

Valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio en cinta rodante

Jesús Peteiro-Vázquez^a, Lorenzo Monserrat-Iglesias^a, Javier Mariñas-Davila^b, Iris P. Garrido-Bravo^a, María Bouzas-Caamaño^b, Javier Muñoz-García^a, Alberto Bouzas-Mosquera^a, Beatriz Bouzas-Zubeldia^a, Nemesio Álvarez-García^a y Alfonso Castro-Beiras^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bUnidad de Codificación. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. Aunque la ecocardiografía de ejercicio es útil para el diagnóstico de la enfermedad coronaria, hay menos datos referentes a su valor pronóstico. El objetivo de este estudio fue esclarecer: a) si hay un valor incremental de la ecocardiografía en el pico del ejercicio respecto a las variables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía en reposo, y b) si el número y la localización de los territorios afectados, así como el tipo de respuesta al ejercicio, influyen en la estratificación.

Pacientes y método. En 2.436 pacientes referidos para ecocardiografía de ejercicio se realizó un seguimiento de $2,1 \pm 1,5$ años. Hubo 120 eventos (infarto no fatal o muerte cardiovascular) antes de la revascularización.

Resultados. La ecocardiografía fue anormal en 1.203 pacientes (49%). Hubo 89 eventos en pacientes con resultado anormal (7,3%) frente a 31 con resultado normal (2,5%; $p < 0,001$). Mediante un análisis multivariable de variables clínicas, de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía en reposo y ejercicio encontramos que las variables asociadas de manera independiente con el riesgo de eventos eran: ser varón (riesgo relativo [RR] = 1,7; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1,1-2,8; $p = 0,02$), los equivalentes metabólicos o MET (RR = 0,9; IC del 95%, 0,9-1,0; $p = 0,01$), el producto frecuencia cardíaca \times presión arterial (RR = 0,9; IC del 95%, 0,9-1,0; $p = 0,02$), el índice de motilidad segmentaria basal (RR = 2,5; IC del 95%, 1,5-4,1; $p < 0,0001$) y el número de territorios afectados (RR = 1,4; IC del 95%, 1,2-1,7; $p < 0,0001$) (χ^2 final = 170, valor incremental de la ecocardiografía en el máximo esfuerzo; $p < 0,0001$). Las mismas variables, excepto el sexo, estaban asociadas con la muerte (χ^2 final = 169, valor incremental de la ecocardiografía de ejercicio; $p = 0,01$).

Conclusiones. La ecocardiografía en el máximo ejercicio incrementa el valor pronóstico de las variables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía de reposo.

Palabras clave: *Ecocardiografía de ejercicio. Valor pronóstico. Cinta rodante.*

Prognostic Value of Treadmill Exercise Echocardiography

Introduction and objectives. Exercise echocardiography (EE) is useful for diagnosing coronary disease, but little is known about its value for risk stratification. We aimed to determine: a) whether data from EE supplemented clinical data and data from exercise testing and resting echocardiography in predicting cardiac events; and b) whether the number and location of abnormal regions and their responses to exercise influenced risk stratification.

Patients and method. The 2,436 patients referred for EE were followed up for 2.1 ± 1.5 years. Some 120 serious cardiovascular events (i.e., non-fatal myocardial infarction or cardiovascular death) occurred before revascularization.

Results. In 1203 patients (49%), EE gave abnormal results. There were 89 events in patients with an abnormal result (7.3%) and 31 in those with a normal result (2.5%; $P < .0001$). Multivariate analysis of clinical data, and data from exercise testing, resting echocardiography, and EE showed that male sex (RR=1.7; 95% CI, 1.1-2.8; $P=.02$), metabolic equivalents or METs (RR=0.9; 95% CI, 0.86-0.98; $P=.01$), peak heart rate \times blood pressure (RR= 0.9; 95% CI, 0.9; $P=.002$), resting wall motion score index (RR=2.5; 95% CI, 1.5-4.1; $P<.0001$), and number of abnormal regions at peak exercise (RR=1.4; 95% CI, 1.2-1.7; $P<.0001$) were independently associated with the risk of a serious event (final model χ^2 , 170; incremental $P<.0001$). The same variables, excluding sex, were independently associated with cardiovascular death (final model χ^2 , 169; incremental $P=.01$).

Conclusions. Exercise echocardiography supplements clinical data and data from exercise testing and resting echocardiography in patients with known or suspected coronary artery disease.

Key words: *Exercise echocardiography. Prognostic value. Treadmill.*

Full English text available at: www.revespcardiol.org

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 891-4

Estudio financiado por la Red Cardiovascular RECAVA.

Correspondencia: Dr. J.C. Peteiro.
Ronda, 5, 4.º, izqda. 15011 A Coruña. España.
Correo electrónico: pete@canalejo.org

Recibido el 28 de enero de 2005.
Aceptado para su publicación el 13 de mayo de 2005.

ABREVIATURAS

EAC: enfermedad arterial coronaria.
 EE: ecocardiografía de ejercicio.
 ECG: electrocardiograma.
 FE: fracción de eyección.
 IAM: infarto agudo de miocardio.
 IMS: índice de motilidad segmentaria.

INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía de ejercicio (EE) ha alcanzado un estado de madurez desde el punto de vista diagnóstico. Además, en varios estudios recientes, aunque muchos de ellos llevados a cabo en el mismo centro, se ha demostrado que la extensión de la disfunción ventricular en reposo o inducida por el ejercicio es un robusto predictor de muerte cardíaca e infarto de miocardio¹⁻¹⁰.

