

## Artículo original

## Influencia del riesgo cardiovascular en la predicción y el momento de aparición de eventos cardiacos tras ecocardiograma de esfuerzo sin isquemia



Sonia Velasco del Castillo<sup>a,\*</sup>, Ane Antón Ladislao<sup>b</sup>, Verónica Gómez Sánchez<sup>b</sup>, José Juan Onaindia Gandarias<sup>a</sup>, Ángela Cacicedo Fernández de Bobadilla<sup>a</sup>, Ibon Rodríguez Sánchez<sup>a</sup> y Eva Larraudogoitia Zaldumbide<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Cardiología, Hospital de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, España

<sup>b</sup> Unidad de Investigación, Hospital de Galdakao, Galdakao, Vizcaya, España

## Historia del artículo:

Recibido el 17 de abril de 2016

Aceptado el 29 de noviembre de 2016

On-line el 31 de enero de 2017

## Palabras clave:

Ecocardiografía de estrés

Ecocardiografía de esfuerzo

Pronóstico

Riesgo cardiovascular

## RESUMEN

**Introducción y objetivos:** La influencia del riesgo cardiovascular en el pronóstico de pacientes con ecocardiograma de esfuerzo (EE) sin isquemia inducible no se ha evaluado. El objetivo es determinar predictores de eventos, con especial atención al riesgo cardiovascular.

**Métodos:** Se incluyó a 1.640 pacientes con EE sin isquemia: 1.206 sin cardiopatía isquémica (CI), cuyo riesgo de muerte cardiovascular se estimó según el SCORE (*Systematic CO*ronary Risk Evaluation) europeo, y 434 con CI. El objetivo primario fue la supervivencia libre de eventos (SLEv) (muerte cardiaca, síndrome coronario agudo no fatal y revascularización en el seguimiento).

**Resultados:** Tras una mediana de seguimiento de 35 [23–54] meses, no hubo diferencias significativas entre la SLEv de los pacientes con SCORE  $\geq 10$  o diabetes y pacientes con CI (el 89,8 frente al 87,1%). Al año la SLEv era alta en todos los grupos (el 99,4% si SCORE  $< 5$ ; el 100% si SCORE 5–9; el 98% si SCORE  $\geq 10$  o diabetes y el 97% si CI), con un descenso a los 3 años si SCORE  $\geq 10$  o diabetes (94,5%), similar al de los pacientes con CI (91,1%, diferencias no significativas). Las tasas de eventos anualizadas fueron del 2,8 y el 2,55% respectivamente, significativamente superiores a las de los grupos con SCORE  $< 5$  (0,6%) y 5–9 (0,12%). Los eventos más frecuentes fueron el síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST no fatal y la revascularización. Fueron predictores de eventos cardiacos: la CI conocida, un SCORE  $\geq 10$  o diabetes, el aclaramiento de creatinina, la fracción eyección del ventrículo izquierdo y el dolor durante la EE.

**Conclusiones:** Un EE sin isquemia implica buen pronóstico inicial, posteriormente modulado por el riesgo cardiovascular.

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

## Influence of Cardiovascular Risk in the Prediction and Timing of Cardiac Events After Exercise Echocardiogram Testing Without Ischemia

## ABSTRACT

**Introduction and objectives:** There have been no analyses of the influence of cardiovascular risk as a predictor of events in patients with exercise echocardiography (EE) without ischemia. Our objective was to determine the predictors of cardiac events, paying special attention to cardiovascular risk.

**Methods:** This study included 1640 patients with EE without ischemia. Of these, there were 1206 with no previously known coronary artery disease (CAD), whose risk of a fatal cardiovascular disease event was estimated according to the European SCORE (Systematic COronary Risk Evaluation) risk assessment system, and 434 with known CAD. The primary endpoint was cardiac event-free survival (EFS) (cardiac death, nonfatal acute coronary syndrome, and coronary revascularization).

**Results:** After a median follow-up of 35 [23–54] months, no differences were found in cardiac EFS between patients with a SCORE  $\geq 10$  or diabetes and patients with previous CAD (89.8% vs 87.1%). In the first year, cardiac EFS was high in all groups (99.4% if SCORE  $< 5$ ; 100% if 5–9; 98% if  $\geq 10$  or diabetes and 97% in patients with CAD). In the third year, cardiac EFS was similar in the group with SCORE  $\geq 10$  or diabetes (94.5%) and patients with CAD (91.1%,  $P = NS$ ). In these patients, the annualized event rate was 2.8% and 2.55%, respectively, and was significantly higher than in groups with SCORE  $< 5$  (0.6%) and SCORE 5–9 (0.12%). The most frequent events were non–ST-segment elevation acute coronary syndrome and late revascularization. Predictors of cardiac events were previous CAD, SCORE  $\geq 10$  or diabetes mellitus, creatinine clearance, left ventricular ejection fraction, and chest pain during EE.

## Keywords:

Stress echocardiography

Exercise echocardiography

Prognosis

Cardiovascular risk

\* Autor para correspondencia: Comporte 22, 4.º A, 48992 Algorta (Getxo), Vizcaya, España.  
Correo electrónico: [soniavelascodelcastillo@gmail.com](mailto:soniavelascodelcastillo@gmail.com) (S. Velasco del Castillo).

**Conclusions:** Initial outcome after an EE without ischemia is favorable but is subsequently modulated by cardiovascular risk.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org/en](http://www.revespcardiol.org/en)

© 2016 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

## Abreviaturas

CI: cardiopatía isquémica  
DM: diabetes mellitus  
EE: ecocardiografía de esfuerzo  
RCV: riesgo cardiovascular  
SCA: síndrome coronario agudo  
SLv: supervivencia libre de eventos

## INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía de esfuerzo (EE) es la técnica de imagen de detección de isquemia más fisiológica y ofrece ventajas como su bajo coste y la ausencia de radiación. Aunque se ha cuestionado su limitado valor diagnóstico en comparación con técnicas anatómicas<sup>1,2</sup>, su gran valor pronóstico se ha demostrado en distintos escenarios clínicos<sup>3–9</sup>. Diversos avances han facilitado su implementación (segundo armónico, adquisición continua, comparación simultánea basal y ejercicio o el uso de contraste). Las indicaciones y la capacitación para su empleo se han establecido por consenso de expertos<sup>10</sup>. El objetivo fue identificar variables predictoras de eventos en los pacientes con EE sin isquemia inducible, con especial interés en determinar cómo el riesgo cardiovascular (RCV) modifica el riesgo de eventos cardíacos.

## MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional de cohortes retrospectivo, con 2.307 pacientes consecutivos remitidos para EE, realizado en cinta sin fin (Bruce o Naughton) con monitorización por electrocardiograma de 12 derivaciones. La adquisición de imágenes se realizó en 4, 3 y 2 cámaras más un eje corto o en 5 cámaras (dependiendo de la calidad de la ventana paraesternal o del uso de contraste) en situación basal y tras el esfuerzo inmediato o a pico de esfuerzo con adquisición continua, comparación *side by side* y almacenaje digital. Las anomalías de la contractilidad se evaluaron en un modelo de 16 segmentos del ventrículo izquierdo, y se empleó contraste en 329 pacientes (20,1%). Los criterios de inclusión fueron edad > 18 años y EE sin isquemia inducida, esto es, sin alteraciones nuevas de la contractilidad segmentaria con el esfuerzo respecto al reposo, independientemente de que basalmente estuviera alterada en pacientes con cardiopatía. El estudio se consideró sin isquemia inducible atendiendo a la contractilidad segmentaria, y no según la clínica o las alteraciones electrocardiográficas. Se excluyeron los estudios ecocardiográficos positivos, dudosos o no concluyentes (no interpretables por mala ventana o adquisición defectuosa). No hubo ningún caso de complicación fatal. Se recogieron datos demográficos y variables clínicas y derivadas de la EE.

Se definió como cardiopatía isquémica (CI) conocida el antecedente de infarto de miocardio, revascularización percutánea o quirúrgica previa o lesión coronaria significativa en angiografía previa. En pacientes sin CI y sin diabetes mellitus (DM), se estimó el RCV mediante la escala del SCORE (*Systematic Coronary Risk*

*Evaluation*) europeo calibrada para la población española de riesgo de muerte cardiovascular a 10 años según la edad, el sexo, la presión arterial sistólica, el colesterol total y el tabaquismo<sup>11</sup>. Se clasificó a los pacientes sin CI en 3 grupos: SCORE < 5% (considerado riesgo bajo-intermedio), 5–9% (riesgo alto) y ≥ 10% o DM (riesgo muy alto). El seguimiento se realizó a través de historia electrónica y en papel, llamada telefónica y registro de mortalidad.

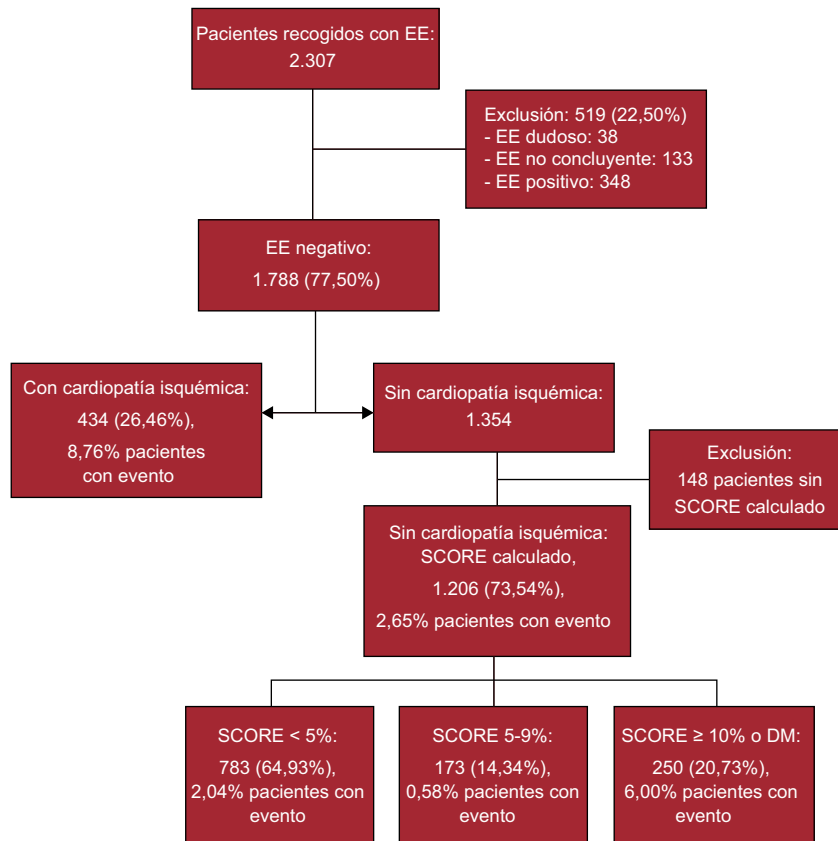
La variable de resultado principal fue la compuesta por evento fatal (muerte súbita de origen no explicado y muerte cardíaca por insuficiencia cardíaca o por síndrome coronario agudo [SCA]), SCA no fatal (se identificó separadamente si se trataba de SCA con o sin elevación del segmento ST) y la revascularización tardía. El SCA se definió como síntomas o alteraciones electrocardiográficas compatibles con isquemia con un aumento de marcadores cardíacos (troponina T). La revascularización tardía hace referencia a la realizada en el seguimiento, no a la revascularización precoz si se realizó cateterismo cardíaco, a pesar de la normalidad de la EE. Se definió arbitrariamente como «pronóstico a corto plazo» el referente al año tras la EE y «pronóstico a largo plazo» el obtenido a 3 años.

