TESIS DE DOCTORADO

VALOR PRONÓSTICO DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN PACIENTES CON SOSPECHA DE ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA. INFLUENCIA DEL SEXO.

Grethel Rodríguez Cabalé

ESCUELA DE DOCTORADO INTERNACIONAL DE LA UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

PROGRAMA DE DOCTORADO EN INVESTIGACIÓN CLÍNICA EN MEDICINA.

SANTIAGO DE COMPOSTELA

2021

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

DECLARACIÓN DEL AUTOR/A DE LA TESIS

D./Dña. **Grethel Rodríguez Cabalé**

Título de la tesis: **Valor pronóstico de la SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Influencia del sexo.**

Presento mi tesis, siguiendo el procedimiento adecuado al Reglamento y declaro que:

1) La tesis abarca los resultados de la elaboración de mi trabajo.
2) De ser el caso, en la tesis se hace referencia a las colaboraciones que tuvo este trabajo.
3) Confirmo que la tesis no incurre en ningún tipo de plagio de otros autores ni de trabajos presentados por mí para la obtención de otros títulos.
4) La tesis es la versión definitiva presentada para su defensa y coincide la versión impresa con la presentada en formato electrónico.

Y me comprometo a presentar el Compromiso Documental de Supervisión en el caso que el original no esté depositado en la Escuela.

En **Santiago de Compostela**, **12 de octubre de 2021**.

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **ÁLVARO RUIBAL MORELL**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Valor pronóstico de la SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Influencia del sexo.**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Grethel Rodríguez Cabalé**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **12 de octubre de 2021**

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **VIRGINIA PUBUL NÚÑEZ**

En condición de: **Director/a**

Título de la tesis: **Valor pronóstico de la SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Influencia del sexo.**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Grethel Rodríguez Cabalé**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **12 de octubre de 2021**

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR/TUTOR DE LA TESIS

D./Dña. **MANUEL PEREIRO FERREIROS**

En condición de: **Tutor/a**

Título de la tesis: **Valor pronóstico de la SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Influencia del sexo.**

INFORMA:

Que la presente tesis, se corresponde con el trabajo realizado por D/Dña **Grethel Rodríguez Cabalé**, bajo mi dirección/tutorización, y autorizo su presentación, considerando que reúne los requisitos exigidos en el Reglamento de Estudios de Doctorado de la USC, y que como director/tutor de esta no incurre en las causas de abstención establecidas en la Ley 40/2015.

En **Santiago de Compostela**, **18 de octubre de 2021**

Firma electrónica

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

A mis padres y a mi hermano, que son mi todo.
Está investigación es tan suya como mía

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

AGRADECIMIENTOS

Quisiera expresar mis más sinceros agradecimientos a mis directores de tesis:

Al Dr. Álvaro Ruibal Morell por descubrirme el mundo de la Medicina Nuclear e incentivarme a realizar este proyecto; por todos los conocimientos que me ha transmitido a lo largo de estos años, por la confianza depositada en mí, por su motivación, sus consejos y su dedicación.

A la Dra. Virginia Pubul Nuñez por compartir parte de sus innumerables conocimientos; por incentivame con su pasión por la cardiolagía nuclear, por su apoyo y su esmero en esta investigación.

A ambos: gracias por todo lo que me han enseñado; ha sido un verdadero privilegio contar con vuestra guía.

Al Dr Manuel Pereiro Ferreiros por su amabilidad, disposición, apoyo y su valiosa aportación a esta investigación.

Gracias a Damián Valdés Santiago excelente profesional y amigo, por haberme brindado sus conocimientos, por su paciencia ante mis innumerables dudas y por incentivarme en esta investigación desde el complejo mundo de la Estadística. Ha sido genial trabajar contigo.

Agradecer a los compañeros del Departamento de Medicina Nuclear del CHUS, excelentes profesionales y personas, que han contribuido al desarrollo de esta tesis.

Gracias a los pacientes incluidos en esta investigación, porque sin ellos no hubiese sido posible, y porque este estudio es para ellos.

Agradecer a todo el personal sanitario (médicos, enfermeros, técnicos y profesores de la Facultad de Medicina de La Habana, de la Universidad de Santiago de Compostela, del Complejo Hospitalario

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Universitario de Santiago de Compostela y del Hospital General de Granollers), que a lo largo de estos años me han transmitido sus conocimientos y experiencias, inspirándome y contribuyendo a mi formación profesional.

Gracias a los amigos que siempre están, que me han acompañado y motivado en todos estos años.

A mi familia, a Ariadna "Ari" y a Jose, por impulsarme, por su apoyo, su comprensión y su cariño.

A Julita, Francisca, Matias, Julián, Tomás y María del Carmen, porque están presentes en todos mis proyectos; gracias por respaldarme, guiarme y cuidarme siempre.

Y, sobre todo, a mis padres y a mi hermano, que son mi guía y mi mayor inspiración (profesional y personal).

Gracias a mi hermano Eduardo por ofrecerme sus vastos conocimientos de Medicina y su especial creatividad, por ser mi mejor y más estricto corrector de tesis, aprendo todos los días de ti.

A mis padres, Elizabeth y Gabriel, mis mejores maestros; gracias por formarme como investigadora, por todo el tiempo que le han dedicado a entender este estudio, por mostrarme una visión diferente sin la cual no hubiese podido definir esta investigación, y por sus infinitos conocimientos.

Gracias a los tres por los incalculables aportes, por haber asumido esta investigación como suya.

Y gracias por la otra parte, por ser mi soporte en las situaciones de estrés, por escucharme y alentarme en todo momento, por su inagotable paciencia, por ser mi fuerza; por su amor y su acompañamiento incondicional; son todo para mí.

Gracias a todos los que han contribuido de una forma u otra a la realización de esta investigación.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RESUMEN

La enfermedad arterial coronaria es un proceso complejo y multifactorial con alta prevalencia y morbimortalidad. La Tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) es una técnica de imagen no invasiva que ha demostrado una alta sensibilidad y especificidad para su diagnóstico.

Objetivo: Evaluar la utilidad de la SPECT de perfusión miocárdica en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad arterial coronaria y la influencia del sexo.

Material y Método: se efectuó un estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de 2230 pacientes a los que se le realizó SPECT por sospecha de EAC. Se analizaron las características clínicas, los parámetros de la ergometría y gated-SPECT, así como los acontecimientos adversos.

Resultados: Las características clínicas asociadas con mayor probabilidad de gated-SPECT positiva fueron el sexo masculino (OR=3.44), la enfermedad arterial periférica (OR=2.368) y la sintomatología (OR=1.924).

El sexo masculino se asoció con mayor riesgo de alteraciones de parámetros de la gated-SPECT, a excepción de la captación pulmonar y el gated hiperdinámico.

Los modelos de regresión logística mostraron un buen rendimiento global y una alta capacidad predictiva de tener una gated-SPECT positiva (AUC=0.7994), lesiones significativas en la angiografía coronaria invasiva (AUC=0.7517), precisar revascularización (AUC=0.8449), tener insuficiencia cardíaca (AUC=0.7874) y ser exitus de causa cardíaca (AUC=0.9656).

El análisis de supervivencia, según la prueba de Log-Rank ($p<0.001$), evidenció diferencias significativas entre la gated-SPECT positiva y negativa.

Conclusiones: Excepto la dislipemia y la obesidad, el resto de los factores de riesgo cardiovascular y el sexo masculino, se asociaron

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

con mayor probabilidad de gated-SPECT positiva. Asimismo, ésta se asoció con un mayor riesgo de acontecimientos adversos. Los modelos de regresión logística mostraron alta precisión para discriminar pacientes con gated-SPECT positiva y con acontecimientos adversos.

Palabras Claves: Enfermedad arterial coronaria; cardiopatía isquémica estable; SPECT de perfusión miocárdica.

ABSTRACT

Coronary artery disease is a complex and multifactorial process with high prevalence, morbidity, and mortality; the Single photon computed tomography (SPECT) is a non-invasive technique with high sensitivity and specificity for its diagnosis.

Objective: To evaluate the usefulness of myocardial perfusion SPECT in the diagnosis and prognosis of coronary artery disease and the influence of gender.

Material and Method: an observational, longitudinal, and retrospective study of 2230 patients with myocardial perfusion SPECT used for diagnosis of CAD was carried out. The clinical features, the stress test parameters, the gated-SPECT, and adverse cardiac events were analyzed.

Results: The clinical characteristics with the highest risk for positive gated-SPECT were male sex (OR = 3.44), peripheral arterial disease (OR = 2.368), and symptoms (OR = 1.924).

Male sex was associated with a higher risk of alterations in the gated-SPECT parameters, except for pulmonary uptake and hyperdynamic gated.

The logistic regression model showed a good global performance and a high predictive capacity to have positive gated-SPECT (AUC = 0.7994), significant lesions in coronary angiography (AUC = 0.7517), revascularization (AUC = 0.8449), heart failure (AUC = 0.7874) and death due to cardiac causes (AUC = 0.9656).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Survival analysis, according to the Log-Rank test ($p<0.001$), showed significant differences between positive and negative gated-SPECT.

Conclusions: Except for dyslipidemia and obesity, the rest of the cardiovascular risk factors and male sex were associated with a higher risk of positive gated-SPECT. SPECT positivity was associated with an increased risk in all adverse events. The logistic regression models showed high precision to discriminate patients with positive gated-SPECT and adverse events.

Keywords: Coronary artery disease; stable ischemic heart disease; SPECT of myocardial perfusion.

ABSTRACTO

A enfermidade arterial coronaria é un proceso complexo e multifactorial con alta prevalencia e morbimortalidad; a SPECT de perfusión miocárdica é un método non invasivo con alta sensibilidade e especificidade para o seu diagnóstico.

Obxectivo: Avaliar a utilidade da SPECT de perfusión miocárdica no diagnóstico e prognóstico da enfermidade arterial coronaria e a influencia do sexo.

Material e Método: efectuouse un estudo observacional, lonxitudinal e retrospectivo de 2230 pacientes aos que se lle realizou SPECT por sospeita de EAC. Analizáronse as características clínicas, os parámetros da ergometría e gated- SPECT, así como os acontecementos adversos.

Resultados: As características clínicas asociadas con maior probabilidade de gated- SPECT positiva foron o sexo masculino (OR=3.44), a enfermidade arterial periférica (OR=2.368) e a sintomatoloxía (OR=1.924).

O sexo masculino asociouse con maior risco de alteracións de parámetros da gated- SPECT, fóra da captación pulmonar e o gated hiperdinámico.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Os modelos de regresión loxística mostraron un bo rendemento global e unha alta capacidade preditiva de ter unha gated- SPECT positiva (AUC=0.7994), lesións significativas na angiografía coronaria invasiva (AUC=0.7517), precisar revascularización (AUC=0.8449), ter insuficiencia cardíaca (AUC=0.7874) e ser exitus de causa cardíaca (AUC=0.9656).

A análise de supervivencia, segundo a proba de Log- Rank ($p<0.001$), evidenciou diferenzas significativas entre a gated- SPECT positiva e negativa.

Conclusións: Excepto a dislipemia e a obesidade, o resto dos factores de risco cardiovascular e o sexo masculino, asociáronse con maior probabilidade de gated- SPECT positiva. Así mesmo, a positividade da SPECT asociouse a un maior risco de acontecementos adversos. Os modelos de regresión loxística mostraron alta precisión para discriminar pacientes con gated- SPECT positiva e con acontecementos adversos.

Palabras Craves: Enfermidade arterial coronaria; cardiopatía isquémica estable; SPECT de perfusión miocárdica.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

3D	Tres dimensiones
^{99m}Tc:	Tecnecio 99m
201 TI	Talio 201
AAS	Ácido acetilsalicílico
ACD	Arteria coronaria derecha
ACI	Angiografía coronaria invasiva
ACx	Arteria circunfleja
ADA	Arteria descendente anterior
AHA	Sociedad Americana de Cardiología (*American Heart Association*)
AI	Angina inestable
ARAII	Antagonistas de los receptores de angiotensina II
ATP	Adenosín trifosfato
AUC	Área bajo la curva (*Area Under Curve*)
AV	Aurículoventricular
AVAD	Años de vida ajustados según discapacidad.
AVC	Accidente cerebrovascular
BAV	Bloqueo auriculoventricular
BB	Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos
BCC	Bloqueadores de canales de calcio
BCC-DHP	Bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos
BCC-noDHP	Bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos
BRI	Bloqueo de rama izquierda
CABG	Cirugía de revascularización coronaria (*Coronary artery bypass grafting*)
CI	Cardiopatía Isquémica
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CHUS	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela
cHDL	Colesterol de las lipoproteínas de alta densidad

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cLDL	Colesterol de las lipoproteínas de baja densidad
cm	Centímetros
cpm	Cuentas por minuto
CSi	Cociente instantáneo sin onda
cols.	Colaboradores
COX	Cicloxigenasa
DE	Desviación estándar
DF	Defecto fijo
DM	Diabetes mellitus
DLP	Dislipemia
DR	Defecto reversible
E	Especificidad
EAC	Enfermedad arterial coronaria. (CAD: *Coronary artery disease*)
EAP	Enfermedad arterial periférica
EC	Eje corto
ECV	Enfermedades cardiovasculares
ECG	Electrocardiograma
EIV	Ecografía intravascular
ELH	Eje largo horizontal
ELV	Eje largo vertical
EPOC	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica
ERC	Enfermedad renal crónica
ESC	Sociedad Europea de Cardiología (*European Society of Cardiology*).
etc.	Etcétera
FA	Fibrilación auricular
FC	Frecuencia cardíaca
FCM	Frecuencia cardíaca máxima
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
FN	Falso negativo
FP	Falso positivo
FOV	Campo de visión (*Field of view*)
FRCV	Factores de riesgo cardiovascular
HTA	Hipertensión arterial
HVI	Hipertrofia de ventrículo izquierdo

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

IAM	Infarto agudo del miocardio
IAMEST	Infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
IAMSEST	Infarto agudo del miocardio sin elevación del ST
IC	Insuficiencia cardíaca
ICP	Intervención coronaria percutánea
IECA	Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
Inh	Inhibidores
IMC	Índice de masa corporal
keV	kilo-electrón voltio
LEGP	Colimador de bajas energías; uso general (*Low-Energy, General-Purpose collimator*)
lpm	Latidos por minuto
MET	Unidad metabólica (*metabolic equivalent*)
µg	Microgramo
mCi	Milicurios
mg/dl	Milígramo por decilitro
min.	Minutos
mmHg	Milímetro de mercurio
mV	Milivoltio
mmol/l	Milimol por litro
mL	Mililitro
mm	Milímetro
mseg	Milisegundos
NO	Óxido Nítrico
NYHA	*New York Heart Association*
OMS	Organización Mundial de la Salud
PET	Tomografía por Emisión de Positrones (*Positron Emission Tomography*)
PMT	Tubos fotomultiplicadores (*photomultiplier tubes*)
PRMB	Países de renta media-baja
PPT	Probabilidad Pretest
PRA	Países de renta alta
PCSK9	Proproteina convertasa subtilisina/quexina tipo 9
RFF	Reserva fraccional de flujo

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

RL	Regresión logística
RMC	Resonancia magnética cardíaca
ROC	*Receiver-Operating Characteristic*
s	segundo
S	Sensibilidad
SAQ	*Seattle Angina Questionnaire*
SCA	Síndrome coronario agudo
SCC	Síndrome coronario crónico
SDS	Puntuación diferencial de SSS y SRS (*differential score*)
SSS	Suma de puntuaciones del estrés (*sum of stress scores*)
SPECT	Tomografía computarizada por emisión de fotón único (*Single photon computed tomography*)
SPSS	Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (*Statistical Package for Social Sciences*)
SRAA	Sistema renina-angiotensina-aldosterona
SRS	Suma de puntuaciones en reposo (*sum of rest scores*)
TA	Tensión arterial
TAS	Tensión arterial sistólica
TAD	Tensión arterial diastólica
TC	Tomografía computarizada
TCPI	Tronco coronario principal izquierdo
TCO	Tomografía de coherencia óptica
TFN	Tasa de falsos negativos
TFP	Tasa de falsos positivos
UE	Unión Europea
UFOV	Campo de visión utilizable (*Usable field of view*)
VI	Ventrículo izquierdo
VTD	Volumen ventricular telediastólico
VTS	Volumen ventricular telesistólico
VN	Verdadero negativo
VP	Verdadero positivo
vs.	*Versus*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ÍNDICE

RESUMEN **1**

ÍNDICE DE ABREVIATURAS **5**

1. INTRODUCCIÓN **23**

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES **23**

1.2. FISIOPATOLOGÍA DE LA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA **28**

1.2.1. Ateroesclerosis 29

1.2.2. Disfunción endotelial 32

1.2.3. Vasoespasmo 33

1.2.4. Disfunción microvascular 33

1.2.5. Gravedad de una estenosis 35

1.2.6. Consecuencias de la isquemia 37

1.2.6.1. Lesión irreversible 38

1.2.6.2. Lesión reversible 38

1.2.6.2.1. Hibernación a corto plazo *38*

1.2.6.2.2. Aturdimiento miocárdico *39*

1.2.6.2.3. Fenómeno de preacondicionamiento *39*

1.2.6.3. Isquemia de repetición 40

1.3. FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA **41**

1.3.1. Edad 42

1.3.2. Hábito de fumar 43

1.3.3. Hipertensión arterial 44

1.3.4. Dislipemia 45

1.3.5. Diabetes mellitus 46

1.3.6. Obesidad 47

1.3.7. Enfermedad arterial periférica 47

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA 48

1.4.1. Síntomas y signos 49
1.4.2. Pruebas básicas 53
1.4.3. Probabilidad Pretest 55
1.4.4. Pruebas específicas para el diagnóstico 57
1.4.4.1. Pruebas no invasivas 57
1.4.4.1.1. Ergometría 57
1.4.4.1.2. Ecocardiografía de estrés 62
1.4.4.1.3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único…. 63
1.4.4.1.4. Tomografía por emisión de positrones 63
1.4.4.1.5. Resonancia magnética cardíaca 64
1.4.4.1.6. Tomografía computarizada cardíaca y Angiografía coronaria por tomografía computarizada 64
1.4.4.1.7. Técnicas híbridas 65
1.4.4.2. Pruebas invasivas 66
1.4.4.2.1. Cateterismo cardíaco 66
1.4.4.2.2. Angiografía coronaria invasiva 66
1.4.5. Selección de prueba diagnóstica 70
1.4.5.1. Estratificación de riesgo 72

1.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO 73

1.5.1. Estilo de vida y manejo de factores de riesgo cardiovascular 74
1.5.1.1. Hábito de fumar 74
1.5.1.2. Dieta 75
1.5.1.3. Actividad física 75
1.5.1.4. Peso corporal 75
1.5.1.5. Hipertensión arterial 76
1.5.1.6. Dislipemia 76
1.5.1.7. Diabetes mellitus 77
1.5.1.8. Adherencia terapéutica 78
1.5.2. Tratamiento farmacológico 78
1.5.2.1. Fármacos antiisquémicos 79
1.5.2.1.1. Nitratos 80
1.5.2.1.2. Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos 81
1.5.2.1.3. Bloqueadores de canales del calcio 82

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.2.1.4. Ivabradina *83*
1.5.2.1.5. Otros tratamientos antianginosos *83*
1.5.2.2. Fármacos para prevención de eventos cardiovasculares 84
1.5.2.2.1. Antiagregantes plaquetarios *84*
1.5.2.2.2. Anticoagulantes *86*
1.5.2.2.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona. *87*
1.5.2.2.4. Inhibidores de la aldosterona *88*
1.5.2.2.5. Estatinas *88*
1.5.2.2.6. Alopurinol *89*
1.5.3. Revascularización 89

1.6. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN MUJERES 91

1.6.1. Epidemiología 91
1.6.2. Factores de riesgo cardiovascular 92
1.6.3. Presentación clínica, diagnóstico y manejo 93

1.7. SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA 94

1.7.1. Radiofármacos 95
1.7.2. Protocolos 97
1.7.3. Adquisición y presentación de imágenes 98
1.7.4. Problemas e interferencias en la valoración de imágenes 100
1.7.5. Interpretación de las imágenes de SPECT 101
1.7.5.1. Análisis por segmentos 103
1.7.5.2. Métodos semicuantitativos 106
1.7.5.3. Métodos cuantitativos 106
1.7.5.4. Dilatación ventricular 107
1.7.5.5. Captación pulmonar 108
1.7.6. Gated 108
1.7.7. Indicaciones de la SPECT de perfusión miocárdica 111
1.7.7.1. Cirugía no cardíaca 111
1.7.7.2. Miocardiopatías 112
1.7.7.3. Diagnóstico de dolor torácico y síndrome coronario agudo 112
1.7.7.4. Insuficiencia cardíaca 113
1.7.8. Utilidad en la Enfermedad arterial coronaria 114
1.7.8.1. Comparación con otras pruebas 116

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.8. JUSTIFICACIÓN 116
2. OBJETIVOS 121
2.1. OBJETIVO GENERAL 121
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS 121
3- MATERIAL Y MÉTODOS 125
3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO 125
3.2. CONTEXTO Y PERÍODO DE ESTUDIO 125
3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES 125
3.3.1. Criterios de inclusión 125
3.3.2. Criterios de exclusión 126
3.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES. CONFLICTO DE INTERESES 126
3.5. TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA 126
3.5.1. Adquisición de imágenes 127
3.5.1.1. Características de la gammacámara 127
3.5.1.2. Condiciones generales de preparación 128
3.5.1.3. Protocolos de adquisición de imágenes 129
3.5.1.4. Realización de la ergometría 129
3.5.1.5. Modo de adquisición de imágenes de la gated-SPECT 131
3.5.1.6. Parámetros de adquisición 131
3.5.2. Procesado de imágenes 132
3.5.3. Interpretación e informe 132
3.5.3.1. Interpretación de la ergometría 132
3.5.3.2. Interpretación de las imágenes de SPECT 133
3.5.3.3. Interpretación del gated 134
3.5.3.4. Integración de resultados de perfusión y función 135
3.6. REGISTRO DE LOS DATOS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES 135
3.6.1. Datos clínicos 135
3.6.2. Datos de la ergometría 138
3.6.3. Datos de la SPECT de perfusión miocárdica 138
3.6.4. Evolución de los pacientes 140

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO 142

3.7.1. Estadística descriptiva..... 143

3.7.2. Análisis univariante 143

3.7.3. Análisis multivariante. Regresión logística 144

3.7.3.1. Diseño de los modelos 144

3.7.3.2. Procedimiento 146

3.7.4. Análisis de supervivencia 149

4- RESULTADOS 153

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO 153

4.1.1. Descripción de la población estudiada según características clínicas..... 153

4.1.2. Diferencias en el comportamiento de las características clínicas según sexo 155

4.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CON LOS RESULTADOS DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA 156

4.2.1. Relación entre las características clínicas y la presencia de defectos reversibles 156

4.2.2. Relación entre las características clínicas y la presencia de defectos fijos..... 157

4.2.3. Relación entre las características clínicas y la FEVI menor del 50%..... 159

4.2.4. Relación entre las características clínicas y el VTD mayor o igual a 140ml 160

4.2.5. Relación entre las características clínicas y el VTS mayor o igual a 70ml 161

4.2.6. Relación entre las características clínicas y la presencia de alteraciones de la motilidad parietal 163

4.2.7. Relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el resultado final de la gated-SPECT 164

4.2.8. Relación entre la sintomatología y el resultado de la gated-SPECT 166

4.2.9. Análisis de la relación entre probabilidad pretest y el resultado de la gated-SPECT 167

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.10. Análisis de la relación entre los fármacos recibidos y el resultado de la gated-SPECT 168

4.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA GATED-SPECT POSITIVA 169

4.3.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva 171

4.3.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de tener una gated-SPECT positiva 172

4.4. ANÁLISIS DE LA ERGOMETRÍA, DE LOS PARÁMETROS DE LA GATED-SPECT, Y LAS DIFERENCIAS SEGÚN SEXO 172

4.4.1. Relación entre los parámetros de la ergometría y el resultado de la gated-SPECT 172

4.4.2. Análisis del comportamiento de los parámetros de la gated-SPECT según sexo 174

4.4.3. Relación entre los defectos de perfusión y la FEVI<50% 176

4.4.4. Relación entre los defectos de perfusión y las alteraciones del VTD 177

4.4.5. Relación entre los defectos de perfusión y las alteraciones del VTS 178

4.5. DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA SEGÚN EVOLUCIÓN 180

4.6. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON LESIONES SIGNIFICATIVAS EN LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA 181

4.6.1. Relación entre las características clínicas y las lesiones significativas en la ACI 181

4.6.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y las lesiones significativas en la ACI 183

4.7. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA CON LESIONES SIGNIFICATIVAS 186

4.7.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas 189

4.7.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de ACI con lesiones significativas 190

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.8. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRECISARON REVASCULARIZACIÓN EN LA EVOLUCIÓN 190

4.8.1. Comportamiento de las características clínicas en pacientes que precisaron revascularización..... 190

4.8.2. Comportamiento de los parámetros de la gated-SPECT en pacientes que precisaron revascularización 192

4.9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA REVASCULARIZACIÓN 194

4.9.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para revascularización 198

4.9.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de precisar revascularización..... 199

4.10. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA EVOLUCIÓN 199

4.10.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a insuficiencia cardíaca 199

4.10.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a insuficiencia cardíaca 201

4.11. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA..... 203

4.11.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca..... 207

4.11.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de evolución a insuficiencia cardíaca 208

4.12. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA EVOLUCIÓN 208

4.12.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a IAM 208

4.12.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a IAM 210

4.13. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO 211

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.14. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON POR CAUSA CARDÍACA DURANTE LA EVOLUCIÓN 214

4.14.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a *exitus* de causa cardíaca 214

4.14.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a *exitus* de causa cardíaca 215

4.15. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA *EXITUS* DE CAUSA CARDÍACA 219

4.15.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a *exitus* de causa cardíaca 222

4.15.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de evolución a *exitus* de causa cardíaca 223

4.16. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA 223

4.16.1. Tiempo libre de acontecimientos adversos según resultados de la gated-SPECT y según sexo 223

4.16.2. Supervivencia global según resultados de la gated-SPECT y sexo 226

5. DISCUSIÓN 231

5.1. DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN. DIFERENCIAS ENTRE SEXOS ... 231

5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALTERACIONES DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA 234

5.2.1 Modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva. 251

5.3. PARÁMETROS DE LA ERGOMETRÍA Y DE LA GATED-SPECT. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO 253

5.3.1 Relación entre ergometría y resultados de la gated-SPECT 253

5.3.2 Diferencias entre los parámetros de la gated-SPECT según sexo 257

5.3.3 Relación entre defectos de perfusion y parámetros del gated ... 260

5.4. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS 263

5.3.4 Características clínicas y evolución de los pacientes estudiados 263

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5.3.5 Parámetros de la gated-SPECT y evolución de los pacientes estudiados 271
5.3.6 Modelos de regresión logística para acontecimientos adversos 283
5.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA 288
6. CONCLUSIONES 293
7. BIBLIOGRAFÍA 299
8. ANEXOS 365
8.1. ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN 366
8.2. ANEXO 2: LICENCIA PARA REPRODUCCIÓN DE IMÁGENES 367

ÍNDICE DE FIGURAS.

Figura 1. Evolución de la prevalencia de la EAC. 25
Figura 2. Mortalidad de la cardiopatía isquémica en el año 2019. 26
Figura 3. Factores determinantes en la aparición de la Cardiopatía isquémica. 29
Figura 4. Esquema del proceso de ateroesclerosis. 30
Figura 5. Complicaciones de la placa de ateroma: "placa vulnerable". 32
Figura 6. Fisiopatología de la disfunción microvascular. 35
Figura 7. Consecuencias de la isquemia aguda: lesión reversible e irreversible. 40
Figura 8. Consecuencias de la isquemia de repetición. 41
Figura 9. Exposición a FRCV (riesgo atribuible). 42
Figura 10. Síndromes originados por EAC.. 49
Figura 11. Causas de dolor torácico. 50
Figura 12. Factores que modifican la PPT de EAC. 57
Figura 13. Abordaje de pacientes con sospecha de EAC. 70
Figura 14. Franjas de probabilidad clínica de EAC en las que un test permite considerar o descartar la presencia de EAC. 72
Figura 15. Mecanismo de acción de los principales fármacos antiisquémicos. 79
Figura 16. Mecanismo de acción de los distintos antiagregantes plaquetarios. 84

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 17. Mecanismo de acción de Inhibidores de SRAA.. 88

Figura 18. Indicaciones de Revascularización. 90

Figura 19. Proceso de captura de fotones emitidos por gammacámara. 95

Figura 20. Mecanismo de captación y retención de los marcadores de perfusión 201 TI y tecnecio 99m. 96

Figura 21. Mecanismo de acción de dipiridamol y adenosina. 98

Figura 22. Ejes de la SPECT. A: Eje corto; B: Eje largo vertical; C: Eje largo horizontal. 99

Figura 23. Ejemplo de imagen de SPECT normal. 101

Figura 24. Ejemplos de defectos encontrados en la SPECT. A: Defecto fijo de la cara inferior. B: Defecto reversible de la cara inferior.. 102

Figura 25. Modelo de 17 segmentos y correspondencia con territorio arterial. ADA: arteria descendente anterior, ACD: arteria coronaria derecha, ACx: arteria circunfleja. 103

Figura 26. Intensidad de los defectos de la SPECT. A: Sin defectos; B: intensidad leve; C: moderada; D: severa; E: ausencia de captación. 104

Figura 27. Reversibilidad de los defectos encontrados en el SPECT. A: Sin defectos; B: reversibilidad completa; C: reversibilidad parcial. 105

Figura 28. Ejemplo de Bull's eye o Mapa polar. 107

Figura 29. Adquisición Gated. 109

Figura 30. Gated-SPECT.. 111

Figura 31. Gammacámara Millenium VG de General Electric. 128

Figura. 32 Base de datos ACCESS (registro de datos de la gated-SPECT) 140

Figura 33. Proceso de investigación. 149

Figura 34. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir una gated-SPECT positiva. 172

Figura 35. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir ACI con lesiones significativas. 189

Figura 36. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a revascularización. 198

Figura 37. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a insuficiencia cardíaca. 207

Figura 38. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a exitus de causa cardíaca. 222

Figura 39. Función Kaplan-Meier para tiempo libre de acontecimientos adversos según resultado de la gated-SPECT y según sexo. 225

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Figura 40. Función Kaplan-Meier para tiempo libre de acontecimientos adversos según resultado de la ergometría y de la gated-SPECT. 226

Figura 41. Función de Kaplan-Meier para supervivencia global según resultado de la gated-SPECT y según sexo 227

ÍNDICE DE TABLAS.

Tabla 1. Clasificación de Angina típica y atípica. 51

Tabla 2. Clasificación funcional de la angina según la NYHA y la CCS. 52

Tabla 3. Probabilidad Pretest de EAC. 56

Tabla 4. Contraindicaciones absolutas y relativas de la realización de Ergometría. 58

Tabla 5. Criterios para terminar la Ergometría. 59

Tabla 6. Capacidad funcional estimada (METS) según edad y sexo. 61

Tabla 7. Recomendaciones para la realización de ACI en pacientes con EAC estable o sin diagnóstico de EAC. 67

Tabla 8. Propiedades de los radiofármacos. 97

Tabla 9. Comparativa entre algunas pruebas no invasivas empleadas en el diagnóstico de EAC. 116

Tabla 10. Protocolo de Bruce. 130

Tabla 11. Definición de variables.. 142

Tabla 12. Características clínicas de la población estudiada por sexo. 154

Tabla 13. Características clínicas según presencia de defectos reversibles en la SPECT. 157

Tabla 14. Características clínicas según presencia de defectos fijos en la SPECT. 158

Tabla 15. Características clínicas según FEVI<50%. 160

Tabla 16. Características clínicas según VTD≥140ml. 161

Tabla 17. Características clínicas según VTS≥70ml. 162

Tabla 18. Características clínicas según alteración de la motilidad parietal. 164

Tabla 19. Sexo, edad y factores de riesgo cardiovascular según resultado de la gated-SPECT. 166

Tabla 20. Sintomatología según resultado de la gated-SPECT. 167

Tabla 21. Probabilidad Pretest según resultado de la gated-SPECT. 168

Tabla 22. Fármacos recibidos según resultado de la gated-SPECT. 169

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 23. Rendimiento del modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva. 170
Tabla 24. Modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva. 171
Tabla 25. Parámetros de la ergometría según resultado de la gated-SPECT..... 174
Tabla 26. Parámetros de la gated-SPECT según sexo. 175
Tabla 27. Parámetros de la SPECT según FEVI<50%. 177
Tabla 28. Parámetros de la SPECT según VTD≥140ml. 178
Tabla 29. Parámetros de la SPECT según VTS≥70ml. 180
Tabla 30. Tiempo de seguimiento y acontecimiento adversos de los pacientes estudiados. . 181
Tabla 31. Características clínicas de los pacientes estudiados según hallazgos de la ACI. .. 183
Tabla 32. Parámetros de la gated-SPECT según hallazgos de la ACI. 185
Tabla 33. Rendimiento del modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas. 187
Tabla 34. Modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas. 188
Tabla 35. Características clínicas de los pacientes que precisaron revascularización. 192
Tabla 36. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que precisaron revascularización.... 194
Tabla 37. Rendimiento del modelo de regresión logística para revascularización. 196
Tabla 38. Modelo de regresión logística para revascularización. 197
Tabla 39. Características clínicas de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca. 201
Tabla 40. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que evolucionaron a insuficiencia cardíaca. 203
Tabla 41. Rendimiento del modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca. 205
Tabla 42. Modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca. 206
Tabla 43. Características clínicas de los pacientes que presentaron IAM. 209
Tabla 44. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que presentaron IAM. 211
Tabla 45. Rendimiento del modelo de regresión logística para IAM. 212
Tabla 46. Modelo de regresión logística para IAM. 213
Tabla 47. Características clínicas de los pacientes que evolucionaron a exitus de causa cardíaca. 215
Tabla 48. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que evolucionaron a exitus de causa cardíaca. 218
Tabla 49. Rendimiento del modelo de regresión logística para exitus de causa cardíaca. 220
Tabla 50. Modelo de regresión logística para exitus de causa cardíaca. 221

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS ENFERMEDADES CARDIOVASCULARES

Las enfermedades cardiovasculares (ECV) se han convertido en la principal causa de muerte a nivel internacional; en este grupo se incluyen varias patologías entre las que destacan las enfermedades cerebrovasculares y la cardiopatía isquémica (CI), causantes de una de cada tres defunciones, a pesar de la disponibilidad de tratamientos. [1]

En el 2017 se calcula que las ECV causaron 11,8 millones de muertes, cerca de un 20.1 % de todos los fallecimientos, y condujeron a la pérdida de aproximadamente 256 millones de años de vida ajustados según discapacidad (AVAD), cerca de un 9.76% del total de AVAD perdidos ese año. La cardiopatía isquémica representó la porción mayor de dichas ECV. [2,3]

El incremento en la repercusión global de la ECV se debe, en parte, a la llamada transición epidemiológica, en la que destacan cuatro estadios básicos: "plagas y hambrunas", "pandemias en disminución", "enfermedades degenerativas y causadas por el hombre", y "enfermedades degenerativas demoradas"; dichos estadios han ido cambiando las causas de muerte en los dos últimos siglos. [4,5,6]

Durante la era de las "epidemias y las hambrunas" antes de 1900, las enfermedades infecciosas (tuberculosis, neumonía, diarreas, etc.) y la malnutrición, constituían las principales causas de muerte, ocasionando una esperanza de vida media de aproximadamente 30 años. [4,5]

En la era de las "pandemias en disminución" la mejoría de las condiciones higiénicas, así como de los sistemas de salud, provocó un descenso importante de las muertes secundarias a enfermedades infecciosas; ya en esta época se comienza a ver un repunte de las ECV, siendo las causantes de un 10-35% de los fallecimientos. [4,5]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En el estadio de las “enfermedades degenerativas causadas por el hombre” los cambios en la situación económica condujeron a cambios en la dieta, con aumento de la ingesta de grasas y calorías, menor actividad física e incremento del hábito de fumar, todo lo que contribuyó a un aumento de la arteroesclerosis y, por tanto, un incremento de las muertes relacionadas con ECV, representando un 35-65% del total de los fallecimientos. [4,5]

En la era de las “enfermedades degenerativas demoradas” se producen dos avances significativos, el uso de nuevas estrategias terapéuticas y la implementación de medidas de prevención en pacientes con ECV o con factores de riesgo cardiovascular (FRCV), lo que provoca una disminución de la tasa de mortalidad, aunque se mantienen siendo la causa del 25-40% de los fallecimientos. [4,5]

Las transiciones epidemiológicas no se han producido de la misma manera en todos los países, observándose que el incremento de los fallecimientos por ECV desde 1990, es mayormente consecuencia de un aumento de los mismos en países de renta media-baja (PRMB), con una ligera disminución de la mortalidad en países con renta alta (PRA). Actualmente las ECV causan de cuatro a cinco veces más muertes en los PRMB que en los PRA, con tasas de mortalidad por ECV tan altas como un 59% en Europa oriental y tan bajas como un 12% en África subsahariana, pero con una media de aproximadamente 38% en PRA. [2,3,7]

Dentro de los PRA también se han observado diferencias en las transiciones; en países como EE.UU, Canadá, países escandinavos, Reino Unido, Irlanda, Australia y Nueva Zelanda, se produjo una elevación rápida de la mortalidad secundaria a ECV, sobre todo por CI, con pico máximo en los años 1960 y 1970 de alrededor de 300 a 700 muertes por CI por 100.000 habitantes, seguido de una disminución relativamente rápida hasta finales de la primera década del siglo XXI, con tasas actuales entre 100 y 200 por 100,000; otros países como Portugal, España, Italia, Francia, Grecia y Japón, presentaron un pico máximo de mortalidad en los mismos años, pero con cifras algo menores (muerte por CI de 100-300 por 100,000 habitantes) y con tasas de reducción más lentas; un tercer grupo, entre los que se encuentran Estonia, Rusia, y muchos de los países de la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

antigua Unión Soviética, presentan un patrón de elevación continuada; y por último, un grupo de países en los que no se ha observado un incremento significativo, como pasa en muchos países del África subsahariana, excluida Sudáfrica. [7,8]

Durante las últimas décadas, múltiples hechos han tenido una repercusión positiva en la tasa de mortalidad secundaria a ECV; por ejemplo, el establecimiento de urgencias médicas, unidades coronarias, el uso de nuevas técnicas diagnósticas como ecocardiografía y la coronariografía, el uso de nuevos tratamientos y los intentos sostenidos por mejorar los ya existentes, como la intervención coronaria percutánea (ICP), el uso de fármacos trombolíticos, la administración de bloqueantes β-adrenérgicos (BB), inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA) y ácido acetilsalicílico (AAS); además del desarrollo de campañas de salud pública para favorecer modificaciones de estilos de vida. [6,9]

Dichos avances lograron una disminución importante de las tasas de accidentes cerebrovasculares (AVC), con un efecto más discreto sobre las tasas de CI que mantiene curvas de incidencia y prevalencia ascendentes (Ver Figura 1).

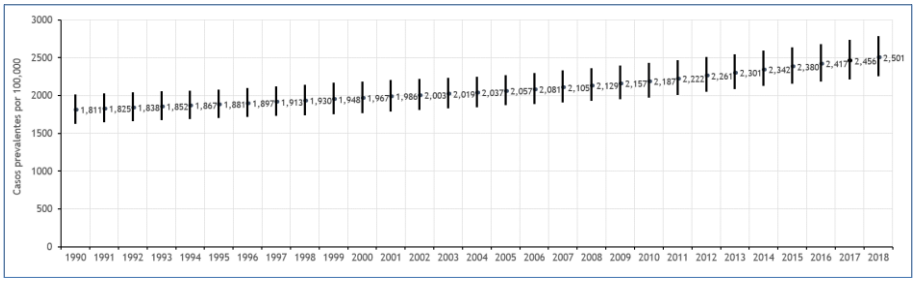


Figura 1. Evolución de la prevalencia de la EAC.
Fuente: Modificada de *Institute for Health Metrics and Evaluation.* [2]

En 2019 la tasa de prevalencia de la CI a nivel mundial fue de 2,548.89 por cada 100,000 habitantes (2,928.41 en los hombres y 2,166.96 en las mujeres); en Europa fue de 4,299.67 por cada 100,000 habitantes (4,811.88 en los hombres y 3,814.1 en las mujeres); y en España se recogió una tasa aproximada de 3,321.92 por cada 100,000 habitantes (4,242.69 en los hombres y 2,439.1 en las mujeres). [2]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La CI sigue siendo la primera causa de mortalidad en el mundo y en Europa; en el 2019 fue la causante de 9 millones de muertes en el mundo, lo que representa un 16.17% del total de fallecimientos, en hombres ocasionaron aproximadamente 5 millones de muertes (16.2% del total) y 4 millones en mujeres (16.1%). En Europa causó 2,3 millones de fallecimientos (24.4% del total), 1 millón de muertes entre hombres (23.28%) y 1,2 millones en mujeres (25.5% del total). En la Unión Europea (UE) determinó casi 1 millón de muertes, representando un 18.2% de todas las muertes (Ver Figura 2). [2,10]

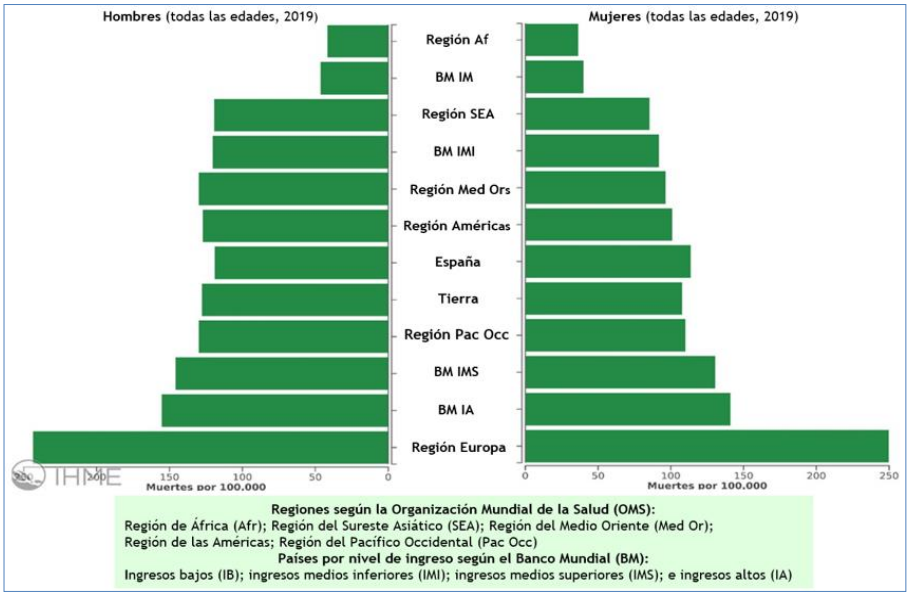


Figura 2. Mortalidad de la cardiopatía isquémica en el año 2019.
Fuente: Modificada de *Institute for Health Metrics and Evaluation*. [2]

En 2019 la CI fue responsable de la pérdida de más de 182 millones de AVAD, en Europa más de 37 millones (aproximadamente el 13% todos los AVAD perdidos) y aproximadamente 14 millones de AVAD en la UE; dichas tasas son generalmente más altas en Europa central y oriental que en el norte, sur y Europa occidental. [2,10]

Se estima que las ECV cuestan a la economía de la UE 210 billones de euros al año, aproximadamente el 54% de la inversión total en salud. De dicho gasto, alrededor del 53% (111 billones de euros) se debe a los costes sanitarios, el 26% (54 billones de euros) a pérdidas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de productividad y un 21% (45 billones de euros) a la atención informal de personas con ECV; el costo de la CI en particular se calcula sobre 59 billones de euros al año. [10]

Si se analizan los factores que influyen en la aparición de la CI, lejos de apreciarse una mejoría o disminución de los mismo, se observa una prevalencia importante de malos hábitos dietéticos en toda Europa, siendo los que mayor contribución hacen al riesgo de mortalidad por CI y AVAD. Pocos adultos en los países europeos mantienen los niveles de actividad física recomendados, con predominio de la inactividad entre las mujeres; aunque las tasas estandarizadas por edad del colesterol total en sangre han disminuido durante los últimos 30 años en casi todos los países europeos, los niveles de obesidad sieguen siendo altos, tanto en adultos como en niños; el hábito de fumar, también sigue siendo un problema de salud pública en la mayoría de estos países; la prevalencia de diabetes mellitus (DM) es alta y ha crecido rápidamente en los últimos 10 años, aumentando en más del 50% en muchos países; observándose un comportamiento similar con la hipertensión arterial (HTA). [10]

En España, en el 2019 se constató una tasa de prevalencia de CI de aproximadamente 3,321.92 por cada 100,000 habitantes (4,242.69 en los hombres y 2,439.1 en las mujeres). Dicha enfermedad sigue ocupando el primer lugar como causa de mortalidad, siendo responsable de 53,632 fallecimientos en 2019 (26,869 en hombre y 26762 en mujeres); además ocasionó la pérdida de más de 742 mil de AVAD.

El riesgo de mortalidad por CI es de 34,5 por cada 100,000 habitantes y varía de forma evidente entre las distintas comunidades autónomas; Navarra con 24,5 defunciones por 100,000 habitantes tienen la menor tasa ajustada, mientras que Melilla y Ceuta, con más de 50 fallecimientos por 100,000 habitantes son las que tienen mayor riesgo de muerte. Enfermedades asociadas a la CI, como la DM, la HTA y el colesterol elevado mantienen una evolución ascendente; desde 1993 a 2018 la HTA ha pasado de afectar al 11.2% de la población adulta a estar presente en el 19.8%, la DM del 4.1% al 7.8% y el colesterol elevado del 8.2% al 19.9%. [11]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Dicho comportamiento, podría anunciar una nueva fase de transición epidemiológica, tanto en España como en el resto de los PRA, la era de la inactividad y la obesidad, con tasas de DM, HTA y alteraciones de los lípidos en aumento, y sin mejorías en otros factores de riesgo como el hábito de fumar. Dichas tendencias, unidas al envejecimiento de la población, podrían provocar que las tasas de mortalidad asociadas a la CI lejos de disminuir, se estabilicen o incluso aumenten. [12]

1.2. Fisiopatología de la cardiopatía isquémica. Enfermedad arterial coronaria

En condiciones normales el organismo controla el suministro de sangre rica en oxígeno al miocardio, ajustándose a los niveles de demanda del mismo. Un suministro adecuado requiere una correcta concentración de dicho gas en el aire inspirado, correcta función pulmonar, adecuada concentración de hemoglobina y correcta capacidad de transportación de la misma, así como un correcto flujo coronario. Mientras que las modificaciones en la demanda miocárdica de oxígeno están determinadas por la frecuencia cardíaca, la contractilidad y la tensión de la pared miocárdica (presión sistólica); un aumento al doble de cualquiera de estos factores requiere un aumento del flujo coronario de alrededor del 50%. [13,14,15]

Un desajuste de demanda/aporte de oxígeno al miocardio ocasiona episodios de hipoxia e isquemia, que conllevan a la aparición de CI. Existen múltiples causas de dicho desajuste, siendo la más común la enfermedad arterial coronaria (EAC). (Ver Figura 3) [13-16]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

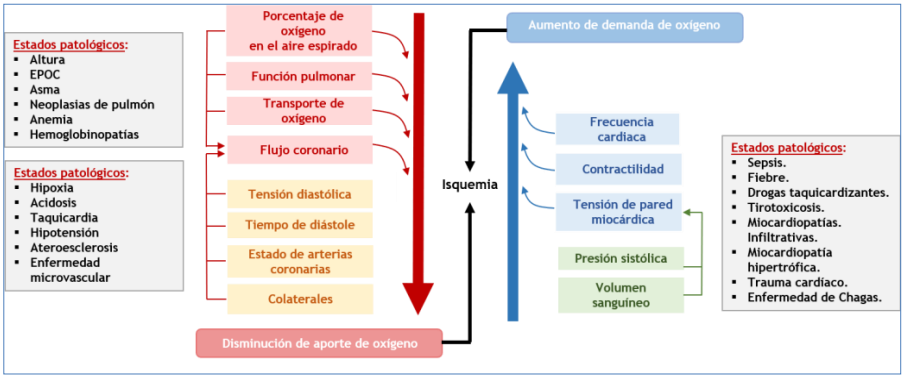


Figura 3. Factores determinantes en la aparición de la Cardiopatía isquémica. Fuente: Elaboración propia.

La EAC es un proceso patológico dinámico que puede tener largos períodos estables, pudiendo volverse inestable en cualquier momento; aunque, generalmente es una enfermedad crónica, progresiva y grave (incluso en los períodos clínicos silenciosos); dicha naturaleza dinámica hace que origine síndromes coronarios agudos (SCA) o crónicos (SCC).

