lo que no hemos encontrado descrito en trabajos previos y confirma lo expuesto anteriormente.

Además, al igual que en el análisis de supervivencia, se observó que los pacientes con un resultado positivo moderado o severo en la RMCE tuvieron un

riesgo significativamente mayor de sufrir evento que aquellos con resultado negativo (HR=2,22; IC 95% 1,26-3,92). Este resultado es coherente, ya que se espera que, a mayor número de segmentos afectados, mayor cantidad de isquemia y, por tanto, mayor probabilidad de padecer un evento. Estos resultados van en la línea de otros trabajos recientes, como el de Furuhashi et al., en los que se ha visto que la cantidad de isquemia es un predictor independiente de eventos cardiovasculares<sup>57</sup>, o incluso de los estudios con ecocardiograma de estrés, en los que se ha demostrado que el número de segmentos isquémicos se relaciona con el pronóstico<sup>166</sup>.

Existen pocos trabajos que analicen específicamente la utilidad y valor pronóstico de la RMCE en función de la existencia de CI previa, aunque la mayoría de los estudios incluyen pacientes con enfermedad coronaria conocida. Furuhashi et al., estudiaron a 354 pacientes con CI previa y demostraron que la presencia y grado de isquemia eran predictores de eventos en el seguimiento<sup>57</sup>. Por su parte, el trabajo de Vincenti et al. con 1.024 pacientes y un seguimiento medio de 2,5 años, consideraba también pacientes con CI conocida y pacientes sin antecedentes de ella<sup>149</sup>.

En nuestro trabajo, la tasa de eventos fue ligeramente superior en el grupo con CI conocida (36 vs. 24), y se vio que la supervivencia libre de eventos en pacientes con CI previa era menor, tanto al primer año (89,4% vs. 92,1%), como a los 4 años (64,2% vs. 73,6%). El estudio de validez diagnóstica de la RMCE ya sugirió una mayor utilidad de la RMCE en pacientes sin antecedentes de CI (CPP 4,85 vs. 2,31) y posteriormente en el análisis de supervivencia se observó una mayor supervivencia libre de eventos en aquellos sin CI conocida, especialmente a partir del segundo año. Esto se explica, probablemente, por la evolución natural de la aterosclerosis, especialmente en aquellos que ya presentan enfermedad arterial.

Tampoco existe ningún trabajo que analice el impacto pronóstico de la RMCE en función del riesgo cardiovascular previo calculado con *scores* validados, aunque

como se ha comentado, se ha demostrado su capacidad para reclasificar la probabilidad pre prueba<sup>96</sup>. En el análisis de los índices diagnósticos, se demostró una mayor utilidad de la RMCE en aquellos con riesgo bajo o intermedio. En el análisis de supervivencia, se comprobó una mejor tasa de supervivencia libre de eventos en el grupo de riesgo bajo o moderado que en el de alto o muy alto, tanto al año (93,7% vs. 89,8%) como a los 4 años (76,2% vs. 65,8%). La razón, al igual que en el caso de la CI previa, podría ser que el grupo de riesgo alto o muy alto tiene una mayor probabilidad de desarrollar eventos comparado con el grupo de riesgo bajo o intermedio.

### **5.8. LIMITACIONES**

En primer lugar, el perfil de riesgo cardiovascular de nuestros pacientes es el de una cohorte no seleccionada y diferente al de los grandes ensayos, lo que, junto a la dificultad para calcular el riesgo cardiovascular real de los pacientes, podría influir a los resultados. No obstante, el considerar este aspecto en el subanálisis de la utilidad de la RMCE, algo que no se ha hecho en otros trabajos, permite explorar la especial utilidad de la RMCE en algunos grupos de pacientes, como los de riesgo bajo o intermedio.

En segundo lugar, hubo un alto porcentaje de RMCE negativas, lo que, junto con la baja prevalencia de enfermedad en nuestra serie, podría reducir la potencia diagnóstica de la prueba. Sin embargo, es el primer trabajo que utiliza los CP para este fin y demuestra, además, que es útil para reclasificar la probabilidad pre prueba de los pacientes.