## Análisis estadístico

El análisis descriptivo se muestra como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas y en media ± desviación estándar para las variables continuas. Dicho análisis se realizó con toda la muestra en general y por cada grupo de RCV. Se evaluó la asociación entre la variable RCV respecto a la variable de resultado general evento y los diferentes tipos de eventos que la formaban. Para la comparación de eventos entre grupos, se calculó la tasa de eventos anualizados de cada grupo y se utilizó el test de *log rank*. Además, también se evaluaron las comparaciones múltiples, ajustadas por la corrección de Bonferroni. En el análisis univariable, la asociación entre las variables recogidas en el estudio y la variable resultado se midió a partir de modelos univariados de regresión de Cox. Todas las variables que fueran significativas a un nivel del 0,20 se consideraron variables independientes potenciales para el modelo multivariable de supervivencia (regresión de Cox). Los factores predictores finales fueron las variables estadísticamente significativas a un nivel del 0,05. El modelo se calibró mediante el test de Hosmer-Lemeshow y la capacidad predictiva del modelo se evaluó calculando el área bajo la curva ROC (*Receiver Operating Characteristics*), ambos al final del seguimiento. Además, se midió la supervivencia de los pacientes con EE negativa, dependiendo de los grupos de riesgo, mediante curvas de Kaplan-Meier. Para ello se utilizó el test de *log rank*. Todos los efectos se consideraron estadísticamente significativos cuando  $p < 0,05$ . Todos los análisis se realizaron mediante el *software* SAS, versión 9.4. (SAS Institute Inc.) y las figuras, mediante R v3.0.1.

## RESULTADOS

De 2.307 EE realizadas entre enero de 2007 y diciembre de 2012, se excluyó a 348 pacientes con EE positivo y 171 con EE



**Figura 1.** Diagrama de flujo. Características del estudio. DM: diabetes mellitus; EE: ecocardiografía de esfuerzo; SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*.

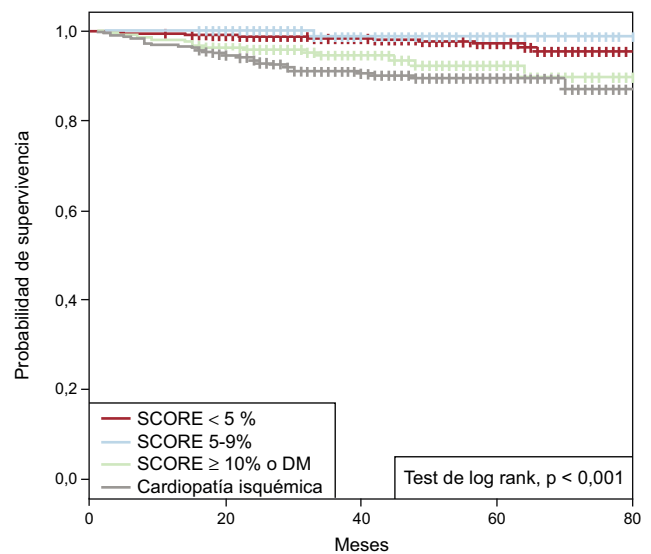
dudoso o no concluyente. De las 1.788 EE sin isquemia, solo se incluyeron finalmente 1.640 (434 con CI y los 1.206 sin CI en los que había datos para calcular el SCORE europeo). La media de edad era  $63,5 \pm 10,7$  años y eran varones el 52,8%. De los 1.206 pacientes sin CI, el SCORE fue  $< 5$  en 783 (65%), SCORE 5-9 en 173 (14,3%) y SCORE  $\geq 10$  o DM en 250 (20,7%) (figura 1). De los 434 pacientes con CI, 242 tenían historia de infarto previo y 356, de revascularización percutánea o quirúrgica. Las características demográficas, clínicas y del tratamiento farmacológico se presentan en la tabla 1. Los datos de la EE se muestran en la tabla 2. Un 21,6% del total de pacientes presentaban alteraciones de la contractilidad basales. Al tratarse de EE sin isquemia no hubo incremento del índice de contractilidad segmentaria. La fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) media fue del  $61,3\% \pm 10,4\%$ . Del total de 1.640, 84 pacientes (5,12%) tenían una FEVI  $< 50\%$  y menos del 1% de los pacientes, FEVI  $< 35\%$ .

### Pronóstico a lo largo del seguimiento y riesgo cardiovascular

En pacientes con EE sin isquemia y tras una mediana de seguimiento de 35 [23-54] meses, la supervivencia libre de eventos (SLEv) al final de seguimiento estimada mediante curvas de Kaplan-Meier fue del 93,1% del grupo total. Considerando la SLEv según el RCV, fue del 95,4, el 98,7 y el 89,8% de los pacientes con SCORE  $< 5$ , 5-9 o  $\geq 10$  o DM respectivamente, sin diferencias significativas a final de seguimiento entre el grupo de CI conocida y los pacientes con SCORE  $\geq 10$  o DM (el 87,1 frente al 89,8%;  $p = 0,193$ ). En estos 2 grupos de mayor RCV, la SLEv fue significativamente inferior ( $p < 0,001$ ) que en los 2 grupos con SCORE  $< 10$  (figura 2).