Dicha enfermedad también es un proceso complejo en el que intervienen múltiples factores; generalmente se caracteriza por la presencia de una placa de ateroma que obstruye o estenosa gradualmente las arterias coronarias epicárdicas, pero pueden estar implicados otros procesos patológicos, como las alteraciones en las funciones del endotelio vascular, fenómenos de vasoespasmo focal o difuso de arterias normales o con enfermedad aterosclerótica, y alteraciones de la microcirculación. Dichos mecanismos pueden actuar individualmente o en combinación. [16,17,18]

1.2.1. Ateroesclerosis

Las arterias coronarias epicárdicas son la principal localización de la enfermedad aterosclerótica, que se desarrolla de manera irregular en diferentes segmentos del árbol coronario. Los mecanismos iniciales de la aterogenia no se conocen bien del todo, aunque se sabe que se produce un acúmulo de pequeñas partículas lipoproteínicas en la íntima que son proclives a la oxidación y glucación. El estrés

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

oxidativo favorece la producción de citocinas que aumentan la expresión de moléculas de adherencia y quimiotaxinas, de esta manera se favorece la fijación de leucocitos al endotelio (en situaciones normales las células endoteliales se resisten a las interacciones de adherencia con los leucocitos), y posteriormente la migración de los mismos a la íntima donde comienzan a acumular lípidos convirtiéndose en células espumosas; dichas células se transforman en reservorios de lípidos, pero además son fuentes de numerosos mediadores inflamatorios, y la respuesta inflamatoria contribuye a la progresión de las lesiones. [15,16, 19]

En la evolución posterior del ateroma hacia placas más complejas intervienen las células musculares lisas, que migran desde la capa media a la íntima, se replican y producen gran parte de las moléculas de la matriz extracelular, favoreciendo el crecimiento y la evolución de la placa a lesión fibroadiposa, que posteriormente se calcifica (Ver Figura 4). [15,16, 19]

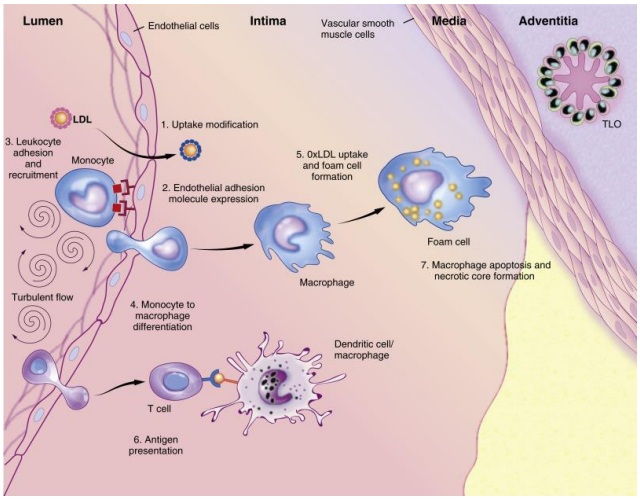


Figura 4. Esquema del proceso de ateroesclerosis. Fuente: *Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease*. [20]

El proceso de la arteroesclerosis dura años, sin producir síntomas. Durante la primera parte de la evolución natural de una lesión ateromatosa la placa crece en dirección contraria a la luz, lo que determina un aumento del calibre de la arteria, dicho proceso se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

conoce como remodelación positiva o dilatación compensadora; la estenosis luminal suele aparecer cuando el volumen de la placa supera aproximadamente el 40% del área transversal de la arteria. [15, 19]

Cuando la placa de ateroma provoca una estenosis de la arteria epicárdica, se produce un aumento de la resistencia al flujo, lo que se compensa habitualmente con una vasodilatación refleja de las arteriolas, que permite reducir las resistencias totales. Cuando la estenosis es de aproximadamente un 50%, hay una limitación de la capacidad de aumentar el flujo coronario en situaciones de estrés; y si el diámetro se reduce en un 80%, se podría afectar el flujo sanguíneo en reposo; en dichas situaciones, las arteriolas se hallan dilatadas al máximo y el flujo coronario depende de la presión de perfusión, por lo que, pequeñas disminuciones en el área estenótica pueden reducir el flujo dramáticamente y causar isquemia miocárdica en reposo o con un estrés mínimo. [15, 16]

La ubicación de la placa de ateroma influye en la cantidad de miocardio que se vuelve isquémico y por tanto determina la gravedad de las manifestaciones clínicas; obstrucciones en vasos como la arteria coronaria principal izquierda o la descendente anterior proximal izquierda pueden ser particularmente peligrosas. [15, 16]

Por otra parte, la placa de ateroma está sujeta a complicaciones, principalmente, erosión superficial o ruptura de la cubierta fibrosa; dichas alteraciones provocan la exposición del contenido lipídico y el factor tisular a la corriente circulatoria que induce a la adhesión, activación y agregación plaquetaria, junto con la activación de la cascada de la coagulación, que conduce al depósito de hebras de fibrina con la consecuente formación de un trombo (Ver Figura 5). Existen diferencias en cuanto a la trombosis según el mecanismo inicial (erosión o ruptura), habitualmente la trombosis causada por erosión ocasiona la formación de un trombo no oclusivo, sésil, que provoca generalmente un infarto agudo del miocardio sin elevación del ST (IAMSEST), mientras que la trombosis causada por rotura suele ocasionar trombos oclusivos que con más frecuencia provocan infarto agudo del miocardio con elevación del ST (IAMEST). [20,21]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

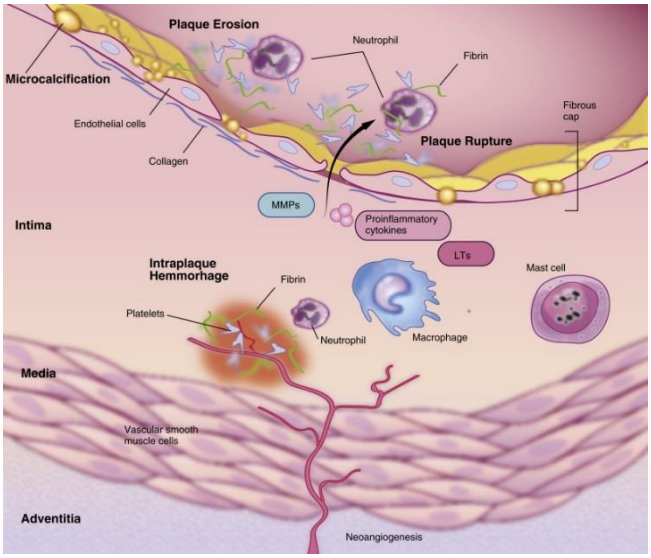


Figura 5. Complicaciones de la placa de ateroma: "placa vulnerable". Fuente: ***Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease.*** [20]

Muchos estudios se han encaminado en la búsqueda de medios para identificar y tratar las llamadas lesiones ateroescleróticas "de alto riesgo", capaces de provocar episodios de trombosis mortales; sin embargo, lo que se ha podido apreciar hasta la fecha, es que estas placas pueden ser numerosas en un árbol coronario y la inflamación que caracteriza a las llamadas placas "vulnerables" parece generalizada. Por tanto, la trombosis no solo depende de las propiedades físicas de la placa, sino también de las características de la sangre y la presencia de determinados factores que favorecen dicho proceso. [20,21]

1.2.2. Disfunción endotelial

El diámetro de las arterias de conducción depende de numerosos factores: agonistas neurohormonales, factores paracrinos, tono neural y control local determinado por la tensión de cizallamiento vascular; dichos factores pueden actuar por diferentes vías bioquímicas, pero el efecto neto depende de la presencia de un endotelio funcional, porque la mayoría de ellas culmina con la activación de un factor de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

relajación derivado del endotelio, el óxido nítrico (NO), que provoca la relajación vascular a través de la reducción de calcio intracelular. [15,22]

En los pacientes con EAC, el estrés oxidativo genera un anión superóxido capaz de inactivar el NO, por lo que se produce una alteración en la vasodilatación mediada por dicho factor, predominando el efecto contrario, lo que reduce adicionalmente el flujo sanguíneo y empeora la isquemia. [15,22]

1.2.3. Vasoespasmo

El vasoespasmo es la constricción focal intensa de una arteria epicárdica normal o aterosclerótica; es reversible y responde a nitratos; puede ser multifocal o difuso (este último, más pronunciado en arterias distales) y lo causan predominantemente estímulos vasoconstrictores que actúan sobre células vasculares hiperreactivas del músculo liso. [6,23]

En la EAC la disfunción endotelial interviene en la producción de vasoespasmo focal; la respuesta vasodilatadora dependiente del endotelio (promovida por autacoides y por la estimulación simpática) se convierte en vasoconstrictora. [6,23]

Los mecanismos responsables de la angina variante con arterias coronarias normales, o angina de Prinzmetal son menos claros, y los estudios en animales sugieren como fisiopatología una sensibilización de los mecanismos vasoconstrictores intrínsecos; en dichos pacientes las arterias coronarias son muy sensibles *in vivo* e *in vitro* a los agonistas vasoconstrictores y a la reducción de las respuestas vasodilatadoras. [6,23]

El espasmo focal, frecuentemente oclusivo, se asocia típicamente a elevación del ST, mientras que la vasoconstricción distal o difusa, rara vez es oclusiva y normalmente se asocia a depresión del ST. [6,23]

1.2.4. Disfunción microvascular

Aunque la isquemia miocárdica suele manifestarse como consecuencia de la arteriopatía coronaria epicárdica obstructiva dependiente de aterosclerosis, un porcentaje significativo de pacientes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

sufre eventos isquémicos en ausencia de obstrucción o con obstrucciones no significativas de la arteria coronaria epicárdica. En estos casos la alteración predomina en los vasos de la microcirculación, en las arterias coronarias de diámetro < 500 µm. Dichos vasos coronarios regulan su tono en respuesta a tensiones de cizallamiento locales, cambios de presión luminal (respuesta miógena) y modificaciones en el metabolismo hístico local. [24, 25, 26]

La disfunción microvascular coronaria es un fenómeno complejo, se asocia a los mismos factores de riesgo que la EAC, y suele encontrarse en etapas tempranas de la aterosclerosis, incluso antes de la evidencia angiográfica de una estenosis coronaria. Se pueden ver implicados numerosos factores como las alteraciones de la resistencia de la microcirculación, la hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI), la microvasculopatía coronaria y alteraciones en la vasodilatación mediadas por la inactivación del NO, con el mismo mecanismo fisiopatológico que la disfunción endotelial. (Ver Figura 6) [24, 25, 26]

La disminución del NO y el aumento del estrés oxidativo provocan una disminución de la vasodilatación dependiente del endotelio; por otra parte, se produce un aumento de las moléculas de adhesión celular con la consiguiente activación endotelial; todo ello conduce a un aumento de la susceptibilidad al espasmo y favorece un estado proinflamatorio y protrombótico. [24, 25, 26]

Las anomalías de la microcirculación pueden alterar la respuesta del flujo coronario en presencia de arterias normales o contribuir a la repercusión funcional de una estenosis en paciente con EAC. [24, 25, 26]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

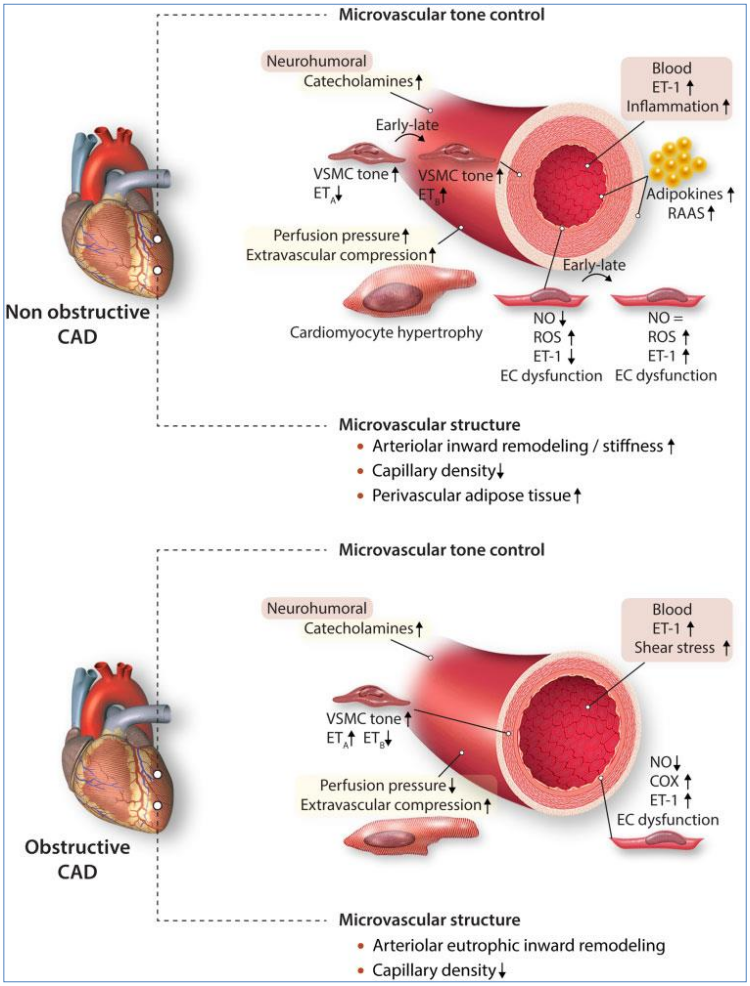


Figura 6. Fisiopatología de la disfunción microvascular. Fuente: ESC *Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'.* [(24)]

1.2.5. Gravedad de una estenosis

Las arterias coronarias epicárdicas, en condiciones normales, pueden aceptar grandes aumentos de flujo coronario sin que caiga la presión significativamente, por eso desarrollan una función de conducción; mantienen la presión coronaria distal constante, lo que

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

garantiza una perfusión correcta a la microcirculación y una reserva de flujo coronario adecuada. En la EAC esta situación cambia, y la resistencia de dichas arterias se convierte en dominante, aumentando la resistencia según se incrementa la gravedad de la estenosis, lo que limita la perfusión máxima del endocardio. [27, 28, 29]

La presión a través de una estenosis no disminuye significativamente la perfusión miocárdica máxima hasta que la estenosis sobrepasa el 50% del diámetro; a partir de aquí, según empeore el grado de obstrucción va disminuyendo la presión coronaria distal (postestenótica), con la consiguiente reducción de la perfusión a la microcirculación, y la reserva de flujo coronario. Cuando existe una estenosis crítica (estenosis de más del 90%) la reserva de flujo está agotada, por lo que la vasodilatación farmacológica de los vasos subepicárdicos da lugar a una reducción de la presión coronaria distal, lo que provoca una redistribución del flujo lejos del subendocardio, que conduce al llamado fenómeno de "robo transmural" que empeora la isquemia. Además, debe tenerse en cuenta que las anomalías propias de la microcirculación se suman a dichas alteraciones, y contribuyen a la repercusión funcional dichas estenosis. [27, 28, 29]

Otro factor a tener en cuenta en la repercusión de una estenosis, es el desarrollo de circulación colateral; la proliferación de colaterales coronarias se produce en respuesta a la isquemia repetida y al desarrollo de gradientes de presión intrarteriales. Cuando la isquemia es gradual, habitualmente dichos vasos pueden proporcionar un flujo sanguíneo suficiente para mantener la viabilidad miocárdica en reposo, pero no durante situaciones de mayor demanda; aunque hay una enorme variabilidad individual en la función de las colaterales. [30]

Como se puede apreciar, la afectación de la función cardíaca en la EAC es un proceso complejo en el que intervienen varios factores (estenosis, disfunción endotelial, vasosespasmo, afectación de la microcirculación), resultando complicado conocer el grado de responsabilidad de cada uno de ellos. Mediante las distintas pruebas diagnósticas se pueden estimar parámetros que hagan sospechar la implicación de más de un factor o el predominio de alguno de ellos en la fisiopatología, pero sin conocer con exactitud el grado de

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

implicación de cada uno. Esta característica hace que el diagnóstico de la enfermedad sea complejo, y aún más difícil el establecimiento de un pronóstico a largo plazo.

1.2.6. Consecuencias de la isquemia

Durante los episodios de isquemia se producen alteraciones bioquímicas, mecánicas y eléctricas en el miocardio, desarrollándose una secuencia temporal previsible que incluye:

1. Caída de la saturación de oxígeno, con una acumulación de lactato y reducción progresiva en la producción de ATP.
2. Aumento de las concentraciones de H+ y K+ en la sangre venosa que drena el territorio isquémico.
3. Alteraciones regionales de la contractilidad que causan segmentación, hipocinesia, acinesia o en casos graves discinesia.
4. Al afectarse la contractilidad global del ventrículo izquierdo (VI) se producen signos de disfunción ventricular diastólica, con aumento progresivo de la presión telediastólica del VI.
5. Posteriormente se afecta la función sistólica, con caída de la presión arterial.
6. Aparición de anomalías de repolarización en el electrocardiograma (ECG): inversión de ondas T, desplazamiento de segmentos ST, u otras alteraciones como inestabilidad eléctrica, con latidos prematuros ventriculares aislados o incluso taquicardia o fibrilación ventricular.
7. Dolor cardiaco de origen isquémico (angina) o síntomas equivalentes (ejemplo: disnea, síncope). [6,15,16]

Cuando se restablece la perfusión, la secuencia se invierte, desaparece el dolor torácico antes de que cedan las alteraciones hemodinámicas, y la contracción regional puede permanecer deprimida como respuesta a varios fenómenos. [6,15]

En la isquemia provocada por ejercicio, la secuencia es la misma, pero generalmente presenta una evolución más lenta, por lo que muchos episodios de alteraciones en el ST no se acompañan de sintomatología, y en muchos casos, los episodios breves de isquemia solo son detectables por índices más sensibles, como reducción en la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

contracción o elevaciones de presión telediastólica, sin encontrar alteraciones en el ECG, ni síntomas. [6,15]

Estas características influyen, y en ocasiones dificultan, la interpretación correcta de los resultados de algunas pruebas diagnósticas.

1.2.6.1. Lesión irreversible

Las consecuencias tras una oclusión coronaria son variables; la evolución a lesión isquémica irreversible y la magnitud de la misma dependen de numerosos factores, entre los que destacan la localización de la lesión, la reserva de flujo coronario, factores que influyen en el consumo miocárdico de oxígeno y la presencia de colaterales. [31]

Tras una oclusión total sin colaterales importantes, la lesión irreversible se inicia después de 20 minutos; en una oclusión parcial o con colaterales importantes esta afectación se retrasa hasta 5 horas (Ver Figura 9). [30,31]

Los factores que aumentan el consumo de oxígeno o reducen su aporte, aceleran la progresión a isquemia irreversible.

1.2.6.2. Lesión reversible

Cuando se restablece la perfusión antes de que la isquemia se haga irreversible se producen varios fenómenos encaminados a restablecer la función miocárdica, y en casos de isquemia prolongada se producen grados variables de disfunción (Ver Figura 9).

1.2.6.2.1. Hibernación a corto plazo

En la isquemia en estado de equilibrio se produce un acoplamiento entre la perfusión y la contracción, reduciendo el consumo de oxígeno y la captación de energía, un fenómeno conocido como “hibernación a corto plazo”; al reducir el consumo de oxígeno se restablece un nuevo equilibrio entre el aporte y la demanda. [31,32]

La hibernación a corto plazo es un estado muy inestable, y pequeños incrementos en la demanda de oxígeno por el miocardio

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pueden desencadenar una nueva isquemia y un rápido deterioro de la función y del metabolismo. [31,32]

1.2.6.2.2. Aturdimiento miocárdico

Tras un episodio isquémico único con menos de 2 minutos de duración, la función se normaliza con rapidez, pero cuando la duración y la intensidad de la isquemia aumentan, la recuperación de la función se retrasa a pesar del restablecimiento del flujo sanguíneo. Después de un período de oclusión de al menos 15 minutos sin que se produzca necrosis tisular, la función miocárdica regional se mantiene deprimida durante al menos 6 horas tras la resolución de la oclusión, este fenómeno se conoce como "aturdimiento miocárdico"; en él la función permanece deprimida, aunque la perfusión miocárdica en reposo sea normal. [31]

Generalmente la función se normaliza de manera espontánea en 1 semana, siempre que la isquemia no recidive. Si antes de que la función se normalice se desarrollan episodios de isquemia de repetición, puede producirse un estado de disfunción persistente o aturdimiento crónico (Ver Figura 9). [31]

1.2.6.2.3. Fenómeno de preacondicionamiento

Episodios de isquemia breve y reversibles, previos a una oclusión prolongada, producen un fenómeno de "preacondicionamiento agudo"; mecanismo endógeno que puede retrasar la evolución a lesión miocárdica irreversible. Este mecanismo puede inducirse con fármacos, estimulando el receptor A_1 de la adenosina o agonistas que estimulen la proteína cinasa C o abran los canales de potasio mitocondriales dependiente de ATP (Ver Figura 7). [33,34,35]

Este fenómeno también se puede desarrollar de forma crónica, el "preacondicionamiento crónico", que favorece la reducción del tamaño del infarto del miocardio y protege del aturdimiento provocado por la isquemia. Este mecanismo podría inducirse con la estimulación de la óxido nítrico sintetasa y de la COX-2 y la abertura de canales de potasio mitocondriales dependiente de ATP. [33,34,35]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Existe otro mecanismo de protección que se ha intentado implementar, pero cuya utilidad aún no es clara, se trata del "postacondicionamiento miocárdico", que podría inducirse con la administración de fármacos vasodilatadores durante la reperfusión o mediante la producción de una isquemia intermitente. (33,34,35)

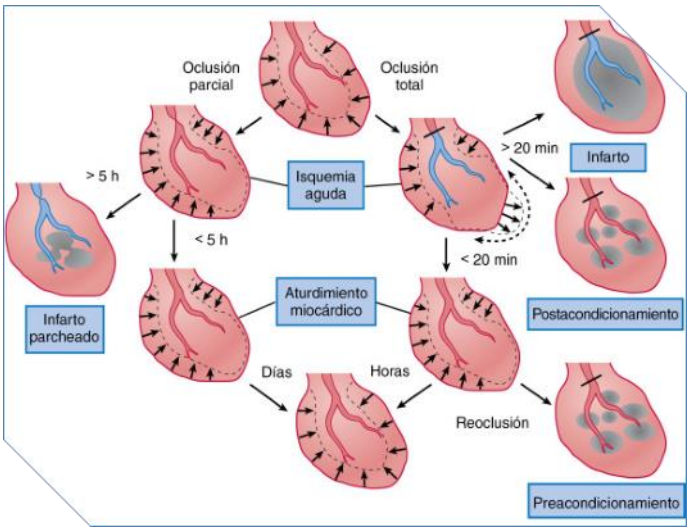


Figura 7. Consecuencias de la isquemia aguda: lesión reversible e irreversible.
Fuente*: Braunwald: Tratado de Cardiología.* *(6)*

1.2.6.3. Isquemia de repetición

Cuando se producen episodios de isquemia reversible de repetición, la reserva de flujo coronario disminuye, lo que propicia un aumento de la frecuencia de la isquemia. Inicialmente surgen los fenómenos descritos de aturdimiento y acondicionamiento miocárdico, pero posteriormente se produce una progresión gradual y aparece una disfunción contráctil con flujo en reposo normal, fenómeno conocido como "aturdimiento miocárdico crónico", y posteriormente una disfunción contráctil con flujo coronario en reposo reducido, fenómeno conocido como "miocardio hibernante crónico" (Ver Figura 8). (31,32,35)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

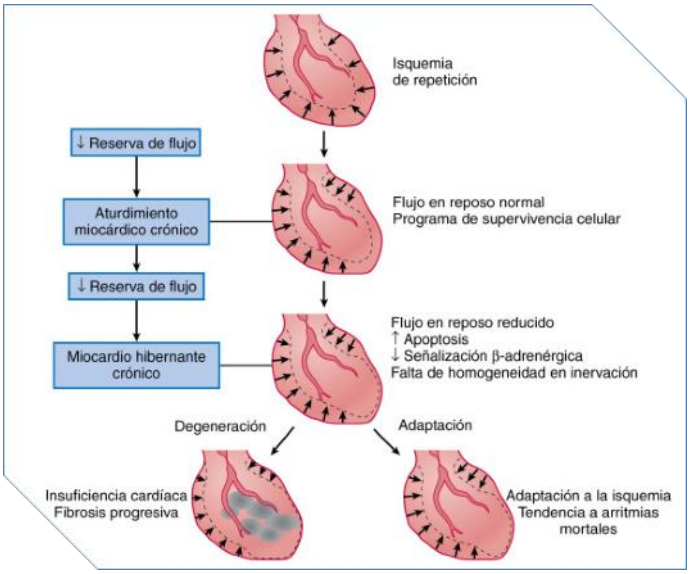


Figura 8. Consecuencias de la isquemia de repetición.
Fuente: ***Braunwald: Tratado de Cardiología.*** [6]

Resulta importante reconocer el llamado "**miocardio disfuncional viable"**, ya que dichas regiones pueden mejorar su función contráctil tras una revascularización; por tanto, este es un objetivo fundamental de las pruebas diagnósticas.

1.3. FACTORES DE RIESGO Y ENFERMEDADES ASOCIADAS A ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

La EAC tiene un origen multifactorial, en su aparición intervienen numerosos factores de riesgo, modificables y no modificables. Debe tenerse en cuenta que dichos factores de forma aislada suelen ser pobres predictores de eventos cardiovasculares, por lo que la mayoría de las sociedades científicas orientan su valoración conjunta.

Entre los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables se encuentra el hábito de fumar, la HTA, la DLP, la DM y la obesidad; al analizar el comportamiento en el tiempo de dichas enfermedades se aprecia un incremento del riesgo atribuible a las mismas. (Ver Figura 9).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

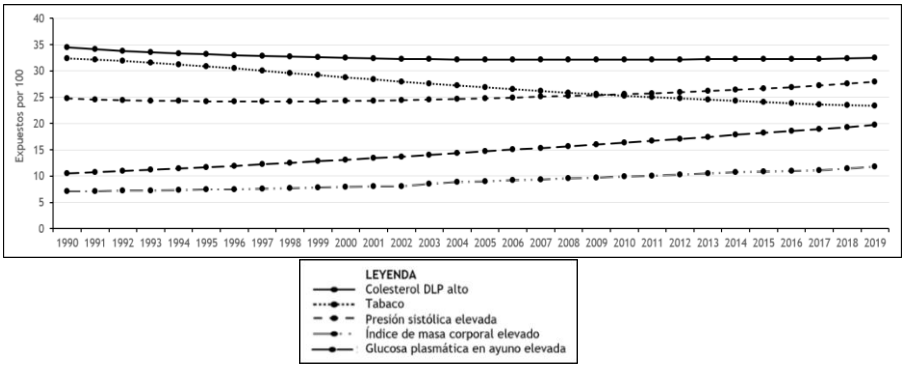


Figura 9. Exposición a FRCV (riesgo atribuible).
Fuente: Modificada de *Institute for Health Metrics and Evaluation*. [2]

1.3.1. Edad

La incidencia y la prevalencia de enfermedad aterotrombótica aumentan progresivamente con la edad y constituyen la principal causa de morbimortalidad de la población anciana en los países desarrollados. [36,37]

Diferentes estudios epidemiológicos señalan la edad como el factor de riesgo dominante para la enfermedad cardiovascular ateroesclerótica, persistiendo como factor de riesgo independiente cuando el resto de ellos son controlados, lo que explica que el valor predictivo de los factores de riesgo tradicionales disminuya con la edad. [36,37]

En paciente con edad avanzada se produce una exposición más prolongada a los FRCV conocidos, además las comorbilidades presentes en el anciano contribuyen y exacerban el proceso de aterosclerosis; sin embargo, los avances experimentados en el control de los factores de riesgo y de la enfermedad cardiovascular deberían haberse traducido en una reducción de su incidencia, fenómeno que solo se ha producido parcialmente; este hallazgo demuestra que una parte importante del riesgo de enfermedad cardiovascular sería atribuible a los cambios fisiológicos asociados al envejecimiento, sobre todo, alteraciones en las diversas capas de la pared arterial, que incrementarían la vulnerabilidad a la ateroesclerosis. [36,37]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A mayor edad, aumenta la prevalencia de HTA, afectando aproximadamente al 70% de los mayores de 70 años; los mecanismos asociados a dicho fenómeno son el incremento de la rigidez arterial y el aumento de las resistencias periféricas que provocan disfunción endotelial; además se produce un incremento en la actividad del sistema nervioso simpático secundario a una disminución de la sensibilidad de los barorreceptores y una disminución de la actividad de la renina plasmática, de la función renal y de la capacidad de excreción de sodio. Por otra parte, los niveles de colesterol total y cLDL aumentan hasta la séptima década de la vida en ambos sexos, aumenta la proporción de una subclase de cLDL más susceptible a la oxidación y de mayor poder aterogénico, y ocurre un progresivo descenso de los niveles de cHDL en ambos sexos desde la juventud. (36,37)

1.3.2. Hábito de fumar

Aunque estudios epidemiológicos recogen una tendencia global a la disminución del consumo de tabaco, dicho hábito sigue siendo habitual, y se ha apreciado un aumento en mujeres, adolescentes y clases sociales desfavorecidas o con bajo nivel educacional. En el estudio EUROASPIRE IV entre pacientes con enfermedad coronaria, el 16% seguía fumando después de un evento coronario, con una media de seguimiento de 16 meses. (38)

El tabaquismo ocasiona una disfunción vasodilatadora endotelial en la circulación coronaria, con afectación del tono simpático y descenso en el aporte miocárdico de oxígeno; además, contribuye a la patogenia de la aterotrombosis por otros mecanismos, ejerciendo efectos hemostáticos e inflamatorios adversos, como la elevación de los niveles de la proteína C reactiva, de la molécula soluble de adhesión intercelular 1, del fibrinógeno y la homocisteína; provoca alteraciones en la agregación plaquetaria, mayor adhesión de los monocitos a las células endoteliales y alteraciones adversas de los factores fibrinolíticos y antitrombóticos derivados del endotelio. (38,39,40)

Los fumadores en comparación con los no fumadores, tienen una mayor prevalencia de espasmo coronario, un menor umbral para las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

arritmias ventriculares, mayor riesgo de IAM y de recidiva del mismo, y mayor riesgo de presentar resultados clínicos adversos tras cirugía de revascularización coronaria o ICP. [38,39,40]

En las mujeres el tabaco actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales, lo que hace que las mujeres jóvenes que toman dichos fármacos presenten un riesgo particularmente alto de cardiopatía isquémica prematura, ictus y tromboembolia, siendo más peligroso aún en mujeres diabéticas. [38,39,40]

1.3.3. Hipertensión arterial

Un examen de las tendencias actuales muestra un aumento del número de adultos con hipertensión, que pasó de 594 millones en 1975 a 1130 millones en 2015; actualmente, aproximadamente un 30-45% de las personas adultas mayores de 18 años presentan dicha enfermedad, con un aumento pronunciado durante el envejecimiento; y solo 1 de cada 5 personas hipertensas tiene controlado el problema. [2,41, 42]

El riesgo de un episodio cardiovascular a los 10 años para mujeres con hipertensión no controlada, con edades entre 30 a 74 años asciende al 6%, si la tensión se controlara se podrían prevenir el 56% de estos episodios. [43]

La disfunción endotelial constituye un elemento crucial en la HTA, y en su patogenia intervienen numerosos factores; el sistema renina-angiotensina, a través de la angiotensina II, además de su efecto vasoconstrictor directo, aumenta la expresión y la actividad de la NADPH oxidasa y el estrés oxidativo, a la vez que activa la síntesis de factores proinflamatorios en la célula endotelial. Por otra parte, el aumento de la fuerza ejercida por la sangre sobre la pared arterial de sujetos hipertensos determina una hipertrofia de las células musculares lisas, un acúmulo de colágeno en la pared arterial y un mayor deterioro de la función endotelial. De esta forma se genera un círculo vicioso en el que se acelera la inflamación vascular, la migración de células inflamatorias, la fibrosis de la pared, el estrés oxidativo y la apoptosis, todo lo cual favorece la ateroesclerosis y la aparición de hipertrofia del VI, que constituye uno de los factores predictivos más importante de IAM y muerte cardiovascular. [44,45,46]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Además del daño que provoca por sí misma, la HTA aumenta la demanda miocárdica de oxígeno, por lo que en pacientes con EAC, intensifica la isquemia.

1.3.4. Dislipemia

La oxidación de las partículas de cLDL es el primer estímulo para la activación endotelial y la cascada de reacciones que intervienen en la ateroesclerosis; por tanto, se puede apreciar una asociación positiva entre la dislipemia (DLP) y el riesgo de enfermedad cardiovascular, observándose que valores altos de cLDL predicen el riesgo de futuros episodios cardiovasculares, tanto en hombres como en mujeres. [47,48]

Varios metaanálisis con estatinas muestran que cada 1,0 mmol/l de reducción de cLDL se asocia a una disminución concomitante del 20-25% de la tasa de mortalidad cardiovascular y la tasa de IAM no mortal. [48]

Además, varias líneas de investigación postulan que la sociedad occidental considera un valor normal de colesterol que excede el valor exigido para una buena salud, y varios estudios observacionales señalan que los niveles de cLDL más bajos confieren un beneficio cardiovascular, con independencia del valor de partida de colesterol. [49]

La hipertrigliceridemia es un factor independiente del riesgo de enfermedad cardiovascular, aunque la asociación es mucho más débil que en la hipercolesterolemia. [50,51]

Igualmente, la concentración baja de cHDL también se asocia de manera independiente a un aumento de riesgo de dicha enfermedad; en general, los datos observacionales señalan que cada incremento del cHDL de 1 mg/dl acarrea un descenso del 2-3% en el riesgo de enfermedad cardiovascular. Además de su papel en el transporte inverso de colesterol, en diferentes estudios, la mayoría in vitro, se ha demostrado que ejercen acciones directas sobre las células endoteliales, aumentando la actividad de la sintasa del óxido nítrico endotelial, con una acción antiinflamatoria sobre las mismas, protegiendo a la célula endotelial frente a factores proapoptósicos y mejorando la función de las células progenitoras endoteliales; además, estimula la proliferación y la migración de dichas células, funciones

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

necesarias para la angiogénesis y la reparación de las lesiones endoteliales. [50,51,52]

1.3.5. Diabetes mellitus

La resistencia a la insulina y la diabetes mellitus se encuentran entre los principales factores de riesgo cardiovascular. El número de personas con DM en el mundo aumentó de 159 millones en 1990 a 498 millones en 2019, pasando de un 3.08% en 1990 a suponer un 7% en 2019. En Europa más de 81 millones de personas padecían dicha enfermedad en 2019. [2,41]

La resistencia a la insulina promueve la ateroesclerosis incluso antes de que aparezca una diabetes franca y aumenta el riesgo de aterotrombosis. En el *Emerging Risk Factors Collaboration*, se encontró que incluso los aumentos pequeños de la glucosa en ayunas comportaron una elevación de la tasa de mortalidad vascular. [53]

Se han descrito varios mecanismos por los cuales la hiperglucemia produciría daño endotelial; el incremento del estrés oxidativo constituye la vía principal en la que convergen dichos mecanismos. El incremento de la producción de diacilglicerol por la vía del glicólisis activaría la proteína quinasa C, enzima asociada a la alteración de diferentes funciones vasculares como la permeabilidad, la contractilidad, la apoptosis, la angiogénesis, la adhesión leucocitaria y la producción de citoquinas inflamatorias. El exceso de glucosa sería metabolizado por la vía de los polioles, incrementando así la producción de sorbitol, compuesto tóxico que induce la síntesis y liberación de tromboxano. Además, la combinación de hiperglucemia y el aumento del estrés oxidativo promoverían la formación de sustancias responsables del entrecruzamiento de las fibras de colágeno y del incremento de rigidez de la pared arterial. [54-57]

Por otra parte, aunque no está claro el papel exacto de las concentraciones suprafisiológicas de insulina sobre la célula endotelial, se sabe que la resistencia insulínica promueve un exceso de formación de ácidos grasos libres que alteran la función endotelial e inducen apoptosis celular, estrés oxidativo y una menor producción de agentes vasodilatadores (NO y prostaciclina). [54-57]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La prevención cardiovascular en pacientes diabéticos sigue los mismos principios que para los pacientes no diabéticos, pero los objetivos terapéuticos son más estrictos; además, generalmente estos pacientes presentan múltiples FRCV. [43,57]

1.3.6. Obesidad

La obesidad es un factor de riesgo, como entidad independiente, para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares; propicia un estado de inflamación sistémica, un estado protrombótico, albuminuria y eventos cardiovasculares; además, se encuentra involucrada en la fisiopatología de otras enfermedades como la HTA, la dislipemia, resistencia a la insulina y la DM. [58,59]

En un estudio poblacional, se observó que los pacientes con sobrepeso u obesidad presentaron mayor riesgo de mortalidad; dicho factor se asoció a la aparición de eventos adversos cardiovasculares en edades más tempranas, y a una esperanza de vida menor. Ocupa el quinto lugar en el riesgo global de muerte; y se les puede imputar cerca del 44% de la carga de diabetes y el 23% de la carga de cardiopatía isquémica. [60]

Su incidencia se ha triplicado en todo el mundo desde 1975; en 2016 más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos; igualmente, resulta preocupante el aumento de la prevalencia de dicha enfermedad en niños y adolescentes. En 2016 más de 340 millones de niños, con edades entre 5 a 19 años, y aproximadamente 41 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso o eran obesos. [41]

La obesidad es muy difícil de tratar, existe una necesidad de tratamientos más eficaces, pero sin duda resulta más fácil y rentable prevenirla. [58,59,60]

1.3.7. Enfermedad arterial periférica

La enfermedad arterial periférica (EAP) es una manifestación de la aterosclerosis sistémica, asociada a los factores de riesgo ya descritos; incluye todas las enfermedades arteriales excepto la enfermedad de las arterias coronaria y aorta.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Muchos estudios han demostrado un aumento del riesgo de mortalidad cardiovascular y morbilidad en los pacientes con EAP sintomática o asintomática, que es independiente de la presencia de FRCV. [61]

En múltiples estudios se ha analizado la epidemiología de la EAP, sobre todo cuando se localiza en extremidades inferiores; un estudio realizado en Suecia [62] entre personas de 60-90 años mostró una prevalencia de la enfermedad arterial de las extremidades inferiores del 18% y de claudicación intermitente del 7%; aunque la verdadera prevalencia es difícil de determinar, ya que la mayoría de los pacientes son asintomáticos y solo 25 % son diagnosticados y tratados. [62-64]

Un índice tobillo-brazo≤0.90 se asocia con una tasa de eventos coronarios mayor del doble a los 10 años. El 20% de los pacientes con claudicación intermitente, a los 5 años, han tenido un IAM o un accidente cerebrovascular, con una mortalidad del 10-15%. [62-64]

El resto de las localizaciones de la EAP (como arterias renales, mesentéricas, de extremidades superiores, etc.) son menos frecuentes, pero igualmente se asocian a un aumento de la morbimortalidad cardiovascular. [62-64]

1.4. ABORDAJE DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA

El examen médico tiene por objetivo identificar factores de riesgo, así como síntomas y signos que ayuden al diagnóstico y pronóstico.

La EAC puede originar SCA y SCC (Ver Figura 14). El espectro del SCA abarca el infarto agudo del miocardio con o sin elevación del segmento ST y la angina inestable (AI). [15,16,18]

El SCC abarca un conjunto de escenarios clínicos, entre los que se incluye pacientes con angina "estable" y/o disnea, insuficiencia cardíaca (IC) de nueva aparición, pacientes con menos de 1 año desde un SCA o con revascularización reciente, pacientes asintomáticos, entre otros (Ver Figura 10). [15,16,18, 65-68]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

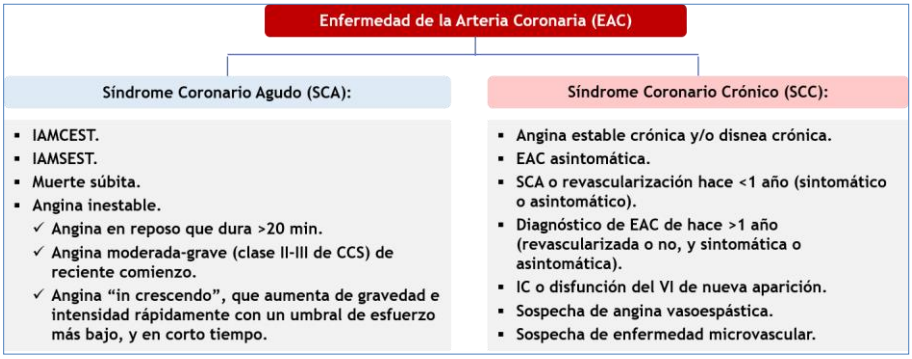


Figura 10. Síndromes originados por EAC. Fuente: Elaboración propia.

1.4.1. Síntomas y signos

Los síntomas de presentación de la EAC son muy variables, el más frecuente es la angina de pecho, dolor o disconfort torácico, aunque podría presentarse con un cuadro clínico en el que predominen otros síntomas como disnea, intolerancia al ejercicio y cansancio excesivo, palpitaciones, o incluso isquemia silente y muerte súbita. La disnea puede acompañar al disconfort torácico o puede ser el único síntoma de EAC. [15,16,18, 65-68]

Existen múltiples causas de dolor o molestias torácicas con las que se debe hacer diagnóstico diferencial, por lo que resulta importante una correcta anamnesis en relación a sus características (Ver Figura 11).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

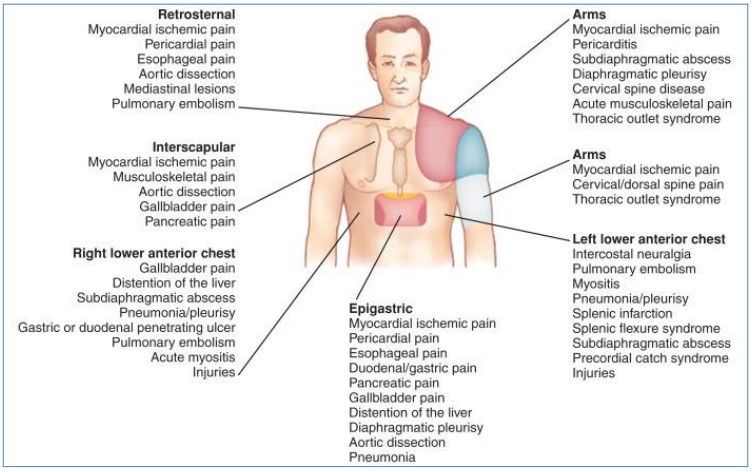


Figura 11. Causas de dolor torácico. Fuente: *Braunwald: Tratado de Cardiología*. [6]

La angina de pecho se describe frecuentemente como una opresión, sensación de pesadez en el pecho, dolor punzante o quemazón, o una sensación de ahogo y angustia, que puede estar acompañado de síntomas más inespecíficos como debilidad, palpitaciones, náuseas, desasosiego o una sensación de muerte inminente. La localización más habitual de dolor es centrotorácica, retroesternal, aunque puede localizarse o irradiarse hacia otras partes del cuerpo, por ejemplo, a mandíbula, extremidades superiores, generalmente superficie cubital bajando por el brazo izquierdo, entra ambas escápulas, o presentarse en epigastrio. La duración suele ser breve, no más de 10 minutos, aunque si es demasiado breve (solo unos segundos) debe sospecharse que no sea un dolor anginoso. [15,16,18, 65-68]

Una característica importante es la relación con el esfuerzo, típicamente los síntomas aparecen o se intensifican con el aumento del ejercicio físico o el estrés emocional y desaparecen unos minutos después del cese de los factores desencadenantes. Aunque existen formas paradójicas como el "*walk-through* angina", donde el dolor disminuye al continuar el ejercicio; o la angina de calentamiento, que el dolor disminuye o desaparece al realizar un segundo esfuerzo. La exacerbación de los síntomas después de una comida copiosa o al levantarse por la mañana también es típico de la angina. [15,16,18, 65-68]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El umbral de la angina y de los síntomas puede variar considerablemente de un día a otro o incluso durante el mismo día, y generalmente se alivian rápidamente con la administración de nitratos por vía bucal o sublingual. [15,16,18, 65-68]

Durante la valoración es importante diferenciar entre una angina típica y una atípica; esta última, en general se asemeja en la localización, el carácter del dolor y que cesa con nitratos, pero no suele tener factores precipitantes. (Ver Tabla 1) [66, 69]

Tabla 1. Clasificación de Angina típica y atípica. Fuente: Modificada de *ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*. [18]

Tipos de angina	Características del dolor
Angina típica	Cumple 3 de las siguientes características:
	▪ Dolor opresivo en el pecho, cuello, mandíbula, hombro o brazo.
	▪ Dolor provocado por el esfuerzo físico.
	▪ Dolor que se alivia en reposo, en unos 5 minutos, o con nitratos.
Angina atípica	Cumple 2 de las características anteriores
Dolor no anginoso	Cumple 1 de las características anteriores o ninguna.

Según el nivel de limitación para las actividades físicas que provoque la angina, esta puede clasificarse en grados; la escala más empleada es la de la *Canadian Cardiovascular Society* (CCS) [70] que es una modificación de la clasificación funcional de la *New York Heart Asociation* (NYHA) y que permite cuantificar el umbral en el que aparecen los síntomas en relación con las actividades físicas y así determinar el grado. Existen otros sistemas de clasificación, como la escala de actividad específica desarrollada por Goldman y cols. [71], y otros más recientes que incorporan mediciones del impacto de la angina en la calidad de vida como el *Medical Outcomes Study 36-Item Short Form Health Survey* (SF-36) o el Seattle Angina Questionnaire (SAQ), específico de la enfermedad. En general, dichos sistemas presentan como deficiencia que derivan de la información subjetiva facilitada por el paciente, que a su vez depende de su nivel de tolerancia a los síntomas, y puede ser variable según el contexto clínico. (Ver Tabla 2) [6, 15]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 2. Clasificación funcional de la angina según la NYHA y la CCS. Fuente: Modificada de *Harrison´s Principles of Internal Medicine.* [15]

Grados de angina	Clasificación según NYHA	Clasificación según CCS
I	No limitación de la actividad física. La actividad ordinaria no ocasiona excesiva fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	Actividad física ordinaria como caminar o subir escaleras no causa angina. La angina se produce tras un ejercicio extenuante, rápido o prolongado.
II	Ligera limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	Ligera limitación de la actividad física habitual. La angina aparece al andar rápido o subir escaleras o cuestas. Puede andar más de 1 ó 2 manzanas o subir un piso de escaleras. La angina puede aparecer con estrés emocional, después de las comidas, con el frío o a primera hora de la mañana.
III	Marcada limitación de la actividad física. Confortables en reposo. La actividad física menor que la ordinaria ocasiona fatiga, palpitaciones, disnea o dolor anginoso.	Marcada limitación de la actividad física. La angina aparece al andar 1ó 2 manzanas o al subir un piso de escaleras.
IV	Incapacidad para llevar a cabo cualquier actividad física sin disconfort. Los síntomas de insuficiencia cardíaca o de síndrome anginoso pueden estar presentes incluso en reposo. Si se realiza cualquier actividad física el disconfort aumenta.	Incapacidad para realizar ninguna actividad sin angina. Ésta puede aparecer en reposo.

Por otra parte, en varios estudios epidemiológicos de pacientes con muerte súbita, los análisis *post mortem* demostraron EAC grave, sin que esta hubiese ocasionado sintomatología anginosa. Hasta un tercio de los casos de EAC estable crónica presentan episodios de isquemia silente, siendo estos más prevalentes en diabéticos. (6,14,16,65,68)

Cuando la EAC evoluciona puede dar lugar a una disfunción miocárdica que origine una miocardiopatía isquémica y una insuficiencia cardíaca; cuando esto ocurre, en muchos casos, la angina deja de ser el síntoma principal y prevalece la clínica de IC. En estos casos es importante diferenciar una disfunción ventricular resultado de un miocardio necrótico y cicatricial de un miocardio hibernante secundario a una isquemia reversible, ya que, en este último, medidas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

como la revascularización podrían mejorar la función ventricular y la IC. [6,14,16,65,68]

1.4.2. Pruebas básicas

Las pruebas básicas que se le deben realizar a pacientes con sospecha de EAC incluyen: analítica sanguínea, electrocardiograma en reposo, monitorización electrocardiográfica ambulatoria (en caso de que la clínica oriente eventos asociados a arritmia paroxística), ecocardiografía en reposo y radiografía de tórax.

La bioquímica sanguínea es útil para identificar posibles causas de isquemia, factores de riesgo cardiovascular, así como enfermedades asociadas. Debe solicitarse un estudio de hormonas tiroideas si se sospechan alteraciones en las mismas, que pueden dar información sobre posible causa de isquemia. Se debe analizar el metabolismo de la glucosa, con glicemia en ayunas y/o hemoglobina glucosilada (HbA1c), y en caso de que ambos sean inconclusos realizar un test de tolerancia oral a la glucosa. El perfil lipídico (colesterol total, cHDL, cLDL y triglicéridos) es importante para determinar el perfil de riesgo cardiovascular del paciente, y definir si necesitan medicación. Otros elementos del metabolismo de los lípidos como la apolipoproteína B, las LDL pequeñas y densas, la fosfolipasa A2 asociada a lipoproteínas, entre otros no están indicados en el estudio inicial de la enfermedad coronaria. [17,18,57,72]

Se debe evaluar la función renal basal con creatinina y estimación de la tasa de filtrado glomerular; y se recomienda solicitar niveles de ácido úrico, ya que la hiperuricemia suele asociarse a afectación de la función renal. [18,73]

Los niveles de enzimas de daño cardíaco como troponina T y troponina I son fundamentales en la valoración del SCA; en el caso del SCC, pueden encontrarse niveles mínimamente elevados, sobre todo si se emplean test de troponina ultrasensible. En algunos estudios se ha visto que niveles de troponinas elevados en pacientes con SCC se asocian a mayor riesgo de eventos cardiovasculares adversos, pero son necesarios estudios más amplios para determinar la utilidad de dichas determinaciones. [18,74,75]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se debe realizar un ECG de 12 derivaciones a todos los pacientes con sospecha de EAC, que suele ser normal en más de la mitad de pacientes, incluso en los que tiene EAC grave. La detección de anomalías en la repolarización, principalmente cambios en el segmento ST, puede ayudar a aclarar el diagnóstico, sobre todo si ocurren durante episodios de dolor, aunque debe tenerse en cuenta que la depresión del ST durante un episodio de taquiarritmia no es predictiva de EAC. Igualmente, podría mostrar signos indirectos de EAC como signos de IAM previo (presencia de ondas Q), hipertrofia ventricular, alteraciones en la conducción (bloqueos de rama o bloqueos auriculoventriculares), y arritmias (como fibrilación auricular); podría ser útil para definir otros mecanismos de dolor torácico, por ejemplo, en la fibrilación auricular (FA) podrían darse episodios de dolor sin que haya enfermedad coronaria; ayuda a seleccionar las pruebas diagnósticas a realizar, y servirá de referencia para comparaciones en futuras situaciones clínicas. [18,77,78]

El registro ambulatorio del ECG (Holter) no es una prueba de rutina en el diagnóstico de la CI, y no sustituye la realización de una prueba de esfuerzo, pocas veces ofrece información diagnóstica o pronóstica adicional a la obtenida en dicha prueba, pero podría está indicado en pacientes con episodios de angina no relacionados con el ejercicio, en los que se sospechan arritmias o angina vasospástica (que requiere monitorización del segmento ST), y podría revelar signos de isquemia miocárdica silente. [18,77,78]

La ecocardiografía transtorácica en reposo (bidimensional y Doppler) proporciona información sobre la estructura y la función cardíaca. Se recomienda su realización en todos los pacientes con el objetivo de identificar anomalías en la movilidad regional de la pared miocárdica sugestivas de EAC, evaluar la función diastólica del ventrículo izquierdo, que constituye un signo temprano de disfunción miocárdica isquémica e igualmente puede ser indicativa de disfunción microvascular; además, para descartar otras enfermedades que podría causar dolor torácico (valvulopatías, miocardiopatía hipertrófica, etc.), aunque muchas de ella se pueden asociar a EAC, y es especialmente útil en pacientes con soplos, IAM previo o síntomas/signos de insuficiencia cardíaca. [18,63,79,80]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La radiografía de tórax no ofrece información diagnóstica ni pronóstica específica, se emplea fundamentalmente en pacientes con presentaciones atípicas (disnea como único síntoma, síncope, etc.), signos y síntomas de insuficiencia cardíaca, o para descartar otras causas del cuadro clínico (alteraciones pulmonares, etc.). [18,68]

1.4.3. Probabilidad Pretest

Una prueba diagnóstica puede ser perjudicial si el número de resultados falsos es superior al número de correctos, y solo debe realizarse si la información que aporta modifica la estrategia terapéutica.

Por lo tanto, para la correcta aplicación de pruebas diagnósticas se requiere un enfoque bayesiano, según el cual, los valores predictivos negativo y positivo de cualquier prueba se definen por su sensibilidad y especificidad, y por la Probabilidad Pretest (PPT) de padecer dicha enfermedad. Por otra parte, debe tenerse en cuenta que el valor de las pruebas diagnósticas es mayor cuando la probabilidad pretest es intermedia, porque en estos casos los resultados de la prueba tienen mayor efecto en la toma de decisiones médicas. [17,81]

La estimación de la "Probabilidad Real" de la enfermedad para un paciente depende de la PPT y los resultados de las pruebas diagnósticas. [17,81]

La PPT está influida por la prevalencia de la enfermedad en la población estudiada y las características clínicas del individuo; para calcularla se usa un modelo predictivo, que incluye edad, sexo y características de los síntomas. [17,81]

Previamente se empleaba un esquema de clasificación desarrollado por Diamond y Forrester [76], que fue actualizado en 2013 en la *"Guidelines on the management of stable coronary artery disease"* de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) [17] con datos reunidos por Genders y cols. [82]

Sin embargo, desde su publicación se han realizado varios estudios que indican que la prevalencia de la EAC es menor que la recogida; un análisis conjunto de tres estudios de cohortes [83] que incluyeron 15.815 pacientes con sospecha de EAC, indicó que la PPT es aproximadamente un tercio de la estimada por el modelo de dicha

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

guía, lo que ocasiona una sobreestimación de la enfermedad y contribuye a un bajo rendimiento diagnóstico de las pruebas empleadas. [83-86]

En el año 2019 se realizó una actualización dicho modelo en la *"Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*" de la ESC [18], que reduce la necesidad de pruebas diagnósticas e incluye por primera vez a la disnea como síntoma a valorar; además, debe tenerse en cuenta que dicha propuesta se basa en pacientes de países con bajo riesgo de EAC. (Ver Tabla 3) [83-86]

Tabla 3. Probabilidad Pretest de EAC. Fuente: Modificada de *ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* [18]

	Típica		Atípica		No anginosa		Disnea	
Edad	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
>70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Varios estudios han demostrados que los pacientes con PPT ≤5% tienen una probabilidad tan baja de enfermedad que las pruebas diagnósticas deben realizarse solo por razones excepcionales; mientras que lo que presentan PPT >15%, son en los que más beneficioso resulta la realización pruebas no invasivas. [17,18, 83-86]

En el caso de los pacientes con PPT entre 5-15% se recomienda individualizar la decisión, pudiendo emplear como modificadores de la estimación de PPT la presencia de factores de riesgo cardiovascular, alteraciones en el ECG y la información sobre el calcio coronario obtenida mediante tomografía computarizada (TC). (Ver Figura 12). El uso óptimo de estos factores para mejorar la evaluación de PPT no está establecido, aunque varios estudios han demostrado que los modelos que incorporan dicha información mejoran la identificación de pacientes con EAC. [17,18, 82-87]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

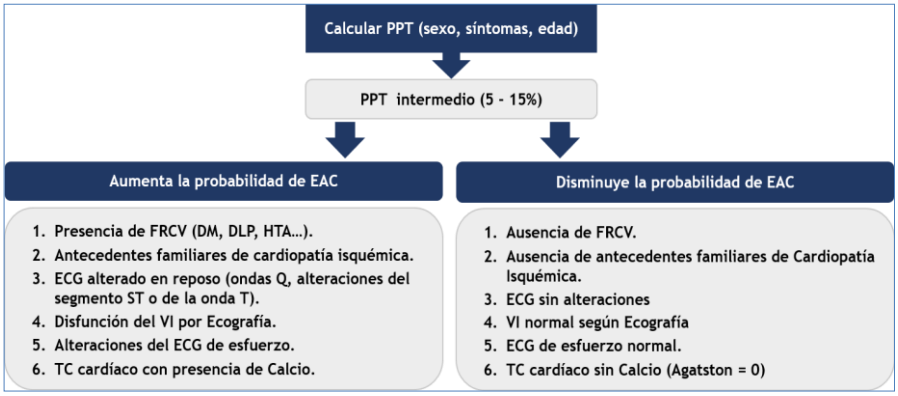


Figura 12. Factores que modifican la PPT de EAC. Fuente: Modificada de *ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes.* [(18)]

1.4.4. Pruebas específicas para el diagnóstico

Para el diagnóstico de EAC se pueden emplear numerosas pruebas invasivas y no invasivas; algunas de ellas ofrecen una mejor evaluación funcional como la ecografía de estrés, la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), o la tomografía por emisión de positrones (PET); mientras otras ofrecen una mejor evaluación de la anatomía coronaria, como la TC cardíaca y la angiografía coronaria invasiva (ACI).