El propósito de este estudio fue investigar si el número y la localización de los territorios enfermos durante el pico del ejercicio, así como el tipo de respuesta a éste (isquemia, necrosis o isquemia a distancia) influían en la estratificación del riesgo por encima de las variables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía en reposo en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) conocida o sospechada. También investigamos si había un valor añadido de la EE sobre la ecocardiografía en reposo en pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM) según la historia clínica.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Estudiamos a 2.479 pacientes en los que se realizó una EE en cinta rodante en nuestra institución durante un período de 4,2 años, desde diciembre de 1997 a marzo de 2002. Se excluyó a los que tenían enfermedad valvular significativa (n = 13) o miocardiopatía hipertrófica o dilatada demostradas (n = 30). Por tanto, el grupo final estaba formado por 2.436 pacientes que fueron seguidos hasta el 31 de diciembre del 2002. En la historia clínica se hallaron antecedentes de infarto de miocardio en 741 pacientes (30%), que fue agudo en 386 (16%) con ascenso del segmento ST en 276; de éstos, en 176 se había realizado fibrinólisis (7%) y en 38, angioplastia primaria (1,5%). Un total de 385 pacientes había sido previamente revascularizado (16%), con angioplastia coronaria en 199 (8%), cirugía en 167 (7%) o ambas en 19 (1%). Había fibrilación auricular en 130 pacientes (5%), bloqueo completo de la rama izquierda del haz de His o ritmo de marcapasos en 218 (9%), e hipertrofia ventricular izquierda por criterios

ecocardiográficos (grosor parietal $\geq 1,1$ cm) en 1.340 (55%). En el momento de la EE, el 24% de los pacientes tomaba nitratos; el 8%, antagonistas del calcio; el 4%, bloqueadores beta; el 22%, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; el 9%, diuréticos, y el 4%, digoxina.

Ecocardiografía de ejercicio

Se obtuvieron datos relativos a la frecuencia cardíaca y la presión arterial, y se realizó un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones en reposo y en cada etapa del protocolo de ejercicio. Se estimuló a los pacientes para que realizaran el ejercicio máximo según los protocolos ajustados a las características de cada paciente (Bruce 90%, Bruce modificado 7%, Naughton 2% y Bruce deportista 1%) hasta el agotamiento o hasta que alcanzaban un criterio de terminación. Los criterios de terminación fueron descenso o ascenso del segmento ST > 2 mm, arritmia significativa, hipertensión severa (presión arterial sistólica > 240 mmHg o presión arterial diastólica > 110 mmHg) y respuesta hipotensiva (descenso ≥ 20 mmHg desde la basal). El ECG se consideró positivo en caso de ascenso o descenso horizontal o descendente del segmento ST ≥ 1 mm a los 80 ms después del punto J, y no diagnóstico cuando el ECG basal era anormal o el paciente estaba en tratamiento con digoxina.

Se realizó una ecocardiografía bidimensional con imagen fundamental o armónica en los planos estándar apicales y paraesternales en situación basal, en el pico del ejercicio^{11,12} e inmediatamente después del ejercicio. La EE en pico se realizaba cuando había signos o síntomas de agotamiento o se alcanzaba algún criterio de terminación. Las imágenes se adquirían *on-line* y se almacenaban en un disco óptico para su posterior análisis.

Análisis de las imágenes

El análisis de las imágenes se realizó en una pantalla digitalizada en formato de 4 ventanas para la comparación de los mismos planos en situación basal y en el pico de ejercicio. Se dividió el ventrículo izquierdo en 16 segmentos¹³ y cada segmento se asignó a cada uno de los tres territorios arteriales coronarios¹⁴. La aparición de una disfunción regional (hipocinesia, acinesia o discinesia) o el empeoramiento desde hipocinesia a acinesia o discinesia se consideraba una respuesta isquémica. La persistencia de una disfunción regional basal que afectara al menos un segmento o el empeoramiento desde acinesia a discinesia se consideraban como necrosis sin isquemia, excepto en el caso de hipocinesia aislada del segmento posterobasal¹⁵ y de hipocinesia septal en pacientes con bloqueo completo de rama izquierda del haz de His, marcapasos o cirugía cardíaca reciente. En estos casos, la hi-

pocinesia se consideraba normal. Por otra parte, en pacientes con disfunción ventricular global de origen desconocido, una respuesta de mejoría progresiva se consideraba normal y sugería el diagnóstico de miocardiopatía dilatada¹⁶. En el resto de los pacientes se definía una EE positiva para EAC cuando había isquemia o necrosis en 1 territorio arterial coronario¹⁷⁻¹⁹. Se consideraban los siguientes tipos de respuesta para cada paciente: normal (igual o mayor engrosamiento y desplazamiento parietal sistólico con el ejercicio), isquemia aislada (normal engrosamiento/desplazamiento sistólico en situación basal y aparición de disfunción regional o global con el ejercicio), necrosis (persistencia de una disfunción regional basal con el ejercicio o bien empeoramiento de acinesia a discinesia), necrosis con isquemia a distancia (presencia de disfunción regional basal y aparición de una nueva disinergia en un territorio distinto), e isquemia y necrosis que afectaban al mismo territorio (presencia de una disfunción regional basal que empeora en el mismo territorio por paso de hipocinesia a acinesia o discinesia, o mayor extensión de la disinergia pero sin afectar a territorios distintos del afectado basalmente). Según el número de territorios anormales en ejercicio se clasificó a los pacientes como enfermos de 0, 1, 2 o 3 territorios. Se calculó un índice de motilidad segmentaria (IMS) en reposo y ejercicio, puntuándose la motilidad normal como 1, la hipocinesia como 2, la acinesia como 3 y la discinesia como 4. La fracción de eyección (FE) en reposo y ejercicio se midió mediante estimación visual²⁰ por un observador. Se dan los valores de variabilidad interobservador para la estimación visual de la FE en nuestro centro en un análisis de 60 estudios aleatoriamente seleccionados (20 con imagen fundamental, 40 con armónica) y evaluados en 2 ocasiones con un intervalo entre ambos > 36 meses.

Seguimiento

El seguimiento y la determinación de eventos se realizó mediante la revisión de las historias clínicas y los certificados de defunción. Tuvimos acceso a los ingresos hospitalarios, las consultas extrahospitalarias y los servicios de urgencias de todos los centros del SERGAS y no se perdió a ningún paciente durante el seguimiento. En última instancia, si al final del estudio (31 de diciembre de 2002) no se disponía de los datos de algún paciente, se consultaba la base de datos de la tarjeta sanitaria donde, si no había causado baja por muerte, se verificaba que no hubiese sido dado de baja por emigración fuera de la comunidad autónoma. En caso de baja por muerte de causa desconocida, la información exacta de la causa de ésta (cardiovascular, neoplasia, etc.) se obtenía del Registro de Mortalidad de Galicia. Se consideraron únicamente los eventos duros, definidos como muerte de origen cardiovascular

e IAM no fatal. La muerte súbita que ocurría sin otra explicación se consideraba como de origen cardíaco. Se registraron los procedimientos de revascularización durante el seguimiento. Los pacientes revascularizados antes de un evento fueron excluidos en el momento de éste.