La SLEv se valoró en diferentes momentos del seguimiento con la intención de conocer si hay un momento tras la EE a partir del cual aumente el riesgo en función del RCV. En el grupo total sin CI,

la SLEv fue del 99,2, el 98,4 y el 97,6% a 1, 2 y 3 años. Considerando el RCV a corto plazo (1 año de seguimiento), la SLEv fue alta en todos los grupos (el 99,4% con SCORE  $< 5$ , el 100% con SCORE 5-9, el 98% con SCORE  $\geq 10$  o DM y el 97% con CI conocida). A los 2 años la SLEv era del 98,8, el 100, el 95,9 y el 93,5% respectivamente. A largo plazo (3 años del seguimiento), se mantuvo similar en los 2 grupos de menor RCV (el 98,4% con SCORE  $< 5$  y el 98,7% con SCORE 5-9;  $p = 0,40$ ). Sin embargo, en el grupo con SCORE  $\geq 10$  o DM la SLEv a

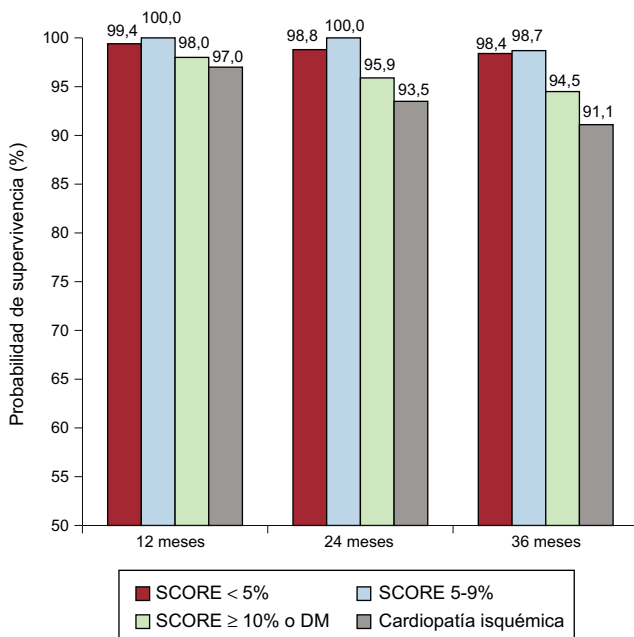


**Figura 2.** Curvas de Kaplan-Meier en función del riesgo cardiovascular de los pacientes con ecocardiografía de esfuerzo sin isquemia. DM: diabetes mellitus; SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*.

**Tabla 1**  
Características demográficas y clínicas del grupo total y en función del riesgo cardiovascular

	Todos	Sin CI, SCORE < 5%	Sin CI, SCORE 5-9%	Sin CI, SCORE ≥ 10%/DM	Con CI
<i>Total de pacientes</i>	1.640	783 (47,7)	173 (10,6)	250 (15,2)	434 (26,5)
<i>Datos sociodemográficos</i>					
Sexo (varón)	866 (52,8)	263 (33,6)	136 (78,6)	156 (62,4)	311 (71,7)
Edad (años)	63,5 ± 10,7	60,6 ± 10,8	70,7 ± 6,5	67,3 ± 8,5	63,7 ± 10,8
IMC	27,8 ± 4,2	27,4 ± 4,4	27,9 ± 4,5	28,5 ± 3,8	27,9 ± 3,9
<i>Datos clínicos</i>					
Fumadores/exfumadores	684 (41,8)	232 (29,6)	77 (44,5)	107 (42,8)	268 (62,0)
HTA	984 (60,1)	418 (53,5)	117 (67,6)	191 (76,4)	258 (59,6)
Dislipemia	884 (54,1)	371 (47,6)	78 (45,1)	153 (61,2)	282 (65,3)
Diabetes mellitus	274 (16,7)	0 (0,0)	0 (0,0)	199 (79,6)	75 (17,3)
<i>Antecedentes familiares</i>					
Aclaramiento de creatinina ≥ 60	1.146 (84,6)	550 (86,6)	115 (81,0)	165 (80,1)	316 (85,0)
Factores de riesgo ≥ 2	1.017 (62,0)	356 (45,5)	101 (58,4)	234 (93,6)	326 (75,1)
<i>Clínica actual</i>					
Asintomático	334 (22,3)	178 (24,2)	37 (23,0)	66 (28,3)	53 (14,4)
Dolor torácico	834 (55,7)	377 (51,2)	74 (46,0)	115 (49,4)	268 (72,8)
Disnea	234 (15,6)	130 (17,7)	28 (17,4)	40 (17,2)	36 (9,8)
Mareo/síncope	96 (6,4)	51 (6,9)	22 (13,6)	12 (5,1)	11 (3,0)
<i>ECG ritmo</i>					
Sinusal	1.498 (91,6)	730 (93,4)	148 (85,6)	222 (89,2)	398 (92,3)
Fibrilación auricular	115 (7,0)	46 (5,9)	17 (9,8)	23 (9,2)	29 (6,7)
Ritmo marcapasos	22 (1,4)	6 (0,8)	8 (4,6)	4 (1,6)	4 (0,9)
<i>Tratamiento</i>					
Bloqueadores beta	462 (29,9)	112 (15,4)	31 (19,5)	37 (16,0)	282 (65,9)
Antagonistas del calcio	177 (11,4)	52 (7,1)	20 (12,6)	38 (16,4)	67 (15,7)
Nitratos	74 (4,8)	10 (1,4)	1 (0,6)	6 (2,6)	57 (13,3)
IECA/ARA-II	685 (44,3)	234 (32,1)	71 (44,7)	136 (58,6)	244 (57,0)
Estatinas	758 (49,0)	212 (29,1)	53 (33,3)	124 (53,5)	369 (86,2)
Antiagregante	551 (35,6)	101 (13,9)	24 (15,1)	78 (33,6)	348 (81,3)

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; HTA: hipertensión arterial; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; IMC: índice de masa corporal; SCORE: *Systematic CO*ronary Risk Evaluation. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.



**Figura 3.** Representación en columnas de la supervivencia libre de eventos a 1, 2 y 3 años en función del riesgo cardiovascular. DM: diabetes mellitus; SCORE: *Systematic CO*ronary Risk Evaluation.

3 años había disminuido significativamente respecto al grupo con SCORE < 5 (94,5%;  $p < 0,001$ ) y era similar a la de los pacientes con CI conocida (91,1%;  $p = 0,24$ ) (figura 3).