En tercer lugar, la elección de muerte por cualquier causa en vez de muerte cardiovascular como evento, podría interferir en los resultados. No obstante, como se ha comentado anteriormente, otros trabajos de RMCE han utilizado muerte por cualquier causa como evento cardiovascular. Asimismo, el uso de una variable combinada de aparición de eventos y coronariografía guiada por el resultado de la

## Discusión

prueba supone una mayor tasa de coronariografías en aquellos con isquemia moderada o severa, aunque esta metodología ha sido validada en otros trabajos.

Por último, el número de eventos registrado limitó la inclusión de variables en el análisis multivariante, aunque las variables elegidas y la validez del modelo permitieron controlar la confusión adecuadamente.



## CONCLUSIONES

---



## **6. CONCLUSIONES**

### **6.1. PRINCIPALES**

- La RMCE con adenosina es una técnica muy útil en la práctica clínica para la detección de isquemia miocárdica, especialmente para confirmar su existencia en pacientes en los que se sospecha.
- La RMCE con adenosina permite reclasificar el riesgo pre prueba de los pacientes con sospecha de isquemia miocárdica. Es útil en pacientes con probabilidad pre prueba alta, pero sobre todo en aquellos con probabilidad pre prueba baja o intermedia.
- La presencia y grado de hipoperfusión predicen la aparición de eventos. Un resultado en la RMCE con adenosina negativo o positivo leve, tras ajustar por diferentes factores, se relaciona con un buen pronóstico en un seguimiento a 4 años. Un resultado positivo moderado o severo se relaciona con un peor pronóstico.



## 6.2. SECUNDARIAS

- La RMCE con adenosina es una técnica muy segura, con una baja tasa de reacciones adversas graves.
- La RMCE con adenosina es especialmente útil en pacientes sin cardiopatía isquémica previa, con dolor torácico atípico o con riesgo cardiovascular bajo o intermedio.
- El resultado de la RMCE con adenosina permite guiar las decisiones clínicas, con un gran impacto en el diagnóstico y pronóstico de los pacientes.



## BIBLIOGRAFÍA

---



## **7. BIBLIOGRAFÍA**

1. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society Of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J.* 2008;29:270-276.
2. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2013;34:2949-3003.
3. Meta-analysis Global Group in Chronic Heart Failure (MAGGIC). The survival of patients with heart failure with preserved or reduced left ventricular ejection fraction: an individual patient data meta-analysis. *Eur Heart J.* 2012;33:1750-1757.
4. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circ Res.* 1974;35 Suppl 3:156-172.
5. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551-2567.
6. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59:23C-30C.
7. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J.* 2019;40:237-269.
8. Sheifer SE, Manolio TA, Gersh BJ. Unrecognized myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 2001;135:801-811.
9. Burgess DC, Hunt D, Li L, et al. Incidence and predictors of silent myocardial infarction in type 2 diabetes and the effect of fenofibrate: an analysis from the Fenofibrate Intervention and Event Lowering in Diabetes

## Bibliografía

- (FIELD) study. *Eur Heart J.* 2010;31:92-99.
10. Agewall S, Beltrame JF, Reynolds HR, et al. ESC working group position paper on myocardial infarction with non-obstructive coronary arteries. *Eur Heart J.* 2017;38:143-153.
  11. Alquézar-Arbé A, Sanchís J, Guillén E, et al. Cardiac troponin measurement and interpretation in the diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: a consensus statement. *Emergencias* 2018; 30:336-349.
  12. Erhardt L, Herlitz J, Bossaert L, et al. Task force on the management of chest pain. *Eur Heart J.* 2002;23:1153-1176.
  13. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation.* 2016;133.
  14. Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:380-406.
  15. Bayón Fernández J, Alegría Ezquerro E, Bosch Genover X, et al. Chest pain units. Organization and protocol for the diagnosis of acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol.* 2002;55:143-154.
  16. Bösner S, Becker A, Abu Hani M, et al. Accuracy of symptoms and signs for coronary heart disease assessed in primary care. *Br J Gen Pract.* 2010;60:e246-57.
  17. Bösner S, Haasenritter J, Becker A, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ.* 2010;182:1295-1300.