Análisis estadístico

Las variables continuas se describen como media \pm desviación estándar (DE) y la comparación entre pacientes con y sin eventos se basó en el test de Mann-Whitney. Las variables categóricas se describen como porcentajes y la comparación entre grupos se realizó mediante el test de la χ^2 . La supervivencia libre de eventos se estimó mediante el método de Kaplan-Meier usando el método de tiempo hasta el primer evento. Los pacientes que murieron por eventos no cardiovasculares y los que fueron revascularizados antes de un evento fueron excluidos en el momento de la muerte o la revascularización.

Las asociaciones univariadas de las variables clínicas, ECG y de la EE con los eventos duros se midieron con el modelo de riesgos proporcionales de Cox. Se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Se calculan los intervalos de confianza (IC) del 95%. Se midió el valor incremental de la EE respecto a las variables clínicas y el ECG por pasos, considerándose para entrar en cada paso las variables que resultaron significativas en el análisis univariable. El primer paso incluía únicamente datos clínicos. El segundo paso consistía en datos hemodinámicos y de ECG de respuesta al ejercicio. A continuación se introducían los datos de ecocardiografía en reposo. En el último paso se introdujeron las variables de la EE. Se calcularon el valor de la χ^2 de cada paso y el valor incremental de añadir las subsiguientes variables.

La variabilidad en el cálculo de la FE visual se expresa como el cociente entre la diferencia de las 2 mediciones y el valor medio de ambas $\times 100$.

RESULTADOS

La edad media era de 62 ± 12 años. Había 1.584 varones (65%) y 852 mujeres (35%). Se observó diabetes mellitus en 449 pacientes (18%), hipertensión arterial en 1.325 (54%), tabaquismo en 688 (28%), hipercolesterolemia en 1.272 (52%) y antecedentes familiares de EAC en 376 (15%). Los motivos para la realización de la EE fueron dolor precordial o disnea en 1.582 pacientes (65%), IAM previo en 725 (30%), ECG positivo o no diagnóstico en 111 (5%) y evaluación de factores de riesgo en 18 (0,7%). La prueba de esfuerzo se interrumpió por agotamiento en 2.212 pacientes (91%), angina en 63 (3%), dolor de extremidades inferiores en 148 (6%) y arritmias en 3 pacientes (0,1%).

Datos de la ecocardiografía de ejercicio

La EE se consideró normal en 1.233 pacientes (51%) y anormal en 1.203 (49%). Había alteraciones basales de la motilidad regional en 652 pacientes (27%). De los 1.203 pacientes con EE anormal, 282 tenían sólo necrosis (23%); 547, isquemia (45%); 284, isquemia a distancia (24%), y 90, isquemia y necrosis en el mismo territorio (7%). De los pacientes con EE normal, se detectó afección de 1 territorio en 566 (47%), de 2 territorios en 230 (19%) y de 3 territorios en 407 pacientes (34%). Entre los pacientes con EE anormal, la EE era positiva para enfermedad en el territorio de la arteria descendente anterior en 870 (72%) y positiva para enfermedad en el territorio de la arteria coronaria derecha o de la arteria circunfleja en 913 (76%).

En los pacientes con antecedentes de IAM según la historia clínica, el EE era normal en 97 (13%) y anormal en 644 (87%). La EE anormal se categorizó como necrosis en el 30%, isquemia en el 22%, isquemia a distancia en el 24% y necrosis asociada con isquemia en el mismo territorio en el 10%. Se informó de enfermedad multiterritorio en 311 pacientes (42%).

Procedimientos de revascularización

Se revascularizó a 454 pacientes (20%) durante el seguimiento, mediante cirugía en 152 y con angioplastia en 302. De ellos, se excluyó a 427 pacientes que fueron revascularizados antes de algún evento duro. Los motivos de la revascularización fueron un evento coronario en 89 pacientes (20%) y el resultado de la EE en 365 (80%). Se llevó a cabo revascularización precoz (≤ 3 meses) en 279 pacientes, y tardía (> 3 meses) en 175 pacientes. En la mayoría de los casos de revascularización precoz, el motivo era el resultado de la EE (89%), mientras que la revascularización tardía se llevó a cabo en el 66% de los casos por el resultado de la EE y en el 34% de los casos por la aparición de un síndrome coronario agudo. Los pacientes revascularizados tenían una mayor prevalencia de angina durante el ejercicio (el 38 frente al 9%; $p < 0,0001$), ECG positivo (el 37 frente al 12%; $p < 0,0001$), EE anormal (el 87 frente al 41%; $p < 0,0001$), isquemia en la EE (el 79 frente al 28%; $p < 0,0001$), y afección de más de 1 territorio (el 56 frente al 19%; $p < 0,001$).

TABLA 1. Ecocardiografía de ejercicio y datos ecocardiográficos en pacientes con y sin eventos cardiovasculares duros en el seguimiento

	Pacientes sin eventos (n = 2.269)	Pacientes con eventos (n = 167)	p
FC basal (lat/min)	79 ± 14	80 ± 13	NS
FC máxima (lat/min)	145 ± 21	136 ± 21	< 0,0001
PAS basal (mmHg)	138 ± 19	135 ± 18	NS
PAS máxima (mmHg)	174 ± 29	163 ± 31	< 0,0001
Cambio en la PAS (mmHg)	36 ± 24	28 ± 23	< 0,0001
FC × PAS máxima × 1.000	25.440 ± 5.912	22.264 ± 5.768	< 0,0001
MET	9,4 ± 3,1	7,7 ± 3,2	< 0,0001
FC máxima teórica (%)	0,92 ± 0,12	0,87 ± 0,13	< 0,0001
Angina durante la prueba	307 (14%)	34 (20%)	0,02
ECG			
Positivo	357 (16%)	41 (25%)	0,005
Negativo	1.217 (53%)	50 (30%)	< 0,0001
No diagnóstico	695 (31%)	76 (45%)	< 0,0001
FE basal (%)	57 ± 10	50 ± 13	< 0,0001
FE pico (%)	60 ± 14	47 ± 17	< 0,0001
Δ en la FE	2,9 ± 8,4	-2,7 ± 9,3	< 0,0001
EE anormal	1.069 (47%)	134 (80%)	< 0,0001
Respuesta de la EE			
Normal	1.200 (53%)	33 (20%)	< 0,0001
Isquemia	491 (22%)	56 (34%)	< 0,001
Necrosis	253 (11%)	29 (17%)	0,03
Isquemia a distancia	239 (11%)	45 (27%)	< 0,0001
Isquemia + necrosis en el mismo territorio	86 (4%)	4 (2%)	NS
IMS basal	1,15 ± 0,29	1,38 ± 0,42	< 0,0001
IMS pico	1,27 ± 0,37	1,62 ± 0,46	< 0,0001
Δ del IMS	0,12 ± 0,23	0,24 ± 0,30	< 0,0001