1.4.4.1. Pruebas no invasivas

1.4.4.1.1. Ergometría

Con la ergometría o prueba de esfuerzo se pretende reproducir una situación de sobrecarga, forzando las relaciones entre los elementos que influyen en el equilibrio aporte-demanda de oxígeno a nivel coronario y observar las respuestas fisiológicas que se generan; de esta forma evalúa la presencia de isquemia y para qué valor de la actividad física se produce la misma. Se puede emplear sola, o asociada a otras pruebas como la SPECT. [(90-94)]

a) Realización de la prueba

Se debe valorar al paciente antes de realizar la prueba de esfuerzo, evaluar las indicaciones de la misma, su aptitud para el ejercicio, la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

presencia de contraindicaciones (Ver Tabla 4), elegir la modalidad más adecuada, y suspender la medicación que pueda interferir con la interpretación de los resultados.

Tabla 4. Contraindicaciones absolutas y relativas de la realización de Ergometría. Fuente: Modificada de *Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association.* [93]

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
IAM 2 días previos	Estenosis del tronco coronario principal izquierdo (TCPI)
Angina inestable de alto riesgo	Taquiarritmias o bradiarritmias incontroladas
Arritmia cardíaca incontrolada	BAV de 2do o 3er grado
Estenosis aórtica grave sintomática	Estenosis aórtica moderada
Insuficiencia cardíaca descompensada	Miocardiopatía hipertrófica con afectación grave del gradiente en reposo.
Tromboembolismo o infarto pulmonar agudo	Alteraciones electrolítcas
Endocarditis	HTA severa no controlada
Miocarditis o pericarditis aguda	Alteración cognitiva con dificultad para colaborar en la realización de la prueba
Disección aórtica	
Incapacidad física o psíquica para realizar la prueba de esfuerzo	

La modalidad y el protocolo de la prueba de esfuerzo deben elegirse de acuerdo con la capacidad funcional estimada del paciente, según la edad, la forma física y los antecedentes patológicos. El esfuerzo en banda o bicicleta ergométrica se considera el método ideal de estrés por ser un estímulo fisiológico y porque aporta información sobre la capacidad funcional del paciente; pero en caso de que el paciente no pueda realizarla o no alcance los criterios de suficiencia durante la misma, se puede utilizar el estrés farmacológico, empleando vasodilatadores (regadenoson, dipiridamol, adenosina,) o inotrópicos (dobutamina). [90-94]

Antes de iniciar la Ergometría debe obtenerse un ECG en decúbito, durante la prueba se monitorizarán al menos tres derivaciones de modo continuo, y se realizará un registro de las 12 derivaciones durante el último minuto de cada fase o al menos cada 3 minutos y al final de la prueba, así como en el momento en que se produzca algún acontecimiento clínico importante; la monitorización se continuará en recuperación durante 3-5 minutos en ausencia de hallazgos patológicos; en cualquier caso, debe esperarse a que el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

paciente recupere su situación basal. La frecuencia cardíaca (FC) y la tensión arterial se medirán al inicio, durante el esfuerzo y en la recuperación, se recogerán al menos en los mismos momentos en que se registre el ECG. [6,90-94]

La duración óptima de la prueba está estimada entre 6 y 12 minutos; aunque deber tenerse en cuenta los criterios de finalización de la misma (Ver Tabla 5). [6,90-94]

Tabla 5. Criterios para terminar la Ergometría. Fuente: Modificada de *Exercise standards for testing and training: a scientific statement from the American Heart Association*. [93]

Criterios absolutos
▪ Respuesta clínica positiva
▪ Respuesta eléctrica positiva
▪ Taquicardia ventricular sostenida u otra arritmia que provoque alteraciones del gasto cardíaco durante el ejercicio
▪ Descenso en TAS >10 mmHg a pesar del aumento en la carga de trabajo, si se acompaña de otra evidencia de isquemia
▪ Hipotensión sistólica inducida por el ejercicio (descenso de TAS a niveles inferiores a TAS en reposo, o disminución de 20 mmHg después de un ascenso inicial)
▪ Signos de hipoperfusión sistémica (cianosis, palidez) o del sistema nervioso central (ataxia, mareo, lipotimia)
▪ Dificultades técnicas en la monitorización
▪ Por petición del paciente
Criterios relativos
▪ Arritmias diferentes a taquicardia ventricular sostenida (ectopia multifocal, taquicardia supraventricular, BAV, bradiarritmias, etc.) o Bloqueo de rama que no puede distinguirse de una taquicardia ventricular
▪ Descenso en TAS >10 mmHg a pesar de un aumento en la carga de trabajo, en ausencia de otra evidencia de isquemia
▪ Respuesta hipertensiva exagerada (TAS >250 mmHg y/o TAD>115 mmHg)
▪ Fatiga, disnea, signos de broncoespasmo (roncus, sibilantes), calambres en las piernas o claudicación

b) Interpretación de resultados

Desde el punto de vista diagnóstico hay dos criterios básicos a valorar en dicha prueba, la respuesta clínica y la respuesta eléctrica, aunque igualmente deben evaluarse la capacidad funcional, la respuesta de la frecuencia cardíaca y la respuesta de la tensión arterial (TA).

En la **respuesta clínica** se debe tener en cuenta la aparición de angina inducida por el esfuerzo, que constituye un factor de predicción importante de la presencia y gravedad de EAC, independientemente de la respuesta eléctrica o de la capacidad de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ejercicio; igualmente, debe evaluarse la aparición de disnea como equivalente anginoso, aunque este síntoma debe valorarse cuidadosamente, teniendo en cuenta los antecedentes patológicos del paciente, que podrían limitar su capacidad de esfuerzo (afectación pulmonar, etc.) [90-94]

En la **respuesta eléctrica** debe valorarse la presencia de cambios en la repolarización sugestivos de isquemia miocárdica. La principal anomalía del ECG diagnóstico es una depresión horizontal o una pendiente descendente del segmento ST ≥0.1 mV a los 0.06 - 0.08s después del punto J (este criterio se utiliza sobre todo en FC superiores a 130/lpm) en al menos tres latidos consecutivos, en una o más derivaciones; debe tenerse en cuenta que el descenso del ST inducido por el ejercicio no permite localizar la isquemia en una región o lecho vascular preciso; y por otra parte, un descenso aislado del mismos, suele asociarse a una falsa alteración debida a la influencia de una repolarización auricular en estas derivaciones. Otro criterio sería la elevación del ST≥0.1mV a los 0.06s después del punto J en al menos tres latidos consecutivos; dicha alteración, si no está acompañada de ondas Q patológicas, suele indicar una estenosis coronaria proximal importante o espasmo coronario epicárdico, y a diferencia del descenso de ST, si permite localizar con precisión la isquemia transmural en una región vascular en concreto; en los casos en los que el ascenso del ST se acompaña de ondas Q patológicas, suele ser indicativo de un aneurisma en el VI o de un cambio importante en el movimiento de la pared. Dichas alteraciones pueden aparecer durante el esfuerzo, o tras el mismo. [6,90-94]

En casos de alteraciones del ECG de base, como bloqueos de rama o auriculoventriculares, ritmo de marcapaso, síndrome de *Wolff Parkinson White*, fibrilación auricular (FA) o HVI, así como en los desequilibrios hidroelectrolíticos, los cambios en el segmento ST son difíciles de interpretar, por lo que, en estos casos, la utilidad de dicha prueba para el diagnóstico es limitada. [90-94]

Otro de los factores a analizar durante la prueba de esfuerzo es la **capacidad funcional**, que es un factor predictor de mortalidad y de aparición de eventos adversos cardiovasculares no letales con y sin EAC. El consumo de O_2 en condiciones basales es de 3,5ml de O_2 por

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

kilogramo de peso y minuto, que equivale a 1 MET (unidad metabólica); cuando se realiza una prueba de esfuerzo, es fundamental valorar el nivel de consumo de O_2 (METs) alcanzado; los valores normales están relacionados con el sexo y la edad (Ver Tabla 6). [90-94]

Tabla 6. Capacidad funcional estimada (METS) según edad y sexo. Fuente: Modificada de *Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center.* [95]

Edad	METS (1MET = 3,5 ml/kg/min de consumo de oxígeno)				
	Muy baja	Baja	Media	Buena	Alta
Mujeres					
≤ 29	< 7,5	8-10	10-13	13-16	> 16
30-39	< 7	7-9	9-11	11-15	> 15
40-49	< 6	6-8	8-10	10-14	> 14
50-59	< 5	5-7	7-9	9-13	> 13
≥ 60	< 4,5	4,5-6	6-8	8-11,5	> 11,5
Hombres					
≤29	< 8	8-11	11-14	14-17	> 17
30-39	< 7,5	7,5-10	10-12,5	12,5-16	> 16
40-49	< 7	7-8,5	8,5-11,5	11,5-15	> 15
50-59	< 6	6-8	8-11	11-14	> 14
≥ 60	< 5,5	5,5-7	7-9,5	9,5-13	> 13

Otro parámetro es la **respuesta de la frecuencia cardíaca** en el ejercicio; la incapacidad del corazón de incrementar la frecuencia para cubrir la demanda, se denomina incompetencia cronotrópica, por tanto, debe evaluarse la frecuencia cardíaca máxima (FCM): FCM teórica = 220 – edad. Dicho parámetro también permite clasificar como máxima o submáxima una prueba de esfuerzo; un estudio se clasifica como submáximo cuando la FC no alcanza el 85% de la FC máxima predicha; si un paciente presenta una prueba eléctrica y clínicamente negativa con un 85% de taquicardización, se podría considerar la prueba como negativa para isquemia; si por el contrario, un paciente presenta respuesta clínica y eléctrica negativas pero no ha alcanzado un porcentaje de taquicardización satisfactorio, se considera esta prueba como "no diagnóstica". En presencia de cualquier otro criterio de valoración diagnóstica, como un descenso del ST, dolor torácico anginoso o hipotensión inducidos por el esfuerzo, el porcentaje de taquicardización alcanzado se torna irrelevante y se considera la prueba como positiva para isquemia. [90-94]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La respuesta de la tensión arterial también debe evaluarse, mayormente se produce un aumento de la TA hasta más de 140 mmHg. La respuesta hipertensa a la prueba de esfuerzo se define como TA superior a 210 mmHg en hombres y a 190 mmHg en mujeres, dicha respuesta podría considerarse anómala pero no motiva la suspensión del ejercicio y podría ser predictora del desarrollo de HTA en el futuro. La hipotensión sistólica inducida por el ejercicio se puede definir como el descenso de la misma a niveles inferiores de la TA en reposo, o la disminución de 20 mmHg después de un ascenso inicial, en cualquiera de los dos casos es indicativa de finalización de la prueba y es un signo predictivo de mal pronóstico; se relaciona con EAC grave de múltiples vasos y disfunción del VI, con mayor valor predictivo en hombres que en mujeres. La hipotensión asociada al esfuerzo también puede observarse en pacientes con miocardiopatía, obstrucción del tracto del flujo del VI, aumento del tono vagal, hipovolemia, medicaciones antihipertensivas y arritmias; y es necesario valorar que no se trate de una "pseudohipotensión", que ocurre en pacientes nerviosos antes de la prueba, que al iniciar presentan cifras de TA elevadas, pero que durante el transcurso de la prueba se va normalizando. (90-94)

Aunque estos son los datos más importantes de una prueba de esfuerzo, debe valorarse la aparición de cualquier eventualidad (arritmias, aparición de trastornos de conducción, anormalidades en el comportamiento de la presión arterial, etc.)

1.4.4.1.2. Ecocardiografía de estrés

Es similar a la ergometría, añadiéndose la realización de una ecografía durante el esfuerzo. Permite detectar y cuantificar alteraciones del movimiento regional de la pared miocárdica, cuya extensión se correlaciona con la magnitud de la isquemia; además, permite valorar la respuesta de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) al esfuerzo, lo que ofrece mayor información pronóstica. (96-98)

En varios estudios se ha demostrado que los pacientes que presentan una ecografía de estrés normal (con buena capacidad funcional y correcto porcentaje de taquicardización) tienen un riesgo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de acontecimientos cardíacos al año menor del 1% en pruebas de ejercicio y menor del 2% en las farmacológicas. [96-98]

Pero debe tenerse en cuenta que múltiples alteraciones pueden dificultar su correcta interpretación, como los niveles de esfuerzo subóptimo, mala calidad de imagen, HVI, áreas de isquemia pequeñas, que son causas de falsos negativos. El diagnóstico también se hace difícil en pacientes con alteraciones de la conducción (bloqueos de rama, etc.) o portadores de marcapasos, en los que podrían darse resultados falsamente positivos. Otros procesos pueden producir hallazgos inespecíficos o no diagnósticos, como la presencia de alteraciones previas en la movilidad de la pared, la hipertensión grave, la miocardiopatía hipertrófica y otras miocardiopatías en las que la reserva de perfusión miocárdica disminuye como consecuencia de la enfermedad microvascular. [96-98]

1.4.4.1.3. Tomografía computarizada por emisión de fotón único

El sistema de tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) consiste en el estudio de la perfusión miocárdica, utilizando radiofármacos administrados por vía intravenosa, con el fin de evaluar el flujo sanguíneo regional del miocardio, tanto en esfuerzo como en reposo.

1.4.4.1.4. Tomografía por emisión de positrones

En la PET se utilizan radiofármacos emisores de positrones (como el 82Rb y el 13N-amonio), para evaluar la perfusión y la función del miocardio, en reposo y durante el estrés. [99-101]

Similar a la SPECT, esta técnica proporciona información sobre la presencia o ausencia de isquemia miocárdica, su ubicación y extensión. En el IAM, permite estudiar la viabilidad residual y función ventricular. Además, la PET puede cuantificar flujo sanguíneo en mL/min/g, que permite la detección de enfermedad microvascular y mejora la evaluación de la isquemia en la enfermedad multivaso. [99-101]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Un metaanálisis sobre pruebas diagnósticas, encontró una sensibilidad y una especificidad para la PET del 90% y el 85% respectivamente, cuando la EAC se definió como estenosis mayor del 50% por coronariografía; y una sensibilidad y especificidad de 89% y 85%, respectivamente, cuando la EAC fue definida por alteraciones en la reserva fraccional de flujo. [99-101]

Tanto la SPECT como la PET son técnicas de imagen molecular, por tanto, más precoces que las estructurales.

Los equipos de PET son más costosos, por lo que están menos disponibles que la SPECT u otras técnicas de imagen con estrés.

1.4.4.1.5. Resonancia magnética cardíaca

La RMC de estrés con dobutamina puede emplearse para la detección de alteraciones de la motilidad de la pared inducidas por la isquemia, es útil en pacientes donde el ecocardiograma no es concluyente, en pacientes con ventana acústica subóptima o en casos de contraindicación para técnicas de imagen de perfusión con adenosina. [102-105]

Otra forma de emplear la RMC es con la inyección de contraste intravenoso, que permite la visualización no invasiva de las arterias coronarias, aunque, la baja resolución espacial y la dependencia del operador siguen siendo limitaciones importantes. [102-105]

1.4.4.1.6. Tomografía computarizada cardíaca y Angiografía coronaria por tomografía computarizada

La TC cardíaca es un método muy sensible para detectar calcificaciones coronarias en un elevado número de pacientes, aunque una cuestión preocupante de dicha técnica es las altas dosis de radiación a la que se somete el paciente.

Puede realizarse sin la administración de contraste, para cuantificar el calcio coronario o con la administración del mismo, con lo que se obtiene una angiografía coronaria por TC (ACTC). [106,107]

Las lesiones calcificadas se suelen cuantificar con el score de Agatston, la cantidad de calcio se correlaciona aproximadamente con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la carga aterosclerótica total en las arterias coronarias, pero no se correlaciona con la severidad de la estenosis, incluso en casos de calcificaciones extensas no necesariamente hay una estenosis luminal significativa, y por otra parte un score de calcio 0, no puede emplearse para descartar estenosis coronaria en pacientes sintomáticos. [17,106-108]

Si la TC cardíaca se realiza con contraste proporciona una angiografía del árbol arterial coronario; puede ser una prueba razonable en pacientes sintomáticos con riesgo intermedio de EAC, en particular si los resultados de la prueba de esfuerzo son indeterminados, aunque, según los expertos, se debe considerar esta prueba en pacientes con buena capacidad para contener la respiración, sin obesidad importante, que no presenten alteraciones del ritmo cardíaco, preferiblemente con frecuencias cardíaca ≤65/minuto y con un score y distribución de calcio favorables (Agatston <400), dado que la presencia de una cantidad importante de calcio coronario afecta negativamente a la precisión de la ACTC, disminuyendo su especificidad. [107]

La ACTC proporciona información anatómica, pero sin definir la relevancia hemodinámica de dichos hallazgos, por lo que en varias investigaciones se ha complementado con el estudio de la reserva fraccional de flujo, apreciándose un incremento en su precisión; aunque dicho uso requiere de más estudios prospectivos de validación. [18,109]

1.4.4.1.7. Técnicas híbridas

Las técnicas híbridas SPECT/TC, PET/TC y PET/RMC, combinan aspectos funcionales y anatómicos.

Se posee poca evidencia de ellas, aunque se ha publicado un metaanálisis que muestra mayores niveles de especificidad, sin descenso significativo de la sensibilidad. [110] Sin embargo, se siguen necesitando más estudios para determinar el valor real de dichas pruebas, así como para definir, que tipo de pacientes se beneficiarían de la realización de las mismas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.4.4.2. Pruebas invasivas

1.4.4.2.1. Cateterismo cardíaco

El cateterismo cardíaco se refiere a las formas invasivas y directas de estudio del corazón, basadas en la introducción de catéteres a través de una vía arterial o venosa periférica; lo que permite estudiar las presiones y resistencias del corazón, calcular el gasto cardíaco, evaluar las válvulas, la función ventricular y estudiar la anatomía de las arterias coronarias. [111]

Abarca diversas exploraciones, según el tipo de enfermedad que se quiera estudiar. La exploración más frecuentemente utilizada es la angiografía coronaria invasiva (ACI) o coronariografía, que se emplea para diagnóstico y evaluación de la EAC, asociada a técnicas para valorar la repercusión hemodinámica de las lesiones, como el cálculo de la reserva de flujo fraccionado (RFF) o el cociente instantáneo sin onda (CSi), aunque también podrían emplearse otras técnicas como la ecografía intravascular (EIV) y la tomografía de coherencia óptica (TCO). En segundo lugar, se emplea el cateterismo de las cavidades derechas e izquierdas, con estudio de presiones, evaluación de gradientes (diferencias de presión entre cavidades), determinación del gasto cardíaco, y la ventriculografía o la aortografía para el estudio de las enfermedades valvulares, defectos congénitos, miocardiopatías, la hipertensión pulmonar, cortocircuitos intracardíacos y algunas enfermedades del pericardio. También pueden realizarse biopsias endomiocárdicas para el diagnóstico de algunas miocardiopatías o del rechazo tras el trasplante cardíaco, e igualmente, podrían usarse con fines terapéuticos. [6,111]

1.4.4.2.2. Angiografía coronaria invasiva

La ACI consiste en la visualización de la anatomía coronaria, mediada por la inyección de un contraste en dichas arterias a través de un catéter introducido desde una arteria periférica. Es una prueba de referencia para determinar la extensión de la EAC, aporta información anatómica detallada y con la inclusión de técnicas como la reserva fraccional de flujo, también aporta información funcional, por lo que permite la estimación de la carga isquémica de la EAC.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Aunque la técnica está bien establecida, es una prueba invasiva con posibles complicaciones, por lo que sus indicaciones deben ser claras (Ver Tabla 7). [112-115]

Tabla 7. Recomendaciones para la realización de ACI en pacientes con EAC estable o sin diagnóstico de EAC. Fuente: Modificado de *Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease: a report of the ACC/AHA.* [77]

Clases de Recomendaciones			
Clase I	Clase II	Clase IIB	Clase III
EAC estable pero que sobrevivieron a muerte súbita o arritmia ventricular maligna.	EAC con características que indican alta probabilidad de CI severa (excluyendo pruebas de esfuerzo) y candidatos a revascularización	Prueba de estrés no indicativas de EAC, pero sospecha clínica alta, y los resultados de la ACI modificaran el manejo.	EAC en pacientes que no quieren someterse a revascularización o que no son candidatos de la misma.
EAC estable que desarrolla síntomas de IC.	EAC, que no pueden someterse a prueba de esfuerzo, con pruebas no invasivas no diagnósticas, cuando los resultados de la ACI originen cambios en el manejo.		EAC estable con FEVI conservada y bajo riesgo de isquemia en pruebas no invasivas.
Características clínicas o resultados de pruebas no invasivas que indican alta probabilidad de CI.	EAC FEVI <50% y riesgo moderado de isquemia en las pruebas no invasivas.		Bajo riesgo clínico y que no se han sometido a pruebas no invasivas.
EAC estable con síntomas de isquemia a pesar de tratamiento médico óptimo y candidatos de revascularización.	Diagnóstico de EAC, pero pronóstico inconcluso tras pruebas no invasivas, o estas no pueden realizarse.		Asintomáticos con pruebas no invasivas sin evidencia de isquemia (no recomendada).
	Paciente con limitación de la calidad de vida por angina, con FEVI conservada, y criterios de riesgo intermedio en pruebas no invasivas.		

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La evaluación de las lesiones coronarias debe incluir la localización y la extensión, analizando el número de lesiones, el tamaño de las mismas, los vasos afectados, así como la posición de la lesión en el trayecto de dicho vaso, ya que, localizaciones como las cercanas al orificio o lesiones en la bifurcación son de mayor riesgo. Igualmente, debe analizarse el grado de estenosis, aunque suele subestimarse respecto a la evaluación post mortem o la ecografía intravascular; las características morfológicas de la lesión como la longitud, el grado de tortuosidad, el contorno, la presencia de trombos, y el grado de calcificación; además debe evaluarse la presencia de colaterales y el flujo anterógrado, que da información sobre la gravedad de la lesión y sobre el estado de la microcirculación. Es importante tener en cuenta que esta prueba, aunque detecta lesiones coronarias calcificadas, tiene una sensibilidad baja para el calcio y solo detecta calcificaciones moderada-grave, por lo tanto, no es la prueba de referencia para evaluación de lesiones calcificadas. [112-115]

Hay varios factores que pueden provocar una interpretación incorrecta de las imágenes, como son la obesidad, proyecciones inadecuadas, superposición de ramas, introducción profunda del catéter en el vaso, lesiones limítrofes, la presencia de flujo sanguíneo aumentado o flujo competitivo, entre otras. [112-115]

Aunque las complicaciones durante la prueba no son frecuentes, podrían ocurrir reacciones alérgicas al contraste, complicaciones vasculares en el punto de acceso y lesión renal aguda inducida por contraste; otras complicaciones serían las arritmias ventriculares y auriculares, que suelen ceder solas con la recolocación del catéter; igualmente, tiene el potencial de causar lesión asociada a la radiación de tipo determinista o estocástica; y las más infrecuentes serían las embolias, hemorragias e infecciones, estas últimas son excepcionales en paciente inmunocompetentes. [112-115]

a) Reserva fraccional de flujo

Para el tratamiento de lesiones coronarias con estenosis superiores a 80% se recomienda revascularización, pero en el caso de estenosis intermedias (50-80%) se precisan pruebas para valorar la repercusión hemodinámica de las mismas, que indicarían la necesidad de revascularización. [6,116]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La RFF es el cociente entre la perfusión miocárdica máxima por detrás de una lesión estenótica y el flujo hiperémico máximo en esa misma región en el caso hipotético de que la lesión no estuviera presente; dicho flujo máximo se obtiene con la administración de adenosina. El valor normal de la RFF es de 1, valores inferiores a 0,8 se consideran hemodinámicamente significativos, y por tanto lesiones candidatas a revascularización. [6,116]

Es importante destacar que, según varios estudios, las lesiones consideradas hemodinámicamente significativas mediante esta técnica se suelen correlacionar con áreas de isquemia inducible por pruebas de esfuerzo no invasivas; [116] por tanto, debe evaluarse con cuidado la necesidad de dicha prueba y valorar si esta no puede ser sustituida por una técnica no invasiva.

b) Cociente instantáneo sin ondas

El CSi permite valorar la gravedad hemodinámica de las estenosis coronarias. El proceso de medirlo es similar al de la RFF, excepto que no necesita vasodilatadores, por lo que se puede realizar en paciente con contraindicaciones para la adenosina, o en lo que se prefiera no administrarla por las reacciones adversas de dicha medicación. [6,116]

Varios estudios han descrito grados distintos de concordancia entre CSi y RFF, en general, para que equivalga a una RFF de 0,8 o menos el mejor punto de corte del CSi parece ser 0,89-0,9. [6,116]

c) Pruebas de imagen intracoronarias

Actualmente las pruebas disponibles son la ecografía intravascular y la tomografía de coherencia óptica.

La EIV permite estudiar mejor la pared del vaso, por lo que facilita la caracterización detallada del núcleo de ateroma. Actualmente se recomienda su uso para valorar la necesidad de revascularización, sobre todo lesiones localizadas en TCPI, optimizar los implantes de dispositivos endovasculares, y valorar la trombosis o reestenosis de los mismos después de una ICP. [6,116,117]

La TCO cardiovascular es una técnica de imagen a base de catéteres que usa la luz y su reflexión para crear imágenes de la pared coronaria. En la EAC se emplea para identificar estenosis hemodinámicamente significativas, valorar cuantitativamente la lesión midiendo el área de luz mínima; además, ayuda a caracterizar la placa

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de ateroma, permitiendo distinguir entre lesiones fibrosas, ricas en lípidos y calcificadas, detectando características de alto riesgo de rotura. [6,116,117]

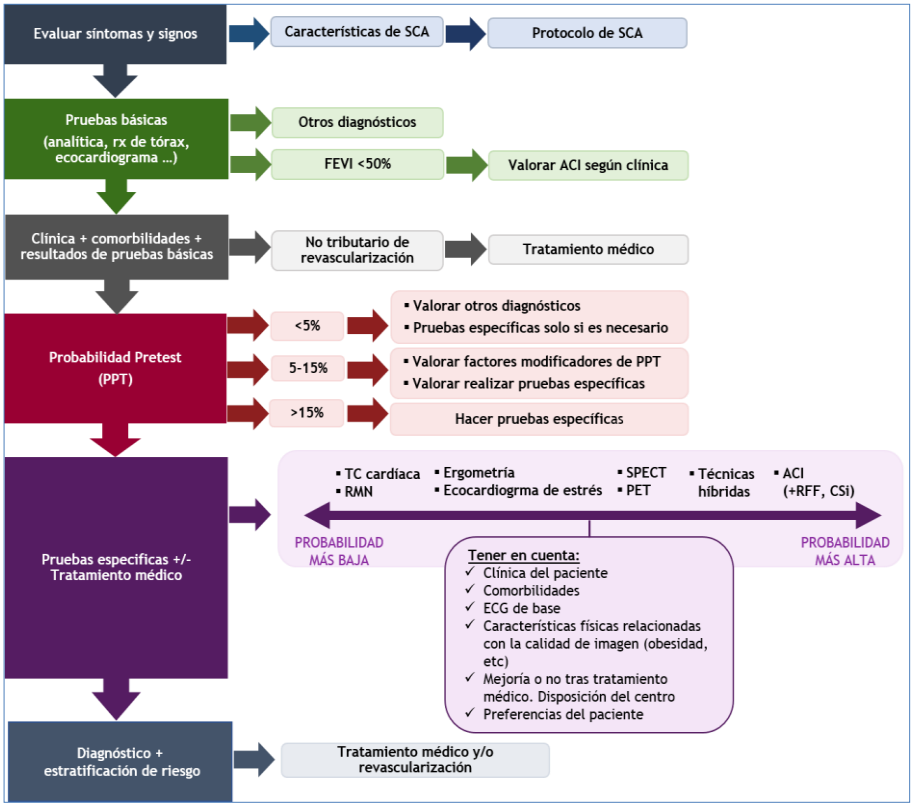


Figura 13. Abordaje de pacientes con sospecha de EAC. Fuente: Elaboración propia.

1.4.5. Selección de prueba diagnóstica

La EAC es una enfermedad compleja en la que se involucran numerosos mecanismos, su diagnóstico no depende siempre de la visualización de una estenosis, y, por otra parte, la presencia de una estenosis no siempre indica un trastorno funcional relevante (puede estar compensada con colaterales, etc.).

El llamado "patrón de oro" para el diagnóstico de la EAC sería una prueba que combine la evaluación anatómica con la funcional, por

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ejemplo, la ACI cuando incluye pruebas de valoración funcional de la estenosis como la RFF; sin embargo, no todos los pacientes precisan de esta prueba invasiva para ser diagnosticados y tratados correctamente; la selección de la prueba diagnóstica debe ajustarse a las características del paciente y su situación clínica.

Las guías europeas recomiendan, en pacientes en los que la revascularización no es una opción debido a la presencia de comorbilidades, pacientes que rechacen procedimientos invasivos, o en aquellos en los que la revascularización no mejore el estado funcional y la calidad de vida, que el diagnóstico de EAC sea clínico, aunque si hubiese dudas podrían emplearse pruebas de imagen funcional no invasivas. [18]

En el otro extremo se encuentran pacientes con alta sospecha de EAC, con síntomas que no responden al tratamiento médico, o pacientes con angina típica a niveles bajos de esfuerzo y/o una evaluación clínica que indique alto riesgo de eventos adversos cardiovasculares, en estos casos se podría proceder directamente a una ACI, que se complemente con técnicas para la valoración funcional de las estenosis (RFF, etc.), sobre todo en estenosis intermedias (50-90%) y enfermedad multivaso. [18, 118-121]

Los pacientes que no se encuentran en estos extremos, podrían estudiarse tanto con pruebas funcionales no invasivas como con pruebas anatómicas. El TC cardíaco se podría emplear en pacientes con baja probabilidad de EAC y con características físicas que hagan pensar en una buena calidad de imagen (no obesos, sin alteraciones de la frecuencia cardíaca, etc.); aunque debe tenerse en cuenta que las pruebas funcionales no invasivas tienen mejor poder diagnóstico, además, antes de realizar una revascularización la mayoría de los pacientes precisan una evaluación funcional. Dentro de la variedad de pruebas funcionales no invasivas la elección podría realizarse en base a múltiples factores, por ejemplo, las características del paciente, su capacidad de ejercicio, contraindicaciones al contraste o a fármacos empleados en la prueba de estrés, o la experiencia local con determinada prueba, o la disponibilidad de las mismas. [122-126]

Un metaanálisis Knuuti y cols. [127] propone usar las pruebas diagnósticas según el rango de probabilidad pretest en la que la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

utilidad de su aplicación sea máxima, que permitiría reclasificar al paciente desde una probabilidad intermedia a una probabilidad alta o baja de EAC, después de haberse realizado la prueba diagnóstica. (Ver Figura 14).

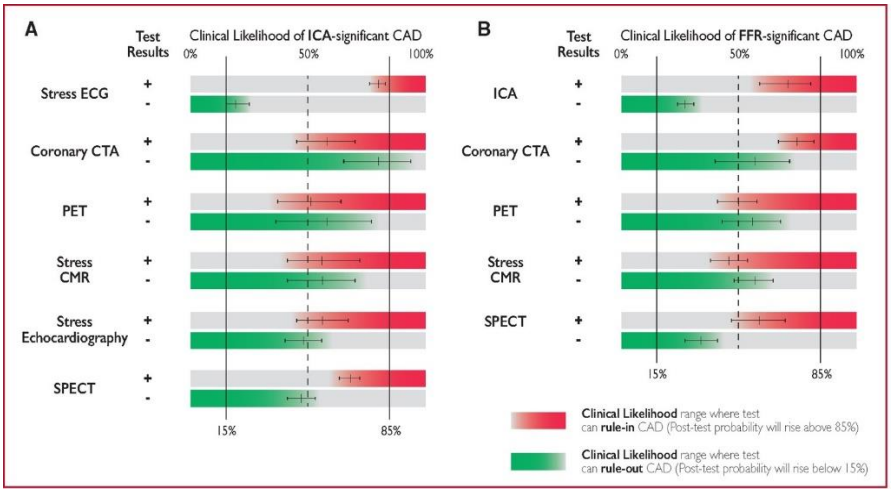


Figura 14. Franjas de probabilidad clínica de EAC en las que un test permite considerar o descartar la presencia de EAC. Fuente: Modificada por ESC de *The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability*. [18,127]

1.4.5.1. Estratificación de riesgo

Tras realizar el diagnóstico de EAC se debe estratificar al paciente según el riesgo de presentar acontecimientos adversos cardiovasculares, fundamentalmente IAM y muerte cardiovascular. Las guías emplean las siguientes categorías: riesgo bajo, definido como menos de 1% de riesgo anual de complicaciones cardíacas importantes y menos del 10% de riesgo en 10 años; riesgo intermedio, definido como un 1-3% de riesgo anual y entre 10-20% de riesgo a los 10 años; y riesgo alto, más de un 3% de riesgo anual y más de un 20% de riesgo a los 10 años. [18]

La estratificación de un paciente se realiza mediante una evaluación clínica, teniendo en cuenta factores de riesgo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cardiovascular, sintomatología, así como el examen físico y los resultados de las pruebas básicas; posteriormente se realiza una evaluación de la función del ventrículo izquierdo, y en la mayoría de los casos pruebas no invasivas para evaluar grado de isquemia y la anatomía coronaria. [18]

La función del VI es uno de los predictores de supervivencia a largo plazo más importantes; en pacientes con SCC se ha observado un incremento de mortalidad a medida que disminuye la FEVI. [123] Aunque, estudios en pacientes con EAC han encontrado que 50% de las muertes ocurren en pacientes con FEVI >50%, mostrando cierta limitación en el uso de este parámetro como marcador de riesgo [124]; por tanto, resulta importante la identificación de otros marcadores de riesgo, que, de manera independiente o asociados a la valoración de la FEVI, ayuden a la estratificación de pacientes con EAC.

Dicha estratificación tiene como objetivo guiar la toma de decisiones terapéuticas; en general, los pacientes con alto riesgo de eventos se beneficiarían de revascularización, mientras que aquellos con menos riesgo podrían recibir tratamiento médico, aunque debe tenerse en cuenta que los resultados de los estudios sobre tratamiento médico *vs.* revascularización siguen siendo diversos.

1.5. ABORDAJE TERAPÉUTICO

El abordaje terapéutico de la EAC es complejo y multifactorial; tiene como objetivo reducir los síntomas de angina y la isquemia, así como prevenir la aparición de acontecimientos adversos cardiovasculares. Los pasos para alcanzar dichos objetivos incluyen: la educación del paciente; la reducción de factores de riesgo cardiovascular; el control de enfermedades asociadas, tanto de las que contribuyen al desarrollo y empeoramiento de la EAC (HTA, DM, etc.), como de aquellas que podrían aumentar la demanda miocárdica de oxígeno o disminuir el aporte del mismo (fiebre, infecciones, intoxicaciones, anemia, tirotoxicosis, etc.); el tratamiento farmacológico antiisquémico; el tratamiento farmacológico para prevención de eventos cardiovasculares; y la revascularización de lesiones clínicamente relevantes. [17,18, 77]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.1. Estilo de vida y manejo de factores de riesgo cardiovascular

Las modificaciones del estilo de vida, asociadas a un tratamiento médico óptimo, ayudan a reducir el número de eventos cardiovasculares. Se recomienda la educación del paciente encaminada a modificar FRCV y a mantener una adecuada adherencia terapéutica, favorecer el desarrollo de habilidades de automonitorización, ofreciendo información sobre síntomas y signos de empeoramiento de la enfermedad, así como acciones a realizar en dichos casos; realizar actividades intervencionistas para modificar comportamientos que impidan alcanzar los cambios de estilo de vida propuesto; ayudar en el manejo de situaciones de estrés, empleando intervenciones psicológicas para mejorar estados ansioso-depresivos asociados a la EAC, o incluso tratamiento medicamentosos en los casos que lo requieran. [17,18,43,77]

1.5.1.1. Hábito de fumar

El tabaquismo es uno de los factores de riesgo más potentes para el desarrollo de EAC; en varios estudios se ha observado una reducción de aproximadamente un 36% del riesgo de mortalidad en los pacientes que dejan de fumar. [130]

Además, debe tenerse en cuenta que el tabaco produce agravamiento de la angina por mecanismos diferentes a la ateroesclerosis, mediante estímulos α-adrenérgicos que reducen el flujo coronario y aumentan la demanda miocárdica de oxígeno, provocando empeoramiento de la isquemia; por ello su eliminación podría ayudar a reducir las dosis de fármacos antianginosos. [130-134]

Varios estudios han demostrado que eliminar dicho hábito es uno de las estrategias más efectivas y más rentables para prevenir la progresión de EAC. La forma más eficaz parece ser intervenciones breves, que combinen tratamiento farmacológico y seguimiento de apoyo. [132-134]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.1.2. Dieta

Se recomienda un patrón dietético rico en frutas, verduras, legumbres, fibra, grasas poliinsaturadas, frutos secos y pescado, evitando carbohidratos refinados, carnes rojas, lácteos, grasas saturadas, altos consumos de sal y alimentos procesados; igualmente se recomienda un consumo de alcohol de menor de 100g por semana. (135-139)

La ingesta energética debe limitarse a la cantidad de energía necesaria para mantener o conseguir un peso saludable, es decir, un IMC entre 20 y 25. (135-139)

1.5.1.3. Actividad física

La actividad física regular mejora el rendimiento físico de los pacientes y ayuda a mantener un control de peso. El aumento de la capacidad de ejercicio es un predictor independiente de una mayor supervivencia en paciente con EAC de ambos sexos; cada aumento de 1ml/kg/min en el consumo máximo de oxígeno durante el ejercicio se asoció con una reducción del 14 al 17% del riesgo de muerte cardiovascular, y de todas las causas de muertes en ambos sexos. (140-142)

A los pacientes que han sufrido eventos cardiovasculares mayores como IAM o han precisado revascularización se les recomienda iniciarse en un programa de rehabilitación cardíaca, que ha demostrado reducción de la estancia hospitalaria y mejoría de la morbimortalidad. (140-142)

1.5.1.4. Peso corporal

Se debe insistir en cada visita médica la necesidad de controlar el peso, con un equilibro adecuado de actividad física e ingesta calórica; en los casos que lo requieran se deben introducir programas conductuales formales para conseguir y mantener un IMC saludable. (146-148)

Además de la cantidad total de grasa corporal, su distribución es importante, por lo que hay que evaluar el perímetro de la cintura, más

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de 80cm en mujeres o más 94cm en hombres es el valor umbral para el que no se debe ganar más peso. [146-148]

1.5.1.5. Hipertensión arterial

El control de la TA es determinante en pacientes con EAC, se recomiendan cifras de TA por debajo de 140/90mmHg. [18,77, 149-151]

Un metaanálisis sobre el tratamiento de la HTA leve/moderada demostró una reducción estadísticamente significativa, de aproximadamente un 16%, de la mortalidad por EAC en pacientes que reciben tratamiento antihipertensivo, y dicho efecto fue casi dos veces mayor en ancianos que en jóvenes. [149-151]

Por otra parte, hay estudios que indican una relación de riesgo con una curva en "J", al recoger resultados adversos y un aumento del riesgo para cifras de TA muy baja, sobre todo de tensión diastólica, por lo que se recomienda evitar valores de esta por debajo de 60mmHg, sobre todo en ancianos. [149-151]

Los estudios sobre reducción de la TA sistólica, a niveles por debajo de 140mmHg son contradictorios; por ejemplo, en el estudio ACCORD-BP [152] no se demostró ninguna ventaja adicional del descenso de la TA sistólica por debajo de 120mmHg en pacientes con DM tipo 2, comparado con la reducción de la TA a menos de 140mmHg; pero en el estudio del grupo SPRINT [153] en pacientes no diabéticos con los mismos objetivos de TA, si se encontró una reducción significativa del SCA, accidentes cerebrovasculares, IC y muerte.

1.5.1.6. Dislipemia

La DLP es una de las enfermedades concomitantes que interviene en la fisiopatología de la EAC; debe tratarse con cambios de estilo de vida y fármacos. El objetivo del tratamiento para pacientes con alto riesgo de ECV es un cLDL <1,8 mmol/l (<70 mg/dl) o como mínimo una reducción de un 50% si el valor basal es 1,8-3,5mmol/l (70-135 mg/dl), y en pacientes con muy alto riesgo (por ejemplo, pacientes con diagnóstica de EAC) se recomiendan niveles de cLDL <1,4mmol/L(<55 mg/dL). [18,154]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Múltiples estudios prospectivos avalan la teoría de "más bajo es mejor" para los niveles de cLDL, y hasta la fecha no se conocen efectos adversos de concentraciones muy bajas, por ejemplo, cLDL <1mmol /L (40 mg/dL), cifras que podrían valorarse en pacientes que hayan sufrido al menos dos eventos cardiovasculares. [18,154-158]

Los fármacos hipolipemiantes disponibles son: los inhibidores de la 3-hidroxi-metilglutaril-coenzima A reductasa (estatinas), que son la primera elección; los inhibidores selectivos de la absorción de colesterol (ezetimiba), que no se usan habitualmente como monoterapia; los secuestradores de ácidos biliares (resinas de intercambio aniónico) que aunque reducen los niveles de colesterol, se toleran mal y tienden a aumentar la concentración plasmática de triglicéridos; los fibratos y la niacina que se usan fundamentalmente para disminuir los triglicéridos y aumentar el cHDL; y los inhibidores de la proproteína convertasa subtilisina/kexina tipo 9 (PCSK9), que han demostrado disminuir drásticamente la concentración de cLDL. [144, 154-159]

1.5.1.7. Diabetes mellitus

Los pacientes con DM tienen un riesgo de ateroesclerosis significativamente alto; el control estricto de la glucemia ha demostrado una disminución de las complicaciones microvasculares; sin embargo, su efecto en alteraciones macrovasculares no está del todo claro. [161-163]

En el caso de la EAC se han realizado múltiples estudios para evaluar los efectos de un control estricto de glucemia en la reducción de eventos cardiovasculares, pero en varios de ellos no se ha apreciado reducción de dichos eventos adversos. [164,165]

Por tanto, una HbA1c < 7% se recomienda para pacientes jóvenes; en pacientes mayores con EAC u otra ECV se recomienda buscar un objetivo menos estricto, con un punto de corte de HbA1c < 8% o incluso HbA1c <8.5% en pacientes con alto riesgo de hipoglucemia. Pero, en todos los pacientes con EAC y DM se recomienda controlar el peso, controlar las cifras de TA y de lípidos. [149,161, 163,165]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otra parte, dados los riesgos cardiovasculares descritos de algunos hipoglucemiantes orales, las directrices de las autoridades sanitarias tanto europeas como americanas exigen establecer la seguridad cardiovascular de los nuevos fármacos hipoglucemiantes. (149,161, 165)

1.5.1.8. Adherencia terapéutica

La adherencia terapéutica al tratamiento medicamentoso y a los estilos de vida protectores de la EAC son puntos clave en el manejo de estos pacientes.

En una revisión sistemática de estudios epidemiológicos en 2013 se encontró que un 9% de los eventos cardiovasculares en Europa fueron atribuibles a mala adherencia terapéutica. (166)

La polifarmacia y la complejidad de los regímenes terapéuticos se asocian a peores tasas de adherencia; por lo que se recomienda simplificar el tratamiento, priorizando los fármacos que han demostrado beneficios en la EAC con un nivel de evidencia alto; individualizarlo, monitorizar su cumplimiento y favorecer la retroalimentación con el paciente. (167-169)

Promover la adherencia terapéutica debe ser una prioridad en el seguimiento de dichos pacientes, la ESC recomienda que sea parte de cada encuentro médico, tanto de atención primaria como con el especialista, reafirmando su importancia y facilitando medios de apoyo cuando sea necesario. (18)

1.5.2. Tratamiento farmacológico

El objetivo del tratamiento farmacológico es prevenir el desarrollo de eventos adversos cardiovasculares y mantener el máximo control de síntomas, con la mayor adherencia terapéutica posible y la menor cantidad de efectos adversos. El tratamiento inicial suele consistir en uno o dos fármacos antiisquémicos, además de fármacos para la prevención secundaria de eventos cardiovasculares, la selección de los mismos dependerá del paciente, cada régimen de tratamiento se debe individualizar teniendo en cuenta las

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

características del individuo, comorbilidades, posibles interacciones farmacológicas, preferencias, su actividad habitual, etc. [17,18,77]

1.5.2.1. Fármacos antiisquémicos

El tratamiento óptimo es aquel que controla satisfactoriamente los síntomas y previene de eventos cardiovasculares; sin embargo, se ha demostrado que la mayoría de los fármacos antiisquémicos alivian los síntomas, pero no previenen la aparición de dichos eventos. [17,18,171,172]

Como fármacos antianginosos se emplean nitratos, bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos (BB), bloqueadores de canales del calcio (BCC) e ivabradina, y con mucha menor frecuencia la ranolazina, trimetazidina o el nicorandil (Ver Figura 15).

Tanto la ESC como la AHA recomiendan los BB o los BCC como primera línea de tratamiento antiisquémico, aunque no se disponen de ensayos clínicos aleatorizados que hayan comparado dicho tratamiento frente a otras alternativas. [171-173] Si no se controla la angina se podría considerar el tratamiento combinado, sin embargo, tampoco se ha establecido claramente si la combinación de dos fármacos antianginosos es superior a la monoterapia con cualquiera de los fármacos antiisquémicos. [170-173]

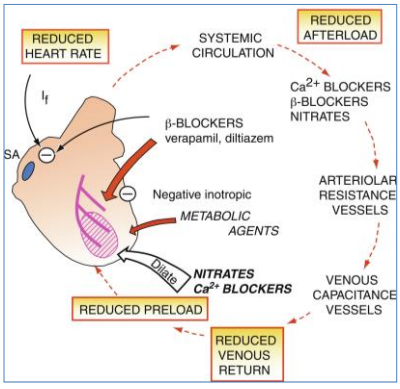


Figura 15. Mecanismo de acción de los principales fármacos antiisquémicos.
Fuente*: Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* [173]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.2.1.1. Nitratos

Los nitratos provocan vasodilatación arterial periférica y coronaria, lo que produce una reducción de la resistencia periférica y de la precarga. Pueden ser de acción corta, que se usan para mejoría de la angina de esfuerzo, o de acción larga que generalmente se emplean para prevención de la angina. (6,172-175)

Tanto las guías de la AHA como la ESC recomiendan el uso de nitratos de acción corta para el alivio sintomático inmediato en la angina; entre ellos se encuentran la nitroglicerina (NTG) que se puede administrar por vía sublingual y en spray (actúa más rápido), repitiendo la dosis cada 5 minutos hasta que mejoren los síntomas o un máximo de 1,2mg en 15 minutos. El dinitrato de isosorbide sublingual también se encuentra dentro de este grupo, se diferencia de la NTG porque su inicio de acción es más lento y los efectos hemodinámicos persisten durante varias horas, por lo que proporciona un control de síntomas más duradero. (18,77,171-174)

Las formulaciones de larga duración se consideran una segunda línea de tratamiento, cuando no se puede administrar BB o BCC, o estos han sido mal tolerados o no son suficientes para el control de síntomas. (18,77, 172-176)

Se podría usar la NTG por vía oral o en parche transdérmico de liberación lenta; el dinitrato de isosorbide, pero cuya disponibilidad presenta variaciones individuales porque necesita ser convertido en metabolito activo en el hígado; y el Mononitrato de Isosorbide, cuya disponibilidad es del 100%. Debe tenerse en cuenta que estos fármacos crean tolerancia cuando se administran durante largos períodos de tiempo y pierden la eficacia por lo que requieren intervalos de administración de aproximadamente 10 a 14 horas; además, es importante realizar una correcta titulación de dosis para mantener un máximo control de síntomas con la menor dosis posible. (18,77, 172-176)

Hay pocos estudios de los que se puedan extraer conclusiones firmes de la eficacia de los nitratos comparado con BB o BCC. (177)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.2.1.2. Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos

Los BB se unen selectivamente a los β-adrenoceptores y sus acciones favorables dependen de su capacidad de inhibir competitivamente los efectos de las catecolaminas. Son antihipertensivos y antiarrítmicos moderadamente eficaces. Reducen la frecuencia cardíaca y la conducción auriculoventricular (AV) lo que aumenta el tiempo de diástole y por tanto el tiempo disponible para la perfusión coronaria; reducen el aumento de la TA y el aumento de la contractilidad, sobre todo cuándo se debe al aumento de la actividad simpática, es decir en el ejercicio y el estrés, reduciendo la demanda miocárdica de oxígeno. De esta forma, disminuyen la frecuencia de los episodios de angina y elevan el umbral de la misma, y en los casos de perfusión miocárdica deteriorada atenúan la isquemia; por tanto, son considerados por la ESC y la AHA como primera línea del tratamiento antianginoso. [6,18,77,178-180]

Los más usados en Europa son los que presentan bloqueo β1 selectivo (metoprolol, bisoprolol, atenolol y nebivolol), aunque el carvedilol es un no selectivo empleado con mucha frecuencia. Se pueden combinar con BCC dihidropiridínicos (BCC-DHP) y con nitratos, para reducir la taquicardia inducida por estos, pero su valor clínico adicional no está claro. [179,180]

En varios estudios se ha observado que en paciente con IAM reciente o insuficiencia cardíaca y fracción de eyección reducida, el tratamiento con BB se ha asociado a una reducción significativa de la mortalidad y de la aparición de eventos adversos cardiovasculares, por tanto, en estos pacientes la recomendación de administrarlos es clara; sin embargo, los beneficios en pacientes sin estas afectaciones están menos establecidos siendo necesario más estudios. [181-183]

Tampoco queda claro el beneficio de un tratamiento con BB a largo plazo; en el estudio REACH[184] dicho tratamiento no se asoció a una disminución de mortalidad ni de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM previo, EAC sin IAM, ni en paciente que solo presentaban factores de riesgo cardiovascular; otros estudios observacionales y metaanálisis han cuestionado el beneficio del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tratamiento con BB por más de un año en pacientes con antecedentes de IAM; por tanto, esta sigue siendo una cuestión en debate. [173,185-187]

La ESC recomienda los BB como parte del tratamiento de prevención secundaria en pacientes con EAC en casos de disfunción del VI o IC sistólica, y orienta considerar su uso a largo plazo en pacientes con antecedentes de IAMEST. La AHA recomienda su uso por al menos 3 años en pacientes que hayan sufrido un SCA, aunque tengan función del VI normal. [18,77]

1.5.2.1.3. Bloqueadores de canales del calcio

Los BCC inhiben selectivamente la apertura de los canales L en el músculo liso vascular y en el miocardio; se clasifican en BCC dihidropririnidínicos (BCC-DHP) y no dihidropririnidínicos (BCC-noDHP). Los BCC-DHP (amlodipino, nifedipino y felodipino) tienen mayor selectividad vascular, por lo que principalmente provocan vasodilatación y reducción de la resistencia vascular periférica; y los BCC-noDHP (diltiazem y verapamilo) mayormente disminuyen la frecuencia cardíaca y el inotropismo miocárdico. [16,188,189]

Junto a los BB son considerados por la ESC y la AHA como tratamiento de primera línea para la angina; aunque no parecen tener un efecto beneficioso en la morbilidad ni en la mortalidad de los pacientes con EAC. [188-190]

El amlodipino es un buen antianginoso y antihipertensivo; provoca una intensa dilatación coronaria y periférica y puede ser útil en pacientes con angina acompañada de hipertensión. En varios estudios se ha demostrado su eficacia y buena tolerancia [191]. En el estudio de Frishman y cols. [192] también se demostraron mejores resultados en cuanto a la reducción de la angina de esfuerzo en comparación con el atenolol y aún mejores resultados cuando se asociaban ambos medicamentos.

El nifedipino es un poderoso vasodilatador, pero con efectos adversos importantes que limitan su uso; en el estudio ACTION [193] la adición de nifedipino de larga duración al tratamiento convencional de la angina no tuvo efectos significativos sobre la supervivencia libre de eventos cardiovasculares importantes (IAM o muerte cardiovascular),

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

aunque si demostró ser seguro y reducir la necesidad de angiografía e intervenciones cardiovasculares.

El verapamilo tiene una amplia gama de indicaciones que incluye todas las variantes de angina (de esfuerzo, vasoespasmo y angina inestable); en los estudios de efectividad en comparación con el metoprolol la actividad antianginosa fue similar; y en comparación con el atenolol, en los casos de EAC asociada a HTA, los pacientes con verapamilo presentaron menos episodios de angina.