## Bibliografía

18. Davie AP. NICE guidance on the investigation of chest pain. *Heart*. 2010;96:1859.
19. Pryor DB, Shaw L, McCants CB, et al. Value of the history and physical in identifying patients at increased risk for coronary artery disease. *Ann Intern Med*. 1993;118:81-90.
20. Morise AP, Haddad WJ, Beckner D. Development and validation of a clinical score to estimate the probability of coronary artery disease in men and women presenting with suspected coronary disease. *Am J Med*. 1997;102:350-356.
21. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Atherosclerosis*. 2012;223:1-68.
22. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 2016;37:2315-2381.
23. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J*. 2003;24:987-1003.
24. Aktas MK, Ozduran V, Pothier CE, Lang R, Lauer MS. Global risk scores and exercise testing for predicting all-cause mortality in a preventive medicine program. *JAMA*. 2004;292:1462-1468.
25. Cooney MT, Vartiainen E, Laatikainen T, et al. Cardiovascular risk age: concepts and practicalities. *Heart*. 2012;98:941-946.
26. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2015;68:205-215.
27. Pérez de Isla L, Alonso R, Mata N, et al. Predicting Cardiovascular Events

- in Familial Hypercholesterolemia: The SAFEHEART Registry. *Circulation*. 2017;135:2133-2144.
28. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, et al. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2014;35:2541-2619.
  29. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J*. 2019;40:87-165.
  30. Daly CA, De Stavola B, Sendon JLL, et al. Predicting prognosis in stable angina--results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ*. 2006;332:262-267.
  31. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:233-271.
  32. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J Cardiovasc Imaging*. 2016;17:1321-1360.
  33. Morise AP, Diamond GA. Comparison of the sensitivity and specificity of exercise electrocardiography in biased and unbiased populations of men and women. *Am Heart J*. 1995;130:741-747.
  34. Froelicher VF, Lehmann KG, Thomas R, et al. The electrocardiographic exercise test in a population with reduced workup bias: diagnostic performance, computerized interpretation, and multivariable prediction. Veterans Affairs Cooperative Study in Health Services #016 (QUEXTA) Study Group. *Quantitati. Ann Intern Med*. 1998;128:965-974.

## Bibliografía

35. Mark DB, Hlatky MA, Harrell FE, Lee KL, Califf RM, Pryor DB. Exercise treadmill score for predicting prognosis in coronary artery disease. *Ann Intern Med.* 1987;106:793-800.
36. Aijaz B, Babuin L, Squires RW, et al. Long-term mortality with multiple treadmill exercise test abnormalities: Comparison between patients with and without cardiovascular disease. *Am Heart J.* 2008;156:783-789.
37. 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;53:1063-1094.
38. Heijnenbrok-Kal MH, Fleischmann KE, Hunink MGM. Stress echocardiography, stress single-photon-emission computed tomography and electron beam computed tomography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis of diagnostic performance. *Am Heart J.* 2007;154:415-423.
39. Vanhoenacker PK, Heijnenbrok-Kal MH, Van Heste R, et al. Diagnostic Performance of Multidetector CT Angiography for Assessment of Coronary Artery Disease: Meta-analysis. *Radiology.* 2007;244:419-428.
40. Miller JM, Rochitte CE, Dewey M, et al. Diagnostic performance of coronary angiography by 64-row CT. *N Engl J Med.* 2008;359:2324-2336.
41. Meijboom WB, Meijs MFL, Schuijf JD, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography coronary angiography: a prospective, multicenter, multivendor study. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52:2135-2144.
42. Liu L, Yang W, Nagahara Y, et al. The impact of image resolution on computation of fractional flow reserve: coronary computed tomography angiography versus 3-dimensional quantitative coronary angiography. *Int J Cardiovasc Imaging.* 2016;32:513-523.
43. Ravipati G, Aronow WS, Lai H, et al. Comparison of Sensitivity, Specificity, Positive Predictive Value, and Negative Predictive Value of