ECG: electrocardiograma; EE: ecocardiografía de ejercicio; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; IAM: infarto agudo de miocardio; IMS: índice de motilidad segmentaria; MET: equivalentes metabólicos; NS: no significativo; PAS: presión arterial sistólica.

Eventos

Durante un seguimiento medio de $2,1 \pm 1,5$ años (mediana, 2,0 años; máximo, 5 años) ocurrieron 167 eventos cardiovasculares: muerte cardiovascular en 112 pacientes e IAM no fatal en 55. Había diferencias significativas entre los 2.269 pacientes que no tuvieron eventos en el seguimiento y los 167 que tuvieron algún evento en cuanto a las características basales: edad (61 ± 11 frente a 64 ± 10 años; $p < 0,001$), porcentaje de varones (el 64 frente al 81%; $p < 0,001$), porcentaje de diabéticos (el 18 frente al 24%; $p = 0,05$), incidencia de tabaquismo (el 28 frente al 35%; $p < 0,05$), porcentaje de pacientes con revascularizaciones previas (el 15 frente al 22%; $p = 0,01$), tasa de pacientes con dolor precordial o disnea como motivo de petición (el 66 frente al 54%; $p < 0,01$), porcentaje de pacientes con IAM previo como motivo de petición (el 29 frente al 42%; $p < 0,0001$) y porcentaje de pacientes revascularizados durante el seguimiento (el 17 frente al 44%; $p < 0,0001$). En la tabla 1 se muestran los datos del ejercicio en pacientes con y sin eventos. De los 167

eventos cardiovasculares, 120 ocurrieron antes de que se realizara algún procedimiento de revascularización y fueron usados para estimar la supervivencia libre de eventos mediante el método de Kaplan-Meier, así como para construir las curvas de supervivencia. Las causas de estos 120 eventos duros fueron IAM no fatal en 45 pacientes (38%) y muerte en 75 (62%). Las causas de muerte cardiovascular fueron IAM documentado fatal en 6, deterioro fatal de fallo cardíaco en 8, muerte súbita en 6, accidente cerebrovascular en 6 y gangrena en 2. Se consideró que se había producido una muerte cardiovascular extrahospitalaria en 39 pacientes tras excluir otras causas de muerte no cardiovascular mediante los certificados de defunción. El trasplante cardíaco en 4 pacientes y la primera descarga de un desfibrilador en otros 4 también se consideraron eventos duros. La EE era positiva en 89 de los 120 pacientes con eventos (74%), con necrosis en 24 (20%), isquemia en 29 (20%), isquemia a distancia en 33 (28%) e isquemia y necrosis en el mismo territorio en 3 (3%). Se detectaba enfermedad multiterritorio en 59 de ellos (49%).

TABLA 2. Riesgo de eventos cardiovasculares duros (muerte cardiovascular e infarto no fatal) mediante análisis univariable de las variables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía de ejercicio

Variables	Wald	p	RR	IC del 95%
Características clínicas basales				
Edad ^a	10	0,002	1,34	1,12-1,60
Varones	16	< 0,0001	2,45	1,58-3,81
Diabetes mellitus	6	0,02	1,65	1,09-2,48
IAM previo	20	< 0,0001	2,27	1,59-3,26
Revascularización previa	9	0,003	1,85	1,23-2,79
Prueba de esfuerzo				
Angina	4	0,05	1,64	0,99-2,71
Cambio en el segmento ST ^b	10	0,002	1,46	1,15-1,86
FC máxima teórica (%)	18	< 0,0001	0,05	0,01-0,20
MET ^c	37	< 0,0001	0,84	0,79-0,89
FC × PAS máxima × 1.000 ^d	45	< 0,0001	0,90	0,87-0,93
Variables de la EE				
EE anormal	44	< 0,0001	4,00	2,64-6,00
Isquemia	32	< 0,0001	2,82	1,97-4,04
Isquemia a distancia	50	< 0,0001	4,28	2,86-6,40
Fracción de eyección basal ^c	79	< 0,0001	0,95	0,93-0,96
Fracción de eyección pico ^c	100	< 0,0001	0,95	0,94-0,96
Δ en la fracción de eyección ^c	47	< 0,0001	0,94	0,93-0,96
IMS basal ^c	90	< 0,0001	6,63	4,50-9,88
IMS pico ^c	116	< 0,0001	7,14	4,91-10,37
Δ en el IMS ^c	21	< 0,0001	4,52	2,37-8,60
Número de territorios afectados	78	< 0,0001	1,92	1,66-2,22
Enfermedad multivaso	61	< 0,0001	4,19	2,92-6,00
Afección del territorio de la ADA (± otros territorios)	53	< 0,0001	3,90	2,70-5,63
Afección del territorio de la ACD/ACx (± otros territorios)	43	< 0,0001	3,42	2,37-4,94

ACD: arteria coronaria derecha; ACx: arteria circunfleja; ADA: arteria descendente anterior; EE: ecocardiografía de ejercicio; IAM: infarto agudo de miocardio; IMS: índice de motilidad segmentaria; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; MET: equivalentes metabólicos; FC: frecuencia cardíaca; PAS: presión arterial sistólica.