### Tipo de eventos

De los 1.640 pacientes con EE sin isquemia, 70 (4,3%) sufrieron al menos 1 evento cardiaco y la media de tiempo desde la EE hasta el primer evento en el grupo total fue de 18 (6-30) meses. La mortalidad cardiaca fue del 0,12% (2 pacientes) en el primer año y el 0,79% (13 pacientes con eventos fatales cardiacos) en todo el seguimiento. Entre los eventos no fatales totales, hubo 27 (1,6%) casos de SCA (9 de SCA con elevación del segmento y 18 sin elevación del segmento) y 54 (3,3%) de revascularización tardía a largo del seguimiento. El cateterismo cardiaco en el seguimiento se realizó en el 6,7% de los pacientes y fue significativamente más frecuente en el grupo con CI (11,3%) que en los 2 grupos con SCORE < 10 (tabla 2). La revascularización en el seguimiento fue en el 16,67% de los casos antes de 6 meses desde la realización de la EE. Las tasas anualizadas de eventos en general fueron del 0,6, el 0,12, el 2,8 y el 2,55% en los respectivos grupos de riesgo. Considerando específicamente el tipo de eventos según el RCV, no hubo diferencias entre grupos en eventos fatales ni en el SCA con elevación del segmento ST no fatal. El SCA sin elevación del segmento ST fue significativamente más frecuente en el grupo con

**Tabla 2**

Datos derivados de la ecocardiografía de esfuerzo y cateterismo en el seguimiento del grupo total y en función del riesgo cardiovascular

	Todos	Sin CI, SCORE < 5%	Sin CI, SCORE 5-9%	Sin CI, SCORE ≥ 10%/DM	Con CI
Total de pacientes	1.640	783 (47,7)	173 (10,6)	250 (15,2)	434 (26,5)
PAS basal (mmHg)	130,4 ± 17,6	127,3 ± 15,9	138,8 ± 17,0	137,2 ± 18,9	128,5 ± 17,7
PAD basal (mmHg)	77,5 ± 10,3	77,2 ± 10,3	79,8 ± 9,6	78,7 ± 10,8	76,2 ± 10,1
PAS máxima (mmHg)	168,4 ± 23,1	167,5 ± 24,0	173,2 ± 21,0	173,2 ± 23,8	165,3 ± 21,2
PAD máxima (mmHg)	85,0 ± 10,7	85,1 ± 11,5	86,4 ± 10,2	85,2 ± 10,7	84,0 ± 9,4
FC basal (lpm)	76,1 ± 15,5	78,7 ± 15,7	75,1 ± 13,9	78,1 ± 15,4	70,6 ± 14,6
FC máxima (lpm)	136,4 ± 21,9	143,3 ± 21,2	134,7 ± 19,8	133,2 ± 20,5	126,5 ± 20,5
FCMT alcanzado (%)	89,3 ± 12,3	92,0 ± 11,6	91,9 ± 11,2	89,4 ± 11,8	83,2 ± 12,1
FEVI basal (%)	61,3 ± 10,4	62,4 ± 9,5	63,3 ± 9,9	62,2 ± 10,5	58,3 ± 11,2
FEVI basal (< 35%)	10 (0,7)	3 (0,5)	1 (0,7)	2 (0,9)	4 (1,0)
Alteraciones ECG esfuerzo (%)	218 ± 13,3	92 ± 11,8	27 ± 15,6	36 ± 14,4	63 ± 14,5
MET	8,8 ± 2,6	9,2 ± 2,6	8,3 ± 2,4	7,9 ± 2,4	8,8 ± 2,6
Doble producto (×10 <sup>3</sup> )	23,0 ± 5,4	24,0 ± 5,4	23,3 ± 5,2	23,0 ± 5,4	20,9 ± 4,8
Alteraciones basales de la contractilidad	354 (21,6)	67 (8,6)	23 (13,3)	29 (11,6)	235 (54,2)
<b>Síntomas durante la prueba</b>					
Dolor torácico (sí)	97 (5,9)	42 (5,4)	9 (5,2)	10 (4,0)	36 (8,3)
Disnea (sí)	165 (10,1)	68 (8,7)	20 (11,6)	29 (11,6)	48 (11,1)
<b>Cambios en ECG</b>					
No	1.319 (80,4)	649 (82,9)	139 (80,4)	189 (75,6)	342 (78,8)
Sí	218 (13,3)	92 (11,8)	27 (15,6)	36 (14,4)	63 (14,5)
Dudoso	103 (6,3)	42 (5,3)	7 (4,0)	25 (10,0)	29 (6,7)
Cateterismo en el seguimiento	110 (6,7)	36 (4,6)	4 (2,3)	21 (8,4)	49 (11,3)

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FC: frecuencia cardiaca; FCMT: frecuencia cardiaca máxima teórica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCORE: *Systematic CO*ronary *R*isk *E*valuation. Los valores expresan n (%) o media ± desviación estándar.

SCORE ≥ 10 o DM que entre los pacientes con SCORE < 5 (tasa anualizada, el 0,75 frente al 0,11%; p < 0,008) y similar a la del grupo de CI (tasa anualizada, 0,74%). La revascularización tardía fue significativamente más frecuente en los grupos con SCORE ≥ 10 o DM y de CI que en los 2 grupos de menor riesgo, pero similar entre ellos (tasas anualizadas del 2,05 y el 1,94% respectivamente) (tabla 3).