- Stress Testing Versus 64-Multislice Coronary Computed Tomography Angiography in Predicting Obstructive Coronary Artery Disease Diagnosed by Coronary Angiogram. *Am J Cardiol.* 2008;101:774-775.
44. Dedic A, ten Kate G-JR, Roos CJ, et al. Prognostic Value of Coronary Computed Tomography Imaging in Patients at High Risk Without Symptoms of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol.* 2016;117:768-774.
45. Smulders MW, Jaarsma C, Nelemans PJ, et al. Comparison of the prognostic value of negative non-invasive cardiac investigations in patients with suspected or known coronary artery disease—a meta-analysis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging.* 2017;18:980-987.
46. Jiang B, Wang J, Lv X, Cai W. Prognostic Value of Cardiac Computed Tomography Angiography in Patients with Suspected Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis. *Cardiology.* 2014;128:304-312.
47. Higgins JP, Williams G, Nagel JS, Higgins JA. Left bundle-branch block artifact on single photon emission computed tomography with technetium Tc 99m (Tc-99m) agents: mechanisms and a method to decrease false-positive interpretations. *Am Heart J.* 2006;152:619-626.
48. Maceira AM, Prasad SK, Khan M, Pennell DJ. Normalized left ventricular systolic and diastolic function by steady state free precession cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2006;8:417-426.
49. Kawel-Boehm N, Maceira A, Valsangiacomo-Buechel ER, et al. Normal values for cardiovascular magnetic resonance in adults and children. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:29.
50. Di Carli MF, Maddahi J, Rokhsar S, et al. Long-term survival of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: implications for the role of myocardial viability assessment in management decisions. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998;116:997-1004.

## Bibliografía

51. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The Use of Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging to Identify Reversible Myocardial Dysfunction. *N Engl J Med.* 2000;343:1445-1453.
52. Blumenthal Roger, Foody JoAnne WN. *Preventive Cardiology: Companion to Braunwald's Heart Disease.* 1st ed. Saunders; 2011.
53. Bettencourt N, Chiribiri A, Schuster A, et al. Cardiac magnetic resonance myocardial perfusion imaging for detection of functionally significant obstructive coronary artery disease: A prospective study. *Int J Cardiol.* 2013;168:765-773.
54. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, Nandalur MR, Carlos RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1343-1353.
55. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved Detection of Coronary Artery Disease by Stress Perfusion Cardiovascular Magnetic Resonance With the Use of Delayed Enhancement Infarction Imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1630-1638.
56. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry--multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:9.
57. Furuhashi T, Moroi M, Awaya T, et al. Usefulness of stress myocardial perfusion imaging and baseline clinical factors for predicting cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease. *Circ J.* 2014;78:1676-1683.
58. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation

## Bibliografía

- Quality Strategic Directions Committee Appropriateness C. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1475-1497.
59. Carrasco Muñoz S, Calles Blanco C, Marcin J, Fernández Álvarez C, Lafuente Martínez J. Gadolinium-based contrast agents for magnetic resonance imaging. *Radiologia.* 2014;56 Suppl 1:21-28.
60. *Riesgo de Formación de Depósitos Cerebrales Asociado a La Administración de Agentes de Contraste Con Gadolinio.* AEMPS. Madrid 2017. [https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH\\_FV\\_07-2017-Gadolinio.pdf](https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentos/UsosHumano/seguridad/2017/docs/NI-MUH_FV_07-2017-Gadolinio.pdf)
61. Bruder O, Schneider S, Pilz G, et al. 2015 Update on Acute Adverse Reactions to Gadolinium based Contrast Agents in Cardiovascular MR. Large Multi-National and Multi-Ethnic Population Experience With 37788 Patients From the EuroCMR Registry. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015;17:58.
62. Fernández Plaza A, García-Lallana A, Simón-Yarza I, Azcárate PM, Bastarrika G. Cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with acute chest pain. *Radiología* 2014;56:303-312.
63. Kwon DH, Asamoto L, Popovic ZB, et al. Infarct characterization and quantification by delayed enhancement cardiac magnetic resonance imaging is a powerful independent and incremental predictor of mortality in patients with advanced ischemic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2014;7:796-804.
64. Krittayaphong R, Saiviroonporn P, Boonyasirinant T, Udompunturak S. Prevalence and prognosis of myocardial scar in patients with known or suspected coronary artery disease and normal wall motion. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2011;13:2.
65. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With