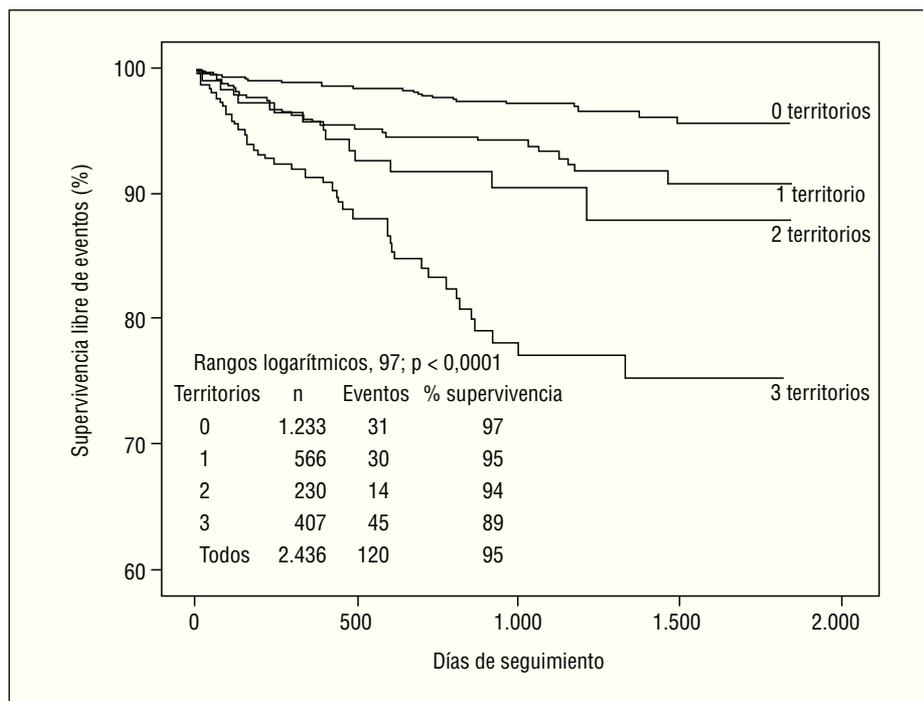
^aPor década.

^bPor mm de cambio.

^cPor 1 U.

^dPor 1.000 U.

Fig. 1. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y número de eventos en pacientes con afección de 0, 1, 2, y 3 territorios en la ecocardiografía de ejercicio. 0 frente a 1 territorio, $p < 0,001$; 0 frente a 2 y 3 territorios, $p < 0,00001$; 1 frente a 2 territorios, $p = \text{NS}$; 1 frente a 3 territorios, $p < 0,00001$; 2 frente a 3 territorios, $p < 0,01$.

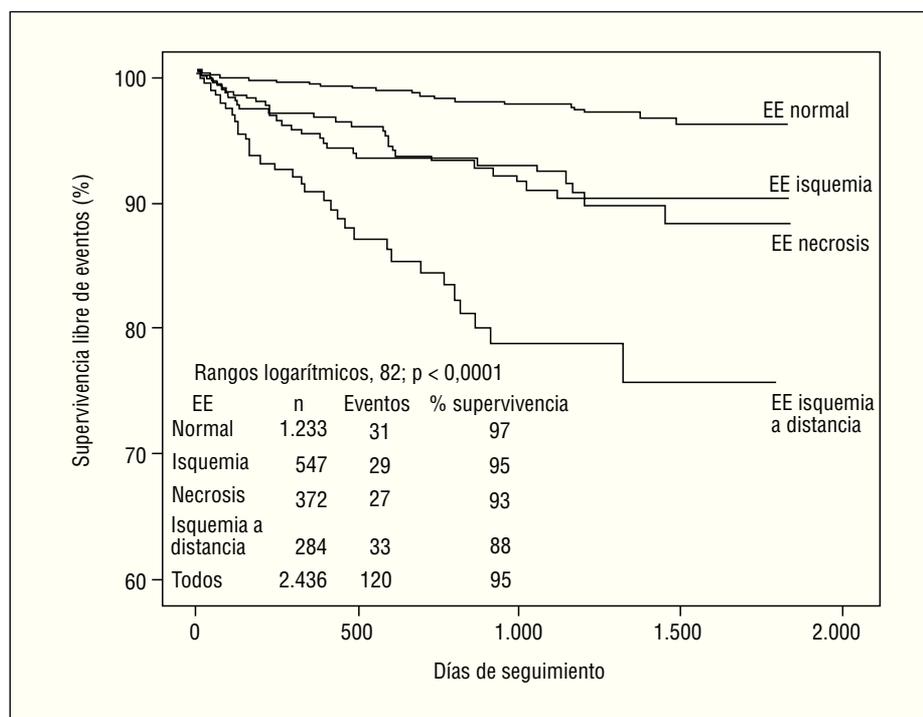


Variables clínicas, de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía de reposo y de ejercicio para la predicción de eventos cardiovasculares

En la tabla 2 se muestran las variables clínicas, de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía asociadas con el riesgo de eventos cardiovasculares. En la figura

1 se muestran la supervivencia libre de eventos y el número de eventos en pacientes con EE normal en comparación con los que tenían afección de 1, 2 y 3 territorios; en la figura 2 se muestra la supervivencia libre de eventos y el número de eventos en pacientes con EE normal frente a los pacientes con EE que presentaban necrosis, isquemia o isquemia a distancia. En

Fig. 2. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y número de eventos en pacientes con resultado normal en la ecocardiografía de ejercicio en comparación con aquellos en los que se evidenciaban isquemia, necrosis e isquemia a distancia. En el subgrupo de necrosis se incluye a los pacientes con sólo necrosis en al menos 1 territorio y a pacientes con necrosis e isquemia asociada en el mismo territorio. EE normal frente a otro tipo de respuestas, $p < 0,0001$; EE necrosis frente a EE isquemia, $p = \text{NS}$; EE necrosis frente a EE isquemia a distancia, $p < 0,001$; EE isquemia frente a EE isquemia a distancia, $p < 0,001$. EE: ecocardiografía de ejercicio.