### Factores predictores de eventos

En el análisis univariable, la edad, el sexo masculino, los factores de RCV clásicos (tabaquismo, dislipemia, hipertensión arterial y DM) fueron predictores de eventos. La presencia de 2 o más

factores de RCV o de CI conocida o de un SCORE de riesgo ≥ 10 o DM en los pacientes sin CI suponía un riesgo de eventos significativamente aumentado. Un aclaramiento de creatinina < 60 aumentó significativamente el riesgo de eventos. El tratamiento con antiagregantes, bloqueadores beta o estatinas, todos ellos por ser habituales en los pacientes con CI conocida (el 81,3% con antiagregantes, el 65,89% con bloqueadores beta y el 86,21% con estatinas), fue también predictor de eventos. Entre las variables derivadas de la EE, el riesgo de eventos aumentó significativamente en pacientes con dolor torácico durante la EE, con menor FEVI basal, con menor porcentaje de frecuencia cardiaca máxima alcanzada y con un doble producto más bajo (tabla 4). Las alteraciones electrocardiográficas durante la prueba no fueron predictoras de eventos. En el análisis multivariable, la existencia de

**Tabla 3**

Tasa anualizada de eventos en función del riesgo cardiovascular

	Sin CI, SCORE < 5 <sup>a</sup>	Sin CI, SCORE 5-9% <sup>b</sup>	Sin CI, SCORE ≥ 10%/DM <sup>c</sup>	Con CI <sup>d</sup>	p <sup>e</sup>
Pacientes, n (%)	783 (47,7)	173 (10,6)	250 (15,2)	434 (26,5)	
Tasa anualizada de eventos	0,60	0,12	2,80	2,55	< 0,001
<b>Tasa anualizada de:</b>					
Muerte cardiaca	0,04	0,00	0,37	0,20	0,25
Muerte súbita	0,07	0,00	0,37	0,20	0,44
SCAEST no fatal	0,07	0,12	0,56	0,20	0,35
SCAEST no fatal	0,11 <sup>c,d</sup>	0,00 <sup>d</sup>	0,75 <sup>a</sup>	0,74 <sup>a,b</sup>	0,003
Revascularización seguimiento	0,49 <sup>c,d</sup>	0,12 <sup>c,d</sup>	2,05 <sup>a,b</sup>	1,94 <sup>a,b</sup>	< 0,001

CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; SCAEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST; SCAEST: síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST; SCORE: *Systematic CO*ronary *R*isk *E*valuation.

<sup>a</sup> Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin CI con SCORE < 5.

<sup>b</sup> Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin CI con SCORE 5-9%.

<sup>c</sup> Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo sin CI con SCORE ≥ 10%.

<sup>d</sup> Diferencias estadísticamente significativas respecto al grupo con CI. Estas últimas comparaciones múltiples se estimaron tras la corrección de Bonferroni.

<sup>e</sup> Para las tasas anualizadas de eventos se utilizó el test de log rank.

**Tabla 4**

Variables predictoras de eventos en la ecocardiografía de esfuerzo sin isquemia: análisis univariable y multivariable

	Análisis univariable		Análisis multivariable	
	HR (IC95%)	p <sup>a</sup>	HR (IC95%)	p
<i>Datos sociodemográficos</i>				
Sexo (varón frente a mujer)	2,035 (1,229-3,372)	0,006	NS	NS
Edad <sup>b</sup>	1,023 (1,000-1,047)	0,050	NS	NS
<i>Datos clínicos</i>				
Hábito tabáquico (sí frente a no)	1,733 (1,082-2,773)	0,022	NS	NS
HTA (sí frente a no)	1,809 (1,068-3,063)	0,028	NS	NS
Dislipemia (sí frente a no)	1,795 (1,090-2,956)	0,022	NS	NS
Diabetes mellitus (sí frente a no)	1,802 (1,054-3,808)	0,031	NS	NS
Aclaramiento de creatinina <sup>b</sup>	0,989 (0,980-0,997)	0,009	NS	NS
Aclaramiento de creatinina (< 60 frente a ≥ 60)	2,343 (1,354-4,055)	0,002	2,463 (1,38-4,380)	0,002
Factores de riesgo (≥ 2 frente a < 2)	2,585 (1,439-4,644)	0,002	NS	NS
CI conocida (sí frente a no)	3,370 (2,106-5,394)	< 0,001	NS	NS
<i>Grupo de riesgo</i>				
Sin CI y SCORE 5-9% (frente a < 5%)	0,304 (0,040-2,292)	0,248	0,375 (0,049-2,872)	0,345
Sin CI y SCORE ≥ 10% o DM (frente a < 5%)	2,995 (1,481-6,059)	0,002	2,500 (1,134-5,511)	0,023
Con CI conocida (frente a < 5%)	4,438 (2,474-7,960)	< 0,001	2,939 (1,517-5,696)	0,001
<i>Tratamientos</i>				
Bloqueador beta (sí frente a no)	1,996 (1,247-3,194)	0,004	NS	NS
Estatinas (sí frente a no)	1,941 (1,190-3,166)	0,008	NS	NS
Antiagregante (sí frente a no)	2,597 (1,614-4,179)	< 0,001	NS	NS
<i>Datos de ecografía de esfuerzo</i>				
PAD basal <sup>b</sup>	0,973 (0,951-0,996)	0,021	NS	NS
FEVI basal <sup>b</sup>	0,957 (0,935-0,979)	< 0,001	0,966 (0,944-0,989)	0,005
SCORE motilidad <sup>b</sup>	2,514 (1,292-4,890)	0,007	NS	NS
FCMT alcanzado (%) <sup>b</sup>	0,966 (0,948-0,983)	< 0,001	NS	NS
FCMT (< 85% frente a ≥ 85%)	3,366 (2,092-5,417)	< 0,001	NS	NS
Doble producto <sup>c</sup>	0,929 (0,895-0,964)	< 0,001	NS	NS
Dolor torácico (sí frente a no)	2,570 (1,315-5,023)	0,006	3,025 (1,479-6,187)	0,002

ACA: antagonistas del calcio; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CI: cardiopatía isquémica; DM: diabetes mellitus; ECG: electrocardiograma; FCMT: frecuencia cardiaca máxima teórica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: *hazard ratio*; HTA: hipertensión arterial; IC95%: intervalo de confianza del 95%; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; NS: no significativo en el modelo multivariable; PAD: presión arterial diastólica; PAS: presión arterial sistólica; SCORE: *Systematic COronary Risk Evaluation*.