## Bibliografía

- Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1031-1045.
66. Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, et al. Delayed Enhancement MR Imaging: Utility in Myocardial Assessment. *RadioGraphics.* 2006;26:795-810.
67. Alexánderson E, Ricalde A, Estradas J, Alexánderson EG, Meave A. Evaluation of coronary flow by means of PET in the Mexican population without coronary artery disease. *Arch Cardiol Mex.* 75:23-28.
68. Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med.* 1994;330:1782-1788.
69. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:85.
70. Prenner BM, Bukofzer S, Behm S, Feaheny K, McNutt BE. A randomized, double-blind, placebo-controlled study assessing the safety and tolerability of regadenoson in subjects with asthma or chronic obstructive pulmonary disease. *J Nucl Cardiol.* 2012;19:681-692.
71. Mahmarian JJ, Peterson LE, Xu J, et al. Regadenoson provides perfusion results comparable to adenosine in heterogeneous patient populations: A quantitative analysis from the ADVANCE MPI trials. *J Nucl Cardiol.* 2015;22:248-261.
72. Layland J, Carrick D, Lee M, Oldroyd K, Berry C. Adenosine. *JACC Cardiovasc Interv.* 2014;7:581-591.
73. Ghimire G, Hage FG, Heo J, Iskandrian AE. Regadenoson: A focused update. *J Nucl Cardiol.* 2013;20:284-288.

## Bibliografia

74. Jayaweera AR, Wei K, Coggins M, Bin JP, Goodman C, Kaul S. Role of capillaries in determining CBF reserve: new insights using myocardial contrast echocardiography. *Am J Physiol.* 1999;277:H2363-72.
75. Liu A, Wijesurendra RS, Liu JM, et al. Gadolinium-Free Cardiac MR Stress T1-Mapping to Distinguish Epicardial From Microvascular Coronary Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71:957-968.
76. Kellman P, Arai AE. Imaging sequences for first pass perfusion -a review. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2007;9:525-537.
77. Gerber BL, Raman S V, Nayak K, et al. Myocardial first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance: history, theory, and current state of the art. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:18.
78. Larghat AM, Maredia N, Biglands J, et al. Reproducibility of first-pass cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion. *J Magn Reson Imaging.* 2013;37:865-874.
79. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:35.
80. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:35.
81. Hundley WG, Bluemke D, Bogaert JG, et al. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance guidelines for reporting cardiovascular magnetic resonance examinations. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2009;11:5.

## Bibliografia

82. Cheng ASH, Pegg TJ, Karamitsos TD, et al. Cardiovascular Magnetic Resonance Perfusion Imaging at 3-Tesla for the Detection of Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:2440-2449.
83. Cheng ASH, Robson MD, Neubauer S, Selvanayagam JB. Irreversible myocardial injury: assessment with cardiovascular delayed-enhancement MR imaging and comparison of 1.5 and 3.0 T-initial experience. *Radiology*. 2007;242:735-742.
84. Perez-Rodriguez J, Lai S, Ehst BD, Fine DM, Bluemke DA. Nephrogenic systemic fibrosis: incidence, associations, and effect of risk factor assessment-report of 33 cases. *Radiology*. 2009;250:371-377.
85. Reiter T, Ritter O, Prince MR, et al. Minimizing risk of nephrogenic systemic fibrosis in cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:31.
86. Nacif MS, Arai AE, Lima JAC, Bluemke DA. Gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance: administered dose in relationship to United States Food and Drug Administration (FDA) guidelines. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:18.
87. Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, Holloway CJ, Myerson SG, Neubauer S. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010;12:66.
88. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. A statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-542.
89. Catalano O, Moro G, Perotti M, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance is complementary to left ventricle ejection fraction in predicting prognosis of patients with stable coronary

- artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:29.
90. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, et al. Impact of Unrecognized Myocardial Scar Detected by Cardiac Magnetic Resonance Imaging on Event-Free Survival in Patients Presenting With Signs or Symptoms of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2006;113:2733-2743.
91. Roes SD, Kelle S, Kaandorp TAM, et al. Comparison of myocardial infarct size assessed with contrast-enhanced magnetic resonance imaging and left ventricular function and volumes to predict mortality in patients with healed myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2007;100:930-936.
92. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1031-1045.
93. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J*. 2005;26:1461-1474.
94. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic Value of Cardiac Magnetic Resonance Stress Tests: Adenosine Stress Perfusion and Dobutamine Stress Wall Motion Imaging. *Circulation*. 2007;115:1769-1776.
95. Bingham SE, Hachamovitch R. Incremental prognostic significance of combined cardiac magnetic resonance imaging, adenosine stress perfusion, delayed enhancement, and left ventricular function over preimaging information for the prediction of adverse events. *Circulation*. 2011;123:1509-1518.
96. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient

- population. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:56-63.
97. Furuhashi T, Moroi M, Awaya T, et al. Usefulness of stress myocardial perfusion imaging and baseline clinical factors for predicting cardiovascular events in patients with prior coronary artery disease. *Circ J*. 2014;78:1676-1683.
  98. Abbasi SA, Heydari B, Shah R V, et al. Risk stratification by regadenoson stress magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 2014;114:1198-1203.
  99. Bertaso AG, Richardson JD, Wong DTL, et al. Prognostic value of adenosine stress perfusion cardiac MRI with late gadolinium enhancement in an intermediate cardiovascular risk population. *Int J Cardiol*. 2013;167:2055-2060.
  100. Coelho-Filho OR, Seabra LF, Mongeon F-P, et al. Stress myocardial perfusion imaging by CMR provides strong prognostic value to cardiac events regardless of patient's sex. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2011;4:850-861.
  101. Freed BH, Narang A, Bhave NM, et al. Prognostic value of normal regadenoson stress perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:108.
  102. Sozzi FB, Iacuzio L, Civaia F, et al. Incremental value of normal adenosine perfusion cardiac magnetic resonance: Long-term outcome. *Am Heart J*. 2015;169:841-846.
  103. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:574-582.
  104. Pilz G, Jeske A, Klos M, et al. Prognostic Value of Normal Adenosine-Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol*.

- 2008;101:1408-1412.
105. Bernhardt P, Engels T, Levenson B, Haase K, Albrecht A, Strohm O. Prediction of necessity for coronary artery revascularization by adenosine contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2006;112:184-190.
  106. Dweck MR, Williams MC, Moss AJ, Newby DE, Fayad ZA. Computed Tomography and Cardiac Magnetic Resonance in Ischemic Heart Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68:2201-2216.
  107. Schwitter J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative . *Eur Heart J.* 2013;34:775-781.
  108. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet (London, England).* 2012;379:453-460.
  109. Engblom H, Xue H, Akil S, et al. Fully quantitative cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion ready for clinical use: a comparison between cardiovascular magnetic resonance imaging and positron emission tomography. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2017;19:78.
  110. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates. *JAMA.* 2016;316:1051.
  111. Takx RAP, Blomberg BA, Aidi HE, et al. Diagnostic Accuracy of Stress Myocardial Perfusion Imaging Compared to Invasive Coronary Angiography With Fractional Flow Reserve Meta-Analysis. *Circ*

- Cardiovasc Imaging. 2015;8:e002666-e002666.
112. Hussain ST, Paul M, Plein S, et al. Design and rationale of the MR-INFORM study: stress perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging to guide the management of patients with stable coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:65.
  113. Nagel E, Greenwood JP, McCann GP, et al. Magnetic Resonance Perfusion or Fractional Flow Reserve in Coronary Disease. *N Engl J Med*. 2019;380:2418-2428.
  114. Maron DJ, Harrington RA, Hochman JS. Planning and Conducting the ISCHEMIA Trial. *Circulation*. 2018;138:1384-1386.
  115. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J*. 2007;28:2375-2414.
  116. Shaw LJ, Berman DS, Picard MH, et al. Comparative definitions for moderate-severe ischemia in stress nuclear, echocardiography, and magnetic resonance imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:593-604.
  117. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 2008;95:49-55.
  118. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1174-1179.
  119. Saloner D, Liu J, Haraldsson H. MR Physics in Practice. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2015;23:1-6.