El diltiazem también es un vasodilatador sistémico que reduce la TA en reposo y durante el ejercicio, aumentando el aporte miocárdico de oxígeno, y aumenta la carga de trabajo necesaria para producir isquemia miocárdica, además presenta menos efectos adversos que el verapamilo, por lo que tiene ventajas respecto a este en el tratamiento de la angina de esfuerzo, pero no se han realizado estudios que comparen ambos fármacos. [194,195]

1.5.2.1.4. Ivabradina

La ivabradina inhibe selectivamente el nódulo sinusal, por lo que reduce la frecuencia cardíaca y con ello la demanda de oxígeno del miocardio. En varios estudios se observó no inferioridad respecto al amlodipino y al atenolol en el tratamiento de la angina, y al añadirse a este último, mejora el control de la frecuencia cardíaca y de los síntomas anginosos. Las guías recomiendan considerar su uso como fármaco de segunda línea en el tratamiento de la angina, en pacientes con ritmo sinusal, FEVI≤35%, con frecuencia cardíaca <70 lpm, y con síntomas de insuficiencia cardíaca a pesar del tratamiento con BB, IECA e inhibidores de la aldosterona. [18,196-198]

1.5.2.1.5. Otros tratamientos antianginosos

La ranolazina, la trimetazidina o el nicorandil, son fármacos considerados como segunda línea de tratamiento para reducir la frecuencia de la angina y mejorar la tolerancia al ejercicio en pacientes que tienen contraindicaciones, no toleran o no mantiene buen control de la angina con BB, BCC y/o nitratos de larga duración. [6,18]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.5.2.2. Fármacos para prevención de eventos cardiovasculares

El tratamiento de prevención secundaria se dirige a evitar la aparición de eventos adversos cardiovasculares, como IAM, insuficiencia cardíaca y muerte asociada a EAC. Los mecanismos por los que presuntamente se logran son la estabilización de las placas de ateroma, previniendo su ruptura y la aparición de trombosis, así como la prevención del desarrollo de disfunción ventricular.

1.5.2.2.1. Antiagregantes plaquetarios

La agregación plaquetaria es un factor importante en el mecanismo fisiopatológico de la ateroesclerosis y de sus complicaciones, fundamentalmente el desarrollo de trombosis; lo que constituye la base para el uso de antiagregantes plaquetarios en pacientes con EAC (Ver Figura 16)

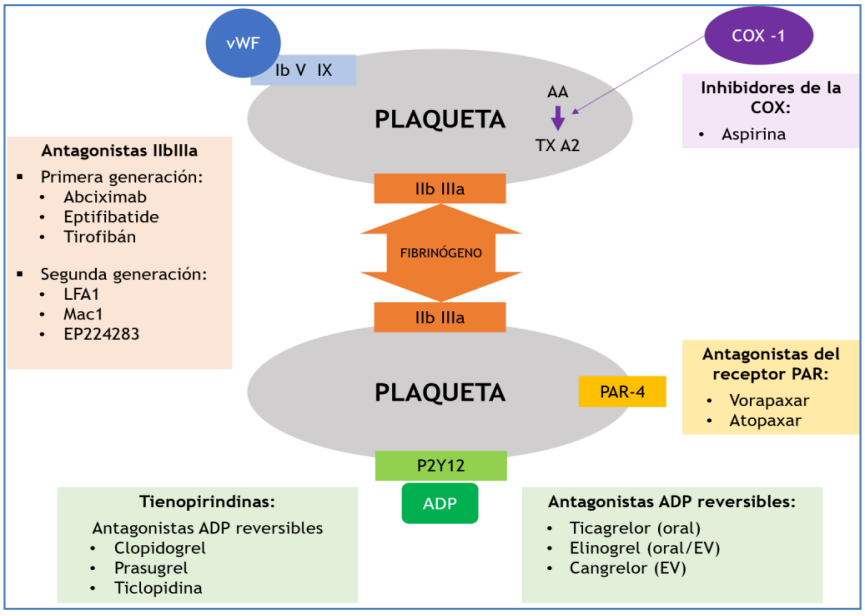


Figura 16. Mecanismo de acción de los distintos antiagregantes plaquetarios. Fuente: Elaboración propia.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

a) Ácido acetilsalicílico

El ácido acetilsalicílico (AAS) o aspirina actúa mediante la inhibición irreversible de la ciclooxigenasa-1 y de la producción de tromboxano, dicho efecto suele obtenerse con dosis ≥75mg/día. [199-201]

Su uso en dosis bajas (75-100mg/día) en la prevención secundaria de eventos adversos cardiovasculares en pacientes con EAC confirmada por prueba de imagen o en casos de antecedentes de IAM o revascularización, está bien establecido. [18,46,201,202]

Sin embargo, su empleo en la prevención primaria es más controvertido, el aumento del riesgo de sangrado, sobre todo del tracto gastrointestinal, es un efecto adverso preocupante. La AHA recomienda su administración (75-100mg/día) en pacientes con elevado riesgo cardiovascular, edades entre 40 y 70 años, y sin riesgo incrementado de sangrado; en mayores de 70 años usarlo únicamente en casos necesarios, y no usarlo en pacientes con riesgo de sangrado. [46,201-205]

b) Inhibidores de la P2Y12

Estos fármacos actúan como antagonistas del receptor plaquetario P2Y12 que juega un papel importante en la activación plaquetaria y la formación de trombos. El clopidogrel y el prasugrel son profármacos de la tienopiridina que inhiben irreversiblemente dicho receptor, pero requieren activación metabólica en el hígado; mientras que el ticagrelor es un antagonista reversible del receptor que no necesita activación metabólica. [206,207]

En el estudio CAPRIE [202] se observó un ligero beneficio del clopidogrel en comparación con el AAS en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM previo, ictus o enfermedad arterial periférica (EAP), con un perfil de seguridad similar. La ESC recomienda su uso junto con AAS tras un SCA y/o una ICP. [18, 209-211]

El prasugrel tiene un efecto antiplaquetario mayor, más rápido y más predecible, en comparación con el clopidogrel, parece ser más eficaz en pacientes que hayan sufrido SCA y que se hayan tratado con ICP y AAS, pero en comparación con el clopidrogrel se ha asociado a más complicaciones hemorrágicas. [212,213] El ticagrelor tiene un inicio de acción más rápido y un nivel más alto y predecible de inhibición

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

del P2Y12, parece tener un perfil de eficacia y seguridad similar al AAS en pacientes sometidos a ICP [214], y en algunos estudios demostró reducir los eventos isquémicos en comparación con el clopidogrel en pacientes con SCA tratados con AAS. [215] El uso de ambos fármacos como tratamiento inicial, según las guías, queda reservado para situaciones específicas de alto riesgo, como el implante electivo de stents o cuando no se pueda administrar doble terapia antiagregante por intolerancia al AAS. [18, 211]

La mayoría de los estudios sobre la eficacia en prevención de eventos cardiovasculares con inhibidores del P2Y12 se han realizado en pacientes que han sufrido un SCA, y se cuenta con escasos datos sobre su uso en pacientes con EAC que no hayan sufrido IAM o no se hayan sometido a alguna de las técnicas de revascularización, por lo que las recomendaciones en estos pacientes son limitadas; excepto en el caso de indicación de AAS e intolerancia a la misma, que se indica su sustitución por clopidogrel, y en casos de enfermedad arterial periférica o accidentes cerebrovascular isquémico, en los cuales el clopidogrel parece ser mejor opción que la AAS. [18,211]

1.5.2.2.2. Anticoagulantes

Los anticoagulantes inhiben la acción y/o formación de la trombina, hecho que juega un papel fundamental en la cascada de la coagulación y en la activación plaquetaria, por lo que reducen el riesgo de eventos trombóticos, pero al mismo tiempo aumentan el riesgo de sangrado; por tanto, debe indicarse en pacientes que cumplan criterios para su uso, independientemente del diagnóstico de EAC. [216]

Se han realizado varios estudios para valorar la eficacia de la administración de anticoagulantes a dosis bajas en la reducción de eventos adversos cardiovasculares, y en algunos de ellos se han encontrado resultados satisfactorios, pero a expensa de un aumento de hemorragias. [217, 218]

El estudio COMPASS [219] comparó el rivaroxabán en dosis bajas asociado a AAS, frente a ambos aisladamente, en pacientes con EAC o enfermedad arterial periférica, encontrándose una reducción de los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

acontecimientos isquémicos, pero con un aumento del riesgo hemorrágico.

1.5.2.2.3. Inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona

Entre los inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) se encuentran los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) (Ver Figura 17) que han demostrado reducir la mortalidad, el IAM, y la insuficiencia cardíaca en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, enfermedad vascular previa y en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular. [220,221]

Sin embargo, en paciente con EAC sin afectación de la función ventricular, no todos los estudios han demostrado eficacia; por ejemplo, en un metaanálisis que incluyó 24 ensayos clínicos, los IECA solo redujeron eventos cardiovasculares y mortalidad en comparación con placebo, pero no en el análisis con otros tratamientos activos. [222,223]

Por tanto, las guías recomiendan el uso de IECA o antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARAII), en casos de intolerancia a los primeros, en pacientes con EAC en los que coexisten otras condiciones como HTA, FEVI ≤40%, DM o enfermedad renal crónica (ERC). [17,18]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

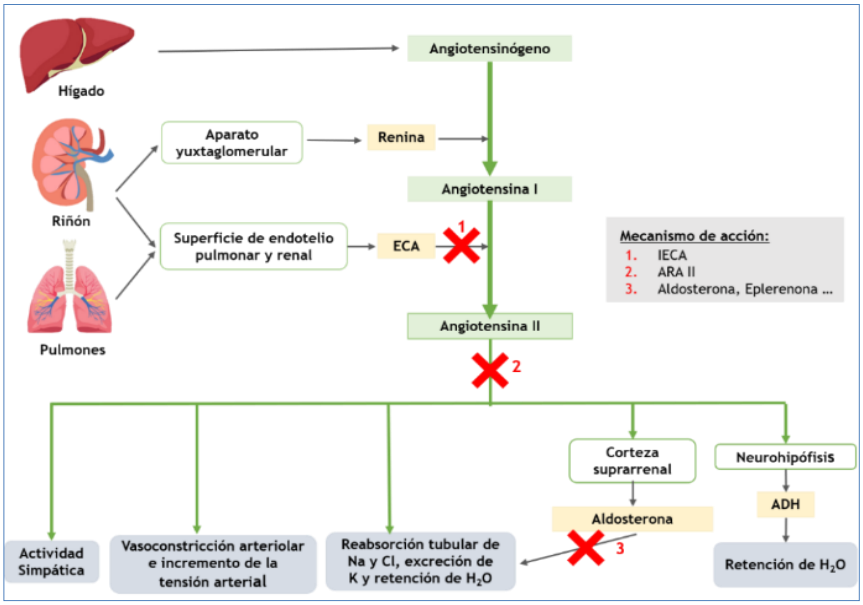


Figura 17. Mecanismo de acción de Inhibidores de SRAA.
Fuente: Elaboración propia

1.5.2.2.4. Inhibidores de la aldosterona

Los inhibidores de la aldosterona (Ver Figura 19), espironolactona o espleronona, son recomendados en pacientes después de un IAM, con FEVI ≤35%, DM o insuficiencia cardíaca, y que ya están recibiendo dosis terapéuticas de IECA y BB, con el objetivo de reducir la morbimortalidad. (18,224-226)

Otros diuréticos, con mecanismos de acción diferentes como la furosemida, se recomiendan en pacientes con signos de congestión pulmonar o sistémica, para aliviar síntomas de insuficiencia cardíaca.

1.5.2.2.5. Estatinas

Las estatinas reducen la morbimortalidad cardiovascular y la necesidad de intervenciones coronarias. Se ha visto que han llevado a una regresión de la carga aterosesclerótica, contribuyen a la estabilización de la placa y a la mejoría del flujo sanguíneo y en algunos estudios se ha demostrado que mejoran significativamente la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

respuesta mediada por el endotelio en pacientes con hipercolesterolemia o ateroesclerosis; por lo que, las guías recomiendan su uso, independientemente del valor de cLDL. [154,158,227,228]

Cuando no se consiguen los niveles deseados de cLDL con la dosis máxima de estatinas tolerada por el paciente, se recomienda asociar dicho fármaco a otro tratamiento hipolipemiante como ezetimibe, que ha demostrado reducir niveles de colesterol, pero sin efecto en la mortalidad. Igualmente, se podría añadir inhibidores de la PCSK9; aunque su alto precio limita su uso, y hasta hace poco no se conocían sus efectos a largo plazo. [229,230]

1.5.2.2.6. Alopurinol

En 2010 se realizó un estudio aleatorizado en pacientes con EAC que recibían dosis altas de alopurinol (600mg), apreciándose un aumento del tiempo hasta la depresión del segmento ST y la angina. En otro realizado en 2016 se observó que el uso incidental de Alopurinol se asociaba a una reducción del riesgo de IAM en ancianos, y el uso prolongado del mismo reducía el riesgo de IAM de manera incremental (a mayor tiempo de uso menor riesgo de IAM). Pero, su papel en la reducción de eventos cardiovasculares no está bien establecido, por lo que harían falta más estudios. [231,232]

1.5.3. Revascularización

La revascularización coronaria, ya sea mediante cirugía (CABG) o ICP, juega un papel fundamental en el abordaje de pacientes con EAC; siempre como complemento del tratamiento médico, nunca como sustituto del mismo. [233,234]

Tiene como objetivo mejorar síntomas y el pronóstico, reduciendo el número de eventos cardiovasculares adversos.

Numerosos estudios han comparado una estrategia de revascularización acompañada de tratamiento médico vs solo tratamiento médico óptimo, evaluando el beneficio en términos de supervivencia, IAM y mejoría de angina. En el estudio FAME 2 [235] se siguieron los pacientes durante cinco años, se compraron los

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

resultados del tratamiento médico con ICP guiada por RFF vs solo tratamiento médico, no encontrándose diferencias significativas en cuanto a muerte o IAM, pero si se halló un alivio importante de la angina en los pacientes tratados con ICP. El estudio BARI 2D [236] no constató diferencias significativas en cuanto a muerte o IAM en los pacientes sometidos a ICP vs tratamiento médico. En el COURAGE [237] tampoco se observaron diferencias estadísticamente significativas en el análisis de dichas variables, aunque en el grupo de ICP se observaron menos episodios de angina. Y en el estudio ISQUEMIA [238] que incluyó paciente de 320 ciudades en 37 países, tampoco se encontraron diferencias significativas en muerte cardiovascular, IAM u hospitalización por SCA, con una media de seguimiento de 3.3 años.

Las guías recomiendan la revascularización según criterios clínicos y resultados de las pruebas diagnósticas (Ver Figura 18). El tipo de técnica a emplear, CABG o ICP, depende de numerosos factores como las comorbilidades del paciente, su fragilidad, esperanza de vida, condiciones para la rehabilitación, puntuación de SYNTAX, entre otros. [233,234]

Indicaciones de Revascularización
Estenosis > 50% con isquemia documentada del Tronco Común Izquierdo (TCI)
Estenosis >50% del segmento proximal de la Arteria Descendente Anterior (DA)
Estenosis hemodinámicamente relevantes definidas por RFF ≤ 0.8 o iFR ≤ 0.89
Estenosis > 90% en un vaso coronario importante
Enfermedad de 2 o 3 vasos con estenosis >50% y función del VI reducida (FEVI ≤ 35%)
Áreas grandes de isquemia detectadas en pruebas funcionales (>10% del VI) o RFF invasiva anormal
Solo una arteria coronaria permeable con estenosis >50%
Mejoría de síntomas en pacientes con estenosis coronaria hemodinámicamente significativas en presencia de angina limitante o equivalente de angina, con respuesta insuficiente al tratamiento médico óptimo

Figura 18. Indicaciones de Revascularización. Fuente: Elaboración propia. [18,233,234]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6. ENFERMEDAD ARTERIAL CORONARIA EN MUJERES

1.6.1. Epidemiología

Se han descrito una serie de variables con comportamiento diferente en mujeres y hombres, incluidos factores de riesgo, mecanismos fisiopatológicos, así como estrategias de tratamiento y manejo para la prevención primaria y secundaria de la EAC.

Actualmente la enfermedad cardiovascular en la mujer constituye la causa más frecuente de mortalidad en los países desarrollados, superando incluso a todos los tipos de cáncer; causan el 42% de las muertes prematuras de mujeres menores de 75 años y un alto porcentaje de pérdida de años de vida ajustados por discapacidad. Desde el año 2001 se ha observado una ligera tendencia a la reducción de la mortalidad por EAC en dicho sexo, pero este comportamiento, no se ha observado en las mujeres más jóvenes (<55años), en las que la curva se ha mantenido constante. [1,239,240]

Aunque históricamente se observaron más fallecimientos por EAC en mujeres que en hombres, las guías de práctica clínica sobre dicha enfermedad se basan en estudios realizados fundamentalmente en el sexo masculino, con un promedio del 30% de participación de mujeres en ensayos clínicos desde 2006, con peores resultados si se tienen en cuenta minorías étnicas o raciales. En 2016 los *National Institutes of Health* hicieron obligatorio incluir ambos sexos en los estudios. [241]

Por otra parte, la formación médica sobre la evaluación de riesgo en el sexo femenino dista de lo esperado; una encuesta realizada a médicos en 2014 indicó que solo el 22% de los médicos de atención primaria y el 42% de los cardiólogos se sentían bien formados para valorar el riesgo cardiovascular en mujeres y menos del 50% de los mismos empleaban la calculadora del riesgo de enfermedad cardiovascular ateroesclerótica en sus pacientes del sexo femenino. Una encuesta a escala nacional en EEUU realizada por la *Women's Health Alliance* demostró que el 74% de las mujeres presentaban uno o más factores de riesgo cardiovascular, pero solo el 16% de ellas habían sido informadas del riesgo de tener CI. [242,243]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.6.2. Factores de riesgo cardiovascular

En la mujer, la EAC se desarrolla de 5 a 10 años más tarde que en los hombres, observándose que el IAM o la muerte súbita aumenta en las mujeres a partir de los 60 años. Una de cada tres, tienen evidencias de CI a partir de los 65 años, mientras que entre los 45 y 64 años son una de cada ocho. (244)

Hasta hace unos años se consideraba que la mujer estaba protegida de esta patología por la presencia de las hormonas femeninas durante su etapa fértil, incluso, se aceptó la utilidad del uso de la terapia hormonal sustitutiva, entre otras razones, para continuar con la protección cardiovascular; sin embargo, estas afirmaciones son discutidas, especialmente tras los resultados de los estudios de *Women's Health Initiative & Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*, que demostraron no sólo que la terapia de reemplazo hormonal no es cardio-protectora, sino que incluso podría aumentar el riesgo de acontecimientos coronarios. (244- 246)

La incidencia de HTA aumenta más con la edad en mujeres que en hombres. Dicha enfermedad se duplica o triplica en las mujeres que toman anticonceptivos orales, dado que estos aumentan las cifras de tensión en 7-8 mmHg aproximadamente. Por otra parte, la preeclamsia, eclampsia e hipertensión asociada al embarazo se asocian a aumento del riesgo de hipertensión, nefropatía, diabetes y enfermedad cardiovascular, con un aumento del riesgo de cardiopatía isquémica. (247,248)

La DLP también es frecuente en las mujeres, además la menopausia se suele asociar a cambios negativos en el perfil lipídico, con aumento del colesterol total, cLDL y triglicéridos y reducción de las cHDL, aunque no está claro en qué medida dicho empeoramiento se debe a la edad o a los cambios hormonales inherentes a la menopausia. (248,249)

La diabetes aumenta el riesgo de EAC de tres a siete veces en las mujeres, frente a solo dos o tres veces en los hombres; además, el riesgo de EAC mortal en mujeres diabéticas es superior al encontrado en hombres diabéticos. (246-250)

El sedentarismo parece ser más habitual en las mujeres que en los hombres y la inactividad aumenta con la edad, aunque existe un sesgo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en los instrumentos de medida que no tiene en cuenta las actividades domésticas, limpieza o el cuidado infantil, que podrían explicar las diferencias observadas. [246-250]

Aunque clásicamente se ha descrito menor incidencia del hábito de fumar entre las mujeres, en los últimos años se ha observado un incremento de dicho factor de riesgo en este sexo, que además resulta más dañino. Asimismo, debe tenerse en cuenta que actúa de forma sinérgica con los anticonceptivos orales; por ejemplo, el consumo de 25 cigarrillos o más al día incrementa 12 veces el riesgo de un evento cardiovascular en mujeres, pero el mismo nivel de consumo asociado a anticonceptivos orales lo hace 32 veces. [247]

Existen otros factores de riesgo que podrían estar relacionados con la EAC en la mujer, como la mayor incidencia de enfermedades autoinmunes, el síndrome de ovario poliquístico, la amenorrea hipotalámica funcional, el tratamiento del cáncer de mama, entre otras situaciones clínicas que se relacionan con el proceso fisiopatológico de la ateroesclerosis.

1.6.3. Presentación clínica, diagnóstico y manejo

Reconocer la sintomatología de la EAC en la mujer puede ser muy complejo y conllevar un retraso en su manejo diagnóstico y terapéutico.

La forma de presentación de dicha enfermedad en las mujeres incluye, con mayor prevalencia, síntomas atípicos como disnea, fatiga, dolor referido como dispepsia, náuseas, síncope o simplemente sudoración. Igualmente, debe recordarse que las evidencias sobre la presentación "típica" de los síntomas y su relación con la probabilidad de EAC obstructiva fueron obtenidas de estudios realizados principalmente en población masculina. [246,248,251,254]

En cuanto a la utilidad de los diferentes métodos diagnósticos para evaluar la EAC en la mujer, es más probable la aparición de resultados falsamente positivos o no diagnósticos en la prueba de esfuerzo. Por estas razones, en el grupo de mujeres con riesgo intermedio de EAC, la utilización de estudios no invasivos, como ecocardiografía de estrés y estudios de perfusión miocárdica han

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

demostrado especial utilidad, al discriminar con alto nivel de seguridad a las pacientes que requieren un estudio invasivo. [251-254]

Las mujeres presentan con menos frecuencias EAC obstructiva y mantienen mejores valores de función ventricular. Varios estudios indican que la reactividad anormal coronaria, la erosión de la placa con microembolia distal y la enfermedad microvascular son más frecuentes en las mujeres que en los hombres; por eso, en el sexo femenino las pruebas funcionales cobran un papel importante. [251-254]

El tratamiento médico óptimo de las mujeres con EAC no es distinto del que se emplea en los hombres; sin embargo, en varios estudios se ha observado que reciben tratamientos menos intensos. Según los datos del proyecto "*Get With the Guidelines*" [253] las mujeres tenían menos probabilidad de recibir IECAS o ARAII, terapia hipolipidemiante y de tener una presión arterial de menos de 140/90 mmHg en el momento del alta. El estudio de Jneid y cols. [256] también demostró que las mujeres tenían menos probabilidad de que al alta se les pautara tratamiento con BB, clopidogrel o AAS. Igualmente, existen diferencias entre ambos sexos en la revascularización, sobre todo en el momento en que se realiza, que se asocian a un peor resultado en las mujeres y a una mortalidad superior. [257]

1.7. SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

La SPECT permite conocer la distribución miocárdica de un radiofármaco con el fin de evaluar el flujo sanguíneo regional tanto en esfuerzo como en reposo; la gated-SPECT es un estudio de perfusión miocárdica sincronizado con el electrocardiograma.

Los sistemas SPECT surgen como una modificación de las gammacámaras planares, constituidos por uno o más detectores giratorios. El concepto básico utilizado es el de gammacámara rotacional y requiere de la adquisición de una serie de imágenes estáticas a medida que el detector/es gira 180º o 360º alrededor del paciente. [258-261]

El proceso consiste en: los rayos gamma pasan a través del colimador y son convertidos en destellos de luz por el cristal de NaI. La luz es convertida en una señal eléctrica por un conjunto de tubos

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fotomultiplicadores y la señal eléctrica es separada por el circuito de posicionamiento lógico en 3 señales X, Y, Z. Las señales X, Y son coordenadas de posición de la interacción del rayo gama en el cristal, y la señal Z la energía proporcional a la energía del rayo gamma incidente (Ver Figura 19). (258-261)

En la mayoría de los casos se realiza una rotación completa y se adquieren imágenes en ángulos definidos cada 30º- 60º. Las proyecciones obtenidas desde diversos ángulos permiten realizar la reconstrucción de datos y obtener la distribución tridimensional del radiofármaco en el organismo, visualizándola de forma global y/o por medio de cortes tomográficos axial, coronal y sagital. (258-261)

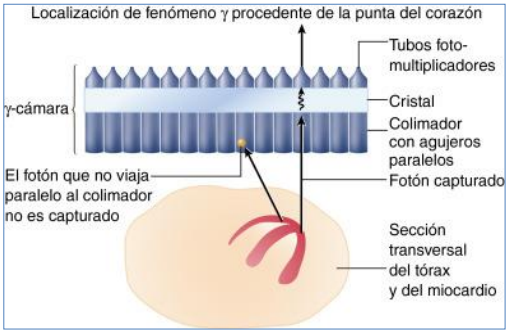


Figura 19. Proceso de captura de fotones emitidos por gammacámara.
Fuente: *Braunwald: Tratado de Cardiología.* [6]

1.7.1. Radiofármacos

Los distintos radiofármacos tienen un comportamiento y una farmacodinámica distinta que condiciona su empleo mediante protocolos diferentes (Ver Figura No 20 y Tabla 8)

El talio 201 [201 TI], es un catión monovalente análogo del potasio que entra en la célula principalmente por transporte activo a través de la bomba sodio-potasio-ATPasa. Es un catión intracelular importante en el músculo y está prácticamente ausente en el tejido cicatricial; emite 80keV de energía fotónica, tiene una fracción de extracción de primer paso en torno al 85% y una semivida física de 73

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

horas. Posee redistribución miocárdica por lo cual es posible el estudio de estrés y reposo mediante una sola dosis inyectada. (262,263)

El espectro de energía del 201 TI es subóptimo para las gammacámaras tradicionales (fotópico ideal en 140keV) y su largo semiperíodo limita la cantidad que puede administrarse para mantenerse dentro de parámetros aceptables de exposición; estas dos limitaciones son mejoradas por los radiofármacos marcado con tecnecio 99m [^{99m}Tc], por lo que, son los más empleados en la actualidad. (262,263)

Los fármacos marcados con tecnecio 99m son cationes lipofílicos que ingresan a la célula principalmente por difusión pasiva, en proporción al flujo sanguíneo coronario, fijándose dentro de la célula al componente mitocondrial. Emiten 140keV de energía fotónica, tienen una fracción de extracción de primer paso en torno al 60% y un semiperíodo físico de 6 horas. No poseen redistribución miocárdica significativa, por lo cual es necesario inyecciones separadas en estrés y reposo. (262,263)

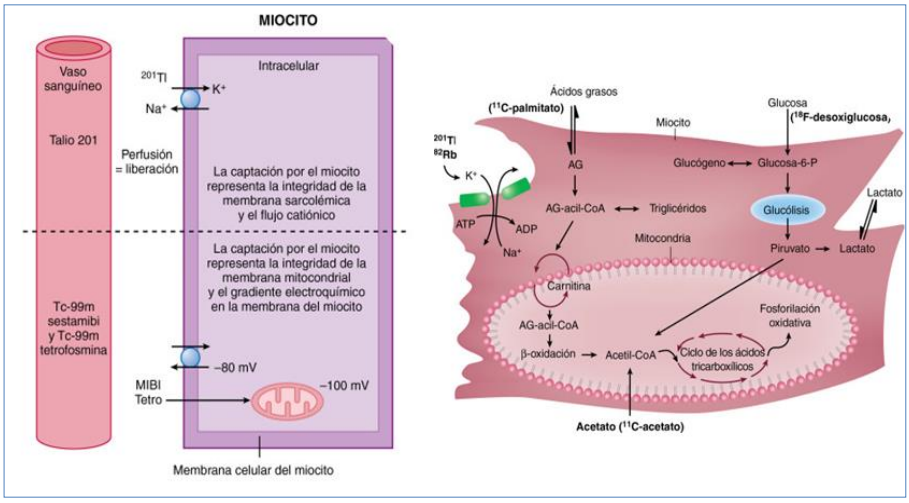


Figura 20. Mecanismo de captación y retención de los marcadores de perfusión 201 TI y tecnecio 99m. Fuente: Modificada de *Braunwald: Tratado de Cardiología*. (6)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 8. Propiedades de los radiofármacos. Fuente: Modificada de *Braunwald: Tratado de Cardiología.* [6, 262,263]

Marcador	Semivida	Captación	Eliminación miocárdica	Lavado diferencial	Extracción máxima	Duración del estudio
201 Tl	73h	Activa	≈ 50% a 6h	Si	≈ 0.7	≈ 4h
[^{99m}Tc] Tc-sestamibi	6h	Pasiva	Mínima	Mínimo	0.39	≈ 2-3h
[^{99m}Tc] Tc-tetrofosmina	6h	Pasiva	Mínima	Mínimo	0.24	≈ 2-3h

1.7.2. Protocolos

En el diseño de los protocolos de uso clínico los factores más importantes a tener en cuenta son: características de emisión radioactiva del radionúclido empleado y biocinética del radiofármaco. En estas dos características se fundamentan los intervalos de tiempo entre inyección y detección, la posibilidad de repetir una detección, el requerimiento de una segunda dosis, la actividad de radiofármaco a inyectar o la capacidad de realizar detecciones tardías.

Los protocolos que se usan con fármacos marcados con tecnecio 99m, son:

- Protocolo largo: el estudio de reposo y el de estrés se realizan en días diferentes. La dosis administrada es la misma (24-36 mCi), con lo que se obtendrán niveles de contaje similares en ambas imágenes. Es el método técnicamente más correcto, dado que evita interferencias entre las dosis de estrés y la de reposo. (262-264)
- Protocolo corto: es un protocolo en un día; tiene el inconveniente de que en la segunda detección se encuentra subyacente la actividad residual de la primera dosis. Para mitigar este efecto, la actividad administrada en la segunda dosis debe ser hasta tres veces superior a la primera, unos 8-12 mCi en la primera dosis y sobre 24-36 mCi en la segunda; esta diferencia genera una discrepancia entre la calidad de las imágenes obtenidas. (262-264)

El uso, tanto de protocolos con 201 TI, como de protocolos combinados (fármacos marcados con tecnecio 99m y 201 TI) actualmente es mucho menor.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otra parte, los radiofármacos marcados con tecnecio proporcionan imágenes con suficiente densidad de cuentas, que permiten estudiar mediante la sincronización del ciclo cardíaco, la motilidad, el engrosamiento parietal y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

1.7.3. Adquisición y presentación de imágenes

Los distintos radiofármacos tienen un comportamiento y una farmacodinámica distinta que condiciona su empleo mediante protocolos diferentes; no obstante, todos requieren la realización de una prueba de esfuerzo; si esta es insuficiente o no es posible puede ser complementada o sustituida por la administración de fármacos vasodilatadores coronarios, como el regadenoson, el dipiridamol, la adenosina o incluso, la dobutamina (Ver Figura 21) [262-265]

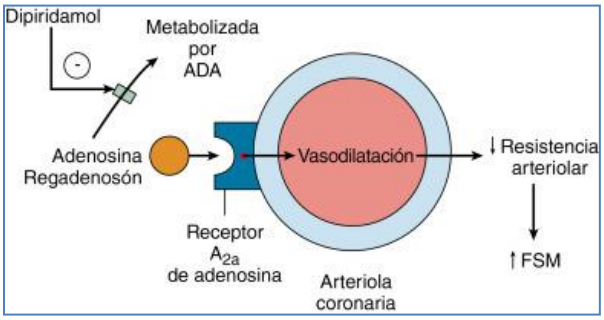


Figura 21. Mecanismo de acción de dipiridamol y adenosina.
Fuente: ***Braunwald: Tratado de Cardiología.*** [6]

Las imágenes obtenidas con ejercicio generalmente concuerdan con las obtenidas con medicación vasodilatadora; pero hay algunas diferencias, la sobrecarga farmacológica es menos fisiológica y los síntomas durante la prueba no se pueden relacionar tan claramente con las alteraciones de perfusión; se consiguen cifras mayores de flujo coronario con los medicamentos, aunque no se ha demostrado claramente que esto aumente la sensibilidad. [262-265]

La revisión de la imágenes debe ser sistemática, primero debe realizarse una evaluación de las mismas en modo cine para determinar la presencia de artefactos y valorar la redistribución extracardíaca del radiofármaco; posteriormente se realiza su interpretación de manera

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cualitativa, pudiendo emplear también sistemas de puntuación para una evaluación semicuantitativa, interpretación de los datos del gated, y por último una evaluación en conjunto, incluyendo factores que pueden influenciar en la interpretación final de los resultados, como las características clínicas y los resultados de la ergometría. [259,265]

Deben presentarse tres juegos de imágenes, una vista generada por los cortes paralelo al septum interventricular y que sigue el eje largo del corazón (eje largo vertical), una vista con cortes en el plano horizontal que son perpendiculares al anterior (eje largo horizontal), y una vista con cortes perpendiculares a los dos planos anteriores, comenzando cerca de la punta y moviéndose hacia la base (eje corto) (Ver Figura 22). [259,265]

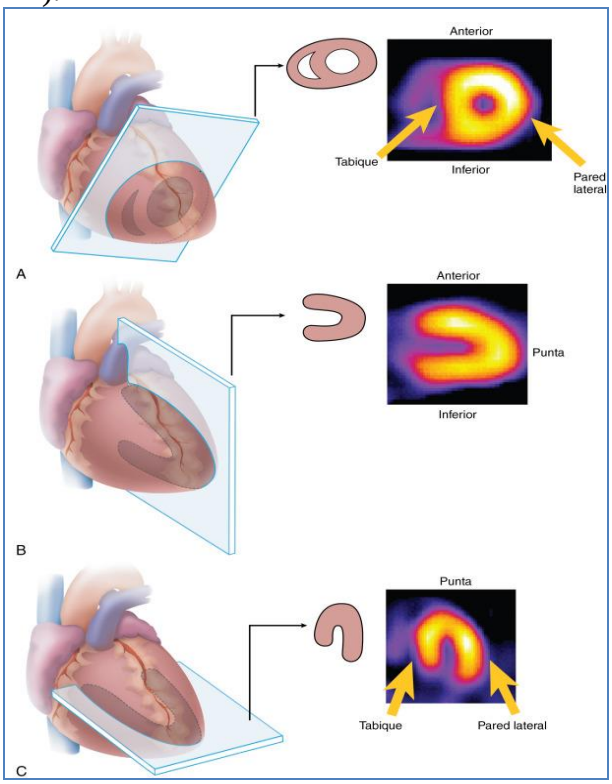


Figura 22. Ejes de la SPECT. A: Eje corto; B: Eje largo vertical; C: Eje largo horizontal. Fuente: *Braunwald: Tratado de Cardiología.* [6]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.4. Problemas e interferencias en la valoración de imágenes

Las interferencias en la valoración de imágenes pueden ser por artefactos inherentes al paciente y/o secundarios a problemas técnicos.

Dentro de los artefactos inherentes al paciente se encuentra el movimiento durante la adquisición, que es la causa más frecuente de interferencias; para su abordaje se recomienda revisar en modo cine las proyecciones planares, ya que los movimientos tanto verticales como horizontales son fácilmente detectables; además, para evidenciar los movimientos del paciente se pueden usar las imágenes de "sinogramas" o "linogramas". Cuando se usan marcadores tecneciados se puede considerar la posibilidad de repetir la adquisición. [259,263-267]

Otro de los motivos de error es la atenuación por tejidos blandos; en las mujeres las mamas de gran tamaño pueden simular un defecto de perfusión de localización antero-lateral; la obesidad también puede provocar errores y dar lugar a imágenes atenuadas, especialmente en la cara lateral; el hemidiafragma izquierdo es una de las causas más frecuentes de interpretación errónea en el sexo masculino, habitualmente da lugar a una atenuación de la perfusión en la cara inferior que se observa como un defecto fijo; por todo ello, es fundamental conocer las características del paciente; además, hay software y hardware disponibles para la corrección de atenuación y dispersión que pueden mitigar los artefactos más comunes. [259,263-267]

Otra causa de error es la concentración del radiofármaco en las vísceras abdominales; en el caso del 201 TI la actividad se limita al hígado, mientras que los marcados con tecnecio 99m son excretados por el sistema hepatobiliar; por ello, se observa una actividad de intensidad variable en el hígado, vesícula biliar e intestino delgado, y en algunos casos se produce aparición de actividad gástrica debido a la presencia de reflujo bilio-gástrico. [259,263-267]

Los artefactos secundarios a problemas técnicos pueden ser la falta de uniformidad del detector, centro de rotación fuera de rango, defectos en la reconstrucción de los cortes, en la elección de los filtros adecuados y en la reorientación ventricular; por ejemplo, la actividad extracardíaca no superpuesta pero adyacente puede causar un artefacto de reconstrucción negativo y provocar una aparente reducción en la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

actividad del segmento miocárdico adyacente; la forma de eliminar dichos artefactos generalmente es repetir la adquisición. [259,263-267]

Igualmente se pueden producir errores por un efecto anómalo de la corrección de la atenuación, y por diferencias en la homogeneidad en la captación miocárdica de los radiofármacos. [259,263-267]

1.7.5. Interpretación de las imágenes de SPECT

La SPECT permite evaluar el flujo sanguíneo miocárdico; la captación y retención de los marcadores de perfusión miocárdico refleja diferencias regionales de flujo siempre que se mantenga la integridad de la membrana celular del miocito. Por tanto, la visualización de las regiones miocárdicas indica la presencia de membranas celulares viables activas (Ver Figura 23). [258-262,266,268]

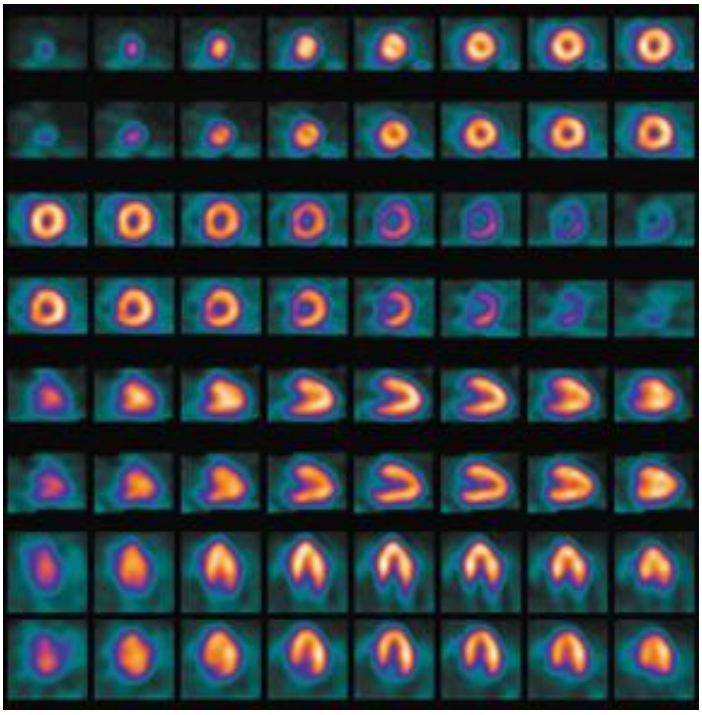


Figura 23. Ejemplo de imagen de SPECT normal. Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La reducción de captación regional del radiofármaco puede reflejar falta de integridad de la membrana celular del miocito (zona de miocardio infartado) o reducción del flujo sanguíneo secundaria a un miocardio en hibernación, pero viable. [258-262,266,268]

La comparación de las imágenes de perfusión miocárdica en estrés y en reposo permite determinar la existencia de defectos de perfusión inducidos por el esfuerzo, su extensión y gravedad, así como determinar si tales defectos representan regiones sugestivas de isquemia o de necrosis. (Ver Figura 24) [258-262,266,268]

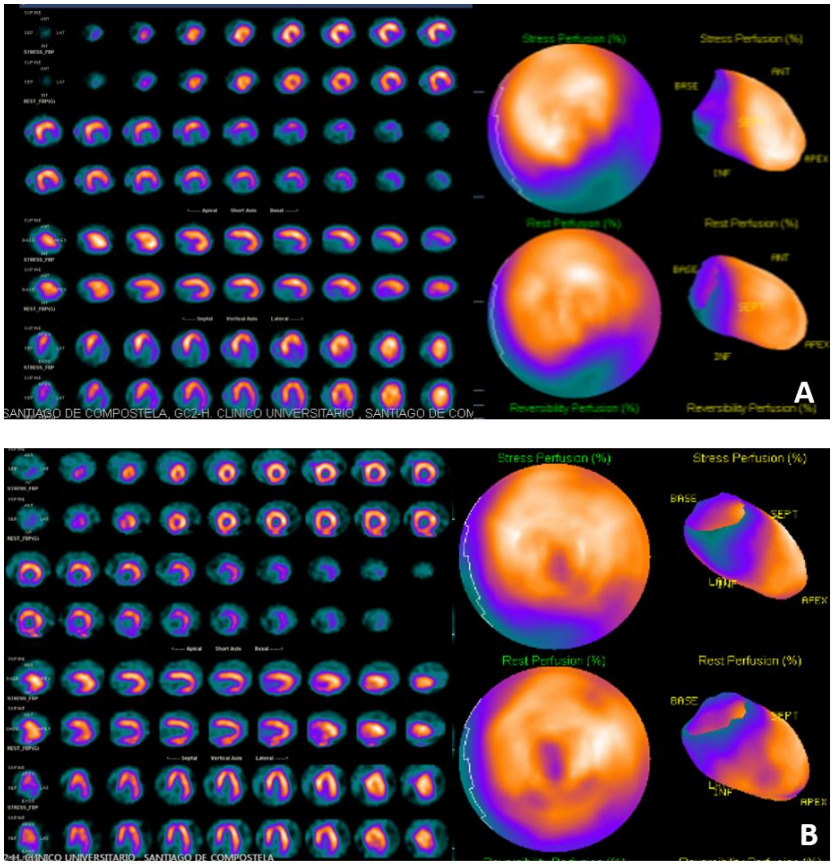


Figura 24. Ejemplos de defectos encontrados en la SPECT. A: Defecto fijo de la cara inferior. B: Defecto reversible de la cara inferior. Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del CHUS.

Le regiones con defectos inducidos por el esfuerzo que tienen una perfusión normal en reposo se denominan defectos de perfusión reversibles y representan tejidos viables por una reserva del flujo sanguíneo coronario amortiguada, por lo que pueden considerarse como patrones isquémicos. Las regiones con defectos que no se modifican en el reposo, se denominan defectos fijos y generalmente se corresponden con zonas de necrosis. Cuando coexisten miocardio viable (isquémico) y miocardio cicatrizado, la redistribución del marcador es incompleta, lo que da el aspecto de una reversibilidad parcial en las imágenes en reposo. [258-262,266,268]

Existen otros patrones de redistribución de radiofármaco que se relacionan con enfermedad extensa o multivaso, como es el caso de la dilatación ventricular y la captación pulmonar.

1.7.5.1. Análisis por segmentos

Los defectos de perfusión se deben caracterizar teniendo en cuenta la localización, severidad, extensión y reversibilidad.

La localización del defecto de perfusión se realiza usando un mapa de 17 segmentos, que se relacionan con territorios de irrigación de las arterias coronarias (Ver Figura 25) [259,264,269,270]

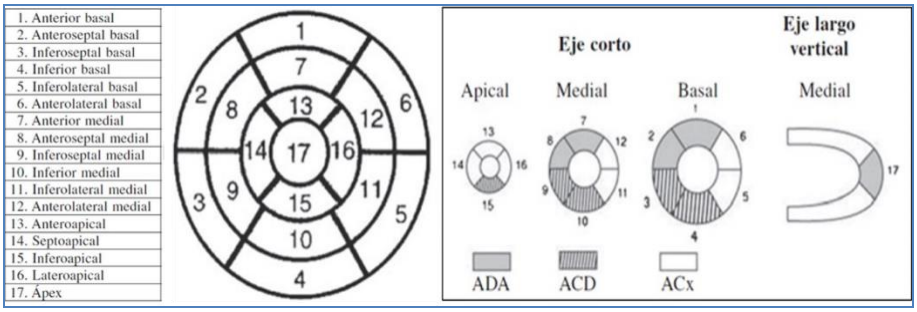


Figura 25. Modelo de 17 segmentos y correspondencia con territorio arterial. ADA: arteria descendente anterior, ACD: arteria coronaria derecha, ACx: arteria circunfleja. Fuente: Modificada de *Standardized Myocardial Segmentation and Nomenclature for Tomographic Imaging of the Heart. Circulation.* [269]

La severidad o intensidad del defecto se expresa como leve (reducción de cuentas de un 10-25%), moderado (25-50% de reducción de cuentas), severo (reducción de 50% o más de cuentas) y

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la ausencia de captación, en la que solo hay actividad de fondo (Ver Figura 26) [259-263]

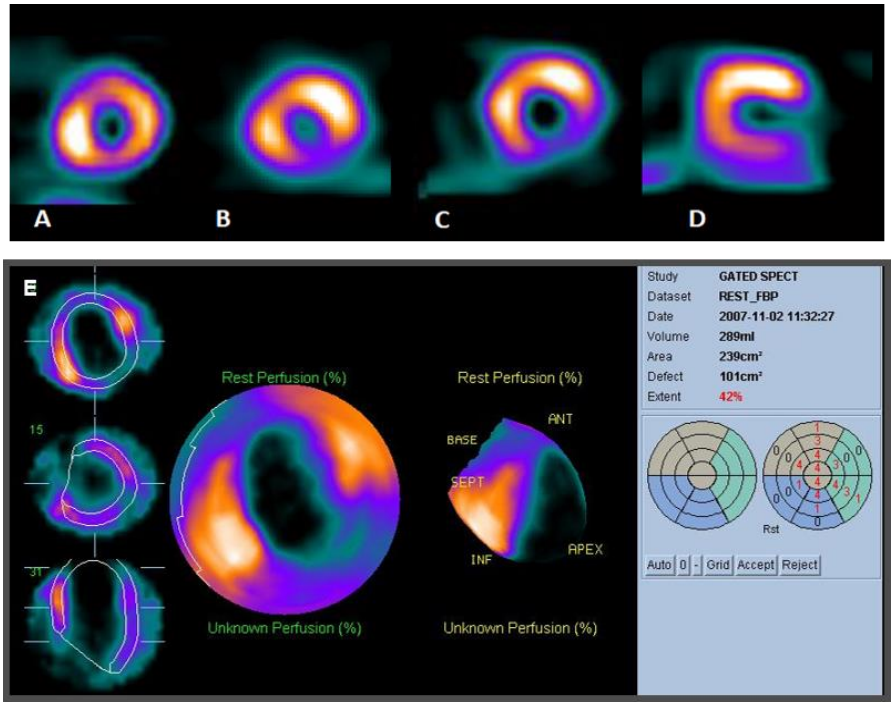


Figura 26. Intensidad de los defectos de la SPECT. A: Sin defectos; B: intensidad leve; C: moderada; D: severa; E: ausencia de captación. Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del CHUS.

Teniendo en cuenta la extensión los defectos pueden describirse como pequeño cuando involucra 1-2 segmentos (<10% del VI), moderado cuando involucra 3-4 segmentos (10-20% del VI), y grande cuando involucra 5 o más segmentos (≥20% del VI). [258-262]

La reversibilidad consiste en la captación de contraste o incremento de la misma durante el reposo, en un sitio con defecto de captación en el estrés. Se cataloga como total, parcial o nula (Ver Figura 27). Los defectos totalmente reversibles pueden considerarse como patrones isquémicos; los parcialmente reversibles como áreas en las que coexiste miocardio isquémico y tejido cicatricial; y los no incrementos de actividad en reposo, denominados defectos fijos, generalmente se corresponden con zonas de necrosis. [258-262]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

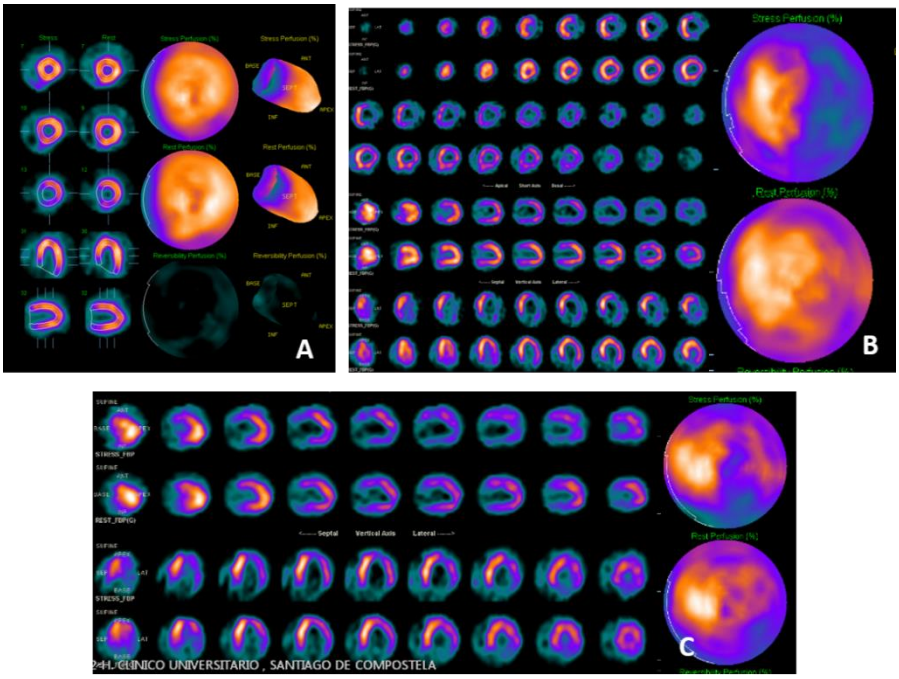


Figura 27. Reversibilidad de los defectos encontrados en el SPECT. A: Sin defectos; B: reversibilidad completa; C: reversibilidad parcial. Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del CHUS.

Igualmente, durante el estudio puede apreciarse un patrón paradójico, que se refiere a un segmento con intensidad normal o ligeramente disminuida en las imágenes de esfuerzo que muestra una menor intensidad en el estudio tardío; su interpretación es controvertida, en la mayoría de los casos se debe a artefactos de atenuación, o una dosis más baja de radiofármaco en el estudio en reposo en comparación con la dosis en el estudio de estrés; aunque, puede ocurrir en casos de necrosis no transmural, donde coexisten tejido viable y no viable, que está irrigado por un vaso permeable o por circulación colateral; o puede deberse a trastornos metabólicos, que condicionan una incapacidad de retener los radiofármacos a nivel intracelular. [258-262]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.5.2. Métodos semicuantitativos

Además de la evaluación cualitativa, se pueden emplear métodos semicuantitativos, que consisten un sistema de puntuación (score) para valorar la extensión y la intensidad de un defecto.

Los puntos son asignados para cada segmento de acuerdo con la densidad de cuentas percibidas. Se recomienda calcular las puntuaciones individuales y la suma de puntuaciones del estrés (SSS) y en reposo (SRS); la diferencia entre SSS y SRS refleja el grado de reversibilidad de los defectos, esta puntuación diferencial (SDS) cuantifica la isquemia inducida. Además, la SSS ha demostrado tener un valor pronóstico significativo, y la SRS también proporciona un valor pronóstico incremental [258-260]

1.7.5.3. Métodos cuantitativos

El análisis cuantitativo es útil para complementar la interpretación visual, en general, el objetivo es medir la intensidad de los defectos y su extensión.