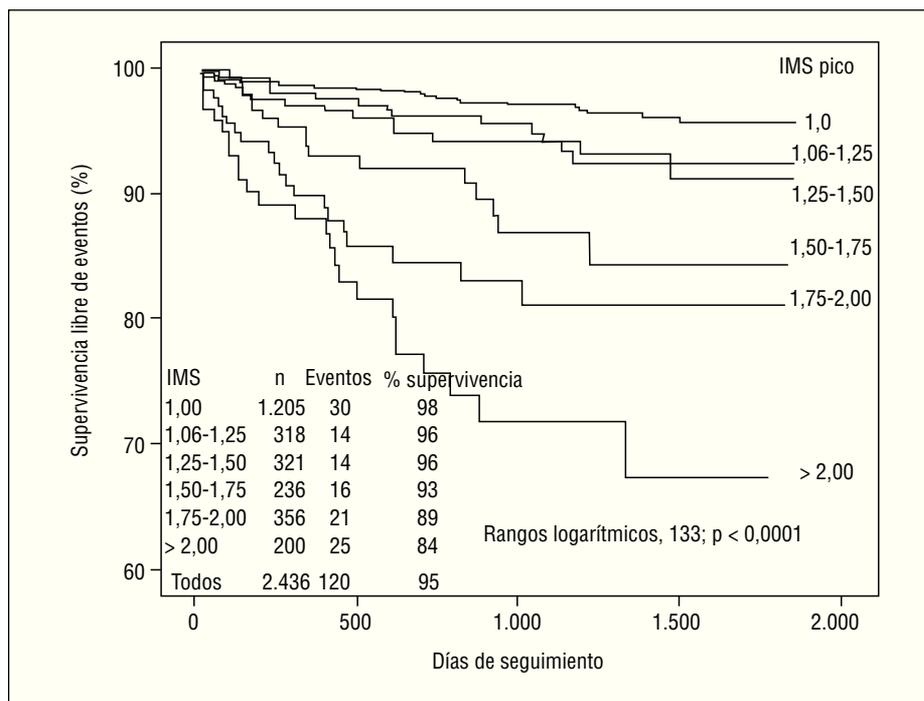


Fig 3. Curvas de supervivencia de Kaplan-Meier y número de eventos según los valores del índice de motilidad segmentaria en ejercicio. 1,00 frente a 1,06-1,25, p < 0,05; 1,00 frente a 1,25-1,50, 1,50-1,75, 1,75-2,00 y > 2,00, p < 0,00001; 1,06-1,25 frente a 1,25-1,50, p = NS; 1,06-1,25 frente a 1,50-1,75, p < 0,05; 1,06-1,25 frente a 1,75-2,00, p < 0,001; 1,06-1,25 frente a > 2,00, p < 0,00001; 1,25-1,50 frente a 1,50-1,75, p = NS; 1,25-1,50 frente a 1,50-1,75, p < 0,001; 1,25-1,50 frente a > 2,00, p < 0,00001; 1,50-1,75 frente a 1,75-2,00, p = NS; 1,50-1,75 frente a > 2,00, p < 0,05; 1,75-2,00 frente a > 2,00, p = NS.

la figura 3 se muestra la supervivencia libre de eventos según el IMS en ejercicio.

Predictores de muerte cardiovascular e IAM mediante el modelo de análisis multivariable

En la tabla 3 se muestra el resultado de los 4 pasos de modelo incremental, incluidos los predictores inde-

pendientes en cada paso. En el modelo final, los predictores independientes de eventos cardiovasculares duros fueron: ser varón, los equivalentes metabólicos (MET) alcanzados, el producto frecuencia cardíaca × presión arterial máxima, el IMS basal y el número de territorios afectados en el pico del ejercicio. Los predictores independientes de muerte cardiovascular fueron los MET alcanzados (riesgo relativo [RR] = 0,88;

TABLA 3. Análisis multivariable de las variables clínicas, clínicas y de la prueba de esfuerzo, clínicas y de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía de reposo, y clínicas y de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía de reposo y de la ecocardiografía de ejercicio para la predicción de eventos en 2.436 pacientes

Variables	Modelo clínico		Modelo clínico + PE		Modelo clínico + PE + Eco basal		Modelo clínico + PE + Eco basal + Eco ejercicio	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Edad ^a	1,4 (1,2-1,7)	< 0,0001	1,0 (0,9-1,3)	0,6	1,0 (0,9-1,3)	0,7	1,0 (0,9-1,3)	0,7
Varón	2,2 (1,4-3,5)	0,001	2,4 (1,5-3,9)	< 0,0001	2,0 (1,2-3,2)	0,004	1,7 (1,1-2,8)	0,02
IAM previo	1,9 (1,3-2,8)	< 0,001	1,7 (1,1-2,4)	0,008	1,3 (0,9-1,9)	0,2	1,2 (0,8-1,7)	0,4
MET ^b			0,87 (0,82-0,93)	< 0,0001	0,90 (0,84-0,97)	0,003	0,92 (0,86-0,98)	0,01
FC × PAS × 1.000 ^c			0,94 (0,90-0,97)	< 0,0001	0,94 (0,91-0,98)	0,002	0,4 (0,91-0,98)	0,002
IMS basal ^b					3,7 (2,4-5,8)	< 0,0001	2,5 (1,5-4,1)	< 0,0001
N.º de territorios afectados en EE							1,4 (1,2-1,7)	< 0,0001
χ ² global	43		99		155		170	
Valor incremental de p			< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

EE: ecocardiografía de ejercicio; Eco: ecocardiografía; FC: frecuencia cardíaca; IAM: infarto agudo de miocardio; IC: intervalo de confianza; IMS: índice de motilidad segmentaria; MET: equivalentes metabólicos; PAS: presión arterial sistólica; PE: prueba de esfuerzo; RR: riesgo relativo.

^aPor década.
^bPor 1 U.
^cPor 1.000 U.