<sup>a</sup> Para el cálculo de p se han utilizado modelos univariados y multivariados de regresión de Cox. También se analizaron las variables dolor torácico, los tratamientos con ACA, nitratos e IECA/ARA-II, PAS basal, MET, cambios en el ECG y la disnea en el análisis univariable. Ninguna de ellas salió estadísticamente significativa ( $p > 0,05$ ). Para el modelo multivariable, el área bajo la curva = 0,746 (IC95%, 0,685-0,807;  $p_{\text{Hosmer-Lemeshow}} = 0,10$ ) (ambos estimados al final del seguimiento).

<sup>b</sup> Estimación por cada unidad de aumento.

<sup>c</sup> Estimación por cada 1.000 unidades de aumento.

CI conocida, un riesgo cardiovascular muy alto (SCORE ≥ 10 o DM), un aclaramiento de creatinina < 60, una FEVI basal disminuida y el dolor torácico durante la prueba fueron predictores de eventos cardiacos. Los pacientes con CI y sin CI con SCORE ≥ 10 o DM tenían, respectivamente, 2,9 ( $p = 0,001$ ) y 2,5 ( $p = 0,023$ ) veces más riesgo de eventos cardiacos que los pacientes con SCORE < 5. Los pacientes con un aclaramiento de creatinina < 60 tenían 2,5 veces más riesgo de eventos cardiacos que los que tenían aclaramiento ≥ 60. En cuanto a las variables relacionadas con la EE, a mayor FEVI basal, la probabilidad de sufrir eventos cardiacos disminuía (tabla 4). El modelo final presentó un buen ajuste de datos (Hosmer-Lemeshow,  $p = 0,100$ ) y una adecuada discriminación (área bajo la curva, 0,746; intervalo de confianza del 95%, 0,685-0,807).

## DISCUSIÓN

Los resultados demuestran que el pronóstico de los pacientes sin CI con EE sin isquemia es excelente. En el estudio de McCully et al.<sup>12</sup>, la supervivencia total estimada a 1 y 3 años fue del 99,5 y el

98,6% de 1.325 pacientes con EE normal sin CI ni disfunción ventricular. En los 1.206 pacientes sin CI, los datos pronósticos son muy similares (el 99,2 y el 97,6% a 1 y 3 años). Por lo tanto, el valor pronóstico favorable del EE sin isquemia en nuestro medio se asemeja al de centros con amplia experiencia. También comparamos los resultados obtenidos con el metanálisis de Metz et al.<sup>13</sup>, que incluyeron a 3.021 pacientes con EE negativo y cuya tasa de muerte cardiaca o infarto agudo de miocardio fue del 1,56% en un seguimiento medio de 33 meses. En el presente estudio, la tasa conjunta de muerte cardiaca o súbita y SCA no fatal fue superior (el 2,3% tras una mediana de seguimiento de 35 meses). El tiempo de seguimiento y la diferente clasificación de infarto agudo de miocardio tras la incorporación de las troponinas (disponibles en el estudio) pueden ser la causa de la diferencia.

Encontrar variables predictoras de eventos en pacientes con EE sin isquemia es del máximo interés porque con frecuencia se da el alta a estos pacientes desde las consultas de cardiología. En otros estudios, la mayoría de las variables predictoras de eventos en pacientes con EE negativo se obtienen de la propia prueba. Así, un EE normal pero submáximo (FC < 85%)<sup>14,15</sup> o una capacidad funcional disminuida (< 7 MET en varones o < 5 en mujeres)

supone una mayor tasa de eventos<sup>8,16</sup>. En este estudio, una frecuencia cardíaca máxima alcanzada < 85% fue también predictora de eventos en el análisis univariable. En consonancia con estudios previos<sup>17</sup>, las alteraciones electrocardiográficas durante la prueba no fueron predictoras de eventos. El único predictor de eventos en el análisis multivariable derivado de la EE fue la aparición de dolor torácico durante la prueba. Los demás predictores en el análisis multivariable fueron factores clínicos (alto RCV y función renal) y la FEVI basal, lo que indica la importancia que tienen las características del paciente en el pronóstico cuando en la EE no hay isquemia inducida.

La influencia del perfil de riesgo de CI en el riesgo de eventos de pacientes con EE negativo se ha evaluado escasamente. Algunos estudios demuestran que los pacientes con EE negativo tienen una tasa de eventos < 1% al año independientemente de la probabilidad pretest<sup>12,18</sup>. En el presente estudio no se ha utilizado la probabilidad pretest de enfermedad coronaria, ya que se estima mediante puntuaciones clínicas que incluyen la tipicidad del dolor (angina típica, angina atípica o dolor no anginoso). El carácter retrospectivo del estudio impedía valorar con fiabilidad las características del dolor para su adecuada clasificación. Además, solo un 55% de los pacientes habían consultado por dolor torácico. Por ello, elegimos el RCV estimado mediante los factores de RCV para conocer su influencia en la aparición de eventos. Hasta donde conocemos, este es el primer estudio que establece el riesgo de eventos y su aparición en relación con el tiempo en pacientes con EE negativa en función del RCV. Los datos obtenidos indican que, a pesar del excelente pronóstico que implica inicialmente una EE negativa en todos los grupos, el número de eventos a largo plazo está modulado por el RCV. Así, el descenso de la SLEv a largo plazo se modifica poco si el SCORE es < 10, y se mantiene > 98% a los 3 años, pero es más llamativo en el grupo con SCORE  $\geq$  10 o DM o el de pacientes con CI (< 95%). La influencia que esta conclusión tiene en el tratamiento del paciente es evidente. En primer lugar, el tiempo de garantía del efecto pronóstico favorable de la EE negativa se mantiene durante 1 año independientemente del RCV, para ir disminuyendo con el tiempo en pacientes con CI (el 91,1% a los 3 años) o con SCORE  $\geq$  10 o DM (el 94,5% a los 3 años). En segundo lugar, si bien no se puede recomendar el uso de métodos diagnósticos adicionales o tratamientos antiisquémicos, sin duda se debe extremar las medidas de prevención primaria en pacientes con SCORE  $\geq$  10 o DM y de prevención secundaria en pacientes con enfermedad coronaria a pesar de la ausencia de isquemia inducida.