El tipo de radiofármaco usado influye en el tipo de cuantificación a realizar, pero la mayoría de los métodos de análisis cuantitativo están basados en mapas o sectores radiales de los ejes cortos y analizan el ápex por separado. Este análisis cuantificado es clásicamente presentado como un «ojo de buey» («*bull's eye*») o mapa polar (Ver Figura 28). La valoración de intensidad y extensión de la isquemia se puede realizar subjetivamente mediante una puntuación en grado de defecto (0-4) o de forma automatizada por programas de puntuación automática y sistemas de valoración comparativa con bases de datos; dichos sistemas se basan en grupos seleccionados de sujetos con baja probabilidad de enfermedad coronaria. [258-262]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

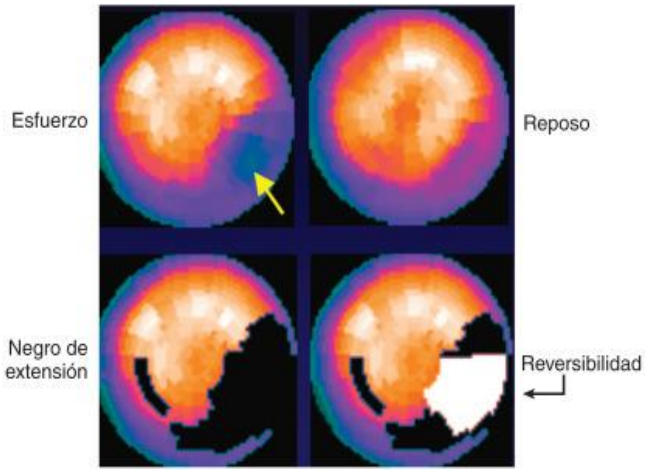


Figura 28. Ejemplo de *Bull's eye* o Mapa polar.
Fuente: *Braunwald: Tratado de Cardiología.* [6]

Los programas de cuantificación son eficientes y podrían eliminar la variabilidad de la apariencia de un defecto cuando es visto en diferentes medios y son particularmente útiles para identificar cambios sutiles entre dos estudios del mismo paciente. No obstante, podría haber dificultades para distinguir entre estudios normales y defectos leves causados por artefactos; ello determina que el análisis cuantitativo sólo debe ser usado como una ayuda y no sustituye el análisis visual. [258-262]

La extensión de los defectos puede ser cuantificada y expresada como porcentaje del total del VI o como porcentaje de un territorio vascular en particular, aunque este último es menos fiable dada las variaciones normales de la anatomía coronaria. La cuantificación de la intensidad de los defectos puede ser expresada como el número de desviaciones estándar (DE) que se separa un segmento del rango normal en una región en particular. La reversibilidad de los defectos también puede ser expresada como un porcentaje del total de VI o de un territorio vascular. [258-262]

1.7.5.4. Dilatación ventricular

La dilatación ventricular se refiere un patrón en el que se aprecia un VI mayor en las imágenes de esfuerzo que en las de reposo;

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

dicha alteración indica, generalmente, disfunción ventricular, que podría estar relacionada con isquemia extensa, aunque puede deberse a una sobrecarga de volumen en casos de insuficiencia mitral o aórtica grave con función ventricular sistólica normal. Los sistemas de procesamiento actuales pueden cuantificar automáticamente la dilatación isquémica transitoria. [258-262]

1.7.5.5. Captación pulmonar

En algunos casos se observa una captación sustancial del marcador en los campos pulmonares tras el esfuerzo; dicha alteración se ve sobre todo con 201 TI, los radiofármacos tecneciados son menos sensibles, pero una relación actividad pulmonar/actividad cardíaca superior a 0.40 a los 30 ó 40 minutos del esfuerzo se asocia a enfermedad severa de múltiples vasos, y generalmente muestran elevación de la presión de enclavamiento capilar pulmonar y depresión ventricular, con reducción de la FEVI durante el ejercicio. [258-262]

1.7.6. Gated

La SPECT sincronizado con el ECG permite obtener imágenes representativas del movimiento de la pared ventricular durante el ciclo cardíaco y se denomina gated. Requiere un ritmo cardíaco estable y regular, así como la suficiente resolución para caracterizar correctamente el ciclo cardíaco; los radiofármacos marcados con tecnecio proporcionan imágenes con suficiente densidad de cuentas (Ver Figura 29) [259-262, 265,271]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

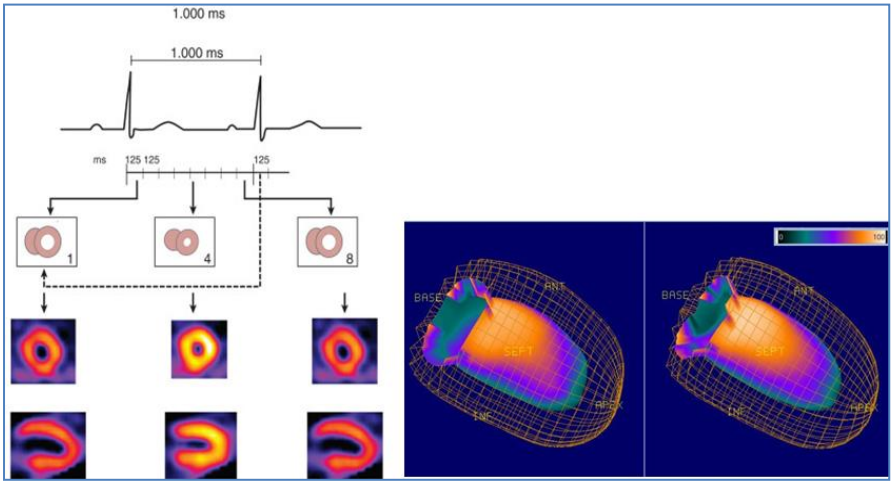


Figura 29. Adquisición Gated.
Fuente: Modificada de *Braunwald: Tratado de Cardiología.* [6]

El gated incluye como datos cualitativos el análisis del engrosamiento sistólico y la motilidad parietal, y como datos cuantitativos la fracción de eyección del ventrículo izquierdo y los volúmenes ventriculares, telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS).

Deben presentarse múltiples cortes ventriculares para el análisis visual de la motilidad y el engrosamiento parietal; se deben revisar como mínimo, un corte apical, eje corto medio y basal, eje largo horizontal y eje largo vertical en su sector medial. Deben tenerse en cuenta variaciones de la normalidad como la disminución en la motilidad de los segmentos basales en comparación con el ápex y mayor movimiento de la pared lateral en comparación con el tabique; igualmente existen alteraciones de la motilidad que no son secundarias a isquemia, por ejemplo, el movimiento septal paradójico por bloqueo de rama izquierda, pospericardiotomía o marcapasos. [259-262, 265,271,272]

La motilidad parietal puede evaluarse de forma visual, clasificándose en normal, hipocinesia (leve, moderada y grave), acinesia y discinesia; igualmente se puede emplear un sistema de puntuación semicuantitativo en el que 0=normal, 1=hipocinesia leve, 2=hipocinesia moderada, 3=hipocinesia grave, 4=acinesia y 5=discinesia. Las alteraciones en el engrosamiento son más difíciles de valorar, ya que es dependiente de la resolución espacial del equipo,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pero la motilidad y el engrosamiento suelen ser concordantes, por lo que pueden incorporarse en una misma puntuación; cuando se aprecian alteraciones de la motilidad con engrosamiento normal se denomina gated paradójico y dicha alteración se observa habitualmente en los pacientes revascularizados, que presentan alteraciones de la motilidad septal con un grosor parietal normal. (259,262,271,272)

La FEVI y los volúmenes ventriculares obtenidos en el postesfuerzo aportan información añadida a la gravedad y la extensión del defecto. La FEVI es un índice del rendimiento sistólico global del VI y ha demostrado una utilidad clínica importante en la predicción de muerte cardíaca e IAM. Una FEVI postesfuerzo anormal (<50%) o un VTS alto (>70 ml) se asocian con una tasa de mortalidad cardiaca anual de 9,2% y 8,2%, respectivamente, incluso con isquemia leve o moderada en las imágenes de perfusión; por el contrario, con FEVI y VTS normales las tasas anuales son < 1% y < 1,2%, respectivamente, incluso coexistiendo con anormalidades importantes de perfusión. (259,262,271,272)

Los resultados de la SPECT se deben integrar con el gated para una interpretación final de los hallazgos (Ver Figura 30); dicha integración ayuda a diferenciar entre defectos de perfusión fijos secundarios a IAM y defectos fijos por artefactos de atenuación, ya que, los defectos de perfusión que muestran un movimiento y espesor normales, generalmente son artefactos de tejidos blandos en lugar de cicatrices de IAM. Por tanto, gated-SPECT tiene mejor especificidad respecto a SPECT solo en el diagnóstico de EAC, sobre todo en mujeres. (259-262)

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

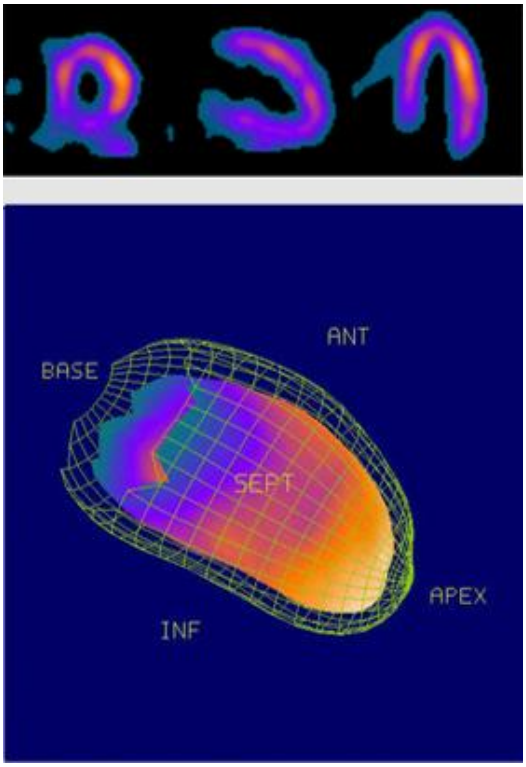


Figura 30. Gated-SPECT. Fuente: Servicio de Medicina Nuclear del CHUS.

1.7.7. Indicaciones de la SPECT de perfusión miocárdica

1.7.7.1. Cirugía no cardíaca

Los pacientes con EAC presentan un riesgo perioperatorio y a la largo plazo importante; según la afectación que presenten podrían tener eventos cardiovasculares adversos por el estrés de una cirugía, aunque esta no sea cardíaca; por tanto, teniendo en cuenta el tipo de intervención quirúrgica y la urgencia de la misma, se recomienda una valoración mediante una prueba de imagen de perfusión como la gated-SPECT, en pacientes con capacidad funcional limitada o desconocida (en caso de someterse a una cirugía de alto riesgo) y en pacientes con factores de riesgo como IC previa, DM, insuficiencia renal y enfermedad cerebrovascular. [18,233,274]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.7.2. Miocardiopatías

Tanto en la miocardiopatía hipertrófica como en la dilatada pueden detectarse defectos de perfusión fijos y/o reversibles, en ausencia de EAC.

Por otra parte, en casos de disfunción sistémica del VI, es importante distinguir entre una miocardiopatía dilatada debida a EAC y miocardiopatía dilatada idiopática, porque la disfunción del VI en el primer caso podría revertirse. [275]

Igualmente, la gated-SPECT puede ser empleado para el diagnóstico y estudio de otras enfermedades del miocardio como la cardiopatía obstructiva postrasplante, la enfermedad de Chagas, la sarcoidosis cardíaca y la amiloidosis.

1.7.7.3. Diagnóstico de dolor torácico y síndrome coronario agudo

En el diagnóstico de dolor torácico en urgencias, la gated-SPECT de reposo precoz, entre 3-6 horas después de la finalización del dolor torácico, tiene un elevado valor predictivo negativo para descartar EAC, con una elevada sensibilidad para el diagnóstico de IAM con onda Q o sin ella. [276]

Múltiples estudios indican que la incorporación de la evaluación mediante gated-SPECT o incluso solo SPECT de los pacientes con sospecha de SCA pero ECG no definitorio, mejora las decisiones médicas; por ejemplo, el estudio sobre dolor torácico *Emergency Room Assessment of Sestamibi for Evaluation of Chest Pain* (*ERASE Chest Pain)* [277] que aleatorizaba a los pacientes a recibir la atención habitual en urgencias vs ser sometidos a una prueba de perfusión, registró una reducción del 20% en los ingresos innecesarios de pacientes sometidos a dicha prueba de imagen.

En el caso del SCASEST en ausencia de criterios de alto riesgo es posible estratificar al paciente con gated-SPECT, sobre todo en casos de angina inestable estabilizada con tratamiento médico; aunque algunos estudios han mostrado ligera superioridad en el abordaje invasivo en estos pacientes, los análisis por subgrupos indican que a una proporción importante de ellos se les puede tratar con una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estrategia conservadora de valoración de la lesión causante mediante prueba de perfusión, seguida de un abordaje intervencionista más selectivo. Además, la concordancia entre ACI y gated-SPECT para el diagnóstico de la lesión causante es buena, alrededor del 85% cuando ambas pruebas se realizan con un intervalo menor a 3 meses. [275-280]

Igualmente, puede emplearse para la valoración después de un SCA, el pronóstico de dichos pacientes despende de la FEVI residual, el tamaño del infarto y el miocardio isquémico, y el riesgo de padecer arritmias ventriculares; la gated-SPECT puede proporcionar la mayor parte de dicha información, por lo que las guías lo recomiendan, sobre todo en pacientes que aún no se han sometido a una ACI. [18,77, 280-283]

1.7.7.4. Insuficiencia cardíaca

La gated-SPECT permite la evaluación simultánea de la función sistólica y la perfusión, tanto en esfuerzo como en reposo, lo que puede proporcionar una información relevante para la asistencia y la toma de decisiones en pacientes con IC. También permite valorar la probabilidad de EAC como causa de la IC, el estado de la función del VI, la presencia y extensión de isquemia, y la viabilidad miocárdica. [281,282]

La determinación de la función del VI en la IC define el abordaje terapéutico; los estudios clínicos que evalúan el uso de tratamientos como IECA, ARAII, BB, etc. dividen a los pacientes según función sistólica conservada y aquellos con una función sistólica reducida. [281,282]

Por otra parte, el objetivo de la evaluación de la isquemia y la viabilidad miocárdica es optimizar la selección de los pacientes con IC que podrían beneficiarse de una estrategia de revascularización. En varios estudios, los pacientes con signos de viabilidad miocárdica sometidos a revascularización han presentado reducción de mortalidad a largo plazo, y en pacientes sin signos de viabilidad sustancial dicho abordaje no ha aportado beneficios. [283]

A partir de varios estudios, las actuales directrices sobre IC consideran la revascularización, para obtener una mejoría de la supervivencia, en pacientes con disfunción sistólica del VI leve o moderada y EAC multivaso o estenosis en la DA proximal en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

presencia de miocardio viable; por tanto, sería una estrategia clínica adecuada la realización de una prueba funcional, como una gated-SPECT en algún momento de la evolución de estos pacientes. [281]

1.7.8. Utilidad en la Enfermedad arterial coronaria

La gated-SPECT permite tanto el diagnóstico de EAC, como la estratificación de riesgo a largo plazo del paciente. En múltiples estudios se ha constatado una sensibilidad entre un 73-92% y una especificidad entre 63-87% para el diagnóstico de EAC. [276, 277]

Numerosas investigaciones se han realizado para conocer las tasas de mortalidad y eventos adversos en pacientes con gated-SPECT normal; por ejemplo, un metaanálisis [284] de 19 series constató que el riesgo anual de mortalidad en pacientes con gated-SPECT normal era de 0.6%, mientras que en pacientes con prueba anormal era 7.4%. En el estudio de Shaw e Iskandrian [285], con 12 años de seguimiento, se observó una tasa de mortalidad cardíaca de 0.9% y una tasa de eventos adversos (IAM o revascularización) de 1.2% en pacientes con prueba normal.

Algunos estudios han observado que el riesgo de padecer complicaciones duras (IAM o muerte cardiovascular) tras una gated-SPECT normal, en un período de seguimiento de 2 años, es de aproximadamente 0.7% por año, independientemente del tipo de protocolo empleado. [289]

Incluso en casos de EAC diagnosticada angiográficamente, con sintomatología estable, una gated-SPECT normal se ha asociado a un bajo riesgo de eventos (aproximadamente 0,9% al año). El mecanismo por el cual esto sucede, podría estar en relación con una conservación de la función endotelial, que permite una vasodilatación adecuada mediada por el flujo durante la sobrecarga, lo que reduce el impacto de una estenosis sobre la perfusión miocárdica posterior a la lesión. Otro mecanismo podría ser la presencia de colaterales que faciliten la perfusión y protejan de un infarto en caso de que la estenosis llegara a ocluirse por completo. [289-291]

En cuanto a la estatificación de pacientes con gated-SPECT anormal, el pronóstico depende de varios factores. Los defectos reversibles suelen ser más predictivos de eventos isquémicos, mientras

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que los defectos fijos generalmente serán más predictivos de mortalidad; la severidad y extensión de los mismos se ha relacionado con mayor número de eventos cardíacos. [292,293]

Es importante intentar predecir que pacientes se beneficiarían de revascularización, para lo que debe evaluarse la viabilidad miocárdica que depende de un flujo sanguíneo suficiente, integridad de la membrana celular y conservación de la actividad metabólica del miocito; la gated-SPECT proporciona información sobre la repercusión funcional de dichas alteraciones. El análisis de la captación del radiofármaco se correlaciona con la conservación de la viabilidad miocárdica; por tanto, la probabilidad de recuperación funcional tras revascularización se relaciona con la magnitud de captación del radiofármaco. Un territorio disfuncional con una captación del marcador normal o ligeramente reducida posiblemente se trate de un territorio isquémico, con una elevada probabilidad de mejorar la función tras la revascularización; por el contrario, un territorio con una reducción importante de la captación del radiofármaco, posiblemente se trate de una zona de necrosis secundaria a un infarto, y la probabilidad de mejorar la función tras la revascularización sería baja. [291-295]

La afectación de la FEVI, volúmenes, así como de la motilidad y el engrosamiento, contribuyen a incrementar el valor pronóstico de esta prueba. La disminución de la FEVI y el aumento de volúmenes postesfuerzo suelen ser indicativos de isquemia intensa, relacionado con mayor riesgo anual de mortalidad. La respuesta de la FEVI al ejercicio es un reflejo del impacto de la isquemia regional sobre la función ventricular global; una respuesta correcta puede mantenerse incluso en pacientes con EAC de tres vasos, si la estenosis no es fisiológicamente significativa o si existen colaterales bien desarrolladas; sin embargo, los pacientes con enfermedad de tres vasos y afectación de FEVI tienen más riesgos de presentar eventos cardiovasculares adversos y por tanto, se beneficiarían de una revascularización. [272,295-297]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1.7.8.1. Comparación con otras pruebas

Si se compara con otras técnicas, es una prueba con buena sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de la EAC, tanto anatómico como funcional; es la técnica nuclear más utilizada para el estudio de mujeres con angina; su precisión diagnostica es superior a la del ECG de esfuerzo, con sensibilidad del 85% y especificidad del 70%.[18,68,127, 251,291, 292, 298]

Por otra parte, es una prueba con un coste intermedio, más cara que la ecografía de estrés, pero bastante más barata que la ACI. Es una prueba que consume tiempo en la fase de adquisición de imágenes, pero el tiempo médico para informar es bastante menor que en otras técnicas. Los niveles de radiación a los que se expone el paciente son muy bajos y no se han relacionados con efectos adversos a largo plazo, por lo que su empleo cumple con los criterios de uso apropiado de las radiaciones ionizantes, minimiza la exposición mientras se obtiene información diagnóstica de alta calidad (Ver Tabla 9) [300,301]

Tabla 9. Comparativa entre algunas pruebas no invasivas empleadas en el diagnóstico de EAC. Fuente: Modificada de *Diario Oficial de la Generalitat de Catalunya*. [300,301]

Pruebas	Precio	Tiempo del paciente	Tiempo del médico	Radiación (mSv)
SPECT	413€	2- 1,5h	10-15min	5,6
RMC	552€	1- 1,5h	45min	-
TC	394€	20-30min	60-120min	1-10
Ecocardiograma de estrés	273€	1,5h	45-60min	-
ACI	1450€	6h	20min	4,6-15,8

1.8. JUSTIFICACIÓN

La enfermedad arterial coronaria es un proceso complejo en el que intervienen numerosos factores, resulta complicado desentrañar las relaciones entre ellos y aún más difícil predecir su comportamiento y evolución, lo que hace difícil su diagnóstico, pronóstico y tratamiento.

A pesar de las numerosas investigaciones en este campo, sigue siendo una enfermedad prevalente, costosa y con una morbimortalidad elevada, constituyendo la causa principal de muerte en los países desarrollados y en muchos en vías de desarrollo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El diagnóstico no depende únicamente de la visualización de una estenosis y preferentemente requiere de otros datos que permitan conocer el grado de afectación de la función cardíaca. Por otra parte, existe un abanico de pruebas diagnósticas, y su elección puede realizarse en base a múltiples factores.

La SPECT de perfusión miocárdica constituye un método no invasivo con alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico y evaluación de los pacientes con enfermedad arterial coronaria, pues los parámetros combinados de perfusión y función permiten mejorar significativamente la exactitud diagnóstica; además, ha demostrado ser un predictor de acontecimientos coronarios significativos. Sin embargo, su indicación plantea dudas: ¿qué características clínicas o factores de riesgo tendrán los pacientes que más se beneficien de esta prueba?, ¿en qué momento sería más adecuado realizarla?, ¿si se ha iniciado medicación que ha demostrado ser efectiva en el tratamiento de la enfermedad arterial coronaria, se puede retrasar su realización?

Y, una vez se han identificado en la gated-SPECT parámetros compatibles con enfermedad arterial coronaria, vuelven a surgir dudas: ¿qué parámetros de dicha prueba, y que características clínicas permiten predecir mejor el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares?, ¿se modifica el riesgo según el sexo?, ¿se modifica el riesgo si el paciente mantiene tratamiento?, si la prueba fuese negativa ¿cuándo volver a repetirla?

Algunas de estas dudas se han investigado, obteniéndose resultados diferentes en los estudios; dicha variabilidad está en relación con la complejidad de la enfermedad, en la que interviene numerosos factores, que al relacionarse entre sí modifican su comportamiento.

Por tanto, para predecir mejor si un paciente tiene enfermedad arterial coronaria y cuál será el riesgo de presentar acontecimientos adversos, habría que analizar el comportamiento simultáneo de todos los elementos clínicos y de las pruebas diagnósticas, y desentrañar la naturaleza de las relaciones entre ellos; un tipo de estudio que escasea en la literatura actual. Además, resulta relevante incluir en dichos análisis los parámetros estudiados mediante SPECT, ya que su potencial, le confiere un gran protagonismo en la actualidad.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

Evaluar la utilidad de la Tomografía computarizada por emisión de fotón único de perfusión miocárdica en el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad arterial coronaria y la influencia del sexo.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Analizar las características clínicas de la población estudiada, sus diferencias según sexo y relaciones con los parámetros de la gated-SPECT.
2. Evaluar el riesgo de positividad de gated-SPECT según las características clínicas.
3. Construir un modelo para predecir el riesgo de gated-SPECT positiva a partir de las características clínicas.
4. Evaluar las características de la ergometría y su influencia en los resultados de la gated-SPECT.
5. Distinguir las diferencias de los parámetros de la gated-SPECT en relación al sexo.
6. Caracterizar las relaciones entre alteraciones de la perfusión y parámetros del gated.
7. Determinar el riesgo de presentar acontecimientos adversos cardiovasculares según las características clínicas de los pacientes y según los parámetros de la gated-SPECT.
8. Desarrollar, a partir de las características clínicas combinadas con los parámetros de la gated-SPECT una serie de modelos predictivos del riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares.
9. Valorar la influencia de los resultados de la gated-SPECT en el tiempo libre de acontecimientos adversos cardiovasculares y en la supervivencia global, precisando las diferencias según sexo y según resultados de la ergometría.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3- MATERIAL Y MÉTODOS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

3- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio observacional, longitudinal y retrospectivo de pacientes a los que se les realizó una SPECT de perfusión miocárdica por sospecha de enfermedad arterial coronaria.

3.2. CONTEXTO Y PERÍODO DE ESTUDIO

Se registraron las pruebas realizadas en el Servicio de Medicina Nuclear del Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (CHUS), en el período comprendido entre 1 de enero de 2004 a 1 de enero de 2014. Se trata de un hospital universitario de tercer nivel que cubre una población de 450.136 habitantes, siendo además Centro de referencia para otros hospitales pertenecientes al Servicio Gallego de Salud.

3.3. SELECCIÓN DE PACIENTES

Fueron incluidos los pacientes a los que se les realizó una SPECT de perfusión miocárdica para el diagnóstico de enfermedad arterial coronaria y cuyos datos aparecían recogidos en la base de datos del Departamento de Medicina Nuclear del CHUS, en el período referido.

Se incluyeron un total de 2230 pacientes que cumplían los criterios de selección.

3.3.1. Criterios de inclusión

- Estudio SPECT de perfusión miocárdica realizado con finalidad diagnóstica.
- Pacientes sin diagnóstico previo de entidades que se incluyen en el síndrome coronario agudo o crónico.
- Pacientes con registro de evolución.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.3.2. Criterios de exclusión

- Pacientes con diagnóstico previo de EAC o antecedentes patológicos personales de SCA o SCC.
- Pacientes sometidos a revascularización coronaria previamente.
- Pacientes con antecedentes de enfermedades cardíacas importantes que provocan daño miocárdico similar a la EAC (enfermedades infiltrantes como amiloidosis, hemocromatosis, neoplasias, miocardiopatía dilatada por Chagas, miocardiopatía por alcohol, miocardiopatía takotsubo, etc.); las cardiopatías menores como valvulopatías o arritmias no fueron criterio de exclusión.
- Pacientes que no completaron la prueba.
- Pacientes sin registro de evolución.

3.4. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES. CONFLICTO DE INTERESES

Con fecha de 4/12/2019, el Comité de Ética de Investigación de la Fundación Privada Hospital Asil de Granollers (CEI FPHAG), certificó favorablemente la realización del estudio "Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en paciente con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo" (ver Anexo 1) e informan que, examinando los objetivos, diseño y la metodología del proyecto, este estudio no necesita ser evaluado por el CEI y cumple los requisitos legales españoles.

La doctoranda declara no tener ningún conflicto de interés en relación con la tesis doctoral.

Las figuras y tablas empleadas que no son originales cuentan con permiso de reproducción (ver Anexo 2).

3.5. TÉCNICA DE REALIZACIÓN DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

La realización de la SPECT de perfusión miocárdica se compone de varias fases:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Adquisición de imágenes de la SPECT con o sin sincronización con ECG (adquisición gated) y tras la realización de una prueba de esfuerzo o ergometría.
- Procesado de imágenes.
- Interpretación e informe.

Algunas fases podrían variar dependiendo del protocolo empleado.

3.5.1. Adquisición de imágenes

3.5.1.1. Características de la gammacámara.

Los estudios gated-SPECT se realizaron en una gammacámara Millenium VG de General Electric (Ver Figura 31), de doble cabezal, con las siguientes características técnicas:

- Nº de PMT: 59
- FOV (cm): 54 x 40
- Resolución espacial: 7,8 mm
- Sensibilidad: 160 cpm/uCi
- Resolución energética: 9,8%
- Uniformidad (UFOV): 3,6%

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

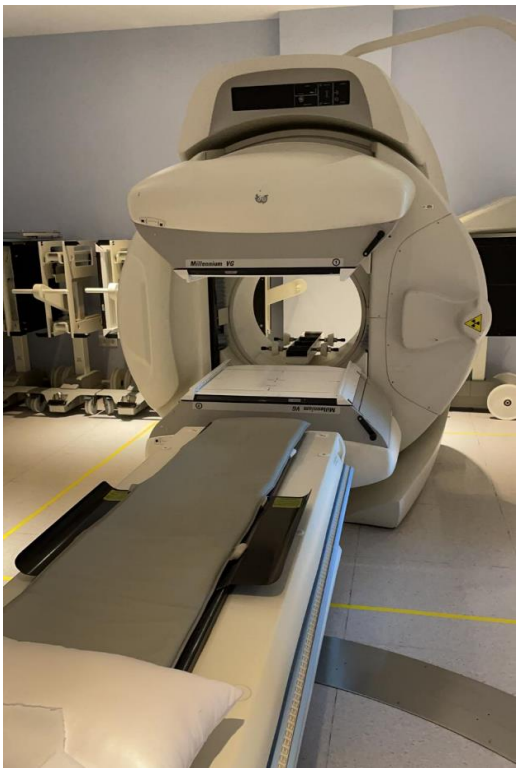


Figura 31. Gammacámara Millenium VG de General Electric.
Fuente: Servicio de Medicina Nuclear CHUS.

3.5.1.2. Condiciones generales de preparación

- Se informó al paciente sobre el procedimiento y se obtuvo su consentimiento.
- Se revisó la medicación del paciente y se suspendió aquella que podría interferir con la prueba, siempre que fuese posible.
- Se recomendó no ingerir café, té, chocolate, mate, ni alcohol en las horas previas al estudio (al menos 48 horas), sobre todo en pacientes en los que se sospechaba la posibilidad de usar estrés farmacológico.
- Se aconsejó no fumar al menos las 3 horas antes del estudio.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Se recomendó evitar la actividad física intensa o el ejercicio inhabitual en las 12 horas anteriores a la prueba.

3.5.1.3. Protocolos de adquisición de imágenes

- Protocolo largo: se realizó la prueba de esfuerzo y la de reposo en dos días diferentes, normalmente consecutivos.
- Protocolo corto: se realizaron las pruebas de esfuerzo y reposo el mismo día.
- Protocolo solo esfuerzo: pacientes en los que la imagen de estrés era normal se decidió no realizar el estudio en reposo con el objetivo de reducir las dosis de radiación.
- Protocolo solo reposo: pacientes con contraindicaciones para la realización de una prueba de esfuerzo, tanto en cinta como farmacológica.

3.5.1.4. Realización de la ergometría

- Se tuvo en cuenta que los pacientes no presentaran contraindicaciones para la realización de la prueba de esfuerzo.
- Para la preparación se cumplieron con las condiciones generales de preparación de la gated-SPECT y además se suspendió, en los casos que así los requirieron:
  - Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos, 48 horas antes.
  - Bloqueadores de canales de calcio, 24 horas antes.
  - Nitratos, 24 horas antes.
- El protocolo más utilizado fue el de Bruce sobre *treadmill*; una cinta sin fin movida por motor eléctrico sobre la que los pacientes caminaron a distintas velocidades y pendientes (Ver Tabla 10)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 10. Protocolo de Bruce. Fuente: ***America college of sports medicine guidelines for exercise testing and prescription.*** [90]

Fase	Hora	Velocidad(km/h)	Grado (%)	MET
Reposo	00:00	0	0	1
1	03:00	2,7	10	4,6
2	03:00	4	12	7
3	03:00	5,5	14	10,1
4	03:00	6,8	16	12,9
5	03:00	8	18	15,1
6	03:00	8,9	20	16,9
7	03:00	11	22	19,2
El protocolo de Bruce modificado utiliza dos fases iniciales de 3min de bajo nivel a una velocidad de 2,7km/h y con grados de 0 y el 5%, respectivamente, y después parar al protocolo de Bruce completo.				

- En los pacientes con incapacidad para realizar el esfuerzo en cinta se realizó estrés farmacológico con dipiridamol.
- En aquellos que iniciaron el esfuerzo en cinta, pero no alcanzaron los criterios de suficiencia, también se empleó el estrés farmacológico con dipiridamol.
- Antes de realizar el esfuerzo se obtuvo un ECG en decúbito, se midió la TA y la FC.
- Durante la prueba se mantuvo una monitorización electrocardiográfica, tensional y de FC; se le preguntó al paciente frecuentemente por la aparición de síntomas.
- En los pacientes que presentaron sintomatología se recogió: minuto de aparición de la misma, minuto de máxima sintomatología y tiempo en ceder, además se realizó un ECG en dicho momento.
- En los casos de acontecimientos eléctricos se recogió: el minuto de inicio de la alteración del ST, el de máxima alteración y el minuto de normalización.
- Al finalizar la prueba se realizó un ECG, se midió la FC y la TA.
- Tras la recuperación, se mantuvo la monitorización durante 5 minutos en ausencia de hallazgos patológicos, y en los casos con alteraciones, hasta el retorno del paciente al estado basal.
- La duración de la prueba fue de 12 minutos como máximo, en los casos en los que no se reportaron criterios de finalización.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.5.1.5. Modo de adquisición de imágenes de la gated-SPECT

- Administración de 25 mCi de [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmina; en el estudio de esfuerzo la administración se realiza durante la ergometría, en el momento de máxima taquicardización del paciente. En el estudio de reposo la administración se realiza con el paciente en condición de reposo basal.
- Paciente en decúbito supino.
- Colocación de electrodos para control de la onda R del ECG.
- Disposición del colimador a 45º, centrado sobre la región torácica de la paciente.
- Tras la inyección del radioisótopo se espera un mínimo de 20 minutos para la adquisición de las imágenes.
- El tiempo de espera en los casos en lo que se realiza prueba de estrés y reposos el mismo día es de 30 minutos a 4 horas.
- Se adquieren 64 imágenes, sincronizadas a la onda R del ECG (adquisición gated), durante varios ciclos cardíacos.
- El tiempo de adquisición es de 25 segundos por imagen. El tiempo máximo es aproximadamente 20 minutos.

3.5.1.6. Parámetros de adquisición

Las características de las imágenes obtenidas por la gammacámara son:

- Ventana de energía: 20%, centrada en 140 KeV
- Colimador: Baja energía; alta resolución
- Órbita: 180º (45º Oblicua anterior derecha a 45º oblicua posterior izquierda)
- Tamaño del píxel: 6,4 ± 0,4mm
- Tipo de adquisición: “paso y disparo”
- Número de proyecciones y tiempo: 64 imágenes a 25 segundos por imagen.
- Matriz: 64x64

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.5.2. Procesado de imágenes

Las imágenes obtenidas se procesan en una estación de trabajo Xeleris, de General electric, empleando el programa QGS/QPS, que compara los estudios de esfuerzo y reposo.

El procesado de las imágenes muestra cortes tomográficos del ventrículo izquierdo en los tres ejes: corto, largo horizontal y largo vertical. El estudio muestra estos tres ejes tanto para las imágenes de esfuerzo como para las de reposo y las correlaciona de forma secuencial. Los cortes de eje corto se muestran con los cortes apicales a la izquierda y la base a la derecha; los de eje largo vertical con los cortes septales a la izquierda y los laterales a la derecha; y los de eje largo horizontal con los cortes inferiores a la izquierda y los anteriores a la derecha. Y, a efectos de comparación de imágenes secuenciales, la secuencia de imágenes se presente alineada en cada orden.

Se evalúan las imágenes para determinar la presencia de artefactos y valorar la distribución extracardíaca del radiofármaco; en casos con movimientos significativos que interfieran la interpretación se repite la adquisición de imágenes.

3.5.3. Interpretación e informe

La interpretación de la SPECT de perfusión miocárdica incluye:

- Interpretación de la ergometría,
- Interpretación de las imágenes de la SPECT,
- Interpretación del gated,
- Integración de los resultados de perfusión y función

Todos estos resultados, teniendo en cuenta los datos clínicos del paciente y el motivo de solicitud de la prueba, contribuyen a la elaboración del informe final.

3.5.3.1. Interpretación de la ergometría

Se recoge la respuesta clínica, la respuesta eléctrica, y teniendo en cuenta estas dos, se da el resultado final de la ergometría.

- La Respuesta clínica se considera:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

  - Positiva: presencia de síntomas sugestivos de isquemia (angina y/o disnea)
  - Negativa: ausencia de los mismos.
  - No valorable: pacientes con condiciones médicas que generan falsos positivos (ejemplos: pacientes fumadores o EPOC con limitación del esfuerzo por disnea, pero no de origen cardíaco, etc.)
- La Respuesta eléctrica se considera:
  - Positiva: presencia de trastornos en la repolarización sugestivos de isquemia miocárdica (depresión horizontal o elevación del segmento ST ≥0.1mV a los 0.06 - 0.08s después del punto J en al menos tres latidos consecutivos).
  - Negativa: ausencia de dichas alteraciones.
  - No valorable: pacientes con alteraciones en ECG de base que no permiten emplear este criterio (ejemplo: marcapasos, bloqueos de rama, FA, etc), o alteraciones inespecíficas del mismo.
- El Resultado final de la ergometría se considera:
  - Positivo: respuesta clínica y/o eléctrica positiva.
  - Negativo: respuesta clínica y eléctrica negativas, en pacientes que han alcanzado el 85% o más de la FCM predicha.
  - No diagnóstica: respuesta clínica o eléctrica no valorables; o en casos de respuesta clínica y/o eléctrica negativa, pero con un estudio submáximo, es decir, pacientes que no alcanzaron el 85% de la FCM predicha.

En el informe de la ergometría también se incluye la tensión arterial de inicio y fin, la duración del ejercicio, los METs alcanzados y el porcentaje de taquicardización respecto a la FCM predicha.

3.5.3.2. Interpretación de las imágenes de SPECT

Se examinan las imágenes obtenidas en las distintas proyecciones para valorar la presencia de alteraciones de la perfusión

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

en las imágenes de esfuerzo y/o reposo, que no sean atribuibles a atenuación, movimiento del paciente u otros artefactos. Se definen como:

- Defectos fijos (DF): zonas de perfusión disminuida o ausente, presentes tanto en el estudio de esfuerzo como en el de reposo; que generalmente son indicativos de necrosis miocárdica.
- Defectos reversibles (DR): zonas de perfusión disminuida en el estudio de esfuerzo, que reperfunden de forma total o parcial en las imágenes de reposo; que generalmente son indicativos de isquemia miocárdica.

Mediante el análisis de los cortes se recoge la localización de dichos defectos, vinculándolos con una pared miocárdica: anterior, inferior, lateral, septal y apical.

Además de la evaluación de dichos defectos se informa de la presencia de:

- Dilatación ventricular: que se define como un aumento en el índice de la cavidad del VI y se describe cualitativamente.
- Captación pulmonar: que se define como la presencia de captación aumentada del radiofármaco a nivel pulmonar.

3.5.3.3. Interpretación del gated

Se recogen los siguientes parámetros:

- FEVI: se considera normal por encima de 50% y reducida por debajo de dicho valor.
- VTD: se considera normal por debajo de 140mL.
- VTS: se considera normal por debajo de 70mL.

Además, se examina la presencia de:

- Alteraciones de la motilidad parietal: discinesia, hipocinesia o acinesia en alguna de las paredes miocárdicas (anterior, inferior, lateral, septal y apical), o alteración global de la motilidad.
- Gated paradójico: las alteraciones de la motilidad parietal generalmente se acompañan de alteraciones en el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

engrosamiento; se define como gated paradójico lo casos en los se aprecia alteración de la motilidad parietal, pero con engrosamiento normal.

- Gated hiperdinámico**:** se define como la presencia de motilidad hiperdinámica y/o FEVI >70%.

3.5.3.4. Integración de resultados de perfusión y función

La conclusión final refleja si el estudio es normal o anormal, y en el último caso si los hallazgos son sugestivos de isquemia o necrosis, teniendo en cuenta el grado de esfuerzo alcanzado, y su implicación en la afectación de la función global cardíaca.

Para este estudio se define como:

- ***gated-SPECT positiva:*** la presencia de defectos fijos o reversibles visibles en al menos dos ejes de corte de las imágenes y como mínimo en dos imágenes consecutivas en cada uno de esos ejes (SPECT positiva) y/o alteraciones de la motilidad o FEVI menor de 50% con VTD mayor de 140ml y VTS mayor de 70ml (alteraciones del gated).

3.6. REGISTRO DE LOS DATOS Y DEFINICIÓN DE VARIABLES

El registro de los datos se realizó con una base ACCESS, que incluía información sobre características clínicas, datos de la prueba de esfuerzo, de la gated-SPECT y del seguimiento de los pacientes.

Los datos clínicos y los de seguimiento se extrajeron de la historia clínica del paciente.

A partir de dichos datos se constuyeron las variables (Ver Tabla 11).

3.6.1. Datos clínicos

En la base de ACCESS se recogieron datos clínicos que permitieron aplicar los criterios de inclusión y exclusión empleados en la selección de pacientes del estudio:

- Antecedentes patológicos personales.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Antecedente de IAM.
- Antecedentes de revascularización.
- Antecedentes de ecocardiograma y/o ergometría y/o cateterismo cardíaco, así como el hallazgo de alteraciones relevantes en dichas pruebas.
- Motivo de realización de la SPECT de perfusión miocárdica.

Todos estos datos permitieron excluir pacientes con antecedentes de EAC, SCA, SCC, u otras de las patologías que se incluyen en los criterios de exclusión, así como los pacientes sometidos a revascularización previamente.

Se recogieron las características clínicas, a partir de las cuales se elaboraron las siguientes variables:

- *Sexo.*
- *Edad* en el momento de realización de la prueba, se analizó como variable cuantitativa.
- Presencia de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: *Hábito de fumar (fumador), Hipertensión arterial (HTA), Diabetes mellitus (DM), Dislipemia, Enfermedad arterial periférica (EAP) y Obesidad;* cada uno de ellos se estudió como variable dicotómica.
- El *IMC,* se analizó como variable cuantitativa continua; y a su vez, permitió clasificar a los pacientes según la definición de obesidad y sobrepeso de la Organización Mundial de la Salud (OMS) [41]; partiendo de dicha clasificación se elaboraron dos variables dicotómicas: *Obesidad* que agrupa a los pacientes en obesos ($IMC \geq 30 Kg/m^2$) o no obesos ($IMC < 30 Kg/m^2$); y la variable *IMC-25*, que agrupa a los pacientes en $IMC \geq 25 Kg/m^2$ (incluye con sobrepeso u obesidad) o $IMC < 25 Kg/m^2$ (incluye con peso normal o infrapeso).
- Teniendo en cuenta la presencia de dichos factores de riesgo, se registró la variable categórica *Total de FRCV (factores de riesgo cardiovascular),* en la cual se agruparon los pacientes según la cantidad de FRCV que presentaba: cero FRCV, un FRCV, dos FRCV y tres o más FRCV.
- Se estableció si el paciente presentaba angina de características típicas o atípicas, o disnea de origen cardíaco (no explicable

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

por otras causas clínicas o comorbilidades); basado en ello se registraron dos variables: la variable dicotómica *Sintomatología* (presencia de los síntomas descritos) y la variable categórica *Tipo de sintomatología*, que recoge la ausencia de síntomas, presencia de angina típica, presencia de angina atípica o disnea.

- Se estimó la probabilidad pretest de cada paciente de padecer EAC empleando el modelo predictivo recogido en la "Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes" de la ESC del año 2019 [(18)], que necesita introducir edad, sexo y tipo de sintomatología; creándose la variable categórica *Probabilidad Pretest*, que divide a los pacientes en los 3 grupos que se recogen en dicha guía: PPT ≤5%; PPT 5-15%; PPT >15%. (Ver Tabla 4).
- Se crearon variables dicotómicas que se refieren al uso o no de fármacos empleados en el tratamiento de los EAC:
  - *Bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos (BB)*: uso de los fármacos que se incluyen en este grupo, independientemente de si eran cardioselectivos o no.
  - *Inhibidores del Sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA)*: uso de IECAS o ARA II.
  - *Ácido acetil salicílico (AAS)*: uso del AA, independientemente de la dosis.
  - *Inhibidores de la P2Y12*: uso de clopidogrel, prasugrel o ticagrelor.
  - *Bloqueadores de canales de calcio no dihidropiridínicos (BCC-noDHP):* uso de fármacos pertenecientes a este grupo, separados de los BCC-DHP por sus diferencias en cuanto al mecanismo de acción.
  - *Bloqueadores de canales de calcio dihidropiridínicos (BCC-DHP):* uso de fármacos pertenecientes a este grupo.
  - *Estatinas*: uso de fármacos de este grupo, independientemente de la dosis y de su asociación o no a fibratos.
  - *Inhibidores de la aldosterona*: uso de espironolactona o espleronona.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- *Anticoagulantes*: uso de fármacos con acción anticoagulante, ya fuese por vía subcutánea (heparinas) o por vía oral (acenocumarol, etc.).
- *Alopurinol*: no se recogió la dosis.
- *Nitratos*: se recogieron en una misma variable todos los fármacos pertenecientes a este grupo, fuesen de larga o corta duración.

3.6.2. Datos de la ergometría

En los pacientes que realizaron ergometría se recogieron los siguientes datos:

- La *tensión arterial sistólica* (*TAS*) y *tensión arterial diastólica* (*TAD*) al final de la prueba, que se analizaron como variables cuantitativas.
- *Duración* de la prueba en minutos, que se analizó como variable cuantitativa.
- Número de *METs* alcanzados, que también se analizó como variable cuantitativa.
- El porcentaje alcanzado de la FCM predicha, teniendo en cuenta este dato se elaboró la variable dicotómica *FCM ≥85%* que agrupa a los pacientes según presenten taquicardización mayor o menor a 85%.
- Los resultados de la ergometría, a partir de los cuales se crearon las variables categóricas *Respuesta clínica* y *Respuesta eléctrica*, en ambos casos se consideraron como: positiva, negativa o no valorable.
- El *Resultado final* de la ergometría, a partir del cual se creó una variable categórica empleando la definición de: positivo, negativo y no diagnóstico.

3.6.3. Datos de la SPECT de perfusión miocárdica

De la SPECT de perfusión miocárdica se recogieron los siguientes datos (Ver Figura 32):

- Fecha de la prueba.
- Número de prueba realizada.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Dosis administrada del radiofármaco.
- El protocolo empleado y el uso de aminas vasoactivas, a partir de lo que se crearon la variable categórica *Tipo de protocolo* (largo, corto, solo esfuerzo, solo reposo) y la variable dicotómica *Estrés farmacológico* (uso o no de aminas).

El gated se realizó en reposo, y a partir de los datos recogidos se construyeron las siguientes variables:

- Se recogió la fracción de eyección del ventrículo izquierdo; según lo reportado en la literatura, se consideran valores normales por encima del 50%, por tanto, se elaboraron dos variables: *FEVI* (variable cuantitativa) y *FEVI<50%* (variable dicotómica que recoge valores disminuidos).
- Se recogió el volumen telediastólico; según lo reportado en la literatura se consideran valores normales por debajo de 140 ml, por tanto, se elaboraron dos variables: *VTD* (variable cuantitativa) y *VTD ≥140 ml* (variable dicotómica que recoge valores aumentados).
- Se recogió el volumen telesistólico; según lo reportado en la literatura se consideran valores normales por debajo de 70 ml, por tanto, se elaboraron dos variables: *VTS* (variable cuantitativa) y *VTS ≥70 ml* (variable dicotómica que recoge valores aumentados).
- Se recogió la presencia de *Alteraciones en la motilidad parietal*, y se elaboró una variable dicotómica.
- Se recogieron seis variables dicotómicas que indican las localizaciones de las alteraciones de la motilidad parietal: cara *anterior, inferior, lateral, septal, ápex* y alteración de la motilidad *global.*
- Se elaboraron variables dicotómicas en relación a la presencia de *Gated paradójico* y presencia de *Gated hiperdinámico*.

De todos los pacientes, se registraron imágenes de SPECT y se construyeron las siguientes variables:

- La presencia de *Defectos reversibles (DR)*, mediante una variable dicotómica.
- La presencia de *Defectos fijos (DF)*, mediante una variable dicotómica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- La localización tanto de los defectos fijos como de los defectos reversibles mediante variables dicotómicas: cara *anterior, inferior, lateral, septal* y *ápex.*
- Se estableció una variable dicotómica que refleja la presencia conjunta de defectos fijos y reversibles, llamada *DR y DF*.
- Se elaboraron variables dicotómicas en relación a la presencia de *Dilatación ventricular* y la presencia de *Captación pulmonar*.
- Además, se elaboró una variable dicotómica que indica el *resultado final de la gated-SPECT*: positiva (según la definición expuesta en el apartado anterior) o negativa.

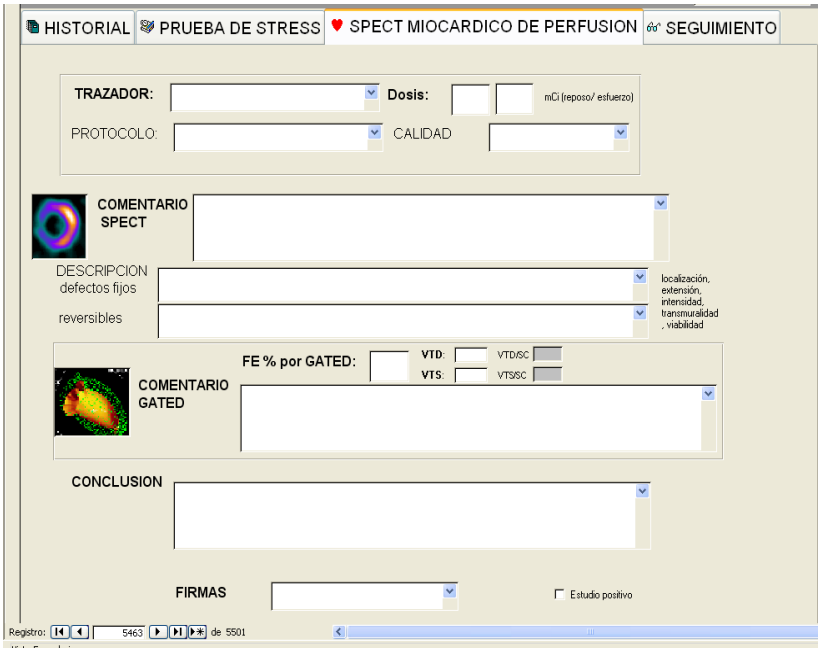


Figura. 32 Base de datos ACCESS (registro de datos de la gated-SPECT)
Fuente: Servicio de Medicina Nuclear CHUS

3.6.4. Evolución de los pacientes

En el registro de la evolución de los pacientes se incluyeron los siguientes datos:

- Fecha de última revisión realizada al paciente.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Presencia de acontecimientos adversos cardíacos, tipo de acontecimiento y fecha del mismo.
- Se midió el *tiempo* en meses hasta el acontecimiento, que se analizó como variable cuantitativa.
- Los acontecimientos adversos cardíacos se recogieron en variables dicotómicas de la siguiente forma:
  - Se registraron los resultados de la *Angiografía coronaria invasiva* (ACI) mediante una variable categórica, definiéndose como:
    - ✓ No lesión significativa: sin lesiones, o estenosis de 0-50% sin repercusión hemodinámica.
    - ✓ Lesión significativa: estenosis superiores al 80% o estenosis entre 50-80% con repercusión hemodinámica importante.
    - ✓ No realizada: en los pacientes que no se realizaron ACI
  - Pacientes que precisaron *Revascularización*.
  - Diagnóstico de *Insuficiencia cardíaca*.
  - Diagnóstico de *IAM* (con o sin elevación del ST).
  - Se registró los pacientes que fallecieron y la causa de muerte, elaborándose la variable dicotómica *Exitus*: por causa cardíaca o por causa no cardíaca (muerte por neoplasia, infección, etc.).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 11. Definición de variables. Fuente: Elaboración propia.

Variables			Dicotómica	Cuantitativa	Categórica
Características clínicas	Sexo		x		
	Edad			x	
	Factores de riesgo cardiovascular	Fumador; HTA; DM; DLP; EAP y Obesidad	x		
	Índice de masa corporal	IMC		x	
		IMC-25: ≤25kg/m²; ≥25kg/m²	x		
	Total de factores de riesgo cardiovascular	Según cantidad:1; 2; 3 o más			x
	Síntomas	Sintomatología	x		
		Tipo de sintomatología: angina típica; angina atípica; disnea; no síntomas			x
	Probabilidad pretest	PPT ≤5%; PPT 5-15%; y PPT >15%			x
	Uso de fármacos	BB; Inhibidores de SRAA; AAS; Inhibidores de la P2Y12; BCC-noDHP; BCC-DHP; Estatinas; Inhibidores de la aldosterona; Anticoagulantes; Alopurinol y Nitratos	x		
Parámetros de la ergometría		TAS; TAD; Duración de la prueba; número de METs		x	
		FCM ≥85% (mayor o menor)	x		
		▪ Respuesta clínica: (+), (-), o no valorable. ▪ Respuesta eléctrica: (+), (-), o no valorable. ▪ Resultado final: (+), (-), no diagnóstico			x
Parámetros de la gated-SPECT	Parámetros de la gated	FEVI; VTD; VTS		x	
		FEVI <50%; VTD ≥140 ml; VTS ≥70 ml; Alteraciones de la motilidad parietal; Alt. Mot. cara anterior; Alt. Mot. inferior; Alt. Mot. lateral; Alt. Mot. septal; Alt. Mot. ápex; Alt. Mot. global; Gated paradójico; Gated hiperdinámico	x		
	Parámetros de la SPECT	DR; DR cara anterior; DR inferior; DR lateral; DR septal; DR ápex; DF; DF cara anterior; DF inferior; DF lateral; DF septal; DF ápex; DR y DF; Dilatación ventricular; Captación pulmonar	x		
	Resultado final	Resultado final de la gated-SPECT: (+) o (-)	x		
Evolución	Tiempo hasta el acontecimiento	Tiempo (meses)		x	
	Tipo de acontecimiento adverso cardiovascular	Angiografía coronaria invasiva: no lesión significativa; lesión significativa o no realizada			x
		Revascularización; Insuficiencia cardíaca; IAM; Exitus	x		

3.7. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de la base *Access* se exportaron a hojas de cálculo de *Microsoft Excel* y el estudio estadístico fue realizado con ayuda del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

programa informático SPSS® versión 22.0 para *Windows*, en castellano. [303]

3.7.1. Estadística descriptiva

Para las variables cuantitativas, se comprobó el ajuste a la distribución normal mediante la prueba de *Kolmogorov-Smirnov*; estableciéndose como nivel de significancia para rechazar la hipótesis nula $p<0.05$.

En este estudio, las variables edad, IMC, duración ergometría, METS, TAS, TAD, FEVI, VTD y VTS, no siguen una distribución normal, por lo que se emplearon pruebas estadísticas no paramétricas en los diferentes cálculos realizados.

Para describir las variables estudiadas se emplearon las siguientes medidas:

- Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, de la siguiente forma: n (%).
- Las variables cuantitativas continuas en el presente estudio no siguieron distribución normal, por lo que se expresaron con mediana y el rango intercuartílico, de la siguiente forma: Mediana [cuartil inferior 25% - cuartil superior 75%].

Con finalidad descriptiva también se incluyó el valor de la media y la desviación estándar, de la siguiente forma: Media (±DE).