TABLA 4. Análisis multivariable de de las variables clínicas, clínicas y de la prueba de esfuerzo, clínicas y de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía de reposo, y clínicas y de la prueba de esfuerzo y de la ecocardiografía de reposo y de la ecocardiografía de ejercicio para la predicción de eventos en 741 pacientes con antecedentes de infarto agudo de miocardio

Variables	Modelo clínico		Modelo clínico + PE		Modelo clínico + PE + Eco basal		Modelo clínico + PE + Eco basal + Eco ejercicio	
	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p	RR (IC del 95%)	p
Edad ^a	1,9 (1,4-2,6)	< 0,0001	1,3 (0,9-1,8)	0,1	1,3 (0,9-1,8)	0,2	1,2 (0,9-1,7)	0,2
MET ^b			0,86 (0,78-0,95)	0,002	0,88 (0,80-0,98)	0,02	0,89 (0,81-1,0)	0,04
FC × PAS × 1.000 ^c			0,93 (0,88-0,99)	0,02	0,94 (0,88-1,00)	0,04	0,93 (0,88-0,94)	0,03
FE basal ^b					0,96 (0,94-0,99)	0,004	1,00 (0,96-1,04)	1
FE pico ^b							0,96 (0,94-0,99)	0,02
χ ² global	17		45		58		62	
Valor incremental de p			< 0,0001		0,005		0,02	

Eco: ecocardiografía; EE: ecocardiografía de ejercicio; FC: frecuencia cardíaca; FE: fracción de eyección; PAS: presión arterial sistólica; PE: prueba de esfuerzo; RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza; MET: equivalentes metabólicos.

^aPor década.

^bPor 1 U.

^cPor 1000 U.

IC del 95%, 0,80-0,96; $p = 0,004$), el producto frecuencia cardíaca × presión arterial (RR = 0,93; IC del 95%, 0,89-0,98; $p = 0,003$), el IMS basal (RR = 3,8; IC del 95%, 2,1-7,0; $p < 0,0001$) y el número de territorios afectados en el pico del ejercicio (RR = 1,5; IC del 95%, 1,1-1,7; $p = 0,015$), pero no el sexo (χ^2 del modelo final = 169; valor añadido de la ecocardiografía de ejercicio $p = 0,015$).

Predictores de eventos en pacientes con antecedentes de IAM

En los 741 pacientes con antecedentes de IAM hubo 53 eventos (7%; 22 infartos no fatales y 31 muertes de origen cardiovascular). La EE era anormal en el 93% de los pacientes con eventos, con necrosis en 19 (36%), isquemia en 10 (19%), isquemia a distancia en 18 (34%) e isquemia y necrosis en el mismo territorio en 2 (4%). La EE indicaba enfermedad multivascular en 29 (55%). Las variables independientes predictoras de eventos duros en el modelo final de pacientes con IAM fueron los MET alcanzados, el producto frecuencia cardíaca × presión arterial y la FE pico (tabla 4).

Variabilidad interobservador en el cálculo de la fracción de eyección

La variabilidad interobservador fue del $9 \pm 9\%$ para el cálculo de la FE basal y del $10 \pm 10\%$ para el cálculo de la FE pico.

DISCUSIÓN

Los hallazgos más significativos de este estudio fueron: a) la EE tiene valor añadido sobre las va-

riables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía basal en una población con prevalencia pretest moderada-alta de EAC; b) una respuesta de isquemia a distancia se asocia significativamente con un mal pronóstico en comparación con otros tipos de respuesta, y c) el valor añadido de la ecocardiografía de reposo y de ejercicio también se encontraba en el subgrupo de pacientes con IAM previo.

Valor pronóstico de la ecocardiografía de ejercicio

El valor incremental de la EE que hemos encontrado en nuestro estudio ha sido demostrado previamente en estudios recientes¹⁻¹⁰, aunque la mayoría de ellos se realizaron en el mismo centro. Un valor añadido del presente trabajo es que es el primero que investiga este aspecto en nuestro país y que utiliza la ecocardiografía en el pico del ejercicio, en lugar de ecocardiografía postejercicio o farmacológica. A este respecto cabe señalar que la EE, en general, es una técnica ampliamente utilizada en nuestro entorno²¹ y que la EE en el pico del ejercicio en particular se usa de manera habitual (en varios centros de nuestro país). Los pacientes con afección de los 3 territorios coronarios en el pico del ejercicio presentaban un alto riesgo de eventos (un 11% de eventos a los 2 años), en contraste con los que tenían menos territorios afectados. Sin embargo, no había diferencias entre la afección de 1 y 2 territorios (el 5 frente al 6% de eventos). La afección de sólo 1 territorio o incluso de 2 territorios, si éstos eran los dependientes de las arterias coronaria derecha o circunfleja, no se asociaban con un riesgo significativo en el análisis univariable.

Tipo de respuesta

El riesgo asociado con la respuesta de isquemia a distancia de una necrosis (un 12% de eventos a los 2 años) era significativamente mayor que el riesgo asociado con otro tipo de respuestas. El riesgo asociado con necrosis resultó igual que el riesgo asociado con isquemia. Sin embargo, se excluyó a más pacientes con isquemia que con necrosis debido a revascularizaciones, lo cual puede explicar esta ausencia de diferencia. Por último, los pacientes con IMS en el pico del ejercicio > 1,5 tenían un riesgo elevado de presentar eventos, demostrándose un 10,5% de eventos en los que tenían IMS de 1,75-2,00 y un 16% en los que tenían IMS > 2,0.

Ecocardiografía de ejercicio en pacientes con IAM previo

Puesto que la EE está especialmente indicada en pacientes con IAM previo debido a las alteraciones basales de la repolarización que impiden la valoración del ECG²², quisimos analizar a estos pacientes separadamente. También en estos pacientes encontramos que una variable de la imagen en ejercicio añadía valor significativo al modelo, por encima de las variables de la ecocardiografía en reposo, que no fueron significativas en el modelo final. Sin embargo, la variable de la EE que añadió valor al modelo fue la FE pico y no el IMS y la isquemia, lo que puede reflejar tanto la dificultad de detectar zonas de isquemia periinfarto como el valor pronóstico de la cantidad de miocardio necrótico sin reserva de contractilidad.

Limitaciones

Como hemos señalado con anterioridad, se realizó una EE en el pico del ejercicio en vez de postejercicio debido a que se ha demostrado la superior sensibilidad de la imagen en el pico del ejercicio^{11,12,23}. Sin embargo, la superioridad de las variables de la ecocardiografía en el pico del ejercicio respecto a las variables clínicas, el ECG y la ecocardiografía en reposo que encontramos en este estudio podría ser menor si la EE se hace con posterioridad al ejercicio.