### Fortalezas y limitaciones

Se trata de un estudio retrospectivo y observacional en una población de escasa movilidad geográfica y fácil seguimiento, cuyo único hospital de referencia es el nuestro, y que describe bien el tipo de pacientes remitidos a un hospital general no terciario para detección de isquemia. Solo un 0,95% de los pacientes tienen seguimiento < 6 meses y un 3,3%, < 1 año. Las limitaciones de la EE son las propias de la técnica, en la que la interpretación de la contractilidad es dependiente del operador. Respecto a los datos de eventos coronarios en el seguimiento y a diferencia de estudios más antiguos, el uso de troponinas permite diferenciar de manera sensible un episodio anginoso o no coronario de un infarto agudo de miocardio. La baja tasa de eventos primarios refleja la fiabilidad de la técnica, pero es en sí misma una limitación. Hay que recordar que el cateterismo diagnóstico y la revascularización realizados a pesar de la negatividad de la EE no se consideraron como eventos y no falsean los resultados. El tratamiento que se describe corresponde al que tomaban al acudir a la EE, sin que se conozca si hubo cambios en él tras la EE negativa y su efecto en el pronóstico.

### CONCLUSIONES

Una EE sin isquemia implica un buen pronóstico inicial, posteriormente modulado por el RCV.

### FINANCIACIÓN

Este estudio se ha podido realizar gracias al consentimiento del Comité Ético del Hospital de Galdakao y a una beca del Departamento de Sanidad del Gobierno Vasco: n.º de expediente 2012111009.

### CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

### ¿QUÉ SE SABE DEL TEMA?

- Diversos estudios han determinado y coincidido en el buen pronóstico que implica un EE sin isquemia inducible.
- Asimismo se han encontrado variables clínicas y derivadas de la prueba que indican qué pacientes podrían sufrir eventos con mayor probabilidad.
- Sin embargo, ningún estudio ha relacionado el pronóstico con el perfil de RCV en estos pacientes.

### ¿QUÉ APORTA DE NUEVO?

- Son predictores de eventos en el presente estudio la existencia de cardiopatía isquémica previa, un SCORE  $\geq$  10 o DM, la insuficiencia renal, la disfunción ventricular izquierda y el dolor torácico durante la prueba. Algunos de estos predictores están en la línea de otros estudios.
- Este estudio aporta como novedad el implicar al riesgo cardiovascular en el pronóstico de los pacientes con EE sin isquemia, de manera que aquellos con SCORE < 10 presentan un pronóstico favorable que se mantiene en el seguimiento, mientras que los pacientes con SCORE  $\geq$  10 o diabetes tienen un riesgo de eventos que se incrementa con el tiempo transcurrido desde la EE y se asemeja al de los pacientes con cardiopatía isquémica conocida.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Chinnaiyan KM, Raff GL, Goraya T, et al. Coronary computed tomography angiography after stress testing: results from a multicenter, statewide registry, ACIC (Advanced Cardiovascular Imaging Consortium). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:688-695.
2. Mas-Stachurska A, Miró O, Sitges M, et al. Evaluación del dolor torácico agudo mediante ecocardiografía de ejercicio y tomografía computarizada multidetector. *Rev Esp Cardiol*. 2015;68:17-24.
3. Arruda AM, Das MK, Roger VL, Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients  $\geq$  or = 65 years of age. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1036-1041.
4. Elhendy A, Arruda AM, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic stratification of diabetic patients by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37:1551-1557.
5. Bouzas-Mosquera A, Peteiro J, Alvarez-García N, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with left bundle branch block. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:251-259.

6. Elhendy A, Modesto KM, Mahoney DW, Khandheria BK, Seward JB, Pellikka PA. Prediction of mortality in patients with left ventricular hypertrophy by clinical, exercise stress, and echocardiographic data. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:129–135.
7. Garrido IP, Peteiro J, García-Lara J, et al. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with diabetes mellitus and known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2005;96:9–12.
8. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity: prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1345–1352.
9. Heupler S, Mehta R, Lobo A, Leung D, Marwick TH. Prognostic implications of exercise echocardiography in women with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1997;30:414–420.
10. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. European Association of Echocardiography. Stress echocardiography expert consensus statement: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur J Echocardiogr.* 2008;9:415–437.
11. Sans S, Fitzgerald AP, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibrating the SCORE cardiovascular risk chart for use in Spain. *Rev Esp Cardiol.* 2007;60:476–485.
12. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, et al. Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31:144–149.
13. Metz LD, Beattie M, Hom R, Redberg RF, Grady D, Fleischmann KE. The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:227–237.
14. Makani H, Bangalore S, Halpern D, Makwana HG, Chaudhry FA. Cardiac outcomes with submaximal normal stress echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2012;60:1393–1401.
15. Sawada SG, Ryan T, Conley MJ, Corya BC, Feigenbaum H, Armstrong WF. Prognostic value of a normal exercise echocardiogram. *Am Heart J.* 1990;120:49–55.
16. McCully RB, Roger VL, Ommen SR, et al. Outcomes of patients with reduced exercise capacity at time of exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:750–757.
17. Kobal SL, Wilkof-Segev R, Patchett MS, et al. Prognostic value of myocardial ischemic electrocardiographic response in patients with normal stress echocardiographic study. *Am J Cardiol.* 2014;113:945–949.
18. Bangalore S, Gopinath D, Yao SS, Chaudhry FA. Risk stratification using stress echocardiography: incremental prognostic value over historic, clinical, and stress electrocardiographic variables across a wide spectrum of bayesian pretest probabilities for coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr.* 2007;20:244–252.