3.7.2. Análisis univariante

Para estudiar la relación entre las variables se emplearon las siguientes pruebas:

- Las variables categóricas se estudiaron mediante el test $\chi 2$.
- Las variables cuantitativas continuas mediante la prueba U de *Mann-Whitney*.
- Para todas las pruebas se adoptó un nivel de significación estadística de $p<0.05$.
- Se empleó el odds ratio (OR) para analizar el tamaño del efecto (probabilidad o riesgo), con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%), entre cada una de las variables categóricas dicotómicas con relación estadísticamente significativa.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.7.3. Análisis multivariante. Regresión logística

Con la regresión logística (RL) se puede desentrañar la naturaleza de las relaciones entre distintos factores, particularmente en procesos complejos donde coexistan elementos mutuamente relacionados. Permite describir determinado proceso o evento, estudiar la relación causal entre los distintos factores con dicho evento, y constriur modelos para predecir su aparición. **(304)**

En este estudio, con dichos modelos de regresión logística se estudiaron las relaciones entre distintas variables (variables independientes o predictoras) y su influencia en la probabilidad de tener:

- una gated-SPECT positiva.
- lesiones significativas en la ACI.
- precisar revascularización durante la evolución.
- desarrollar insuficiencia cardíaca durante la evolución.
- presentar infarto agudo de miocardio durante la evolución.
- fallecer por causa cardíaca.

La regresión logística se realizó en el programa estadístico SPSS. **(304)**

3.7.3.1. Diseño de los modelos

En los seis modelos de regresión logística diseñados se emplearon como variables independientes o predictoras, variables dicotómicas, por lo que no fue necesario elaborar variables *dummy*.

Las variables independientes se eligieron en base a lo descrito en la literatura y los resultados obtenidos en los análisis bivariantes.

A) En el modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva se emplearon las siguientes variables:

- Variable dependiente: resultado de la gated-SPECT; definiéndose como valor de referencia un resultado “positivo”.
- Variables independientes:
  - Edad (variable cuantitativa).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- Sexo: se estableció el "sexo masculino" como nivel de referencia (sexo masculino= 1, sexo femenino = 0).
- Variable que recogen los factores de riesgo cardiovascular: fumador, DM, HTA, DLP, EAP e IMC-25; para estas variables se estableció como valor de referencia el estado más riesgoso para la variable dependiente, que sería "si presentarlos" (ejemplo, ser fumador: Sí= 1, No = 0)

  En este modelo inicialmente se incluyó la variable obesidad, al no presentar significancia estadística, se decidió estudiar la variable IMC-25.
- Sintomatología: se estableció como valor de referencia "tener síntomas" (tener síntomas=1, no tener síntomas =0).
- Variable que recogen los fármacos recibidos: BB, inhibidores de SRAA, AAS, inhibidores de la P2Y12, BCC-noDHP, BCC-DHP, estatinas, inhibidores de aldosterona, anticoagulantes, nitratos y alopurinol; para estas variables se estableció como valor de referencia el estado más riesgoso para la variable dependiente "no tomarlos" (ejemplo, no tomar BB: Sí= 1, No = 0)

B) En los modelos de regresión logística para ACI con lesiones significativas, revascularización, insuficiencia cardíaca, IAM, y *exitus* de causa cardíaca, se emplearon las siguientes variables:

- Variables dependientes: ACI con lesiones significativas, revascularización, IC, IAM y *Exitus* de causa cardíaca.

  En todos los casos el valor de referencia fue haber padecido dichas complicaciones durante la evolución (ejemplo: tener lesión significativa en la ACI, haber precisado revascularización, etc.).
- Variables independientes:
  - Edad (variable cuantitativa).
  - Sexo: se estableció el "sexo masculino" como nivel de referencia (sexo masculino= 1, sexo femenino = 0).
  - Variable que recogen los factores de riesgo cardiovascular: fumador, DM, HTA, DLP, EAP y Obesidad; para estas variables se estableció como valor de referencia el estado

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

más riesgoso, que sería "si presentarlos" (ejemplo, ser hipertenso: Sí= 1, No = 0)

- Sintomatología: se estableció como valor de referencia "tener síntomas" (tener síntomas=1, no tener síntomas =0).
- Variable que recogen los fármacos recibidos: BB, inhibidores de SRAA, AAS, inhibidores de la P2Y12, BCC-noDHP, BCC-DHP, estatinas, inhibidores de aldosterona, anticoagulantes, nitratos y alopurinol; para estas variables se estableció como valor de referencia "no tomarlos", estado más riesgoso para la variable dependiente (ejemplo, no tomar inhibidores de SRAA: Sí= 1, No = 0).
- Variable que recogen los parámetros del gated: FEVI (variable cuantitativa), VTD (variable cuantitativa), VTS (variable cuantitativa), alteración de la motilidad parietal, y la localización de las mismas (cara anterior, inferior, lateral, septal, ápex, y global), gated paradójico, y gated hiperdinámico.

  Para las variables categóricas dicotómicas se estableció como valor de referencia el estado más riesgoso para la variable dependiente que sería "presentar dichas alteraciones" (ejemplo, tener alteración de la motilidad parietal: Sí= 1, No = 0).
- Variable que recogen los parámetros de la SPECT: defectos reversibles, defectos fijos, y la localización de los mismos: en cara anterior, inferior, lateral, septal y ápex), dilatación ventricular y captación pulmonar; para dichas variables se estableció como valor de referencia el estado más riesgoso para la variable dependiente que sería "presentar dichas alteraciones" (ejemplo, tener DR: Sí= 1, No = 0).

3.7.3.2. Procedimiento

Se realizó un análisis por bloques de variables independientes:

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

- En el modelo de regresión logística para gated-SPECT positivo, en un primer paso de la modelación se consideraron las variables edad y sexo; en un segundo paso las variables referidas a FRCV (fumador, DM, HTA, DLP, EAP e IMC-25) y la variable sintomatología; en un tercer paso se añadieron las variables referidas a los fármacos que tomaban por los pacientes.
- En los modelos de regresión logística para ACI con lesiones significativas, revascularización, insuficiencia cardíaca, IAM, y *exitus* de causa cardíaca, en un primer paso de la modelación se consideraron las variables edad, sexo, variables referidas a FRCV (fumador, DM, HTA, DLP, EAP y obesidad) y la variable sintomatología. En un segundo paso se añadieron las variables referidas a los fármacos; en un tercer paso se añadieron las variables referidas a parámetros del gated y como cuarto paso se añadieron las variables referidas a parámetros de la SPECT.
- No se emplearon métodos de eliminación de variables.
- Para evaluar el rendimiento global de cada modelo se emplearon los resultados de la prueba de ómnibus:
  - Test $\chi 2$ por cada paso, es decir, por cada bloque de variables añadidas, adoptándose un nivel de significación estadística de $p<0.05$.
  - Test $\chi 2$ para el modelo, adoptándose un nivel de significación estadística de $p<0.05$.
- Se empleó la R cuadrado de *Nagelkerke*, para estudiar la variabilidad explicada por el modelo, teniendo en cuenta que cuanto más alto es su valor las variables independientes explican mejor su relación respecto a la variable dependiente. Se analizó su variación en cada paso o bloque de variables añadidas.
- Se utilizó la prueba de *Hosmer-Lemeshow* para estudiar la bondad de ajuste del modelo y corroborar que el modelo calculado se ajusta efectivamente a los datos usados para estimarlo, recordando que lo que se desea de dicha prueba es

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que no haya significancia estadística y se acepte la hipótesis nula.

Si el ajuste es bueno, es de esperar que un valor alto de probabilidad se asocie con presencia real de la variable dependiente, y viceversa, si el valor de esa probabilidad calculada es bajo, cabe esperar también ausencia de la variable dependiente.

- Se analizó el porcentaje de participantes correctamente clasificado por el modelo en cada uno de los pasos.
- Se analizaron las interacciones entre variables independientes para descartar que se produjese el fenómeno de la colinealidad (dos o más variables independientes altamente correlacionadas entre sí), que daría lugar a soluciones inestables. En los modelos desarrollados, no se apreció dicho fenómeno.
- En los resultados se recoge la información de las variables independientes del modelo: los coeficientes de regresión con sus correspondientes errores estándar (ET), el valor del test de Wald para evaluar la hipótesis nula, la significación estadística asociada, y el valor de Exp(B) (equivalente a OR) con sus intervalos de confianza del 95% (IC 95%).
- Para evaluar la capacidad predictiva del modelo de regresión logística se empleó el análisis de las curvas ROC (*Receiver-Operating Characteristic*) [(305)], con determinación del valor Área *under curve* (AUC) con un intervalo de confianza del 95%; dicho análisis se realizó utilizando el lenguaje de programación del estadístico R y sus paquetes. [(306)]
- Se recoge la fórmula derivada del modelo de regresión logística, formada por las variables independientes y su coeficiente de regresión; que podría ser empleada en la práctica clínica para calcular la probabilidad y el riesgo de padecer el evento que se estudia (tener una gated-SPECT positiva, tener una ACI con lesiones significativas, precisar revascularización, tener insuficiencia cardíaca, IAM, o *exitus* de causa cardíaca).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

3.7.4. Análisis de supervivencia

Se empleó el método de Kaplan-Meier para analizar el intervalo libre de acontecimientos adversos y la supervivencia global durante la evolución; definiéndose el primero como el intervalo de tiempo entre la realización de la prueba y el diagnóstico de IC, IAM, *exitus* de causa cardíaca o la realización de una técnica de revascularización; y como supervivencia global el intervalo de tiempo entre la realización de la prueba y el fallecimiento por cualquier causa.

Se utilizó el test Log-Rank para comprar las curvas de intervalo libre de acontecimientos adversos y de supervivencia en función del resultado de la gated-SPECT, el sexo y el resultado de la ergometría; adoptándose un nivel de significación estadística de $p<0.05$.

El proceso de investigación se resume en la Figura 33.

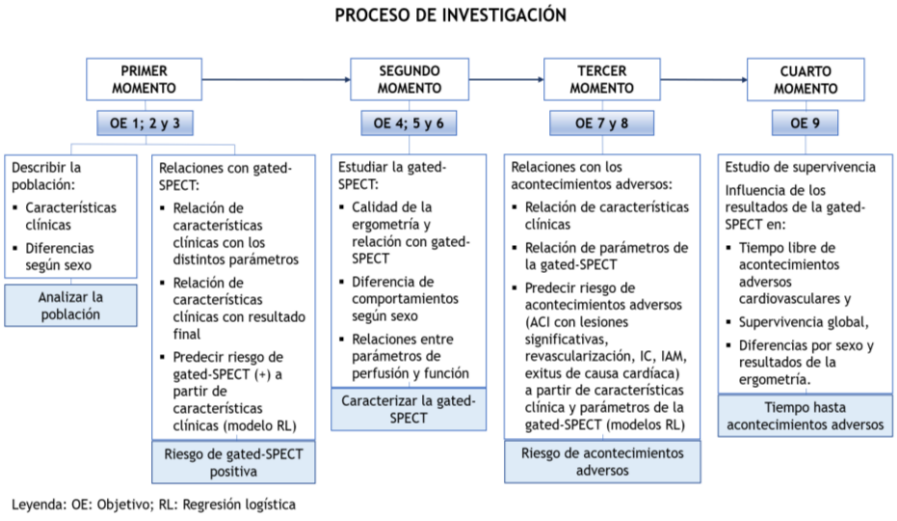


Figura 33. Proceso de investigación. Fuente: Elaboración propia

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4- RESULTADOS

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

4- RESULTADOS

4.1. DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

4.1.1. Descripción de la población estudiada según características clínicas

Se estudiaron un total de 2230 pacientes (Ver Tabla 12); la media de edad fue de 63 años (DE= 11); no hubo diferencias en función del sexo: femenino (52%) y masculino (48%).

Entre los factores de riesgo cardiovascular se observó un predominio de la HTA (66.4%) y la dislipemia (59.8%). La media de IMC fue de 29Kg/m^2 (DE=5), si bien el porcentaje de pacientes obsesos no fue tan elevado (37.6%). El factor de riesgo con menos representación fue la EAP (4.3%).

Un alto porcentaje de pacientes presentaba 3 o más FRCV (63.4%); mientras que solo un 3.4% de ellos no presentaron ningún factor de riesgo.

Un alto número de pacientes presentaban algún síntoma de EAC (94%), predominando la angina típica (61.6%), y siendo el menos prevalente la disnea (6.5%).

Un número elevado de pacientes tomaba algún medicamento para la EAC (89.3%), predominando la ingesta de nitratos (79.4%), AAS (44.9%) y estatinas (41.3%).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 12. Características clínicas de la población estudiada por sexo.

Variable	Total n=2230	Sexo		p	OR	IC95%
		Femenino n= 1159 (52%)	Masculino n=1071 (48%)			
Edad	63 (DE=11) 63 [55-72]	64 (DE=11) 64 [56-72]	62 (DE=12) 63 [54-71]	0.003**		
Fumador	323 (14.5%)	59 (18.3%)	264 (81.7%)	0.000***	M: 6.099	M: 4.534-8.204
Diabetes Mellitus	494 (22.2%)	237 (48%)	257 (52%)	0.044*	M: 1.228	M: 1.006-1.500
HTA	1481 (66.4%)	781 (52.7%)	700 (47.3%)	0.311	-	-
Dislipemia	1333 (59.8%)	697 (52.3%)	636 (47.7%)	0.717	-	-
EAP	95 (4.3%)	11 (11.6%)	84 (88.4%)	0.000***	M: 8.882	M: 4.711-16.747
IMC	29 (DE=5) 28 [25-32]	29 (DE=5) 28 [25-32]	28 (DE=4) 28 [25-31]	0.000***		
Obesidad	839 (37.6%)	467 (55.7%)	372 (44.3%)	0.007**	F:1.273	F: 1.069-1.515
Total de FRCV						
0 FRCV	76 (3.4%)	25 (32.9%)	51 (67.1%)	0.000***		
1 FRCV	237 (10.6%)	96 (40.5%)	141 (59.5%)			
2 FRCV	503 (22.6%)	212 (42.1%)	291 (57.9%)			
3 o más FRCV	1414 (63.4%)	826 (58.4%)	588 (41.6%)			
Sintomatología						
Angina típica	1370 (61.4%)	796 (58.1%)	574 (41.9%)	0.000***		
Angina atípica	583 (26.1%)	229 (39.3%)	354 (60.7%)			
Disnea	144 (6.5%)	1 (0.7%)	143 (99.3%)			
No síntomas	133 (6%)	133 (100%)	0			
Fármacos						
BB	698 (31.3%)	373 (53.4%)	325 (46.6%)	0.350	-	-
Inhibidores del SRAA	877 (39.3%)	457 (52.1%)	420 (47.9%)	0.917	-	-
AAS	1002 (44.9%)	518 (51.7%)	484 (48.3%)	0.813	-	-
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	148 (6.6%)	62 (41.9%)	86 (58.1%)	0.011*	M: 1.545	M: 1.102-2.165
BCC-no DHP	127 (5.7%)	77 (60.6%)	50 (39.4%)	0.044*	F: 1.453	F: 1.008-2.096
BCC-DHP	355 (15.9%)	169 (47.6%)	186 (52.4%)	0.072	-	-
Estatinas	920 (41.3%)	496 (53.9%)	424 (46.1%)	0.124	-	-
Inhibidores de la aldosterona	38 (1.7%)	15 (39.5%)	23 (60.5%)	0.120	-	-
Anticoagulante	223 (10.0%)	81 (36.3%)	142 (63.7%)	0.000***	M: 2.034	M: 1.527-2.710
Nitratos	1770 (79.4%)	264 (57.4%)	196 (42.6%)	0.009**	F: 1.317	F: 1.071-1.620
Alopurinol	33 (1.5%)	7 (21.2%)	26 (78.8%)	0.000***	M: 4.095	M: 1.770-9.473

Leyenda: M: Masculino; F: Femenino
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.1.2. Diferencias en el comportamiento de las características clínicas según sexo

Al analizar el comportamiento de las características clínicas de la población según el sexo (Ver Tabla 12), se apreció una diferencia estadísticamente significativa en la edad (♀: 64 años DE= 11 vs ♂:62 años DE=12; p=0.001), pero no en la HTA y la DLP.

El sexo masculino predominó en la EAP (88.4%), con una diferencia estadísticamente significativa, apreciándose 8.882 veces más riesgo de padecer dicha enfermedad (OR=8.882, p=0.0000); también se apreció un predominio de dicho sexo en el hábito de fumar (81.7%), con un incremento del riesgo en 6.099 veces (OR= 6.099, p=0.000); y en la diabetes mellitus (52%), aunque en este caso se encontró un OR más bajo y un p cercana a la no significancia estadística (OR=1.228, p=0.044).

El sexo femenino predominó en la obesidad (55.7% mujeres vs 44.3% hombres), apreciándose un incremento del riesgo en 1.273 de padecer dicha enfermedad (OR=1.273, p= 0.007).

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el IMC entre ambos sexos (♀:29Kg/m2 DE=5 vs ♂:28Kg/m2, DE=4, p=0.002)

En el grupo de pacientes con 3 o más factores de riesgo cardiovascular predominó el sexo femenino (58.4%); mientras que en el resto de grupos se apreció mayor frecuencia del sexo masculino, con una diferencia estadísticamente significativa (p=0.000).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de sintomatología de la EAC (p=0.000); todos los pacientes asintomáticos eran mujeres; entre los pacientes con angina típica y disnea predominó el sexo masculino (60.7% y 99.3%, respectivamente): y en la angina típica lo hizo el sexo femenino (58.1%).

De los fármacos estudiados, el sexo masculino predominó en los inhibidores de la P2Y12 (58.1%), apreciándose que el hecho de ser hombre hace 1.545 veces más probable recibir dicho tratamiento (OR=1.545, p=0.011); en los anticoagulantes (63.7%), apreciándose que tienen 2.034 veces más probabilidad de recibirlos (OR=2.034,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

p=0.000); y en el alopurinol (78.8%), observándose que el sexo masculino incrementa en 4.095 la probabilidad de recibir dicha medicación (OR=4.095, p=0.000).

El sexo femenino predominó en los BCC-noDHP (60.6%), apreciándose que el hecho de ser mujer hace 1.453 veces más probable recibir dicho tratamiento (OR=1.453, p=0.044); y en los nitratos (57.4%), apreciándose que el sexo femenino incrementa en 1.317 la probabilidad de recibirlo (OR=1.317, p=0.009).

4.2. ANÁLISIS DE LA RELACIÓN DE LAS CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS CON LOS RESULTADOS DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

4.2.1. Relación entre las características clínicas y la presencia de defectos reversibles

De la población estudiada, 551 pacientes (24.7% del total) presentaron defectos reversibles en la SPECT de perfusión miocárdica; la media de edad fue de 65 años (DE=11), encontrándose relación estadísticamente significativa; y se apreció un predominio del sexo masculino (69.1%), encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables. (Ver Tabla 13).

Los FRCV más frecuentes en estos pacientes fueron la HTA (73.5%) y la DLP (65%), pero todos los FRCV se relacionaron de manera significativa con la aparición de dichos defectos en la SPECT; en los análisis de la relación entre las características clínicas y los distintos parámetros de la gated-SPECT solo se observó dicho comportamiento en esta variable.

Un elevado número de pacientes con DR (98.4%) presentaron algún síntoma de EAC; apreciándose una relación estadísticamente significativa.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con sintomatología tienen 4.802 veces más riesgo de presentar DR (OR=4.802, p=0.000), siendo dicha variable la que mayor riesgo reportó en este análisis; los hombres tienen 3.212 veces más riesgo de presentar dichos defectos (OR=3.212, p=0.000); la EAP a pesar de la bajar frecuencia reportada (7.3%), también se asoció a un incremento del riesgo (OR=2.311, p=0.000); mientras el resto de los FRCV se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

asociaron a un incremento del riesgo, pero con OR más bajos, siendo por orden de mayor a menor: la DM (OR= 1.798), seguida del hábito de fumar (OR=1.632), la HTA (OR=1.555), y por último la DLP (OR=1.339) y la obesidad (OR=1.282).

Tabla 13. Características clínicas según presencia de defectos reversibles en la SPECT.

Variable	DR n=551 (24.7%)	p	OR	IC95%
Edad	65 (DE=11) 65 [57-73]	0.000***		
Sexo				
Femenino	170 (30.9%)	0.000***	0.311	0.254-0.382
Masculino	381 (69.1%)		3.212	2.616-3.944
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	107 (19.4%)	0.000***	1.632	1.265-2.106
Diabetes Mellitus	167 (30.3%)	0.000***	1.798	1.446-2.236
HTA	405 (73.5%)	0.000***	1.555	1.255-1.925
Dislipemia	358 (65%)	0.004**	1.339	1.096-1.636
EAP	40 (7.3%)	0.000***	2.311	1.520-3.515
IMC	29 (DE=5) 29 [26-32]	0.001**		
Obesidad	238 (43.19)	0.013*	1.282	1.053-1.562
Sintomatología				
Con síntomas	542 (98.4%)	0.000***	4.802	2.424-9.514
Sin síntomas	9 (1.6%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.2. Relación entre las características clínicas y la presencia de defectos fijos

De la población estudiada, 475 pacientes presentaron defectos fijos en la SPECT (21.3% del total), una frecuencia similar a la de pacientes con defectos reversibles. En el análisis de dichos pacientes se encontró que la frecuencia de los factores de riesgo cardiovascular y la sintomatología de la EAC fue similar entre los pacientes con DR y los pacientes con DF; la media de edad fue de 64 años (DE=11), sin constatarse una relación estadísticamente significativa entre dichas variables (Ver Tabla 14).

Al igual que en los DR, se apreció un predominio del sexo masculino (74.5%), existiendo una relación estadísticamente significativa (p=0.000).

Los factores de riesgo más frecuentes fueron los mismos que los encontrados en pacientes con DR, la HTA (67.8%) y la DLP (58.3%); la media del IMC fue de 29Kg/m2 (DE=5), la misma que los pacientes

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

con DR, encontrándose una asociación estadísticamente significativa entre dichas variables.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre la presencia de defectos fijos y la HTA, ni con la DLP, ni con la obesidad; el resto de FRCV si mostraron una relación significativa.

De los pacientes con DF, el 96% presentaron algún síntoma de la EAC; apreciándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

En cuanto al análisis de riesgo, se observó que los hombres tienen 4.235 veces más riesgo de presentar DF (OR=4.235, p=0.000), siendo el sexo, la variable que mayor riesgo reportó; los pacientes fumadores tienen 1.932 veces más riesgo de presentar dichos defectos (OR=1.932, p=0.000); la EAP, a pesar de la baja frecuencia evidenciada (6.5%), presentó un riesgo similar al hábito de fumar, los pacientes con dicha enfermedad tienen 1.845 más riesgo de presentar DF (OR=1.845, p=0.006). En los pacientes con síntomas se constató un incremento del riesgo de 1.667 de presentar dicha alteración (OR: 1.667, p=0.042). Y la variable que menos riesgo reportó fue la DM (OR=1.380, p=0.007).

Tabla 14. Características clínicas según presencia de defectos fijos en la SPECT.

Variable	DF n=475 (21.3%)	p	OR	IC95%
Edad	64 (DE=11) 64 [56-73]	0.047		
Sexo				
Femenino	121 (25.5%)	0.000***	0.236	0.188-0.296
Masculino	354 (74.5%)		4.235	3.374-5.316
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	103 (21.7%)	0.000***	1.932	1.490-2.505
Diabetes Mellitus	127 (26.7%)	0.007**	1.380	1.093-1.743
HTA	322 (67.8%)	0.474	-	-
Dislipemia	277 (58.3%)	0.464	-	-
EAP	31 (6.5%)	0.006**	1.845	1.186-2.869
IMC	29 (DE=5) 28 [26-32]	0.033*		
Obesidad	193 (40.6%)	0.199	-	-
Sintomatología				
Con síntomas	456 (96%)	0.042*	1.667	1.015-2.740
Sin síntomas	19 (4%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.3. Relación entre las características clínicas y la FEVI menor del 50%

De la población estudiada, 320 pacientes (14.3%) presentaron una FEVI menor del 50%, y en el análisis de los mismo se encontró una media de edad de 64 años (DE=11), apreciándose una relación estadísticamente significativa entre estas dos variables; y se apreció un elevado porcentaje de pacientes del sexo masculino (77.8%), encontrándose una relación estadísticamente significativa (Ver Tabla 15).

Los factores de riesgo más frecuentes también fueron la HTA (68.8%) y la DLP (59.1%); la media del IMC también fue de 29Kg/m2 (DE=5), la misma que los pacientes con DR y DF. Y no se encontró relación estadísticamente significativa entre la alteración de la FEVI y la HTA, la DLP, el IMC, ni la obesidad.

De estos pacientes, un elevado porcentaje (97.8%) presentaron algún síntoma de la EAC, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la sintomatología y la FEVI menor de 50%.

En cuanto al análisis de riesgo, se apreció que los hombres tienen 4.537 veces más riesgo de presentar FEVI<50% (OR=4.537, p=0.000), siendo el sexo, la variable clínica que mayor riesgo reportó, al igual que en el análisis de los DF. Los pacientes con síntomas tienen 3.018 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR: 3.018, p=0.003); los pacientes fumadores mostraron un incremento del riesgo en 2.326 (OR=2.326, p=0.000); y la EAP y la DM, también mostraron relación estadísticamente significativa, con un incremento del riesgo para presentar FEVI<50%, pero con OR menores (OR=1.680 y OR=1.599 respectivamente).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 15. Características clínicas según FEVI<50%.

Variable	FEVI<50% n=320 (14.3%)	p	OR	IC95%
Edad	64 (DE=11) 66 [56-74]	0.008**		
Sexo				
Femenino	71 (22.2%)	0.000***	0.220	0.167-0.291
Masculino	249 (77.8%)		4.537	3.431-6.001
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	80 (25%)	0.000***	2.326	1.743-3.104
Diabetes Mellitus	95 (29.7%)	0.000***	1.599	1.227-2.084
HTA	220 (68.8%)	0.529	-	-
Dislipemia	189 (59.1%)	0.829	-	-
EAP	21 (6.6%)	0.040*	1.680	1.018-2.771
IMC	29 (DE=5) 29[26-32]	0.124		-
Obesidad	130 (41.7%)	0.350	-	-
Sintomatología				
Con síntomas	313 (97.8%)	0.003**	3.018	1.394-6.534
Sin síntomas	7 (2.2%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.4. Relación entre las características clínicas y el VTD mayor o igual a 140ml

De la población estudiada, 199 pacientes (8.9%) presentaron VTD≥140ml. En el análisis de este grupo de pacientes se encontró una media de edad de 61 años (DE=13), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre ambas variables, y siendo la media más baja que se encontró en los análisis de relación entre las características clínicas y los parámetros de la gated-SPECT. También se apreció un franco predominio del sexo masculino (88.9%), encontrándose también una relación estadísticamente significativa (Ver Tabla 16).

Los factores de riesgo más frecuentes también fueron la HTA (70.4%) y la DLP (60.8%), al igual que en el resto de parámetros de la SPECT analizados; la media del IMC también fue de 29Kg/m2 (DE=5). Y no se encontró relación estadísticamente significativa entre la alteración del VTD y la presencia de HTA, DLP, EAP ni con el IMC.

Un elevado número de estos pacientes (98.5%) presentaron síntomas de EAC, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En cuanto al análisis de riesgo, se apreció que el sexo masculino tiene 10.066 veces más riesgo de presentar VTD≥140ml (OR=10.066, p=0.000), dicho valor es significativamente alto, siendo el OR más elevado de los análisis de la relación de las características clínicas con los parámetros de la gated-SPECT. Los pacientes con síntomas de EAC tienen 4.322 veces más riesgo de presentar alteración del VTD (OR=4.322, p=0.007), los fumadores tienen 2.473 veces más riesgo (OR=2.473, p=0.000), y la DM y la obesidad también se asociaron a un incremento del riesgo, pero con un OR menor (OR= 1.414 y OR=1.436 respectivamente).

Tabla 16. Características clínicas según VTD≥140ml.

Variable	VTD≥140ml n=199 (8.9%)	p	OR	IC95%
Edad	61 (DE=13) 62 [52-71]	0.029*		
Sexo				
Femenino	22 (11.1%)	0.000***	0.099	0.063-0.156
Masculino	177 (88.9%)		10.066	6.405-15.821
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	54 (27.1%)	0.000***	2.473	1.761-3.473
Diabetes Mellitus	56 (28.1%)	0.037	1.414	1.019-1-962
HTA	140 (70.4%)	0.352	-	-
Dislipemia	121 (60.8%)	0.740	-	-
EAP	12 (6%)	0.236	-	-
IMC	29 (DE=5) 29 [26-32]	0.044*		
Obesidad	91 (47.4%)	0.017*	1.436	1.065-1.935
Sintomatología				
Con síntomas	196 (98.5%)	0.007**	4.322	1.361-13.720
Sin síntomas	3 (1.5%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.5. Relación entre las características clínicas y el VTS mayor o igual a 70ml

De la población estudiada, 229 pacientes (10.3%) presentaron VTS≥70ml. En el análisis de este grupo de pacientes se encontró una media de edad de 64 años (DE=12), sin correlacionarse estadística y significativamente ambas variables; la edad se relacionó con todos los parámetros de la gated-SPECT estudiados, excepto con los defectos fijos y el VTS≥70ml (Ver Tabla 17).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se apreció un elevado número de pacientes del sexo masculino (82.1%); que se correlaciono significativamente con un VTS≥70ml (p=0.000).

Los factores de riesgo más frecuentes también fueron la HTA (72.9%) y la DLP (62%), y la media del IMC también fue de 29Kg/m2 (DE=5). No se encontró relación estadísticamente significativa entre la alteración del VTS y la presencia de HTA, DLP, obesidad, ni con el IMC.

Un alto número de estos pacientes (97.8%) presentaron síntomas de EAC, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

En cuanto al análisis de riesgo, se apreció que el sexo masculino tiene 5.710 veces más riesgo de presentar VTS≥70ml (OR=5.710, p=0.000), siendo la variable que más riesgo reportó en este análisis; los pacientes con síntomas de EAC tienen 2.963 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR=2.963, p=0.014); y el hábito de fumar, la EAP y la DM también se asociaron a un incremento del riesgo, pero con OR menores (OR=2.378, OR=1.789 y OR=1.445, respectivamente).

Tabla 17. Características clínicas según VTS≥70ml.

Variable	VTS≥70ml n=229 (10.3%)	p	OR	IC95%
Edad	64 (DE=12) 65 [56-73]	0.252	-	
Sexo				
Femenino	41 (17.9%)	0.000***	0.175	0.123-0.248
Masculino	188 (82.1%)		5.710	4.024-8.101
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	60 (26.2%)	0.000***	2.378	1.720-3.287
Diabetes Mellitus	65 (28.4%)	0.019*	1.445	1.062-1.965
HTA	167 (72.9%)	0.060	-	-
Dislipemia	142 (62%)	0.445	-	-
EAP	16 (7%)	0.038*	1.789	1.024-3.124
IMC	29 (DE=5) 29 [26-32]	0.079	-	
Obesidad	95 (42.6%)	0.297	-	-
Sintomatología				
Con síntomas	224 (97.8%)	0.014*	2.963	1.198-7.330
Sin síntomas	5 (2.2%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.2.6. Relación entre las características clínicas y la presencia de alteraciones de la motilidad parietal

De la población estudiada, 706 pacientes (31.7%) presentaron alteraciones de la motilidad parietal, siendo este el parámetro de la gated-SPECT más frecuentemente evidenciado. En el análisis de estos pacientes se encontró una media de edad de 64 años (DE=12), encontrándose una relación estadísticamente significativa; se apreció un predominio del sexo masculino (61.3%), aunque menor que el apreciado en el resto de los parámetros estudiados, y encontrándose una relación estadísticamente significativa (Ver Tabla 18).

Los factores de riesgo con más frecuencia también fueron la HTA (71.7%) y la DLP (59.9%). Y no se encontró relación estadísticamente significativa entre dichos parámetros y el IMC, la presencia de DLP, ni de obesidad.

Un alto número de estos pacientes (97.8%) presentaron síntomas de EAC, pero sin relación estadísticamente significativa entre dichas variables. La alteración de la motilidad parietal fue el único parámetro de la gated-SPECT que no presentó relación con la sintomatología.

En cuanto al análisis de riesgo, se apreció que el sexo masculino tiene 2.146 veces más riesgo de presentar alteración de la motilidad parietal (OR=2.146, p=0.000), siendo el OR más bajo que se obtuvo en los análisis de la relación de las características clínicas con los parámetros de la gated-SPECT. Los pacientes con EAP tienen 1.923 veces más riesgo de presentar dichas alteraciones (OR=1.923, p=0.002) y los diabéticos 1.601 veces más riesgo (OR=1.601, p=0.000).

El hábito de fumar, y la HTA también se asociaron a un incremento del riesgo de presentar dicha alteración, pero con OR más bajos (OR=1.493 y OR=1.356, respectivamente).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 18. Características clínicas según alteración de la motilidad parietal.

Variable	Alteraciones de la motilidad parietal n=706 (31.7%)	p	OR	IC95%
Edad	64 (DE=12) 65 [56-73]	0.002**		
Sexo				
Femenino	273 (38.7%)	0.000***	0.466	0.388-0.560
Masculino	433 (61.3%)		2.146	1.785-2.580
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	126 (17.8%)	0.001**	1.493	1.166-1.913
Diabetes Mellitus	197 (27.9%)	0.000***	1.601	1.297-1.975
HTA	506 (71.7%)	0.002**	1.356	1.114-1.650
Dislipemia	423 (59.9%)	0.863	-	-
EAP	45 (6.4%)	0.002**	1.923	1.270-2.912
IMC	29 (DE=5) 28 [25-32]	0.732	-	
Obesidad	258 (37.3%)	0.174	-	-
Sintomatología				
Con síntomas	667 (94.5%)	0.802	-	-
Sin síntomas	39 (5.5%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.7. Relación entre los factores de riesgo cardiovascular y el resultado final de la gated-SPECT

De la población estudiada, 1140 pacientes (51.1%) tuvieron un resultado positivo en la gated-SPECT, mientras que 1090 pacientes (48.9%) presentaron una prueba negativa (Ver Tabla 19).

Entre los pacientes con gated-SPECT positiva se observó una media de edad de 64 años (DE=11), igual media a la encontrada en el análisis de la presencia de DF, FEVI< 50%, VTS≥ 70ml y alteraciones de la motilidad parietal; entre dichos pacientes se apreció un predominio del sexo masculino (62.6%), y los FRCV con más frecuencia en este grupo fueron la HTA (70.7%) y la DLP (60.7%); solo un 38.7% de los pacientes eran obesos, pero el 83.3% tenían un IMC por encima de 25Kg/m2. Un elevado número de estos pacientes presentaba más de 3 factores de riesgo (64.9%) y solo un 2.7% de ellos no presentaron ningún FRCV.

Entre los pacientes con gated-SPECT negativa se observó una media de edad de 62 años (DE=11), más baja que los pacientes con prueba positiva, predominó el sexo femenino (67.2%), y se apreció una frecuencia de factores de riesgo cardiovascular menor que el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

grupo con gated-SPECT positiva, aunque también predominó la HTA y la DLP.

Se observó una relación estadísticamente significativa entre el resultado final de la gated-SPECT y la edad, que también se relacionó con la presencia de DR, VTS≥ 70ml, FEVI> 50% y alteraciones de la motilidad parietal. En el caso del sexo, que se relacionó con todos los parámetros de la gated-SPECT, también se encontró relación estadísticamente significativa con el resultado final de dicha prueba.

No se encontró relación estadísticamente significativa entre el resultado final de la gated-SPECT y la presencia de DLP; tampoco se apreció relación entre dicha variable y la obesidad; el resto de los factores de riesgo, sí mostraron relación estadísticamente significativa.

No se apreció relación estadísticamente significativa entre el número de factores de riesgo cardiovascular y el resultado de la gated-SPECT; aunque llama la atención la alta frecuencia de pacientes con 3 o más FRCV.

En el análisis de riesgo se observó que el sexo masculino incrementa en 3.44 el riesgo de obtener un resultado positivo en la gated-SPECT (OR=3.440, p=0.000), siendo la variable que más riesgo reportó en este análisis; y siendo un resultado similar al obtenido en el análisis individual de cada uno de los parámetros. La enfermedad arterial periférica, a pesar de la baja frecuencia reportada, incrementa en 2.368 el riesgo de tener una gated-SPECT positiva, siendo la segunda variable que más riesgo mostró (OR=2.368, p=0.000); y que también se asoció a más riesgo en los análisis de la presencia de DR, DF, FEVI<50%, VTS≥70ml y alteraciones de la motilidad parietal. En tercer lugar, por orden de riesgo se observó el hábito de fumar, también con baja frecuencia entre la población estudiada, pero cuya presencia incrementa en 1.806 el riesgo de tener una prueba positiva (OR=1.806, p=0.000); resultado similar al obtenido en el análisis de cada uno de los parámetros de la gated-SPECT. En cuarto lugar, la diabetes mellitus que incrementa el riesgo en 1.722 (OR=1.722, p=0.000); y por último, la HTA y el IMC mayor/igual de 25Kg/m2, también se asociaron a un incremento del riesgo por con OR menores (OR=1.484 y OR=1.369, respectivamente).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 19. Sexo, edad y factores de riesgo cardiovascular según resultado de la gated-SPECT.

Variable	Gated-SPECT		p	OR	IC 95%
	Positivo n=1140 (51.1%)	Negativo n=1090 (48.9%)			
Edad	64 (DE=11) 64 [56-72]	62 (DE=11) 63 [54-71]	0.000***		
Sexo					
Femenino	426 (37.4%)	733 (67.2%)	0.000***	0.291	0.244-0.346
Masculino	714 (62.6%)	357 (32.8%)		3.440	2.891-4.097
Factores de riesgo cardiovascular					
Fumador	205 (18%)	118 (10.8%)	0.000***	1.806	1.416-2.304
Diabetes Mellitus	304 (26.7%)	190 (17.4%)	0.000***	1.722	1.404-2.113
HTA	806 (70.7%)	675 (61.9%)	0.000***	1.484	1.243-1.770
Dislipemia	692 (60.7%)	641 (58.8%)	0.362	-	-
EAP	67 (5.9%)	28 (2.6%)	0.000***	2.368	1.511-3.711
IMC	29 (DE=5) 28 [25-32]	28 (DE=5) 28 [25-31]	0.024*		
Obesidad	442 (38.77%)	397 (36.42%)	0.694	-	-
IMC-25	928 (83.3%)	802 (78.5%)	0.004**	1.369	1.102-1.700
Total de FRCV					
0 FRCV	31 (2.7%)	45 (4.1%)	0.102	-	
1 FRCV	110 (9.6%)	127 (11.7%)			
2 FRCV	259 (22.7%)	244 (22.4%)			
3 o más FRCV	740 (64.9%)	674 (61.8%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.8. Relación entre la sintomatología y el resultado de la gated-SPECT

En el análisis de la relación entre la sintomatología y el resultado final de la gated-SPECT se encontró un alto porcentaje de pacientes con síntomas de EAC en el grupo que presentaba resultado positivo (95.8%), resultado similar al obtenido en los análisis individuales de los parámetros; y en el análisis por tipo de sintomatología predominó la angina típica (58.6%), apreciándose menor frecuencia de angina atípica (27.5%) y muy baja frecuencia de disnea (9.6%) (Ver Tabla 20).

En el grupo de gated-SPECT negativa también se apreció una alta frecuencia de pacientes con síntomas de EAC (92.2%), también predominó la angina típica (64.4%), pero la frecuencia de dicha sintomatología en este grupo fue menor que la reportada entre los pacientes con gated-SPECT positiva.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se observó una relación estadísticamente significativa entre la presencia de sintomatología y el resultado de la gated-SPECT. Encontrándose que los pacientes con síntomas tienen 1.924 veces más riesgo de tener un resultado positivo (OR=1.924, p=0.0000); hallazgo similar al apreciado en el análisis de riesgo de presentar DR, DF, FEVI<50%, VTD≥140ml, y VTS≥70ml.

Tabla 20. Sintomatología según resultado de la gated-SPECT.

Variable	Gated-SPECT		p	OR	IC 95%
	Positivo n=1140 (51.1%)	Negativo n=1090 (48.9%)			
Sin síntomas	48 (4.2%)	85 (7.8%)	0.000***	0.520	0.361-0.748
Con síntomas	1092 (95.8%)	1005 (92.2%)		1.924	1.337-2.769
Tipo de sintomatología					
Angina típica	668 (58.6%)	702 (64.4%)	0.000***	-	
Angina atípica	314 (27.5%)	269 (24.7%)			
Disnea	110 (9.6%)	34 (3.1%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.9. Análisis de la relación entre probabilidad pretest y el resultado de la gated-SPECT

En el análisis de la relación con la probabilidad pretest se apreció un franco predominio de la categoría de PPT> 15% entre los pacientes con gated-SPECT positiva (66.3%); mientras que en el caso del gated-SPECT negativo, el 54.7% de los pacientes se encontraban en dicha categoría (Ver Tabla 21).

En el grupo de gated-SPECT positivo se encontraron frecuencias más bajas de pacientes en las categorías PPT ≤5% y PPT 5-15%, que las mismas categorías en pacientes con gated-SPECT negativa.

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre la variable resultado de la gated-SPECT y las categorías PPT entre 5-15% y PPT >15%; sin observarse una relación estadísticamente significativa con la PPT ≤5%.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 21. Probabilidad Pretest según resultado de la gated-SPECT.

Variable	Total n=2230	Gated-SPECT		p
		Positivo n=1140 (51.1%)	Negativo n=1090 (48.9%)	
PPT ≤5%	204 (9.2%)	92 (8.1%)	112 (10.3%)	0.071
PPT 5-15%	674 (30.2%)	292 (25.6%)	382 (35.0%)	0.000***
PPT >15%	1352 (60.6%)	756 (66.3%)	596 (54.7%)	0.000***

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.2.10. Análisis de la relación entre los fármacos recibidos y el resultado de la gated-SPECT

Al analizar la población estudiada resulta llamativa la alta prevalencia de pacientes que tomaban fármacos empleados en el tratamiento de la EAC (Ver Tabla 22).

Entre los pacientes con gated-SPECT positiva se observó que el 91.2% tomaban algún tipo de medicación empleada en el tratamiento de la EAC; y los fármacos que mayor frecuencia reportaron fueron el AAS (47.7%), los inhibidores del SRAA (43.3%) y las estatinas (43.2%).

Entre los pacientes con gated-SPECT negativa se apreció que el 87.3% tomaban algún tipo de medicación, y los fármacos que mayor frecuencia reportaron fueron el AAS (42%) y las estatinas (39.2%).

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre los distintos tipos de tratamientos y el resultado de la gated-SPECT, excepto en el caso de los BB, los BCC-noDHP, las estatinas y los nitratos.

Todos los fármacos que mostraron relación estadísticamente significativa se asociaron a un incremento de la probabilidad de presentar una gated-SPECT positiva, pero mayormente con OR bajos, siendo los fármacos que mayor probabilidad reportaron el alopurinol (OR=4.383, p=0.000), seguido de los anticoagulantes (OR=2.365, p=0.000) y los inhibidores de la aldosterona (OR=2.097, p=0.031).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 22. Fármacos recibidos según resultado de la gated-SPECT.

Variable	Gated-SPECT		p	OR	IC 95%
	Positivo n=1140 (51.1%)	Negativo n=1090 (48.9%)			
BB	377 (33.1%)	321 (29.4%)	0.065	-	-
Inhibidores del SRAA	494 (43.3%)	383 (35.1%)	0.000***	1.412	1.190-1.675
AAS	544 (47.7%)	458 (42.0%)	0.007**	1.260	1.066-1.489
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	88 (7.7%)	60 (5.5%)	0.036*	1.436	1.023-2.016
BCC-noDHP	58 (5.1%)	69 (6.3%)	0.206	-	-
BCC-DHP	200 (17.5%)	155 (14.2%)	0.032*	1.283	1.021-1.613
Estatinas	493 (43.2%)	427 (39.2%)	0.051	-	-
Inhibidores de la aldosterona	26 (2.3%)	12 (1.1%)	0.031*	2.097	1.053-4.176
Anticoagulantes	155 (13.6%)	68 (6.2%)	0.000***	2.365	1.755-3.187
Nitratos	235 (20.6%)	225 (20.6%)	0.987	-	-
Alopurinol	27 (2.4%)	6 (0.6%)	0.000***	4.383	1.802-10.657

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.3. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA GATED-SPECT POSITIVA

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con la presencia de una gated-SPECT positiva. Se analizaron 2136 participantes (94 datos faltantes, 4.2% del total) de los cuales 1114 tuvieron una gated-SPECT positiva y 1022 negativa.

El modelo nulo predijo correctamente el 52.2% de los casos, clasificándolos a todos como gated-SPECT positiva, sin ser adecuada su predicción de gated-SPECT negativa.

Las pruebas de rendimiento mostraron que al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(2) = 217.21$, $p < 0.001$), con un valor de *Nagelkerke* R2 = 0.13, y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un buen ajuste ($\chi2(8) = 14.26$, $p = 0.07$); este modelo predijo correctamente el 67.91% de las gated-SPECT negativas y el 62.3% de las positivas; en suma, clasificó correctamente el 65.0% de los casos. (Ver Tabla 23).

Al agregar las variables referidas a FRCV y a síntomas (segundo paso) se incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(6) = 38.86$, $p < 0.001$) y se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2(9) = 256.45$, $p < 0.001$), con un incremento del R2 de *Nagelkerke* (R2 =

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

0.15) y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi 2$ (8) = 3.69, p = 0.88); este modelo clasificó correctamente el 65.5% de los participantes, al 65.8% de los que presentaban gated-SPECT negativas y al 65.3% de las positivas.

En el tercer paso, al agregar las variables referidas a fármacos (el valor de referencia fue "no tomarlos"), aumentó significativamente la varianza ($\chi 2(11) = 32.83$, $p < 0.0019$ y se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi 2(20) = 289.48$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* (R2 = 0.17), y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi 2(8) = 8.81$, p = 0.36). Este modelo clasificó correctamente el 65.9% de los participantes; el 65.2% gated-SPECT negativas y 65.5% positivas.

La Tabla 24 muestra la información de las variables independientes o predictores de este último modelo, encontrándose que la característica clínica que mayor riesgo de gated-SPECT positiva reportó fue el sexo masculino; el hábito de fumar, la DM y el IMC mayor/igual de 25Kg/m2, también mostraron un mayor riesgo de alcanzar una gated-SPECT positiva, pero con OR menores; e igualmente a medida que aumenta la edad hay más riesgo de presentar dicho resultado.

La presencia de síntomas se asoció a menor riesgo de gated-SPECT positiva, pero con un OR muy cercano al 1.

No tomar AAS, anticoagulantes y alopurinol también se asoció a menor probabilidad de gated-SPECT positiva, pero igualmente con OR cercanos a 1.

Tabla 23. Rendimiento del modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva.

		Prueba de ómnibus			R^2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x^2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	217.212	2	0.000	0.129	14.259	8	0.075
	Modelo	217.212	2	0.000				
Paso 2	Paso	39.438	7	0.000	0.151	3.695	8	0.884
	Modelo	256.650	9	0.000				
Paso 3	Paso	32.827	11	0.001	0.169	8.806	8	0.359
	Modelo	289.478	20	0.000				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 24. Modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva.

	B	ET	Wald	*gl*	*p*	Exp. (B)	IC 95% Exp. (B)	
							Inf.	Sup.
Sexo masculino	1.217	0.103	138.937	1	0.001**	3.378	2.759	4.136
Edad	0.016	0.005	11.414	1	0 .001**	1.016	1.007	1.026
Fumador	0.324	0.146	4.931	1	0.026*	1.383	1.039	1.841
DM	0.360	0.117	9.487	1	0.002**	1.433	1.140	1.802
HTA	0.219	0.117	3.504	1	0.061	1.245	0.990	1.567
DLP	-0.079	0.112	0.491	1	0.484	0.924	0.742	1.152
EAP	0.183	0.260	0.498	1	0.480	1.201	0.722	1.999
IMC-25	0.245	0.121	4.111	1	0.043*	1.278	1.008	1.619
Sintomatología	-0.440	0.212	4.292	1	0.038*	0.644	0.425	0.977
nt. BB	0.003	0.106	0.001	1	0.980	1.003	0.815	1.234
nt. Inh. del SRAA	0.067	0.108	0.383	1	0.536	1.069	0.865	1.322
nt. AAS	-0.235	0.100	5.484	1	0.019*	0.791	0.650	0.962
nt. Inh. de la $P2Y_{12}$	-0.187	0.199	0.883	1	0.347	0.830	0.562	1.225
nt. BCC-noDHP	0.247	0.207	1.430	1	0.232	1.280	0.854	1.919
nt. BCC-DHP	0.062	0.133	0.222	1	0.638	1.064	0.821	1.381
nt. Estatina	-0.051	0.113	0.201	1	0.654	0.950	0.761	1.187
nt. Inh. de la aldosterona	-0.342	0.387	0.781	1	0.377	0.710	0.333	1.517
nt. Anticoagulantes	-0.697	0.172	16.375	1	0.000***	0.498	0.355	0.698
nt. Nitratos	-0.122	0.128	0.912	1	0.340	0.885	0.689	1.137
nt. Alopurinol	-0.985	0.469	4.410	1	0.036*	0.373	0.149	0.936
Constante	0.544	0.799	0.464	1	0.496	1.723		

Leyenda: *nt.*: No tomar
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.3.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva

Se computaron las curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo de regresión logística para determinar un resultado positivo de la gated-SPECT (Ver Figura No 34).

En el gráfico se observa que el área bajo la curva (AUC) es 0.7994, con un intervalo de confianza que no contiene al 0.5 (IC95%: 0.75-0.85), por lo que se puede plantear que es un modelo de alta precisión para discriminar pacientes con gated-SPECT positiva; lo que se corrobora con una curva cercana al extremo superior izquierdo.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

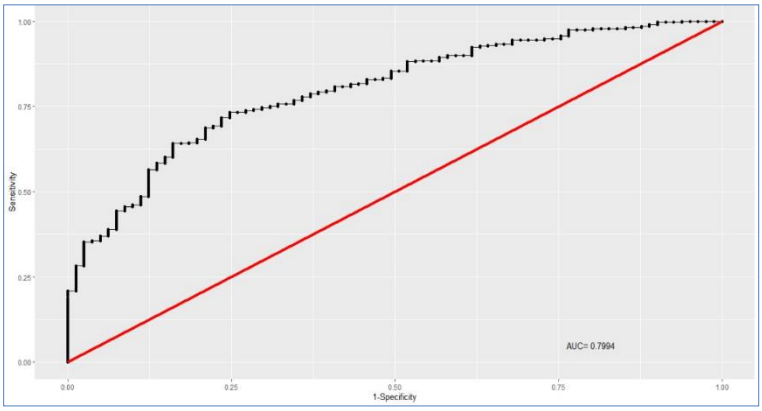


Figura 34. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir una gated-SPECT positiva.

4.3.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de tener una gated-SPECT positiva

PROBABILIDAD DE GATED-SPECT POSITIVA =1/(1+EXP(-(0,544+0,016* Edad +1,217* Sexo+0,324* Fumador +0,36* DM +0,219* HTA +0,183* DLP +0,245* EAP -0,44* IMC-25 -0,079* Síntomas +0,067* no toma BB +0,003* no toma InhSRAA -0,235* no toma AAS -0,17* no toma InhP2Y12 -0,32* no toma BCC-noDHP -0,95* no toma BCC-DHP +0,27* no toma Estatinas +0,02* no toma InhAldosterona -0,122* no toma Anticoagulantes -0,01* no toma Nitratos -0,697* no toma Alopurinol)))

4.4. ANÁLISIS DE LA ERGOMETRÍA, DE LOS PARÁMETROS DE LA GATED-SPECT, Y LAS DIFERENCIAS SEGÚN SEXO

4.4.1. Relación entre los parámetros de la ergometría y el resultado de la gated-SPECT

La ergometría no se realizó en 51 pacientes (2.3%) y en 297 (17.8%) el resultado no fue valorable, por lo que, en un total de 348 pacientes (20.1%) no se pudieron analizar los parámetros de dicho estudio (Ver Tabla 25).

La mayoría de los pacientes se estudiaron mediante un protocolo largo (88.4%), encontrándose diferencias estadísticamente

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

significativas en cuanto al tipo de protocolo empleado según el resultado de la gated-SPECT; solo en un 12.2% de los pacientes se emplearon aminas en lugar del esfuerzo en cinta de correr, sin encontrarse relación estadísticamente significativa con el resultado de dicha prueba.

La duración media del esfuerzo fue de 7.8 minutos (DE=2.6), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva y negativa; la media de METS fue de 8.457 (DE=3.141) y también se encontraron diferencias estadísticamente significativas, presentando una media más alta los pacientes con gated-SPECT negativa.

Un alto porcentaje de la población estudiada (68.2%) alcanzó el 85% de la FCM predicha, sin apreciarse diferencias significativas entre ambos grupos; tampoco se apreciaron diferencias significativas en cuanto a la TAS y TAD de fin de la prueba, cuyas medias fueron 174mmHg (DE=26) y 88mmHg (DE=16), respectivamente.