Puesto que los resultados de la EE fueron utilizados por el clínico responsable, la información pronóstica aparente podría estar reducida, puesto que la mayoría de los pacientes con pruebas severamente positivas que fueron revascularizados podrían haber presentado eventos serios en caso de que no lo hubieran sido.

La definición de IAM no fatal se basó en los criterios de la era pretraponónica para la mayoría de pacientes por lo que, aunque teníamos constancia de los ingresos por angina inestable, sólo se consideró que había IAM cuando así se había indicado en los informes clínicos. Por ello, probablemente nos estemos re-

firiendo a infartos de cierta entidad en los que, si se hubieran usado los criterios actuales más sensibles, el número de eventos sería mayor a expensas de IAM no fatales. Sin embargo, creemos que esto no le resta fuerza a nuestro estudio, dado que, a pesar de ello, la EE se asoció con mortalidad cardiovascular.

Aproximadamente el 40% de las EE se realizaron con imagen fundamental. La tecnología ha mejorado de manera drástica desde entonces con el desarrollo de la imagen armónica y la adquisición continua de imágenes, lo que se podría traducir en una mayor sensibilidad de la técnica. Por desgracia, éste es un problema común que afecta a los estudios longitudinales realizados en esta área en continuo desarrollo.

Implicaciones clínicas

La medición del riesgo con EE es superior a la medición con las variables clínicas, la prueba de esfuerzo y la ecocardiografía basal. Los pacientes con afección de 3 territorios en la EE, con isquemia a distancia y con IMS pico > 1,75 se encuentran en situación de alto riesgo de presentar eventos cardiovasculares duros.

BIBLIOGRAFÍA

1. Arruda-Olson AM, Juracan EM, Mahoney DW, McCully RB, Roger VL, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 5,798 patients: is there a gender difference? *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:625-31.
2. Arruda AM, Das MK, Roger VL, Klarich KW, Mahoney DW, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in 2,632 patients \geq 65 years of age. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:1036-41.
3. Elhendy A, Mahoney DW, Burger KN, McCully RB, Pellikka PA. Prognostic value of exercise echocardiography in patients with classic angina pectoris. *Am J Cardiol.* 2004;94:559-63.
4. McCully RB, Roger VL, Mahoney DW, Burger KN, Click RL, Seward JB, et al. Outcome after abnormal exercise echocardiography for patients with good exercise capacity: prognostic importance of the extent and severity of exercise-related left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1345-52.
5. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Paterick TE, Burger KN, Pellikka PA. Prognostic significance of the location of wall motion abnormalities during exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1623-9.
6. Elhendy A, Mahoney DW, Khandheria BK, Burger K, Pellikka PA. Prognostic significance of impairment of heart rate response to exercise: impact of left ventricular function and myocardial ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:823-30.
7. McCully RB, Roger VL, Ommen SR, Mahoney DW, Burger KN, Freeman WK, et al. Outcomes of patients with reduced exercise capacity at time of exercise echocardiography. *Mayo Clin Proc.* 2004;79:750-7.
8. Bergeron S, Ommen SR, Bailey KR, Oh JK, McCully RB, Pellikka PA. Exercise echocardiographic findings and outcome of patients referred for evaluation of dyspnea. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2242-6.
9. Elhendy A, Shub C, McCully RB, Mahoney DW, Burger KN, Pellikka PA. Exercise echocardiography for the prognostic stratifi-

- cation of patients with low pretest probability of coronary artery disease. *Am J Med.* 2001;111:18-23.
10. Marwick TH, Case C, Short L, Thomas JD. Prediction of mortality in patients without angina: use of an exercise score and exercise echocardiography. *Eur Heart J.* 2003;24:1223-30.
 11. Peteiro J, Monserrat L, Pérez R, Vázquez E, Vázquez JM, Castro-Beiras A. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:182-90.
 12. Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Calvino R, Castro-Beiras A. Comparison of peak and postexercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1044-9.
 13. Bourdillon PD, Broderik TM, Sawada SG, Armstrong WJ, Ryan T, Dillon JC, et al. Regional wall motion index for infarct and noninfarct regions after reperfusion in acute myocardial infarction: comparison with global wall motion index. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;9:398-407.
 14. Schiller NB, Shan PM, Crawford M, De Maria A, Devareaux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
 15. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Rambaldi R, Fioretti P, Pingitore A, et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *Am J Cardiol.* 1998;82:1520-4.
 16. Peteiro Vázquez J, Monserrat Iglesias L, Vázquez Rey E, Calviño Santos R, Vázquez Rodríguez JM, Fabregas Casal R, et al. Ecocardiografía de ejercicio para diferenciar la miocardiopatía dilatada de la disfunción ventricular por cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:57-64.
 17. Roger VL, Pellikka PA, Oh JK, Bailey KR, Tajik AJ. Identification of multivessel disease by Exercise Echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1994;24:109-14.
 18. Quiñones MA, Verani MS, Haichin RM, Mahmariam JJ, Suarez J, Zoghbi WA. Exercise echocardiography versus 201 Tl single-photon emission computed tomography in evaluation of coronary artery disease. Analysis of 292 patients. *Circulation.* 1992;85:1026-31.
 19. Ryan TH, Vasey CHG, Presti Ch F, O'Donnell JA, Feigenbaum H, Armstrong WF. Exercise echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with normal left ventricular wall motion at rest. *J Am Coll Cardiol.* 1988;11:993-9.
 20. Stamm RB, Carabello BA, Mayers DL, Martin RP. Two-dimensional echocardiographic measurement of left ventricular ejection fraction: prospective analysis of what constitutes an adequate determination. *Am Heart J.* 1982;104:136-44.
 21. Rodríguez García MA, Iglesias-Garriz I, Corral Fernández F, Garrrote Coloma C, Alonso-Orcajo N, Branco L, et al. Evaluación de la seguridad de la ecocardiografía de estrés en España y Portugal. *Rev Esp Cardiol.* 2001;54:941-8.
 22. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:954-70.
 23. Badruddin SM, Ahmad A, Mickelson J, Abukhalil J, Winters WL, Nagueh SF, et al. Supine bicycle versus post-treadmill exercise echocardiography in the detection of myocardial ischemia: a randomized single-blind crossover trial. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1485-90.