## Bibliografía

120. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA*. 1999;282:1061-1066.
121. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users' guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test. B. What are the results and will they help me in caring for my patients? The Evidence-Based Medicine Working Group. *JAMA*. 1994;271:703-707.
122. Millán Núñez-Cortés J, Álvarez-Sala Walther L. Sobre las likelihood ratios. *Med Clin (Barc)*. 2001;116:396-397.
123. Salech F, Mery V, Larrondo F, Rada G. Studies about diagnostic tests: interpreting the results. *Rev Med Chil*. 2008;136:1203-1208.
124. Clark TG, Bradburn MJ, Love SB, Altman DG. Survival analysis part I: basic concepts and first analyses. *Br J Cancer*. 2003;89:232-238.
125. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, Altman DG. Survival analysis part II: multivariate data analysis-an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer*. 2003;89:431-436.
126. Martínez-González MA, Alonso A, López Fidalgo J. What is hazard ratio? Concepts in survival analysis. *Med Clin (Barc)*. 2008;131:65-72.
127. 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;52:1045-1056.
128. Flores-Mateo G, Grau M, O'Flaherty M, et al. Analyzing the coronary heart disease mortality decline in a Mediterranean population: Spain 1988-2005. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:988-996.
129. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*.

- 2013;62:826-838.
130. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, et al. Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings and the Risk of Cardiovascular Events in Patients With Recent Myocardial Infarction or Suspected or Known Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1031-1045.
  131. Heitner JF, Kim RJ, Kim HW, et al. Prognostic Value of Vasodilator Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *JAMA Cardiol*. 2019;4:256.
  132. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics-2013 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:143-152.
  133. Esteban-Fernández A, Coma-Canella I, Bastarrika G, Barba-Cosials J, Azcárate-Agüero PM. ¿Es realmente útil la cardiorresonancia magnética de estrés para detectar isquemia y predecir eventos en pacientes con distinto perfil de riesgo cardiovascular? *Arch Cardiol Mex* 2017;87:116-123.
  134. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. March 2019.
  135. Galve E, Cordero A, Cequier A, Ruiz E, González-Juanatey JR. Degree of Lipid Control in Patients With Coronary Heart Disease and Measures Adopted by Physicians. REPAR Study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2016;69:931-938.
  136. Esteban-Fernández A, Bover-Freire R, Guinea-López R, Fácila L. Impaired blood glucose levels in patients with dyslipidemia: what are the therapeutic implications? The PREVENDIAB study. *Future Cardiol*. 2019;15:175-182.
  137. Lerakis S, McLean DS, Anadiotis A V, et al. Prognostic value of adenosine stress cardiovascular magnetic resonance in patients with low-risk chest pain. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:37.

## Bibliografía

138. Greenwood JP, Ripley DP, Berry C, et al. Effect of Care Guided by Cardiovascular Magnetic Resonance, Myocardial Perfusion Scintigraphy, or NICE Guidelines on Subsequent Unnecessary Angiography Rates. *JAMA*. 2016;316:1051.
139. Wagner A, Bruder O, Schneider S, et al. Current variables, definitions and endpoints of the European Cardiovascular Magnetic Resonance Registry. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:43.
140. Esteban Fernández A, Coma-Canella I, Bastarrika G, Barba-Cosials J, Azcárate-Agüero PM. ¿Podría ser útil la resonancia magnética de estrés en pacientes con baja probabilidad de cardiopatía isquémica? *Radiología*. 2018;60:493-495.
141. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:85.
142. Bettencourt N, Nagel E. Diagnosing ischemia with vasodilatory stress cardiac magnetic resonance: the benefit of a comprehensive approach. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:350-353.
143. García-Baizán A, Millor M, Bartolomé P, et al. Adenosine triphosphate (ATP) and adenosine cause similar vasodilator effect in patients undergoing stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging. *Int J Cardiovasc Imaging* 2019;35:675-682.
144. Kawel-Boehm N, Bremerich J. Magnetic resonance stress imaging of myocardial perfusion and wall motion. *J Thorac Imaging*. 2014;29:30-37.
145. Nguyen K-L, Bandettini WP, Shanbhag S, Leung SW, Wilson JR, Arai AE. Safety and tolerability of regadenoson CMR. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:753-760.
146. Pilz G, Jeske A, Klos M, et al. Prognostic Value of Normal Adenosine-

- Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol.* 2008;101:1408-1412.
147. Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, Holloway CJ, Myerson SG, Neubauer S. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:66.
148. Manisty C, Ripley DP, Herrey AS, et al. Splenic Switch-off: A Tool to Assess Stress Adequacy in Adenosine Perfusion Cardiac MR Imaging. *Radiology.* 2015;276:732-740.
149. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2017;10:526-537.
150. Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:56-63.
151. Tsang KH, Chan WSW, Shiu CK, Chan MK. The safety and tolerability of adenosine as a pharmacological stressor in stress perfusion cardiac magnetic resonance imaging in the Chinese population. *Hong Kong Med J* 2015;21:524-527.
152. Cabello López JB, Pozo Rodríguez P. Methods of investigation in clinical cardiology. Studies on the evaluation of diagnostic tests in cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:507-519.
153. Shah R, Heydari B, Coelho-Filho O, et al. Stress cardiac magnetic resonance imaging provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Circulation.* 2013;128:605-614.
154. Miller CD, Case LD, Little WC, et al. Stress CMR reduces revascularization, hospital readmission, and recurrent cardiac testing in

## Bibliografia

- intermediate-risk patients with acute chest pain. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:785-794.
155. Kannel WB, Gordan T. Evaluation of cardiovascular risk in the elderly: the Framingham study. *Bull N Y Acad Med*. 1978;54:573-591.
156. Dewey M, Rief M, Martus P, et al. Evaluation of computed tomography in patients with atypical angina or chest pain clinically referred for invasive coronary angiography: randomised controlled trial. *BMJ*. 2016;355:i5441.
157. Macwar RR, Williams BA, Shirani J. Prognostic value of adenosine cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with chest pain. *Am J Cardiol*. 2013;112:46-50.
158. Pontone G, Andreini D, Guaricci AI, et al. The STRATEGY Study (Stress Cardiac Magnetic Resonance Versus Computed Tomography Coronary Angiography for the Management of Symptomatic Revascularized Patients). *Circ Cardiovasc Imaging*. 2016;9.
159. Kato S, Saito N, Nakachi T, et al. Stress Perfusion Coronary Flow Reserve Versus Cardiac Magnetic Resonance for Known or Suspected CAD. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70:869-879.
160. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, et al. Prognosis of Negative Adenosine Stress Magnetic Resonance in Patients Presenting to an Emergency Department With Chest Pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1427-1432.
161. Buckert D, Witzel S, Steinacker JM, Rottbauer W, Bernhardt P. Comparing Cardiac Magnetic Resonance–Guided Versus Angiography-Guided Treatment of Patients With Stable Coronary Artery Disease. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2018;11:987-996.
162. Pereira E, Bettencourt N, Ferreira N, et al. Incremental value of adenosine stress cardiac magnetic resonance in coronary artery disease detection. *Int J Cardiol*. 2013;168:4160-4167.

## Bibliografía

163. Merlos P, López-Lereu MP, Monmeneu J V, et al. Long-term prognostic value of a comprehensive assessment of cardiac magnetic resonance indexes after an ST-segment elevation myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2013;66:613-622.
164. Vincenti G, Masci PG, Monney P, et al. Stress Perfusion CMR in Patients With Known and Suspected CAD. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2017;10:526-537.
165. Esteban-Fernández, A. Bastarrika, G. Castanon E, Coma-Canella I, Barba-Cosials J, Jiménez-Martín M, Alpendurada F, Gavira, JJ., Azcárate-Agüero P. Prognostic role of stress cardiac magnetic resonance in the elderly. *Rev Esp Cardiol*. 2019 [Ahead of print].
166. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J*. 2009;30:278-289.