La mayoría de los pacientes presentaron una respuesta clínica negativa (83.9%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre los pacientes con gated-SPECT positiva y negativa. En el caso de la respuesta eléctrica también se apreció un predominio del resultado negativo (63.4%), pero con un porcentaje no despreciable de respuesta no valorable (18.3%); e igualmente se encontró una relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT.

En cuanto al resultado final de la ergometría se apreció un resultado positivo en un bajo porcentaje de pacientes (23.5%), la mayoría de ellos presentó un resultado negativo (56.4%), y un número no despreciable presentó una prueba de esfuerzo no diagnóstica (17.8%); apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva y negativa; destacando que un 49.3% de los pacientes con gated-SPECT positiva tenían una prueba de esfuerzo negativa.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 25. Parámetros de la ergometría según resultado de la gated-SPECT.

Variable	Total n=2230	Gated-SPECT		p
		Positivo n=1140 (51.1%)	Negativo n=1090 (48.9%)	
Tipo de protocolo				
Largo	1971 (88.4%)	1061 (93.1%)	910 (83.5%)	0.000***
Corto	18 (0.8%)	7 (0.6%)	11 (1.0%)	
Solo esfuerzo	186 (8.3%)	38 (3.3%)	148 (13.6%)	
Solo reposo	54 (2.4%)	34 (3.0%)	20 (1.8%)	
Estrés farmacológico	271 (12.2%)	135 (11.8%)	136 (12.5%)	0.646
Duración	7.8 (DE=2.6) 8 [6-9]	7.7 (DE=2.7) 7.54 [6-9.5]	7.9 (DE=2.5) 8 [6-10]	0.018*
METS	8.5 (DE=3.1) 8.9 [7-10]	8.3 (DE=3.2) 8 [6-10]	8.6 (DE=3.1) 9 [7-10.1]	0.007**
TAS fin	174 (DE=26) 175 [160-191]	174 (DE=27) 174 [157-191]	175 (DE=26) 175 [160-191]	0.326
TAD fin	88 (DE=16) 90 [80-100]	88 (DE=17) 90 [80-100]	88 (DE=16) 90 [80-99]	0.870
FCM ≥85%	1521 (68.2%)	755(66.2%)	766 (70.3%)	0.086
Respuesta clínica				
Positiva	228 (10.2%)	140 (12.3%)	88 (8.1%)	0.001**
Negativa	1870 (83.9%)	927 (81.3%)	943 (86.5%)	
No valorable	81 (3.6%)	41 (3.6%)	40 (3.7%)	
Respuesta eléctrica				
Positiva	358 (16.1%)	203 (17.8%)	155 (14.2%)	0.000***
Negativa	1414 (63.4%)	634 (55.6%)	780 (71.6%)	
No valorable	407 (18.3%)	271 (23.8%)	136 (12.5%)	
Resultado final de la Ergometría				
Positiva	524 (23.5%)	298 (26.1%)	226 (20.7%)	0.000***
Negativa	1258 (56.4%)	562 (49.3%)	696 (63.9%)	
No diagnóstica	397 (17.8%)	248 (21.8%)	149 (13.7%)	

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.4.2. Análisis del comportamiento de los parámetros de la gated-SPECT según sexo

En un 24.7% de los pacientes se encontraron DR, y en un 21.3% DF, con diferencias estadísticamente significativas en cuanto al sexo, ya analizadas previamente. En un 8.9% de los pacientes se encontraron defectos fijos y reversible a la vez, predominando el sexo masculino (82.8%), encontrándose 5.983 veces más riesgo de presentar dicha alteración en los hombres (OR=5.983, p=0.000). Muy pocos pacientes presentaron dilatación ventricular (6%), y entre ellos también predominó el sexo masculino (74.4%), encontrándose que tienen 3.370 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR=3.370, p=0.000). Y solo en 5 pacientes se apreció captación pulmonar (0.2%) (Ver Tabla 26).

En 90 pacientes (4%) no se recogieron los parámetros del gated; entre los pacientes que sí se lo realizaron se encontró una media de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FEVI de 61% (DE=12), con diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (♂:55%, DE=11 vs ♀:66%, DE=11); la media de VTD fue 93ml (DE=37) y también se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (♂:112ml, DE=40 vs ♀:75ml, DE=24); y la media de VTS fue de 40ml (DE=30), también con diferencias significativas entre sexos (♂:54ml, DE=34 vs ♀:28ml, DE=19).

El 19.1% de los pacientes presentó afectación paradójica de la motilidad, con un predominio estadísticamente significativo del sexo masculino.

Un 20.1% de los pacientes presentaron un patrón de gated hiperdinámico, con alteración de la motilidad compatible y/o FEVI por encima del 70%, apreciándose un predominio del sexo femenino, y encontrándose que las mujeres tienen 7.602 veces más riesgo de tener dicha alteración (OR=7.602, p=0.000).

Tabla 26. Parámetros de la gated-SPECT según sexo.

Variable	Total n=2230	Sexo		p	OR	IC 95%
		Femenino n= 1159 (52%)	Masculino n=1071 (48%)			
DR	551 (24.7%)	170 (30.9%)	381 (69.1%)	0.000***	M: 3.212	M: 2.616-3.944
DF	475 (21.3%)	121 (25.5%)	354 (74.5%)	0.000***	M: 4.235	M: 3.374-5.316
DR y DF	198 (8.9%)	34 (17.2%)	164 (82.8%)	0.000***	M: 5.983	M: 4.093-8.745
Dilatación ventricular	133 (6.0%)	34 (25.6%)	99 (74.4%)	0.000***	M: 3.370	M: 2.261-5.022
Captación pulmonar	5 (0.2%)	2 (40%)	3 (60%)	0.592	-	-
FEVI	61 (DE=12) 62 [54-69]	66 (DE=11) 66 [60-73]	55 (DE=11) 57 [50-63]	0.000***		
VTD	93 (DE=37) 86 [67-110]	75 (DE=24) 71 [59-86]	112 (DE=40) 106 [88-128]	0.000***		
VTS	40 (DE=30) 33 [22-50]	28 (DE=19) 24 [16-34]	54 (DE=34) 46 [34-61]	0.000***		
Alteraciones de la motilidad parietal	706 (31.7%)	273 (38.7%)	433 (61.3%)	0.000***	M: 2.146	M: 1.785-2.580
Gated paradójico	427 (19.1%)	194 (45.4%)	233 (54.6%)	0.007**	M: 1.339	M: 1.082-1.656
Gated hiperdinámico	448 (20.1%)	380 (84.8%)	68 (15.2%)	0.000***	F: 7.602	F: 5.771-10.013

Leyenda: M: Masculino; F: Femenino
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.4.3. Relación entre los defectos de perfusión y la FEVI<50%

En el estudio se encontraron 320 pacientes (14.3%) con FEVI menor del 50%; el 52.5% de ellos presentaban defectos reversibles en la SPECT, con una relación estadísticamente significativa y encontrándose que los pacientes con estos defectos tienen 4.314 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR=4.314, p=0.000); el 55% presentaban defectos fijos, encontrándose también una relación estadísticamente significativa, con 6.524 veces más riesgo (OR=6.524, p=0.000); y un 33.1% presentaba defectos reversibles y fijos a la vez, en este grupo se apreció un riesgo mucho mayor de presentar FEVI<50% (OR=9.743, p=0.000) (Ver Tabla 27).

La localización más frecuente de los defectos reversibles en este grupo de pacientes fue la cara inferior (41.3%); pero todas las localizaciones de los DR se asociaron a un mayor riesgo de presentar FEVI> 50%, las que mayor riesgo reportaron fueron los DR de cara inferior y los de cara septal (OR=4.827 y OR= 4.721 respectivamente, p=0.000).

La localización más frecuente de los defectos fijos también fue la cara inferior (43.8%); pero todas presentaron relación estadísticamente significativa con la disminución de la FEVI, con valores de riesgo más altos que las mismas localizaciones en los defectos reversibles; las que mayor riesgo reportaron fueron la cara inferior, la lateral y el ápex (OR=6.668, OR=6.6617 y OR= 6.100, respectivamente p=0.000).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 27. Parámetros de la SPECT según FEVI<50%.

Variable	FEVI<50% n=320 (14.3%)	p	OR	IC95%
Defectos reversibles	168 (52.5%)	0.000***	4.314	3.369-5.524
Defectos fijos	176 (55%)	0.000***	6.524	5.062-8.409
DR y DF	106 (33.1%)	0.000***	9.743	7.101-13.369
Localización de defectos reversibles				
Anterior	47 (14.7%)	0.000***	2.898	2.005-4.189
Inferior	132 (41.3%)	0.000***	4.827	3.715-6.272
Lateral	58 (18.1%)	0.000***	3.688	2.607-5.218
Septal	47 (14.7%)	0.000***	4.721	3.172-7.025
Ápex	72 (22.5%)	0.000***	3.868	2.813-5.318
Localización de defectos fijos				
Anterior	32 (10%)	0.000***	3.702	2.346-5.842
Inferior	140 (43.8%)	0.000***	6.668	5.105-8.710
Lateral	30 (9.4%)	0.000***	6.617	3.896-11.239
Septal	41 (12.8%)	0.000***	5.793	3.725-9.009
Ápex	59 (18.4%)	0.000***	6.100	4.190-8.881

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.4.4. Relación entre los defectos de perfusión y las alteraciones del VTD

Se encontraron 199 pacientes (8.9%) con VTD≥140ml; se apreció un comportamiento de las variables muy similar al observado en el análisis de la FEVI<50%, pero con frecuencias más altas de las alteraciones de la SPECT y valores de OR más elevados en muchos casos (Ver Tabla 28).

El 51.8% de los pacientes con VTD≥140ml presentaban defectos reversibles, con una relación estadísticamente significativa, encontrándose que los pacientes con estos defectos tienen 3.702 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR=3.702, p=0.000). El 58.8% presentaban defectos fijos, encontrándose que estos pacientes tienen 6.670 veces más riesgo de presentar aumento del VTD (OR=6.670, p=0.000). Y un 36.2% presentaba defectos reversibles y fijos a la vez, estos pacientes tienen 8.648 veces más riesgo de presentar VTD≥140ml (OR=8.648, p=0.000).

Las localizaciones más frecuentes, tanto de los defectos reversibles como de los fijos fue la misma que la observada en la FEVI<50%: la cara inferior, tanto para los defectos reversibles (40.7%), como para los fijos (48.7%).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Al igual que en el análisis de la FEVI<50%, todas las localizaciones de los DR se asociaron a un mayor riesgo de presentar VTD≥140mL, las que mayor riesgo reportaron fueron los DR de cara inferior y los del ápex (OR=4.016 y OR= 4.013, respectivamente).

En cuanto a los defectos fijos, todas las localizaciones se relacionaron con aumento del VTD, con un comportamiento similar al observado en los pacientes con FEVI<50%, encontrándose valores de riesgo más altos que las mismas localizaciones en los defectos reversibles; las que mayor riesgo reportaron fueron la cara inferior, la lateral y el ápex (OR=7.014, OR=6.498 y OR= 5.090, respectivamente).

Tabla 28. Parámetros de la SPECT según VTD≥140ml.

Variable	VTD≥140ml n=199 (8.9%)	p	OR	IC95%
Defectos reversibles	103 (51.8%)	0.000***	3.702	2.748-4.987
Defectos fijos	117 (58.8%)	0.000***	6.670	4.913-9.055
DR y DF	72 (36.2%)	0.000***	8.648	6.131-12.198
Localización de defectos reversibles				
Anterior	29 (14.6%)	0.000***	2.602	1.683-4.023
Inferior	81 (40.7%)	0.000***	4.016	2.946-5.475
Lateral	35 (17.6%)	0.000***	3.035	2.020-4.561
Septal	24 (12.1%9	0.000***	2.994	1.854-4.836
Ápex	50 (25.1%)	0.000***	4.013	2.796-5.761
Localización de defectos fijos				
Anterior	18 (9%)	0.000***	2.791	1.621-4.803
Inferior	97 (48.7%)	0.000***	7.014	5.143-9.566
Lateral	22 (11.1%)	0.000***	6.498	3.740-11.289
Septal	23 (11.6%)	0.000***	4.047	2.442-6.705
Ápex	38 (19.1%)	0.000***	5.090	3.361-7.708

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.4.5. Relación entre los defectos de perfusión y las alteraciones del VTS

Se encontraron 229 pacientes (10.3%) con VTS mayor o igual a 70ml; en estos pacientes, aunque el comportamiento de las variables fue similar al observado en el análisis de la FEVI<50% y del VTD≥140ml, se encontró mayor número de pacientes con alteraciones de la SPECT y valores de OR más elevados aún (Ver Tabla 29).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El 55% de los pacientes con VTS≥70ml presentaban defectos reversibles, con una relación estadísticamente significativa, encontrándose que los pacientes con estos defectos tienen 4.620 veces más riesgo de presentar dicha alteración (OR=4.620, p=0.000). El 64.2% presentaban defectos fijos, encontrándose que estos pacientes tienen 9.220 veces más riesgo de presentar aumento del VTS (OR=9.220, p=0.000). Y un 40.2% presentaba defectos reversibles y fijos a la vez, encontrándose estos pacientes tienen 12.252 veces más riesgo de presentar VTS≥70ml (OR=12.252, p=0.000).

La localización más frecuente de dichos defectos fue las misma que la observada en la FEVI<50% y en el VTD≥140ml: la cara inferior, tanto para los defectos reversibles (43.2%) como para los fijos (50.2%).

Al igual que en los análisis de la FEVI<50% y del VTD≥140ml, todas las localizaciones de los DR se asociaron a un mayor riesgo de presentar VTS≥70ml, con un riesgo mayor en los DR de cara inferior, los del ápex y los de cara lateral (OR=4.720, OR= 4.635 y OR=4.161 respectivamente).

En los defectos fijos se apreció un comportamiento similar al observado en los análisis de la FEVI<50% y del VTD≥140ml, todas las localizaciones se relacionaron con aumento del VTS, encontrándose valores de riesgo más altos que las mismas localizaciones en los defectos reversibles; las que mayor riesgo reportaron fueron la cara lateral, la inferior y el ápex (OR=9.285, OR=8.051 y OR= 7.812).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 29. Parámetros de la SPECT según VTS≥70ml.

Variable	VTS≥70ml n=229 (10.3%)	p	OR	IC95%
Defectos reversibles	128 (55.9%)	0.000***	4.620	3.481-6.131
Defectos fijos	147 (64.2%)	0.000***	9.220	6.854-12.403
DR y DF	92 (40.2%)	0.000***	12.252	8.779-17.100
Localización de defectos reversibles				
Anterior	37 (16.2%)	0.000***	3.111	2.083-4.647
Inferior	99 (43.2%)	0.000***	4.720	3.524-6.322
Lateral	48 (21%)	0.000***	4.161	2.872-6.028
Septal	32 (14%)	0.000***	3.869	2.495-5.997
Ápex	61 (26.6%)	0.000***	4.635	3.297-6.517
Localización de defectos fijos				
Anterior	26 (11.4%)	0.000***	4.037	2.486-6.555
Inferior	115 (50.2%)	0.000***	8.051	5.987-10.826
Lateral	29 (12.7%)	0.000***	9.285	5.438-15.853
Septal	32 (14%)	0.000***	5.845	3.668-9.312
Ápex	53 (23.1%)	0.000***	7.812	5.295-11.527

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.5. DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA SEGÚN EVOLUCIÓN

La media de seguimiento de los pacientes estudiados fue de 42.7meses (DE=24.7); al 80.6% de los pacientes no se les realizó angiografía coronaria invasiva durante este tiempo, a 243 pacientes (10.9%) al realizárseles dicho estudio se encontró lesiones coronarias significativas, sometiéndose a revascularización a 172 pacientes (7.7%) (Ver Tabla 30).

Durante el seguimiento, 35 pacientes (1.6%) presentaron infarto agudo del miocardio, 82 pacientes (3.7%) presentaron insuficiencia cardíaca, y 101 fallecieron, 17 (0.8%) de causa cardíaca y 84 (3.8%) de causa no cardíaca.

El resultado de la gated-SPECT presentó relación estadísticamente significativa con todos los acontecimientos adversos, excepto con el IAM.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 30. Tiempo de seguimiento y acontecimiento adversos de los pacientes estudiados.

Variable	Total n=2230	Gated-SPECT		p
		Positivo	Negativo	
Tiempo de seguimiento en meses	42.7 (DE=24.7)	42 (DE=24)	44 (DE=25)	0.044*
Angiografía coronaria invasiva				
No lesiones significativas	190 (8.5%)	129 (67.9%)	61 (32.1%)	0.000***
Lesiones significativas	243 (10.9%)	212 (87.2%)	31 (12.8%)	
No realizada	1797 (80.6%)	799 (44.5%)	998 (55.5%)	
Revascularización	172 (7.7%)	150 (87.2%)	22 (12.8%)	0.000***
Insuficiencia cardíaca	82 (3.7%)	60 (73.2%)	22 (26.8%)	0.000***
Infarto agudo de miocardio	35 (1.6%)	21 (60%)	14 (40%)	0.290
Exitus				
De causa cardíaca	17 (0.8%)	15 (88.2%)	2 (11.8%)	0.000***
De causa no cardíaca	84 (3.8%)	60 (71.4%)	24 (28.6%)	

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.6. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON LESIONES SIGNIFICATIVAS EN LA ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA

4.6.1. Relación entre las características clínicas y las lesiones significativas en la ACI

De los pacientes estudiados a 433 se les realizó una ACI (19.4%), 243 de ellos presentaron lesiones con estenosis superiores al 80% o estenosis entre 50-80% pero con repercusión hemodinámica importante (lesiones significativas); y 190 paciente (8.5%), o bien no presentaron lesiones en la ACI o estas no eran significativas (Ver Tabla 31).

La media de edad de los pacientes con lesiones significativas fue de 66años (DE=10), mientras que la de los pacientes sin lesiones significativas fue de 61años (DE=11); encontrándose una relación estadísticamente significativa.

Se apreció un predominio del sexo masculino entre los pacientes con lesiones significativas (70%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre ambas variables; y los FRCV con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

más frecuencias entre estos pacientes fueron la HTA (77%) y la DLP (68.3%), con una media de IMC de 29Kg/m2 (DE=5).

Solo se apreció relación estadísticamente significativa de la presencia de lesiones significativas en la ACI con el hábito de fumar y la HTA.

Se encontró un alto porcentaje de pacientes con 3 o más factores de riesgo (73.3%), pero sin encontrarse una relación estadísticamente significativa.

Un elevado número de pacientes con lesiones significativas en la ACI (98.8%) presentaron algún síntoma de EAC; peros sin encontrarse relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los hombres tienen 2.378 veces más riesgo de presentar lesiones significativas en la ACI (OR=2.378, p=0.000); el hábito de fumar y la HTA también se relacionaron con un incremento del riesgo, pero con OR menores (OR=1.879 y OR=1.777, respectivamente).

Se encontró un elevado número de pacientes que tomaban medicamentos que se emplean en el tratamiento de la EAC, predominando el uso de AAS (53.9%) y de estatinas (47.3%); encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la aparición de lesiones significativas en la ACI y el uso de BCC-DHP, pero no se asoció a disminución de la probabilidad de aparición de dichas lesiones.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 31. Características clínicas de los pacientes estudiados según hallazgos de la ACI.

Variable	Angiografía coronaria invasiva n=433 (19.4%)				
	Con lesiones significativas n=243 (10.9%)	Sin lesiones significativas n=190 (8.5%)	p	OR	IC95%
Edad	66 (DE=10) 67 [59-73]	61 (DE=11) 61 [53-70]	0.000***		
Sexo					
Femenino	73 (30%)	96 (50.5%)	0.000***	M: 2.378	M: 1.602-3.531
Masculino	170 (70%)	94 (49.5%)			
Factores de riesgo cardiovascular					
Fumador	46 (18.9%)	21 (11.1%)	0.024*	1.879	1.078-3.275
Diabetes Mellitus	82 (33.7%)	50 (26.3%)	0.096	-	-
HTA	187 (77.0%)	124 (6.3%)	0.007**	1.777	1.165-2.711
Dislipemia	166 (68.3%)	121 (63.7%)	0.312	-	-
EAP	22 (9.1%)	11 (5.8%)	0.204	-	-
IMC	29 (DE=5) 28 [25-31]	29 (DE=5) 28 [26-32]	0.604	-	
Obesidad	101 (41.6%)	74 (39.2%)	0.613	-	-
Total de FRCV					
0 FRCV	4 (1.6%)	5 (2.6%)	0.291	-	
1 FRCV	19 (7.8%)	19 (10%)			
2 FRCV	42 (17.3%)	43 (22.6%)			
3 o más FRCV	178 (73.3%)	123 (64.7%)			
Sintomatología					
Sin síntomas	3 (1.2%)	6 (3.2%)	0.164	-	-
Con síntomas	240 (98.8%)	184 (96.8%)			
Fármacos					
BB	87 (35.8%)	60 (31.6%)	0.357	-	-
Inhibidores del SRAA	108 (44.4%)	71 (37.4%)	0.138	-	-
AAS	131 (53.9%)	84 (44.2%)	0.045	-	-
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	21 (8.6%)	16 (8.4%)	0.935	-	-
BCC-noDHP	12 (4.9%)	14 (7.4%)	0.291	-	-
BCC-DHP	56 (23%)	23 (12.1%)	0.003**	2.174	1.282-3.688
Estatinas	115 (47.3%)	93 (48.9%)	0.737	-	-
Inhibidores de la aldosterona	7 (2.9%)	3 (1.6%)	0.371	-	-
Anticoagulantes	32 (13.2%)	20 (10.5%)	0.401	-	-
Nitratos	65 (26.7%)	49 (25.8%)	0.822	-	-
Alopurinol	7 (2.9%)	3 (1.6%)	0.371	-	-

Leyenda: M: Masculino; F: Femenino
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.6.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y las lesiones significativas en la ACI

De las alteraciones de la gated-SPECT, entre los pacientes con lesiones significativas en la ACI se apreció un predominio de los defectos reversibles (73.7%), seguida de las alteraciones de la motilidad parietal (57.1%) y en menor número de pacientes se

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

encontraron defectos fijos (37%) y FEVI>50% (32.6%) (Ver Tabla 32).

Entre los pacientes con lesiones significativas en la ACI se encontró una media de FEVI de 55% (DE=14), la media de VTD en estos pacientes fue de 110ml (DE=48) y la de VTS de 49ml (DE=31); en ninguno de los tres parámetros se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con y sin lesiones significativas.

Sí se apreciaron relaciones estadísticamente significativas entre la presencia de lesiones significativas en la ACI y la presencia de defectos reversibles, defectos fijos, FEVI<50%, las alteraciones de la motilidad parietal y la presencia de gated paradójico.

Se encontró que los pacientes con DR tienen 2.917 veces más riesgo de presentar lesiones significativas en la ACI (OR=2.917, p=0.000), siendo el parámetros que más riesgo reportó en este análisis; los pacientes con alteraciones de la motilidad en el gated tienen 2.166 veces más riesgo de presentar dichas lesiones (OR=2.166, p=0.000); y el gated paradójico, los defectos fijos, y la FEVI<50% también se asociaron a un incremento del riesgo pero con OR menores (OR=1.974, OR=1.647, y OR=1.637, respectivamente).

Se apreció que todas las localizaciones de los defectos reversibles presentaron relación estadísticamente significativa, y un incremento del riesgo de presentar lesiones significativas en la ACI, siendo la cara lateral y la septal las que mayor OR mostraron (OR=3.083; OR=2.771); en el caso de los DF, solo se apreció relación estadísticamente significativa con la cara inferior y la lateral; y en el caso de las alteraciones de la motilidad, fueron la cara inferior, la septal y el ápex, los que se relacionaron con un incremento del riesgo de presentar dichas lesiones, aunque con OR más bajos.

En cuanto al resultado final de la gated-SPECT, entre los pacientes con lesiones significativas en la ACI se encontró un marcado predominio del resultado positivo (87.2%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre ambas variables y apreciándose que los pacientes con resultado positivo tienen 3.234 veces más riesgo de presentar dichas lesiones (OR=3.234, p=0.000).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 32. Parámetros de la gated-SPECT según hallazgos de la ACI.

Variable	Angiografía coronaria invasiva n=433 (19.4%)				
	Con lesiones significativas n=243 (10.9%)	Sin lesiones significativas n=190 (8.5%)	p	OR	IC95%
Defectos Reversibles	179 (73.7%)	93(48.9%)	0.000***	2.917	1.950-4.365
Defectos Fijos	90 (37.0%)	50 (26.3%)	0.018*	1.647	1.088-2.494
Dilatación Ventricular	26 (10.7%)	23 (12.1%)	0.647	-	-
Captación Pulmonar	2 (0.8%)	1 (0.5%)	0.712	-	-
Localización de los defectos reversibles					
DR Anterior	62 (25.5%)	30 (15.8%)	0.014*	1.827	1.125-2.967
DR Inferior	119 (49%)	59 (31.1%)	0.000***	2.131	1.432-3.170
DR Lateral	62 (25.5%)	19 (10%)	0.000***	3.083	1.770-5.369
DR Septal	52 (21.4%)	17 (8.9%)	0.000***	2.771	1.544-4.973
DR Ápex	78 (32.1%)	37 (19.5%)	0.003**	1.955	1.248-3.062
Localización de los defectos fijos					
DF Anterior	15 (6.2%)	9 (4.7%)	0.517	-	-
DF Inferior	71 (29.2%)	38 (20%)	0.028*	1.651	1.052-2.590
DF Lateral	22 (9.1%)	7 (3.7%)	0.027*	2.602	1.087-6.229
DF Septal	15 (6.2%)	10 (5.3%)	0.687	-	-
DF Ápex	29 (11.9%)	18 (9.5%)	0.414	-	-
FEVI	55 (DE=14) 56 [44-64]	57 (DE=13) 58 [50-66]	0.053	-	
VTD	110 (DE=48) 102 [80-127]	104 (DE=35) 99 [79-123]	0.521	-	
VTS	55 (DE=41) 46 [30-68]	49 (DE=31) 41 [28-60]	0.208	-	
FEVI<50%	76 (32.6%)	42 (22.8%)	0.028*	1.637	1.054-2.541
VTD≥140ml	44 (19%)	27 (15%)	0.290	-	-
VTS≥70ml	55 (23.7%)	36 (20%)	0.368	-	-
Alteraciones de la motilidad parietal	133 (57.1%)	70 (38%)	0.000***	2.166	1.459-3.215
Localización de las alteraciones de la motilidad parietal					
Alt. motilidad Anterior	13 (5.6%)	6 (3.3%)	0.264	-	-
Alt. motilidad Inferior	65 (37.8%)	31 (16.8%)	0.008**	1.898	1.174-3.069
Alt. motilidad Lateral	9 (3.8%)	3 (1.6%)	0.178	-	-
Alt. motilidad Septal	75 (32.1%)	37 (20.1%)	0.006**	1.874	1.191-2.948
Alt. motilidad Ápex	45 (19.2%)	22 (12%)	0.044*	1.753	1.010-3.043
Alt. motilidad Global	6 (2.6%)	7 (3.8%)	0.468	-	-
Gated Paradójico	65 (27.8%)	30 (16.3%)	0.005**	1.974	1.216-3.205
Gated Hiperdinámico	28 (12%)	24 (13.1%)	0.737	-	-
Gated-SPECT					
Positivo	212 (87.2%)	129 (67.9%)	0.000***	3.234	1.992-5.250
Negativo	31 (12.8%)	61 (32.1%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.7. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA ANGIOGRAFÍA CORONARIA INVASIVA CON LESIONES SIGNIFICATIVAS

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con la presencia de lesiones significativas en la ACI. Se analizaron 410 participantes (18.4% del total de pacientes) de los cuales 231 presentaron dichas lesiones.

El modelo nulo predijo correctamente el 56.3% de los casos, clasificándolos a todos como ACI con lesiones significativas.

Las pruebas de rendimiento mostraron que al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), las referidas a FRCV y la variable de síntomas se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(9) = 48.245$, $p < 0.001$), con un valor de Nagelkerke $R^2 = 0.149$; y la prueba de Hosmer-Lemeshow mostró una correcta calibración ($\chi2(8) = 9.414$, $p = 0.309$). Este modelo predijo correctamente el 47.5% de las ACI sin lesiones significativas y el 78.8% de las lesiones significativas, para un total de 65.1% de casos que se clasificaron correctamente (Ver Tabla 33).

En el segundo paso, al agregar las variables referidas a los fármacos (el valor de referencia empleado fue "no tomarlos") no se incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(11) = 9.499$, $p = 0.576$), pero el modelo que se obtuvo continuó siendo significativo ($\chi2(20) = 57.74$, $p < 0.001$) y la prueba de Hosmer-Lemeshow mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2(8) = 8.194$, $p = 0.415$). Este modelo clasificó correctamente el 62.2% de los participantes, un 47.5% de las lesiones no significativas y un 73.6% de las lesiones significativas.

Al agregar las variables referidas a los parámetros del gated (tercer paso), tampoco aumentó significativamente la varianza ($\chi2(12) = 19.38$, $p = 0.080$), pero se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(32) = 77.124$, $p < 0.001$) y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta calibración ($\chi2(8) = 7.48$, $p = 0.486$). Este modelo clasificó correctamente el 57% de las ACI sin lesiones significativas y el 77.9% de las ACI con lesiones significativas; para un total de 68.8% de clasificaciones correctas.

Al agregar las variables referidas a los parámetros de la SPECT (cuarto paso) se incrementó significativamente la varianza ($\chi2(14) = 41.284$, $p < 0.001$), y se obtuvo un modelo predictivo significativo

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

($\chi 2(20) = 118.408$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* (R2 = 0.336), y una prueba de *Hosmer-Lemeshow* que mostró un buen ajuste ($\chi 2(8) = 7.486$, $p = 0.485$). Este modelo clasificó correctamente el 72.7% de los participantes; 64.8% de las ACI sin lesiones significativas y 78.8% de las lesiones significativas.

La Tabla 34 muestra la información de las variables independientes o predictores de este modelo, encontrándose que la característica clínica que mayor riesgo reportó de ACI con lesiones significativas, fue el sexo masculino; también se encontró que a medida que aumenta la edad hay más riesgo de presentar dicho resultado, pero con un riesgo menor.

Dentro de los parámetros del gated se apreció que a medida que disminuye la FEVI aumenta el riesgo de ACI con lesiones significativas; lo mismo sucede a medida que aumenta el VTS.

De los parámetros de la SPECT, los defectos reversibles de cara lateral mostraron mayor riesgo de presentar ACI con lesiones significativas; sin embargo, la dilatación ventricular, se asoció a menor riesgo de presentar dicha evolución.

La captación pulmonar, aunque reportó un OR elevado, no presentó una p en rango de significancia estadística.

Tabla 33. Rendimiento del modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas.

		Prueba de ómnibus			R2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x^2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	48.245	9	0.000	0.149	9.414	8	0.309
	Modelo	48.245	9	0.000				
Paso 2	Paso	9.499	11	0.576	0.176	8.194	8	0.415
	Modelo	57.744	20	0.000				
Paso 3	Paso	19.380	12	0.080	0.230	7.480	8	0.486
	Modelo	77.124	32	0.000				
Paso 4	Paso	41.284	14	0.000	0.336	7.486	8	0.485
	Modelo	118.408	46	0.000				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 34. Modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas.

	B	ET	Wald	gl	p	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
							Inf.	Sup.
Edad	0.054	0.014	15.835	1	0.000***	1.056	1.028	1.084
Sexo masculino	1.033	0.328	9.930	1	0.002**	2.810	1.478	5.343
Fumador	0.755	0.395	3.658	1	0.056	2.128	0.981	4.614
DM	-0.261	0.282	0.852	1	0.356	0.771	0.443	1.340
DLP	0.415	0.307	1.832	1	0.176	1.515	0.830	2.765
HTA	0.400	0.325	1.514	1	0.218	1.492	0.789	2.822
EAP	-0.076	0.513	0.022	1	0.882	0.927	0.339	2.533
Obesidad	-0.135	0.268	0.255	1	0.614	0.874	0.517	1.476
Sintomatología	-0.176	0.898	0.038	1	0.845	0.839	0.144	4.877
nt. BB	-0.289	0.284	1.039	1	0.308	0.749	0.429	1.306
nt. Inh. del SRAA	-0.009	0.285	0.001	1	0.976	0.991	0.567	1.734
nt. AAS	-0.317	0.256	1.537	1	0.215	0.728	0.441	1.202
nt. Inh. de la $P2Y_{12}$	-0.122	0.482	0.064	1	0.801	0.885	0.344	2.278
nt. BCC-noDHP	0.090	0.510	0.031	1	0.859	1.095	0.403	2.977
nt. BCC-DHP	-0.519	0.338	2.356	1	0.125	0.595	0.307	1.154
nt. Estatina	0.377	0.284	1.762	1	0.184	1.457	0.836	2.541
nt. Inh. de la aldosterona	-0.723	0.980	0.544	1	0.461	0.485	0.071	3.313
nt. Anticoagulantes	-0.495	0.405	1.489	1	0.222	0.610	0.276	1.350
nt. Nitratos	-0.357	0.339	1.114	1	0.291	0.699	0.360	1.358
nt. Alopurinol	-0.423	0.875	0.233	1	0.629	0.655	0.118	3.642
FEVI	0.073	0.028	6.639	1	0.010*	1.075	1.018	1.137
VTD	-0.023	0.011	3.901	1	0.048	0.978	0.956	1.000
VTS	0.051	0.019	7.283	1	0.007**	1.052	1.014	1.091
Alteración de la motilidad parietal	0.238	0.504	0.223	1	0.637	1.269	0.472	3.410
Alt. motilidad anterior	0.520	0.697	0.556	1	0.456	1.681	0.429	6.591
Alt. motilidad inferior	-0.137	0.450	0.093	1	0.760	0.872	0.361	2.107
Alt. motilidad lateral	0.229	0.874	0.069	1	0.793	1.257	0.227	6.973
Alt. motilidad septal	0.260	0.485	0.288	1	0.592	1.297	0.502	3.355
Alt. motilidad ápex	0.164	0.459	0.128	1	0.720	1.179	0.479	2.900
Alt. motilidad global	-0.745	0.885	0.709	1	0.400	0.475	0.084	2.691
Gated Paradójico	0.664	0.504	1.735	1	0.188	1.943	0.723	5.218
Gated Hiperdinámico	0.014	0.467	0.001	1	0.976	1.014	0.406	2.534
Defectos Reversibles	0.338	0.467	0.524	1	0.469	1.402	0.562	3.499
Defectos Fijos	0.239	0.641	0.139	1	0.709	1.270	0.361	4.465
DR anterior	0.580	0.430	1.815	1	0.178	1.786	0.768	4.151
DR inferior	-0.002	0.413	0.000	1	0.997	0.998	0.444	2.243
DR lateral	1.096	0.394	7.728	1	0.005**	2.992	1.382	6.479
DR septal	0.631	0.454	1.938	1	0.164	1.880	0.773	4.574
DR ápex	0.242	0.353	0.470	1	0.493	1.274	0.637	2.547
DF anterior	0.102	0.717	0.020	1	0.887	1.107	0.272	4.509
DF inferior	-0.139	0.631	0.048	1	0.826	0.870	0.253	2.995
DF lateral	0.618	0.655	0.889	1	0.346	1.855	0.514	6.697
DF septal	-0.627	0.718	0.763	1	0.382	0.534	0.131	2.181
DF ápex	-0.478	0.561	0.726	1	0.394	0.620	0.206	1.862
Dilatación ventricular	-2.029	0.583	12.110	1	0.001**	0.131	0.042	0.412
Captación pulmonar	1.424	1.751	0.661	1	0.416	4.152	0.134	128.454
Constante	-6.706	2.670	6.307	1	0.012	0.001		

Leyenda: nt.: No tomar; Alt.: Alteraciones
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.7.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para ACI con lesiones significativas

Se computaron las curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo de regresión logística para determinar una ACI con lesiones significativas (Ver Figura 35).

En el gráfico se observa que el AUC es 0.7517, con un intervalo de confianza que no contiene al 0.5 (IC95%: 0.72-0.78), por lo que se puede plantear que es un Modelo de alta precisión para discriminar pacientes que presenten ACI con lesiones significativas.

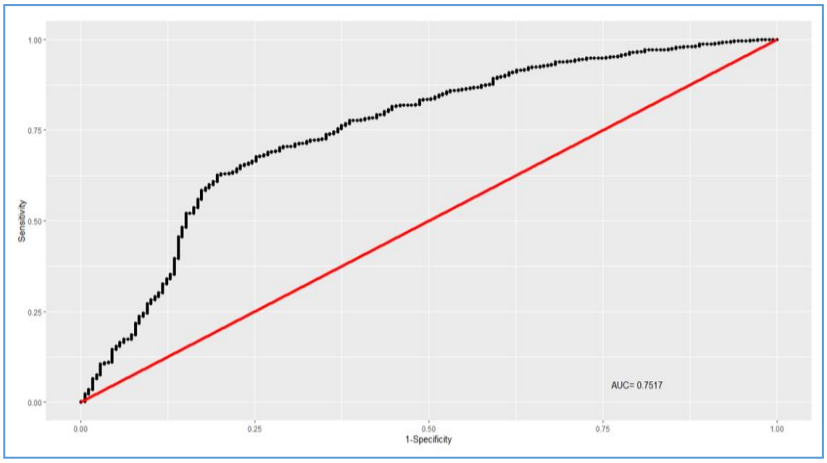


Figura 35. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir ACI con lesiones significativas.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.7.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de ACI con lesiones significativas

PROBABILIDAD DE ACI CON LESIONES SIGNIFICATIVAS =1/(1+EXP(-(-6,706+0,054* Edad +1,033* Sexo +0,755* Fumador -0,261* DM +0,415* DLP +0,4* HTA -0,076* EAP -0,135* Obesidad -0,176* Sintomatología -0,289* no toma BB -0,009* no toma InhSRAA -0,317* no toma AAS -0,122* no toma InhP2Y12 +0,09* no toma BCC-noDHP -0,519* no toma BCC-DHP +0,377* no toma Estatinas -0,723* no toma InhAldosterona -0,357* no toma OtrosDiuréticos -0,495* no toma Anticoagulantes -0,423* no toma Alopurinol +0,073* FEVI -0,023* VTD +0,051* VTS +0,238* AltMotilidad +0,52* AltMotAnterior -0,137* AltMotInferior +0,229* AltMotLateral +0,26* AltMotSeptal +0,164* AltMotÁpex -0,745* AltMotGlobal +0,664* GatedParadójico +0,014* GatedHiperdinámico +0,338* DefectosReversibles +0,239* DefectosFijos +0,58* DRAnterior -0,002* DRInferior +1,096* DRLateral +0,631* DRSeptal +0,242* DRÁpex +0,102* DFAnterior -0,139* DFInferior +0,618* DFLateral -0,627* DFSeptal -0,478* DFÁpex -2,029* DilataciónVentricular +1,424* CaptaciónPulmonar)))

4.8. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRECISARON REVASCULARIZACIÓN EN LA EVOLUCIÓN

4.8.1. Comportamiento de las características clínicas en pacientes que precisaron revascularización

De los pacientes estudiados, 172 precisaron revascularización durante la evolución (7.7%); la media de edad de estos pacientes fue de 66 años (DE=10), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre ambas variables; y se apreció un predominio del sexo masculino (69.2), encontrándose también una asociación estadísticamente significativa entre el sexo y la revascularización (Ver Tabla 35).

Los FRCV con más frecuencias entre estos pacientes también fueron la HTA (79.7%) y la DLP (68.6%), con la misma media de IMC.

Se apreció una relación estadísticamente significativa entre la revascularización y los siguientes factores de riesgo cardiovascular: diabetes mellitus, hipertensión arterial, dislipemia y enfermedad arterial periférica.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se encontró un alto porcentaje de pacientes con 3 o más factores de riesgo (76.2%), encontrándose relación estadísticamente significativa entre dicha variable y la revascularización.

Un elevado porcentaje de los pacientes que precisaron revascularización presentaron algún síntoma de EAC (99.4%), apreciándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con sintomatología de la EAC tienen 11.720 más riesgo de precisar revascularización (OR=11.720, p=0.002), siendo la característica clínica que más riesgo reportó; y los pacientes con EAP tienen 3.479 veces más riesgo de ir a revascularización (OR=3.479, p=0.000); el sexo masculino, la DM y la HTA también se asociaron a un incremento del riesgo, pero con OR menores (OR=2.608, OR=2.244 y OR=2.079, respectivamente).

También se encontró un elevado número de pacientes que tomaban fármacos que se emplean en el tratamiento de la EAC, predominando igualmente el uso de AAS (53.5%) y de estatinas (48.8%). Y encontrándose una relación estadísticamente significativa entre la revascularización y el uso de AAS, inhibidores de la P2Y12, BCC-DHP y estatinas; el empleo de dichos fármacos se asoció a un incremento de la probabilidad de los pacientes de precisar revascularización.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 35. Características clínicas de los pacientes que precisaron revascularización.

Variable	Revascularización n=172 (7.7%)			
	n	p	OR	IC95%
Edad	66 (DE=10) 67 [59-73]	0.001**	-	
Sexo				
Femenino	53 (30.8%)	0.000***	M: 2.608	M: 1.866-3.647
Masculino	119 (69.2%)			
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	29 (16.9%)	0.357	-	-
Diabetes Mellitus	64 (37.2%)	0.000***	2.244	1.618-3.111
HTA	137 (79.7%)	0.000***	2.079	1.419-3.047
Dislipemia	118 (68.6%)	0.014*	1.516	1.086-2.117
EAP	20 (11.6%)	0.000***	3.479	2.068-5.852
IMC	29 (DE=5) 28 [26-32]	0.202	-	
Obesidad	67 (39.0%)	0.927	-	-
Total de FRCV				
0 FRCV	3 (1.7%)	0.003**	-	
1 FRCV	9 (5.2%)			
2 FRCV	29 (16.9%)			
3 o más FRCV	131 (76.2%)			
Sintomatología				
Sin síntomas	1 (0.6%)	0.002**	11.720	1.629-84.339
Con síntomas	171 (99.4%)			
Fármacos				
BB	63 (36.6%)	0.117	-	-
Inhibidores del SRAA	69 (40.1%)	0.825	-	-
AAS	92 (53.5%)	0.019*	1.451	1.062-1.982
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	19 (11%)	0.016*	1.857	1.116-3.089
BCC-noDHP	10 (5.8%)	0.944	-	-
BCC-DHP	38 (22.1%)	0.021*	1.557	1.066-2.277
Estatinas	84 (48.8%)	0.036*	1.305	1.022-1.905
Inhibidores de la aldosterona	4 (2.3%)	0.512	-	-
Anticoagulantes	22 (12.8%)	0.204	-	-
Nitratos	44 (25.6%)	0.095	-	-
Alopurinol	4 (2.3%)	0.339	-	-

Leyenda: M: Masculino; F: Femenino
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.8.2. Comportamiento de los parámetros de la gated-SPECT en pacientes que precisaron revascularización

De las alteraciones de la gated-SPECT, entre estos pacientes se apreció un predominio de los defectos reversibles (73.3%), seguida de las alteraciones de la motilidad parietal (56.4%) y en menor número de pacientes se encontraron defectos fijos (34.9%) y FEVI>50% (30.5%) (Ver Tabla 36).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La media de FEVI de los pacientes que se revascularizaron fue de 55% (DE=13), la media de VTD fue de 108ml (DE=45) y la de VTS 53ml (DE=38), encontrándose en los tres casos relación estadísticamente significativa con la revascularización.

A excepción de la captación pulmonar, el resto de parámetros de la gated-SPECT presentaron relación estadísticamente significativa con la revascularización.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con DR tienen 10.525 veces más riesgo de ser precisar revascularización (OR=10.525, p=0.000), siendo el parámetro que más riesgo reportó en este análisis; los pacientes con defectos reversibles y fijos a la vez tienen 4.924 veces más riesgo (OR4.924, p=0.000); y el resto de los parámetros también se relacionaron con incremento de la probabilidad de revascularización pero con OR menores, a excepción del gated hiperdinámico que se comportó como factor protector (OR=0.502, p=0.004).

Se apreció que todas las localizaciones de los defectos reversibles presentaron relación estadísticamente significativa, y un incremento del riesgo de revascularización, siendo las caras septal y lateral las que mayor OR mostraron (OR=7.296; OR=6.669); en el caso de los DF, también se encontró relación con todas las localizaciones y un incremento del riego, siendo la cara lateral la que mayor OR mostró (OR=5.140); y en el caso de las alteraciones de la motilidad, a excepción de la alteración global, el resto de las localizaciones se asociaron a un incremento del riesgo, destacando nuevamente la cara lateral por su elevado OR (OR=9.745).

En cuanto al resultado final de la gated-SPECT, entre los pacientes que se revascularizaron se encontró un predominio de la gated-SPECT positiva (87.2%); con una relación estadísticamente significativa entre ambas variables; encontrándose que los pacientes con gated-SPECT positiva tienen 7.355 veces más probabilidad de ser precisar revascularización (OR=7.355, p=0.000).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 36. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que precisaron revascularización

Variable	Revascularización n=172 (7.7%)			
	n	p	OR	IC95%
Defectos Reversibles	126 (73.3%)	0.000***	10.525	7.386-14.997
Defectos Fijos	60 (34.9%)	0.000***	2.121	1.522-2.955
DR y DF	48 (27.9%)	0.000***	4.924	3.393-7.145
Dilatación Ventricular	18 (10.5%)	0.009**	1.975	1.170-3.332
Captación Pulmonar	1 (0.6%)	0.303	-	-
Localización de los defectos reversibles				
DR Anterior	45 (26.2%)	0.000***	6.336	4.286-9.366
DR Inferior	83 (43.8%)	0.000***	5.755	4.162-7.957
DR Lateral	49 (28.5%)	0.000***	6.669	4.559-9.757
DR Septal	38 (22.1%)	0.000***	7.296	4.764-11.172
DR Apex	57 (33.1%)	0.000***	6.305	4.406-9.022
Localización de los defectos fijos				
DF Anterior	13 (7.6%)	0.009**	2.223	1.206-4.099
DF Inferior	47 (27.3%)	0.000***	2.311	1.616-3.305
DF Lateral	17 (9.9%)	0.000***	5.140	2.864-9.224
DF Septal	12 (7%)	0.037*	1.930	1.028-3.620
DF Apex	19 (11%)	0.001**	2.264	1.353-3.789
FEVI	55 (DE=13) 56 [46-64]	0.000***		
VTD	108 (DE=45) 102 [79-123]	0.000***		
VTS	53 (DE=38) 46 [29-65]	0.000***		
FEVI<50%	50 (30.5%)	0.000***	2.770	1.939-3.955
VTD ≥140ml	28 (17.2%)	0.000***	2.163	1.398-3.345
VTS ≥70ml	36 (22.1%)	0.000***	2.583	1.734-3.850
Alteraciones de la motilidad parietal	92 (56.4%)	0.000***	2.874	2.079-3.974
Localización de las alteraciones de la motilidad parietal				
Alt. motilidad Anterior	10 (6.1%)	0.001**	3.143	1.542-6.406
Alt. motilidad Inferior	44 (26.8%)	0.000***	3.870	2.649-5.656
Alt. motilidad Lateral	7 (4.3%)	0.000***	9.745	3.581-26.515
Alt. motilidad Septal	51 (31.1%)	0.011*	1.566	1.107-2.216
Alt. motilidad Apex	31 (18.9%)	0.000***	2.664	1.745-4.067
Alt. motilidad Global	4 (2.2%)	0.212	-	-
Gated Paradójico	48 (29.3%)	0.002**	1.744	1.223-2.486
Gated Hiperdinámico	20 (12.2%)	0.004**	0.502	0.310-0.811
Gated-SPECT				
Positivo	150 (87.2%)	0.000***	7.355	4.663-11.602
Negativo	22 (12.8%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.9. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA REVASCULARIZACIÓN

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con precisar revascularización en la evolución. Se analizaron 2028 participantes (202 datos faltantes, 9.1% del total) de los cuales 162 precisaron revascularización y 1866 no precisaron dicha intervención.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El modelo nulo predijo correctamente el 92% de los casos, clasificándolos a todos como "no revascularización".

Las pruebas de rendimiento mostraron que al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), las referidas a FRCV y la variable de síntomas se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(9) = 77.593$, $p < 0.001$), con un valor de *Nagelkerke* R2 = 0.088; y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta calibración ($\chi2(8) = 10.785$, $p = 0.214$). Este modelo predijo correctamente el 92% de los pacientes, clasificándolos a todos como "no revascularización" (Ver Tabla 37).

El segundo paso (variables referidas a los fármacos, donde el valor de referencia empleado fue "no tomarlos") no incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(11) = 15.830$, $p = 0.148$), pero el modelo que se obtuvo continuó siendo significativo ($\chi2(20) = 93.423$, $p < 0.001$), y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2(8) = 7.109$, $p = 0.525$). Este modelo clasificó correctamente el 92.1% de los pacientes, el 100% de los no revascularizados y un 0.6% de los que precisaron revascularización.

Al agregar las variables referidas a los parámetros del gated (tercer paso) se incrementó significativamente la varianza ($\chi2\ (12) = 49.908$, $p < 0.001$), se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2\ (32) = 143.331$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* (R2 = 0.160), y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un buen ajuste ($\chi2\ (8) = 3.223$, $p = 0.920$). Este modelo clasificó correctamente el 92.2% de los pacientes, el 99.7% de los no revascularizados y un 4.9% de los que precisaron revascularización.

Al agregar las variables referidas a los parámetros de la SPECT (cuarto paso) aumentó significativamente la varianza ($\chi2\ (14) = 139.987$, $p < 0.001$), se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2\ (46) = 283.317$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* (R2 = 0.305), y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2\ (8) = 10.833$, $p = 0.211$). Este modelo clasificó correctamente el 92.6% de los participantes, el 99.2% de los no revascularizados y un 16% de los que precisaron revascularización.

La Tabla 38 muestra la información de las variables independientes o predictores de este modelo, encontrándose que la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diabetes mellitus, la HTA, la enfermedad arterial periférica y la presencia de defectos reversibles en la SPECT, mostraron un mayor riesgo de precisar revascularización en la evolución.

No tomar IECAS o ARAII se asoció a una menor probabilidad de precisar revascularización.

Los defectos reversibles en cara septal y ápex mostraron mayor riesgo de precisar revascularización en la evolución.

La captación pulmonar y la presencia de síntomas, aunque reportaron OR elevados, no presentaron valores de p en rango de significancia estadística.

Tabla 37. Rendimiento del modelo de regresión logística para revascularización.

		Prueba de ómnibus			R^2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	77.593	9	0.000	0.088	10.785	8	0.214
	Modelo	77.593	9	0.000				
Paso 2	Paso	15.830	11	0.148	0.105	7.109	8	0.525
	Modelo	93.423	20	0.000				
Paso 3	Paso	49.908	12	0.000	0.160	3.223	8	0.920
	Modelo	143.331	32	0.000				
Paso 4	Paso	139.987	14	0.000	0.305	10.833	8	0.211
	Modelo	283.317	46	0.000				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 38. Modelo de regresión logística para revascularización.

	B	ET	Wald	*gl.*	p	Exp.(B)	IC 95% Exp (B)	
							Inf.	Sup.
Sexo masculino	0.312	0.261	1.434	1	0.231	1.367	0.820	2.278
Edad	0.002	0.010	0.030	1	0.863	1.002	0.983	1.021
Fumador	-0.218	0.272	0.642	1	0.423	0.804	0.472	1.371
DM	0.415	0.206	4.060	1	0.044*	1.515	1.011	2.269
Dislipemia	0.111	0.234	0.225	1	0.635	1.118	0.706	1.770
HTA	0.712	0.255	7.806	1	0.005**	2.038	1.237	3.359
EAP	0.934	0.345	7.321	1	0.007**	2.544	1.294	5.005
Obesidad	0.197	0.200	0.962	1	0.327	1.217	0.822	1.803
Sintomatología	1.446	1.045	1.915	1	0.166	4.246	0.548	32.906
nt. BB	-0.094	0.206	0.208	1	0.648	0.910	0.607	1.364
nt. Inh. del SRAA	-0.597	0.210	8.067	1	0.005**	0.551	0.365	0.831
nt. AAS	-0.204	0.202	1.016	1	0.314	0.816	0.549	1.212
nt. Inh. de la P2Y12	-0.517	0.351	2.173	1	0.140	0.596	0.300	1.186
nt. BCC-noDHP	-0.254	0.396	0.410	1	0.522	0.776	0.357	1.687
nt. BCC-DHP	-0.030	0.247	0.015	1	0.903	0.970	0.598	1.575
nt. Estatina	-0.223	0.220	1.021	1	0.312	0.800	0.520	1.233
nt. Inh. de la aldosterona	0.208	0.709	0.086	1	0.769	1.231	0.307	4.940
nt. Anticoagulantes	-0.342	0.305	1.253	1	0.263	0.710	0.391	1.293
nt. Nitratos	0.369	0.270	1.870	1	0.171	1.446	0.852	2.455
nt. Alopurinol	0.172	0.607	0.080	1	0.777	1.188	0.361	3.906
FEVI	-0.017	0.019	0.725	1	0.394	0.984	0.947	1.022
VTD	0.000	0.008	0.001	1	0.979	1.000	0.984	1.017
VTS	-0.002	0.013	0.013	1	0.908	0.998	0.973	1.025
Alteración de la motilidad parietal	0.178	0.384	0.215	1	0.643	1.195	0.563	2.539
Alt. motilidad anterior	0.014	0.507	0.001	1	0.977	1.014	0.376	2.739
Alt. motilidad inferior	0.280	0.311	0.815	1	0.367	1.324	0.720	2.434
Alt. motilidad lateral	0.558	0.639	0.764	1	0.382	1.748	0.500	6.113
Alt. motilidad septal	-0.549	0.384	2.045	1	0.153	0.578	0.272	1.226
Alt. motilidad ápex	0.087	0.331	0.069	1	0.793	1.091	0.570	2.088
Alt. motilidad global	-0.130	0.738	0.031	1	0.861	0.878	0.207	3.733
Gated Paradójico	0.448	0.387	1.335	1	0.248	1.565	0.732	3.343
Gated Hiperdinámico	0.423	0.376	1.268	1	0.260	1.527	0.731	3.188
Defectos reversibles	1.449	0.339	18.284	1	0.000***	4.259	2.192	8.276
Defectos fijos	-0.050	0.484	0.011	1	0.917	0.951	0.369	2.454
DR Anterior	0.563	0.310	3.296	1	0.069	1.755	0.956	3.221
DR Inferior	-0.079	0.289	0.075	1	0.785	0.924	0.524	1.629
DR Lateral	0.587	0.279	4.440	1	0.035*	1.799	1.042	3.105
DR Septal	0.722	0.301	5.738	1	0.017**	2.059	1.140	3.718
DR Ápex	0.597	0.258	5.374	1	0.020**	1.817	1.097	3.009
DF Anterior	0.261	0.524	0.249	1	0.618	1.298	0.465	3.624
DF Inferior	0.003	0.478	0.000	1	0.994	1.003	0.393	2.559
DF Lateral	0.377	0.448	0.707	1	0.400	1.457	0.606	3.506
DF Septal	-0.180	0.497	0.131	1	0.717	0.835	0.315	2.214
DF Ápex	-0.163	0.412	0.157	1	0.692	0.850	0.379	1.905
Dilatación ventricular	-0.413	0.392	1.114	1	0.291	0.661	0.307	1.425
Captación pulmonar	1.314	1.353	0.944	1	0.331	3.722	0.263	52.746
Constante	-4.306	2.049	4.418	1	0.036	0.013		

Leyenda: nt.: No tomar; Alt.: Alteraciones
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.9.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para revascularización

Se computaron las curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo de regresión logística para determinar el hecho de precisar revascularización durante la evolución (Ver Figura 36).

En el gráfico se observa una curva cercana al extremo superior izquierdo y un AUC de 0.8449, con un intervalo de confianza que no contiene al 0.5 (IC95%: 0.81-0.88), con lo que se puede decir que es un Modelo de alta precisión para discriminar pacientes que precisen revascularización en la evolución.

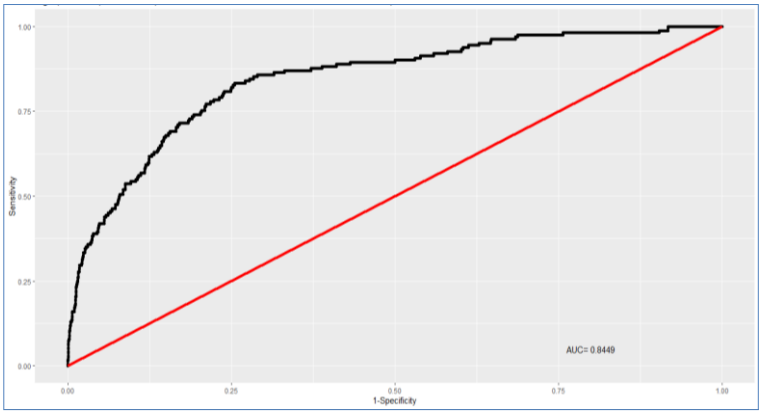


Figura 36. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a revascularización.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.9.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de precisar revascularización

PROBABILIDAD DE PRECISAR REVASCULARIZACIÓN EN LA EVOLUCIÓN
=1/(1+EXP(-(-4,306+0,002* Edad +0,312* Sexo -0,218* Fumador +0,415* DM +0,111* DLP +0,712* HTA +0,934* EAP +0,197* Obesidad +1,446* Sintomatología -0,094* no toma BB -0,597* no toma InhSRAA -0,204* no toma AAS -0,517* no toma InhP2Y12 -0,254* no toma BCC-noDHP -0,03* no toma BCC-DHP -0,223* no toma Estatinas +0,208* no toma InhAldosterona -0,342* no toma Anticoagulantes +0,369* no toma Nitratos +0,172* no toma Alopurinol -0,017* FEVI +0* VTD -0,002* VTS +0,178* AltMotilidad +0,014* AltMotAnterior +0,28* AltMotInferior +0,558* AltMotLateral -0,549* AltMotSeptal +0,087* AltMotÁpex -0,13* AltMotGlobal +0,448* GatedParadójico +0,423* GatedHiperdinámico +1,449* DefectosReversibles -0,05* DefectosFijos +0,563* DRAnterior -0,079* DRInferior +0,587* DRLateral +0,722* DRSeptal +0,597* DRÁpex +0,261* DFAnterior +0,003* DFInferior +0,377* DFLateral -0,18* DFSeptal -0,163* DFÁpex -0,413* DilataciónVentricular +1,314* CaptaciónPulmonar)))

4.10. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INSUFICIENCIA CARDÍACA EN LA EVOLUCIÓN

4.10.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a insuficiencia cardíaca

De los pacientes estudiados 82 presentaron insuficiencia cardíaca en la evolución (3.7%); la media de edad de estos pacientes fue de 65años (DE=11), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre estas variables; se apreció un ligero predominio del sexo masculino (58.5%), pero sin encontrarse relación estadísticamente significativa entre el sexo y dicha complicación (Ver Tabla 39).

Los FRCV con más frecuencias entre estos pacientes fueron la HTA (77%), la DLP (68.3%) y la obesidad (51.3%); con una media de IMC de 30Kg/m2 (DE=5), más alta de la apreciada en los análisis de otras complicaciones.

Solo se apreció relación estadísticamente significativa entre la IC y la DM, la EAP y la obesidad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se encontró un alto porcentaje de pacientes con 3 o más factores de riesgo (80.5%), apreciándose una relación estadísticamente significativa entre el número de factores de riesgo y la evolución a IC.

Un importante número de pacientes presentaron sintomatología de la EAC (97.6%), pero sin encontrarse una relación significativa entre la sintomatología y la IC.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen 3.371 veces más riesgo de desarrollar IC (OR=3.371, p=0.000); los pacientes con DM tienen 2.888 veces más riesgo de presentar dicha complicación (OR=2.888, p=0.000); y los obesos tienen 1.657 veces más riesgo (OR=1.657, p=0.025).

Se encontró relación estadísticamente significativa entre la evolución a IC y el uso de BCC-DHP y anticoagulantes; pero en el análisis de riesgo se apreció que el empleo de dichos fármacos no se asoció a una disminución de la probabilidad de los pacientes de padecer insuficiencia cardíaca.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 39. Características clínicas de los pacientes que desarrollaron insuficiencia cardíaca.

Variable	Insuficiencia cardíaca n=82 (3.7%)			
	n	p	OR	IC95%
Edad	65 (DE=11) 64 [57-75]	0.009**		
Sexo				
Femenino	34 (41.5%)	0.052	-	-
Masculino	48 (58.5%)			
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	18 (22%)	0.050	-	-
Diabetes Mellitus	36 (43.9%)	0.000***	2.888	1.845-4.521
HTA	61 (74.4%)	0.119	-	-
Dislipemia	56 (68.3%)	0.109	-	-
EAP	10 (12.2%)	0.000***	3.371	1.680-6.762
IMC	30 (DE=5) 30 [27-33]	0.174	-	
Obesidad	41 (51.3%)	0.025*	1.657	1.060-2.592
Total de FRCV				
0 FRCV	0	0.008**		
1 FRCV	4 (4.9%)			
2 FRCV	12 (14.6%)			
3 o más FRCV	66 (80.5%)			
Sintomatología				
Sin síntomas	2 (2.4%)	0.170	-	-
Con síntomas	80 (97.6%)			
Fármacos				
BB	32 (39%)	0.124	-	-
Inhibidores del SRAA	39 (47.6%)	0.120	-	-
AAS	44 (53.7%)	0.106	-	-
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	7 (8.5%)	0.481	-	-
BCC-noDHP	5 (6.1%)	0.873	-	-
BCC-DHP	20 (24.4%)	0.033*	1.746	1.041-2.929
Estatinas	38 (46.3%)	0.340	-	-
Inhibidores de la aldosterona	1 (1.2%)	0.730	-	-
Anticoagulante	22 (26.8%)	0.000***	3.552	2.134-5.912
Nitratos	21 (25.6%)	0.256	-	-
Alopurinol	0	0.258	-	-

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.10.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a insuficiencia cardíaca

Entre estos pacientes se apreció un predominio de las alteraciones de la motilidad parietal (50%), seguido en orden de frecuencias por los DR (43.9%); los DF y la FEVI>50% presentaron el mismo número de afectados (34.1% en ambos casos) (Ver Tabla 40).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La media de FEVI de estos pacientes fue de 52% (DE=14), la media de VTD fue de 112ml (DE=42) y la de VTS 60ml (DE=40), encontrándose en los tres casos relación estadísticamente significativa con la evolución a insuficiencia cardíaca.

A excepción de la captación pulmonar, el resto de parámetros de la gated-SPECT presentaron relación estadísticamente significativa con la evolución a IC.

En cuanto al análisis de riesgo las alteraciones de los volúmenes ventriculares y la FEVI fueron los parámetros que más riesgo reportaron en este análisis, los pacientes con VTS ≥70ml tienen 4.049 veces más riesgo de presentar IC durante la evolución (OR=4.049, p=0.000), los pacientes con FEVI>50% tienen 3.393 veces más riesgo (OR=3.393, p=0.000) y los pacientes con VTD≥140ml tienen 3.326 veces más riesgo de presentar dicho acontecimiento adverso (OR=3.326, p=0.000).

La dilatación ventricular, los DR, las alteraciones de motilidad parietal, los DF y el gated paradójico también se relacionaron con incremento del riesgo de presentar IC, pero con OR menores.

Se encontró baja frecuencia de gated hiperdinámico, pero su aparición se relacionó con una menor probabilidad de presentar IC (OR=0.362, p=0.008), al igual que en el análisis de los pacientes que precisaron revascularización.

En el análisis de la localización se apreció que la más frecuente, en el caso de los defectos reversibles y los defectos fijos, fue la cara inferior (DR: 29.3% y DF: 28%), y en el caso de la motilidad, fue la septal (36.6%). Las localizaciones que se relacionaron con la evolución a IC, en el caso de los DR fueron la cara inferior, lateral y el ápex, con un incremento del riesgo de padecer dicha complicación en los tres casos (OR=2.155, OR= 2.982, y OR=2.085 respectivamente); en los DF, la cara inferior y el ápex, con un incremento de riesgo (OR=2.294 y OR=2.739, respectivamente); y en las alteraciones de la motilidad, lacara inferior y el septum, también con un incremento del riesgo en ambos casos (OR=1.993 y OR=2.113 respectivamente).

En cuanto al resultado final de la gated-SPECT, entre los pacientes que evolucionaron a IC se encontró un marcado predominio de la gated-SPECT positiva (73.2%), con una relación estadísticamente

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

significativa entre ambas variables; encontrándose que los pacientes con gated-SPECT positiva tienen 2.697 veces más riesgo de evolucionar a insuficiencia cardíaca (OR=2.697, p=0.000).

Tabla 40. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que evolucionaron a insuficiencia cardíaca.

Variable	Insuficiencia cardíaca n=82 (3.7%)			
	n	p	OR	IC95%
Defectos Reversibles	36 (43.9%)	0.000***	2.482	1.587-3.881
Defectos Fijos	28 (34.1%)	0.004**	1.973	1.235-3.151
DR y DF	16 (19.5%)	0.001**	2.619	1.486-4.616
Dilatación Ventricular	12 (14.6%)	0.001**	2.872	1.515-5.442
Captación Pulmonar	0	0.662	-	-
Localización de los defectos reversibles				
DR Anterior	7 (8.5%)	0.553	-	-
DR Inferior	24 (29.3%)	0.002**	2.155	1.321-3.516
DR Lateral	15 (18.3%)	0.000***	2.982	1.663-5.347
DR Septal	6 (7.3%)	0.367	-	-
DR Ápex	14 (17.1%)	0.013*	2.085	1.152-3.777
Localización de los defectos fijos				
DF Anterior	6 (7.3%)	0.097	-	-
DF Inferior	23 (28%)	0.001**	2.294	1.396-3.769
DF Lateral	4 (4.9%)	0.212	-	-
DF Septal	3 (3.7%)	0.875	-	-
DF Ápex	11 (13.4%)	0.002**	2.739	1.412-5.311
FEVI	52 (DE=14) 54 [40-63]	0.000***	-	
VTD	112 (DE=42) 102 [84-140]	0.000***	-	
VTS	60 (DE=40) 49 [29-79]	0.000***	-	
FEVI<50%	28 (34.1%)	0.000***	3.393	1.102-5.477
VTD ≥140ml	19 (23.2%)	0.000***	3.326	1.940-5.702
VTS ≥70ml	24 (29.3%)	0.000***	4.049	2.448-6.698
Alteraciones de la motilidad parietal	41 (50.0%)	0.000***	2.263	1.442-3.553
Localización de las alteraciones de la motilidad parietal				
Alt. motilidad Anterior	4 (4.9%)	0.102	-	-
Alt. motilidad Inferior	14 (17.1%)	0.021*	1.993	1.099-3.616
Alt. motilidad Lateral	2 (2.4%)	0.061	-	-
Alt. motilidad Septal	30 (36.6%)	0.001**	2.113	1.326-3.367
Alt. motilidad Ápex	11 (13.4%)	0.108	-	-
Alt. motilidad Global	3 (3.7%)	0.056	-	-
Gated Paradójico	25 (30.5%)	0.008**	1.911	1.175-3.108
Gated Hiperdinámico	7 (8.5%)	0.008**	0.362	0.165-0.792
Gated-SPECT				
Positivo	60 (73.2%)	0.000***	2.697	1.643-4.428
Negativo	22 (26.8%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.11. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA INSUFICIENCIA CARDÍACA

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con la evolución a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

insuficiencia cardíaca. Se analizaron 2028 participantes (202 datos faltantes, 9.1% del total).

El modelo nulo predijo correctamente el 96.3% de los casos, clasificándolos como "no evolución a IC, su predicción de los pacientes que si evolucionaron a IC no fue adecuada.

Las pruebas de rendimiento mostraron que, al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), las referidas a los FRCV y la variable de síntomas, se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(9) = 26.773$, $p = 0.002$), con un valor de *Nagelkerke* $R2 = 0.048$; y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2 = 14.546$, $p = 0.069$). Este modelo predijo correctamente el 100% de los pacientes que no presentaron insuficiencia cardíaca, pero no clasificó a los pacientes que si la presentaron; en total, predijo correctamente el 96.3% de los participantes (Ver Tabla 41).

En el segundo paso, al agregar las variables referidas a los fármacos (el valor de referencia empleado fue "no tomarlos"), se incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(11) = 27.273$, $p = 0.004$) y se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2 = 54.046$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* ($R2 = 0.097$); y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un ajuste correcto ($\chi2(8) = 8.325$, $p = 0.402$). Este modelo también clasificó correctamente el 96.3% de los participantes.

Al agregar las variables referidas a los parámetros del gated (tercer paso) aumentó significativamente la varianza ($\chi2(12) = 22.816$, $p = 0.029$) y se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2(20) = 76.862$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* ($R2 = 0.137$), y a prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta calibración ($\chi2(8) = 4.303$, $p = 0.829$). Este modelo clasificó correctamente el 99.9% de los pacientes que no presentaron insuficiencia cardíaca y el 1,3% que si presentaron dicha complicación, en suma clasificó correctamente al 96,3% de los participantes.

Al agregar las variables referidas a los parámetros de la SPECT (cuarto paso) no aumentó significativamente la varianza ($\chi2\ (14) = 15,595$, $p = 0.339$), pero se obtuvo un modelo significativo ($\chi2\ (46) =$

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

92.458, p < 0.001) y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un correcto ajuste ($\chi 2$ (8) = 4.133, p = 0.845). Este modelo clasificó correctamente al 96,4% de los participantes; 99.9% de lo que pacientes que no presentaron insuficiencia cardíaca y 6,7% de los que si presentaron dicha complicación.

La Tabla 42 muestra la información de las variables independientes o predictores de este modelo, encontrándose que los pacientes con DM y defectos reversibles en la SPECT mostraron un mayor riesgo de padecer insuficiencia cardíaca.

No tomar anticoagulantes se asoció a una menor probabilidad de tener IC.

No tomar inhibidores de la aldosterona reportó un OR elevado, pero el valor de p no alcanzó la significancia estadística.

Tabla 41. Rendimiento del modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca.

		Prueba de ómnibus			R^2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	26.773	9	0.000	0.048	14.546	8	0.069
	Modelo	26.773	9	0.000				
Paso 2	Paso	27.273	11	0.004	0.097	8.325	8	0.402
	Modelo	54.046	20	0.000				
Paso 3	Paso	22.816	12	0.029	0.137	4.303	8	0.829
	Modelo	76.862	32	0.000				
Paso 4	Paso	15.595	14	0.339	0.164	4.133	8	0.845
	Modelo	92.458	46	0.000				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 42. Modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca.

	B	ET	Wald	*gl*	*p*	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
							Inf.	Sup.
Sexo masculino	-0.421	0.338	1.552	1	0.213	0.656	0.338	1.273
Edad	-0.003	0.013	0.052	1	0.820	0.997	0.971	1.023
Fumador	0.515	0.339	2.300	1	0.129	1.673	0.860	3.254
DM	0.585	0.277	4.451	1	0.035*	1.794	1.042	3.089
DLP	0.383	0.312	1.514	1	0.218	1.467	0.797	2.702
HTA	-0.150	0.323	0.216	1	0.642	0.861	0.457	1.621
EAP	0.785	0.439	3.196	1	0.074	2.193	0.927	5.189
Obesidad	-0.386	0.264	2.128	1	0.145	0.680	0.405	1.142
Sintomatología	0.607	0.805	0.568	1	0.451	1.834	0.379	8.886
nt. BB	-0.122	0.276	0.195	1	0.659	0.886	0.516	1.520
nt. Inh. del SRAA	-0.252	0.281	0.804	1	0.370	0.777	0.448	1.348
nt. AAS	-0.381	0.273	1.942	1	0.163	0.683	0.400	1.167
nt. Inh. de la $P2Y_{12}$	0.067	0.500	0.018	1	0.893	1.070	0.402	2.849
nt. BCC-noDHP	-0.023	0.553	0.002	1	0.967	0.977	0.331	2.889
nt. BCC-DHP	-0.274	0.314	0.761	1	0.383	0.760	0.411	1.407
nt. Estatina	0.015	0.289	0.003	1	0.959	1.015	0.576	1.789
nt. Inh. de la aldosterona	1.790	1.160	2.381	1	0.123	5.988	0.617	58.136
nt. Anticoagulantes	-1.012	0.339	8.912	1	0.003**	0.363	0.187	0.706
nt. Alopurinol	18.706	6472.258	0.000	1	0.998	132988079.393	0.000	-
nt. Nitratos	-0.478	0.308	2.418	1	0.120	0.620	0.339	1.133
FEVI	-0.037	0.022	2.831	1	0.092	0.964	0.923	1.006
VTD	-0.005	0.008	0.338	1	0.561	0.995	0.979	1.011
VTS	0.005	0.012	0.176	1	0.675	1.005	0.982	1.028
Alteración de la motilidad parietal	0.111	0.564	0.039	1	0.844	1.118	0.370	3.377
Alt. motilidad anterior	0.242	0.747	0.105	1	0.746	1.274	0.295	5.503
Alt. motilidad inferior	-0.066	0.457	0.021	1	0.885	0.936	0.382	2.292
Alt. motilidad lateral	0.083	1.131	0.005	1	0.941	1.087	0.118	9.983
Alt. motilidad septal	0.247	0.548	0.203	1	0.652	1.280	0.437	3.747
Alt. motilidad ápex	-0.154	0.498	0.096	1	0.757	0.857	0.323	2.274
Alt. motilidad global	-0.704	0.870	0.654	1	0.419	0.495	0.090	2.724
Gated Paradójico	-0.065	0.512	0.016	1	0.899	0.937	0.343	2.558
Gated Hiperdinámico	0.087	0.517	0.028	1	0.866	1.091	0.396	3.004
Defectos reversibles	1.025	0.539	3.618	1	0.057	2.787	0.969	8.017
Defectos fijos	-1.173	0.692	2.876	1	0.090	0.309	0.080	1.200
DR Anterior	-1.093	0.608	3.229	1	0.072	0.335	0.102	1.104
DR Inferior	-0.708	0.480	2.179	1	0.140	0.493	0.192	1.261
DR Lateral	0.326	0.458	0.507	1	0.476	1.386	0.564	3.403
DR Septal	0.045	0.549	0.007	1	0.935	1.046	0.357	3.067
DR Ápex	0.047	0.442	0.011	1	0.915	1.048	0.441	2.496
DF Anterior	1.057	0.721	2.149	1	0.143	2.878	0.700	11.825
DF Inferior	1.146	0.661	3.011	1	0.083	3.146	0.862	11.484
DF Lateral	-0.604	0.756	0.638	1	0.424	0.547	0.124	2.405
DF Septal	-0.758	0.766	0.978	1	0.323	0.469	0.104	2.104
DF Ápex	0.935	0.524	3.182	1	0.074	2.548	0.912	7.121
Dilatación ventricular	0.055	0.505	0.012	1	0.914	1.056	0.392	2.845
Captación pulmonar	-20.514	14868.389	0.000	1	0.999	0.000	0.000	
Constante	-20.276	6472.259	0.000	1	0.998	0.000		

Leyenda: nt.: No tomar; Alt.: Alteraciones
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.11.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para insuficiencia cardíaca

Se computaron las curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo de regresión logística para determinar la evolución a insuficiencia cardíaca (Ver Figura 37).

En el gráfico se observa que el AUC es 0.7874, con un intervalo de confianza que no contiene al 0.5 (IC95%: 0.72-0.85), por lo que se puede plantear que es un modelo de alta precisión para discriminar pacientes que presenten insuficiencia cardíaca en la evolución.

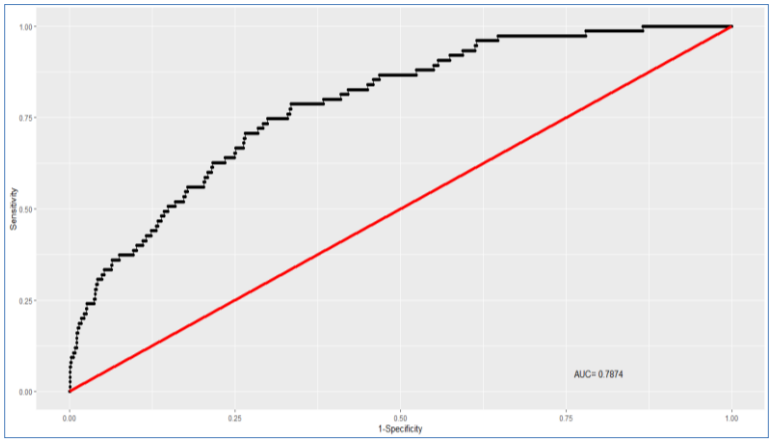


Figura 37. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a insuficiencia cardíaca.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.11.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de evolución a insuficiencia cardíaca

PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN A INSUFICIENCIA CARDÍACA =1/(1+EXP(-(-20,276-0,003* Edad -0,421* Sexo +0,515* Fumador +0,585* DM +0,383* DLP -0,15* HTA +0,785* EAP -0,386* Obesidad +0,607* Sintomatología -0,122* no toma BB -0,252* no toma InhSRAA -0,381* no toma AAS +0,067* no toma InhP2Y12-0,023* no toma BCC-noDHP -0,274* no toma BCC-DHP +0,015* no toma Estatinas +1,79* no toma InhAldosterona -1,012* no toma Anticoagulantes -0,478* no toma Nitratos +18,706* no toma Alopurinol -0,037* FEVI -0,005* VTD +0,005* VTS +0,111* AltMotilidad +0,242* AltMotAnterior -0,066* AltMotInferior +0,083* AltMotLateral +0,247* AltMotSeptal -0,154* AltMotÁpex -0,704* AltMotGlobal -0,065* GatedParadójico +0,087* GatedHiperdinámico +1,025* DefectosReversibles -1,173* DefectosFijos -1,093* DRAnterior -0,708* DRInferior +0,326* DRLateral +0,045* DRSeptal +0,047* DRÁpex +1,057* DFAnterior +1,146* DFInferior -0,604* DFLateral -0,758* DFSeptal +0,935* DFÁpex +0,055* DilataciónVentricular -20,514* CaptaciónPulmonar)))

4.12. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE PRESENTARON INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO EN LA EVOLUCIÓN

4.12.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a IAM

De los pacientes estudiados 35 presentaron infarto agudo del miocardio durante la evolución (1.6%); la media de edad de estos pacientes fue de 66años (DE=12), sin encontrarse una relación estadíticamente significativa; se apreció un ligero predominio del sexo masculino (57.1%), pero tampoco se encontró una relación estadísticamente significativa entre el sexo y esta complicación (Ver Tabla 43).

Los FRCV con más frecuencias entre estos pacientes también fueron la HTA (82.9%) y la DLP (77.1%), con una media de IMC de 28Kg/m2 (DE=4).

Solo se apreció relación estadísticamente significativa entre la evolución a IAM y la DM, la HTA y la DLP.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Destaca que todos los pacientes que evolucionaron a IAM tenían al menos dos o tres FRCV, y un importante número de ellos presentaron sintomatología de la EAC (97.1%), pero no se encontró relación estadísticamente significativa con ninguna de las dos variables.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes diabéticos, los hipertensos, y los pacientes con dislipemia tienen un riesgo similar de desarrollar IAM (OR=2.106, OR=2.473 y OR=2.297 respectivamente).

Destaca que entre los pacientes que presentaron IAM ninguno usaba BCC-noDHP, ni inhibidores de la aldosterona; en el caso de los anticoagulantes solo se reportó un paciente, igual que en el alopurinol; y no se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de los medicamentos y la evolución a IAM.

Tabla 43. Características clínicas de los pacientes que presentaron IAM.

Variable	IAM n=35 (1.6%)			
	n	p	OR	IC95%
Edad	66 (DE=12) 70 [57-77]	0.070	-	
Sexo				
Femenino	15 (42.9%)	0.277	-	-
Masculino	20 (57.1%)			
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	3 (8.6%)	0.316	-	-
Diabetes Mellitus	13 (37.1%)	0.031*	2.106	1.053-4.211
HTA	29 (82.9%)	0.038*	2.473	1.022-5.984
Dislipemia	27 (77.1%)	0.035*	2.297	1.039-5.080
EAP	3 (8.6%)	0.203	-	-
IMC	28 (DE=4) 28 [25-31]	0.549	-	
Obesidad	12 (34.3%)	0.542	-	-
Total de FRCV				
0 FRCV	0	0.109	-	
1 FRCV	0			
2 FRCV	8 (22.9%)			
3 o más FRCV	27 (77.1%)			
Sintomatología				
Sin síntomas	1 (2.9%)	0.434	-	-
Con síntomas	34 (97.1%)			
Fármacos				
BB	14 (40%)	0.263	-	-
Inhibidores del SRAA	12 (34.3%)	0.538	-	-
AAS	16 (45.7%)	0.925	-	-
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	5 (14.3%)	0.067	-	-
BCC-noDHP	0	0.143	-	-
BCC-DHP	8 (22.9%)	0.258	-	-
Estatinas	15 (42.9%)	0.846	-	-
Inhibidores de la aldosterona	0	0.432	-	-
Anticoagulante	1 (2.9%)	0.156	-	-
Nitratos	7 (20%)	0.926	-	-
Alopurinol	1 (2.9%)	0.496	-	-

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.12.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a IAM

Entre estos pacientes se apreció un predominio de las alteraciones de la motilidad parietal (45.5%), seguido de los defectos reversibles (40%) y los defectos fijos (28.6%). No se encontraron pacientes que presentaran en la SPECT dilatación ventricular, ni captación pulmonar. (Ver Tabla 44).

La media de FEVI de los pacientes que presentaron IAM fue 61% (DE=11), siendo la más alta de los análisis de evolución; la media de VTD fue de 92ml (DE=34) y la de VTS 38ml (DE=24), valores bastante mejores que en el resto de los análisis de evolución; ninguna de estas tres variables presentó relación estadísticamente significativa con la evolución a IAM.

La evolución a IAM solo se relacionó con la presencia de defectos reversibles, y de defectos reversibles y fijos a la vez; en ambos casos el valor de p ronda el límite alto de la significancia estadística.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con defectos reversibles tienen 2.058 veces más riesgo de presentar IAM (OR=2.058, p=0.035), mientras que los pacientes con DR y DF a la vez tienen 2.623 veces más riesgo de presentar dicho acontecimiento adverso (OR= 2.623, p=0.020).

En el análisis de la localización se apreció que la más frecuente, en el caso de los defectos reversibles y los defectos fijos, fue la cara inferior (34.3% y 25.7% respectivamente) y en el caso de la motilidad, fue la septal (27.3%). Las localizaciones que se relacionaron con la evolución a IAM, en el caso de los DR fueron la cara inferior y la lateral, y en los DF la cara lateral; en todos los casos se asociaron a un incremento del riesgo de presentar dicho acontecimiento adverso con OR similares (OR=2.937, OR=2.677, OR= 3.223 y OR=3.516 respectivamente). En las alteraciones de la motilidad la única localización que se relacionó con la evolución a IAM fue la inferior, asociándose también a un incremento del riesgo (OR=2.937).

En cuanto al resultado final de la gated-SPECT, entre los pacientes que presentaron IAM se encontró un predominio de la gated-SPECT positiva (60%); pero sin encontrarse relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 44. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que presentaron IAM.

Variable	IAM n=35 (1.6%)			
	n	p	OR	IC95%
Defectos Reversibles	14 (40%)	0.035*	2.058	1.039-4.076
Defectos Fijos	10 (28.6%)	0.290	-	-
DR y DF	7 (20%)	0.020*	2.623	1.131-6.085
Dilatación Ventricular	0	0.133	-	-
Captación Pulmonar	0	0.777	-	-
Localización de los defectos reversibles				
DR Anterior	3 (8.6%)	0.695	-	-
DR Inferior	12 (34.3%)	0.005**	2.677	1.320-5.430
DR Lateral	7 (20%)	0.004**	3.223	1.386-7.495
DR Septal	3 (8.6%)	0.357	-	-
DR Ápex	6 (17.1%)	0.106	-	-
Localización de los defectos fijos				
DF Anterior	2 (5.7%)	0.565	-	-
DF Inferior	9 (25.7%)	0.074	-	-
DF Lateral	3 (8.6%)	0.030*	3.516	1.046-11.820
DF Septal	2 (5.7%)	0.600	-	-
DF Ápex	1 (2.9%)	0.471	-	-
FEVI	61 (DE=11) 62 [55-68]	0.727	-	
VTD	92 (DE=34) 82 [75-111]	0.997	-	
VTS	38 (DE=24) 33 [22-45]	0.756	-	
FEVI<50%	3 (9.1%)	0.341	-	-
VTD ≥140ml	2 (6.1%)	0.508	-	-
VTS ≥70ml	2 (6.1%)	0.374	-	-
Alteraciones de la motilidad parietal	15 (45.5%)	0.125	-	-
Localización de las alteraciones de la motilidad parietal				
Alt. motilidad Anterior	0	0.371	-	-
Alt. motilidad Inferior	8 (24.2%)	0.006**	2.937	1.308-6.596
Alt. motilidad Lateral	0	0.615	-	-
Alt. motilidad Septal	9 (27.3%)	0.560	-	-
Alt. motilidad Ápex	5 (15.2%)	0.202	-	-
Alt. motilidad Global	1 (3%)	0.402	-	-
Gated Paradójico	10 (30.3%)	0.134	-	-
Gated Hiperdinámico	6 (18.2%)	0.693	-	-
Gated-SPECT				
Positivo	21 (60%)	0.290	-	-
Negativo	14 (40%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.13. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con la evolución a IAM. Se analizaron 2028 participantes (202 datos faltantes, 9.1% del total) de los cuales 33 presentaron IAM y 1995 no lo presentaron.

El modelo nulo predijo correctamente el 98.4% de los casos, clasificándolos a todos como “no evolución a IAM”.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las pruebas de rendimiento mostraron que al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), las referidas a los FRCV y la variable de síntomas se obtuvo un modelo no significativo ($\chi2(9) = 13.967$, $p = 0.124$), con un valor de *Nagelkerke* $R^2 = 0.045$; y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2\ (8) = 7.513$, $p = 0.482$) (Ver Tabla 45).

En el segundo paso, al agregar las variables referidas a los fármacos (el valor de referencia empleado fue "no tomarlos") no se incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(11) = 15.475$, $p = 0.162$), y el modelo que se obtuvo tampoco fue significativo ($\chi2(20) = 29.441$, $p = 0.079$); la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un correcto ajuste ($\chi2(8) = 5.430$, $p = 0.711$).

Al agregar las variables referidas a los parámetros del gated (tercer paso) tampoco se incrementó significativamente la varianza ($\chi2(12) = 15.612$, p = 0210) y el modelo no fue significativo ($\chi2(32) = 45.054$, $p = 0.063$); la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un correcto ajuste ($\chi2(8) = 7.265$, $p = 0.508$).

Al agregar las variables referidas a los parámetros de la SPECT (cuarto paso) tampoco aumentó significativamente la varianza ($\chi2(14) = 16.060$, $p = 0.310$) y el modelo tampoco fue significativo ($\chi2(46) = 61.113$, $p = 0.067$); y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2(8) = 7.114$, $p = 0.524$).

La Tabla 46 muestra la información de las variables independientes de este modelo, aunque con los datos expuestos previamente se puede apreciar que este modelo no es adecuando para explicar las relaciones entre estas variables, ni tiene carga predictiva.

Tabla 45. Rendimiento del modelo de regresión logística para IAM.

		Prueba de ómnibus			R^2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	13.967	9	0.124	0.045	7.513	8	0.482
	Modelo	13.967	9	0.124				
Paso 2	Paso	15.475	11	0.162	0.094	5.430	8	0.711
	Modelo	29.441	20	0.079				
Paso 3	Paso	15.612	12	0.210	0.143	7.265	8	0.508
	Modelo	45.054	32	0.063				
Paso 4	Paso	16.060	14	0.310	0.194	7.114	8	0.524
	Modelo	61.113	46	0.067				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 46. Modelo de regresión logística para IAM.

	B	ET	Wald	*gl*	*p*	Exp (B)	IC 95% Exp (B)	
							Inf.	Sup.
Sexo masculino	0.078	0.525	0.022	1	0.881	1.081	0.387	3.026
Edad	0.021	0.022	0.970	1	0.325	1.022	0.979	1.066
Fumador	-0.428	0.673	0.405	1	0.524	0.651	0.174	2.436
DM	0.349	0.413	0.717	1	0.397	1.418	0.632	3.184
DLP	0.671	0.477	1.978	1	0.160	1.957	0.768	4.985
HTA	0.874	0.550	2.526	1	0.112	2.395	0.816	7.034
EAP	-0.062	0.821	0.006	1	0.940	0.940	0.188	4.700
Obesidad	0.361	0.410	0.774	1	0.379	1.434	0.642	3.203
Sintomatología	-0.036	1.110	0.001	1	0.974	0.964	0.110	8.492
nt. BB	-0.288	0.403	0.510	1	0.475	0.750	0.340	1.652
nt. Inh. del SRAA	-0.921	0.437	4.440	1	0.035	0.398	0.169	0.938
nt. AAS	0.331	0.400	0.685	1	0.408	1.392	0.636	3.049
nt. Inh. de la $P2Y_{12}$	-0.745	0.665	1.257	1	0.262	0.475	0.129	1.746
nt. BCC-noDHP	16.827	3467.372	0.000	1	0.996	20309304.25	0.000	.
nt. BCC-DHP	-0.163	0.469	0.121	1	0.728	0.849	0.339	2.130
nt. Estatina	0.269	0.431	0.389	1	0.533	1.309	0.562	3.049
nt. Inh. de la aldosterona	16.783	5546.620	0.000	1	0.998	19445001.86	0.000	-
nt. Anticoagulantes	1.862	1.144	2.650	1	0.104	6.435	0.684	60.522
nt. Nitratos	-0.687	0.475	2.092	1	0.148	0.503	0.198	1.276
nt. Alopurinol	-0.494	1.094	0.204	1	0.651	0.610	0.071	5.204
FEVI	0.014	0.060	0.055	1	0.814	1.014	0.901	1.141
VTD	0.019	0.025	0.559	1	0.455	1.019	0.970	1.071
VTS	-0.037	0.052	0.508	1	0.476	0.963	0.870	1.067
Alteración de la motilidad parietal	-0.831	0.857	0.940	1	0.332	0.435	0.081	2.338
Alt. motilidad anterior	-17.378	4901.189	0.000	1	0.997	0.000	0.000	-
Alt. motilidad inferior	0.749	0.669	1.253	1	0.263	2.116	0.570	7.858
Alt. motilidad lateral	-19.097	8031.669	0.000	1	0.998	0.000	0.000	-
Alt. motilidad septal	-0.652	0.864	0.571	1	0.450	0.521	0.096	2.831
Alt. motilidad ápex	0.855	0.676	1.600	1	0.206	2.352	0.625	8.857
Alt. motilidad global	2.858	1.492	3.668	1	0.055	17.433	0.935	324.861
Gated Paradójico	1.831	0.919	3.965	1	0.046	6.239	1.029	37.828
Gated Hiperdinámico	-0.412	0.736	0.314	1	0.575	0.662	0.157	2.800
Defectos reversibles	-0.711	0.832	0.730	1	0.393	0.491	0.096	2.508
Defectos fijos	0.077	1.139	0.005	1	0.946	1.080	0.116	10.072
DR Anterior	0.135	0.936	0.021	1	0.886	1.144	0.183	7.171
DR Inferior	0.797	0.797	0.999	1	0.318	2.218	0.465	10.580
DR Lateral	1.299	0.681	3.638	1	0.056	3.667	0.965	13.941
DR Septal	0.416	0.873	0.227	1	0.634	1.516	0.274	8.390
DR Ápex	0.951	0.659	2.085	1	0.149	2.588	0.712	9.406
DF Anterior	0.466	1.193	0.152	1	0.696	1.593	0.154	16.502
DF Inferior	0.649	1.184	0.301	1	0.583	1.914	0.188	19.472
DF Lateral	0.083	0.994	0.007	1	0.933	1.087	0.155	7.619
DF Septal	-0.036	1.088	0.001	1	0.973	0.964	0.114	8.135
DF Ápex	-0.663	1.264	0.275	1	0.600	0.515	0.043	6.135
Dilatación ventricular	-17.219	2949.781	0.000	1	0.995	0.000	0.000	-
Captación pulmonar	-17.163	6885.315	0.000	1	0.999	0.000	0.000	-
Constante	-41.846	6541.230	0.000	1	0.995	0.000		

Leyenda: nt.: No tomar; Alt.: Alteraciones
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.14. ANÁLISIS DE LOS PACIENTES QUE FALLECIERON POR CAUSA CARDÍACA DURANTE LA EVOLUCIÓN

4.14.1. Relación entre las características clínicas y la evolución a *exitus* de causa cardíaca

De los pacientes estudiados, 101 fallecieron durante la evolución, 17 murieron de causa cardíaca (0.8%); la media de edad de estos pacientes fue la más alta de todos los análisis, 69 años (DE=10), encontrándose un valor de p muy cercano a la no relevancia estadística. Y se apreció un marcado predominio del sexo masculino (82.4%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre el sexo y la evolución a *exitus* cardíaco (Ver Tabla 47).

Los FRCV con más frecuencias entre estos pacientes también fueron la HTA (76.5%) y la DLP (64.7%), la media de IMC fue de 28kg/m2 (DE=4), la misma que la obtenida en el análisis de la evolución a IAM.

Se apreció relación estadísticamente significativa entre la evolución a *exitus* cardíaco y la presencia de DM y EAP.

La mayoría de los pacientes que resultaron *exitus* tenía 3 o más FRCV (76.5%), y todos presentaban sintomatología de la EAC, pero ninguna de las dos variables presentó relación estadísticamente significativa con dicha evolución.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que los pacientes con enfermedad arterial periférica tienen 7.175 veces más riesgo de muerte de causa cardíaca (OR=7.175, p=0.000), siendo la característica clínica que mayor riesgo reportó; los hombres tienen 5.104 veces más riesgo de *exitus* de origen cardíaco (OR=5.104, p=0.004); y los diabéticos reportaron un incremento del riesgo en 3.159 (OR=3.159, p=0.013).

La mayoría de los pacientes que resultaron *exitus* tomaban algún medicamento de los estudiados, predominando el uso del AAS, los inhibidores del SRAA y las estatinas; pero no se encontró relación estadísticamente significativa entre el uso de los distintos fármacos y la muerte de causa cardíaca.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 47. Características clínicas de los pacientes que evolucionaron a exitus de causa cardíaca.

Variable	Exitus cardíaco n=17 (0.8%)			
	n	p	OR	IC95%
Edad	69 (DE=10) 71 [60-76]	0.041*	-	
Sexo				
Femenino	3 (17.6%)	0.004**	M: 5.104	M: 1.463-17.809
Masculino	14 (82.4%)			
Factores de riesgo cardiovascular				
Fumador	4 (23.5%)	0.287	-	-
Diabetes Mellitus	8 (47.1%)	0.013*	3.159	1.212-8.230
HTA	13 (76.5%)	0.378	-	-
Dislipemia	11 (64.7%)	0.677	-	-
EAP	4 (23.5%)	0.000***	7.175	2.294-22.473
IMC	28 (DE=4) 29 [24-32]	0.946	-	
Obesidad	7 (41.2%)	0.872	-	-
Total de FRCV				
0 FRCV	1 (5.9%)	0.569	-	
1 FRCV	1 (5.9%)			
2 FRCV	2 (11.8%)			
3 o más FRCV	13 (76.5%)			
Sintomatología				
Sin síntomas	0	0.297	-	-
Con síntomas	17 (100%)			
Fármacos				
BB	3 (17.6%)	0.223	-	-
Inhibidores del SRAA	8 (47.1%)	0.512	-	-
AAS	8 (47.1%)	0.860	-	-
Inhibidores de la $P2Y_{12}$	2 (11.8%)	0.394	-	-
BCC-noDHP	0	0.309	-	-
BCC-DHP	4 (23.5%)	0.389	-	-
Estatinas	9 (52.9%)	0.326	-	-
Inhibidores de la aldosterona	1 (5.9%)	0.181	-	-
Anticoagulantes	4 (23.5%)	0.062	-	-
Nitratos	4 (23.5%)	0.767	-	-
Alopurinol	1 (5.9%)	0.131	-	-

Leyenda: M: Masculino; F: Femenino
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

4.14.2. Relación entre los parámetros de la gated-SPECT y la evolución a *exitus* de causa cardíaca

Entre estos pacientes se encontró un predominio de los defectos reversibles y las alteraciones de la motilidad parietal (70.6% en ambos casos), seguido por orden de frecuencia de los pacientes con FEVI>50% (64.7%) y luego los que presentaban VTS ≥70ml (58.8%). No se reportó ningún paciente con captación pulmonar, al igual que en el análisis de los pacientes que presentaron IAM (Ver Tabla 48).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La media de FEVI de los pacientes que fallecieron con causa cardíaca fue llamativamente baja, 40% (DE=15), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre ambas variables.

La media de VTD fue de 163ml (DE=88) y la de VTS de 108ml (DE=80); en ambos casos se apreciaron medias muy altas, por encima incluso de los valores considerados como límite de normalidad, y encontrándose relación estadísticamente significativa entre dichas variables y la evolución a *exitus* cardiaco.

A excepción de la captación pulmonar, el resto de parámetros de la gated-SPECT presentaron relación estadísticamente significativa con la evolución a *exitus* de origen cardíaco, resultado similar al encontrado en el análisis de los pacientes que preciaron revascularización y los que presentaron IC.

En cuanto al análisis de riesgo se encontró que las alteraciones de los volúmenes ventriculares y la FEVI fueron los parámetros que más riesgo reportaron; los pacientes con VTS≥70ml tienen 12.257 veces más riesgo de evolucionar a *exitus* de causa cardíaca (OR=12.257, p=0.000), los pacientes con FEVI>50% tienen 10.757 veces más riesgo (OR=10.757, p=0.000), y los pacientes con VTD≥140ml tienen 8.884 veces más riesgo de presentar dicho acontecimiento adverso (OR=8.884, p=0.000).

Los pacientes con dilatación ventricular tienen 8.959 veces más riesgo de fallecer por causa cardíaca (OR=8.959, p=0.000), siendo el parámetro de la SPECT que más riesgo reportó; los pacientes con defectos reversibles tienen 7.454 veces más riesgo de presentar dicha evolución (OR=7.454, p=0.001); y las alteraciones de la motilidad parietal, la presencia de defectos reversibles y fijos a la vez, la presencia de defectos fijos solos, y el gated hiperdinámico también se asociaron a un mayor riesgo de morir por acontecimiento cardiovascular, pero con OR menores (OR=4.939, OR=5.741, OR=3.323 y OR=1.010 respectivamente).

En el análisis de la localización se apreció que la más frecuente tanto de los defectos reversibles como de los defectos fijos fue la cara inferior (DR: 52.9% y DF: 41.2%), y en la alteración de la motilidad parietal predominó la localización septal (47.1%). A excepción de la región septal el resto de las localizaciones de los DR se asociaron a un

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

incremento del riesgo de morir por causa cardíaca; en el caso de los DF solo se encontró relación estadísticamente significativa con la localización en cara inferior y lateral; y en las alteraciones de la motilidad parietal, a excepción de la cara anterior el resto de las localizaciones se asociaron a un incremento del riesgo de *exitus* por causa cardíaca.

Entre los pacientes que fallecieron por causa cardíaca se encontró un marcado predominio de la gated-SPECT positivo (88.2%), con una relación estadísticamente significativa entre ambas variables; encontrándose que los pacientes con gated-SPECT positiva tienen 7.253 veces más riesgo de presentar dicha evolución (OR=7.253, p=0.000).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 48. Parámetros de la gated-SPECT en pacientes que evolucionaron a *exitus* de causa cardíaca.

Variable	Exitus cardíaco n=17 (0.8%)			
	n	p	OR	IC95%
Defectos Reversibles	12 (70.6%)	0.000***	7.454	2.614-21.253
Defectos Fijos	8 (47.1%)	0.009**	3.323	1.275-8.661
DR y DF	6 (35.3%)	0.000***	5.741	2.100-15.696
Dilatación Ventricular	6 (35.3%)	0.000***	8.959	3.261-24.616
Captación Pulmonar	0	0.844	-	-
Localización de los defectos reversibles				
DR Anterior	6 (35.3%)	0.000***	7.611	2.776-20.866
DR Inferior	9 (52.9%)	0.000***	5.771	2.212-15.059
DR Lateral	6 (35.3%)	0.000***	7.046	2.572-19.302
DR Septal	2 (11.8%)	0.216	-	-
DR Ápex	7 (41.2%)	0.000***	7.046	2.653-18.712
Localización de los defectos fijos				
DF Anterior	2 (11.8%)	0.089	-	-
DF Inferior	7 (41.2%)	0.002**	4.023	1.520-10.644
DF Lateral	2 (11.8%)	0.020*	4.954	1.107-22.164
DF Septal	1 (5.9%)	0.689	-	-
DF Ápex	2 (11.8%)	0.273	-	-
FEVI	40 (DE=15) 42 [30-51]	0.000***	-	
VTD	163 (DE=88) 129 [101-224]	0.000***	-	
VTS	108 (DE=80) 76 [46-156]	0.000***	-	
FEVI<50%	11 (64.7%)	0.000***	10.757	3.949-29.299
VTD ≥140ml	8 (47.1%)	0.000***	8.884	3.388-23.294
VTS ≥70ml	10 (58.8%)	0.000***	12.257	4.619-35.527
Alteraciones de la motilidad parietal	12 (70.6%)	0.001**	4.938	1.733-14.073
Localización de las alteraciones de la motilidad parietal				
Alt. motilidad Anterior	1 (5.9%)	0.331	-	-
Alt. motilidad Inferior	6 (35.3%)	0.001**	4.995	1.829-13.645
Alt. motilidad Lateral	1 (5.9%)	0.014*	8.783	1.094-70.527
Alt. motilidad Septal	8 (47.1%)	0.018*	3.002	1.152-7.823
Alt. motilidad Ápex	5 (29.4%)	0.003**	4.365	1.521-12.525
Alt. motilidad Global	2 (11.8%)	0.000***	10.351	2.256-47.489
Gated Paradójico	5 (29.4%)	0.327	-	-
Gated Hiperdinámico	0	0.033*	1.010	1.005-1.015
Gated-SPECT				
Positivo	15 (88.2%)	0.002**	7.253	1.655-31.792
Negativo	2 (11.8%)			

Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.15. MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA PARA *EXITUS* DE CAUSA CARDÍACA

El modelo de regresión logística por bloques se empleó para estudiar la relación de las variables independientes con la evolución a *exitus* de causa cardíaca. Se analizaron 2028 pacientes (202 datos faltantes, 9.1% del total) de los cuales 17 fallecieron por causa cardíaca y 2011 no presentaron dicha evolución.

El modelo nulo predijo correctamente el 99.2% de los casos, clasificándolos a todos como "no *exitus* de causa cardíaca".

Las pruebas de rendimiento mostraron que, al agregar las variables sociodemográficas (el valor de referencia empleado para el sexo fue el masculino), las referidas a los FRCV y la variable de síntomas, se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(9) = 21.225$, $p < 0.05$), con un valor de *Nagelkerke* R2 = 0.113; y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste ($\chi2(8) = 5.606$, $p = 0.691$). Este modelo clasificó correctamente un 99.2% de los participantes, pero clasificándolos todos como "no *exitus* de causa cardíaca" (Ver Tabla 49).

En el segundo paso, al agregar las variables referidas a los fármacos (el valor de referencia empleado fue "no tomarlos") no se incrementó de forma significativa la varianza ($\chi2(11) = 16.978$, $p = 0.109$), pero se obtuvo un modelo predictivo significativo ($\chi2(20) = 38.203$, $p < 0.05$) y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta calibración ($\chi2(8) = 3.210$, $p = 0.920$).

Al agregar las variables referidas a los parámetros del gated (tercer paso) aumentó significativamente la varianza ($\chi2(12) = 35.214$, $p < 0.001$), se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(32) = 73.417$, $p < 0.001$), con un incremento del valor de *Nagelkerke* (R2 = 0.385), y la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró un correcto ajuste ($\chi2(8) = 1.325$, $p = 0.995$). Este modelo clasificó correctamente el 99.2% de los participantes, un 99.9% de los que no evolucionaron a *exitus* de causa cardíaca y un 11.8% de los que si fallecieron.

Al agregar las variables referidas a los parámetros de la SPECT (cuarto paso) no aumentó significativamente la varianza ($\chi2(14) = 17.239$, $p = 0.244$), pero se obtuvo un modelo significativo ($\chi2(46) = 90.656$, $p < 0.001$), y la prueba de *Hosmer- Lemeshow* mostró una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

correcta calibración ($\chi 2(8) = 0.686$, $p = 1.0$). Este modelo clasificó correctamente el 99.3% de los participantes; un 100% de los que no evolucionaron a *exitus* de causa cardíaca y un 23.5% de los que si presentaron dicha complicación.

La Tabla 50 muestra la información de las variables independientes o predictores de este modelo, encontrándose que los pacientes con enfermedad de la arteria periférica y los que presentan defectos reversibles en la cara anterior mostraron un mayor riesgo de evolucionar a *exitus* de causa cardíaca, con un OR elevados en ambos casos. No tomar BB se asoció a mayor probabilidad de presentar dicha evolución.

La presencia de defectos fijos en cara inferior también reportó un valor de OR elevado, pero la p no alcanzó la significancia estadística.

Tabla 49. Rendimiento del modelo de regresión logística para exitus de causa cardíaca.

		Prueba de ómnibus			R^2 *Nagelkerke*	Prueba de *Hosmer Lemeshow*		
		x^2	df	p		x2	df	p
Paso 1	Paso	21.225	9	0.012	0.113	5.606	8	0.691
	Modelo	21.225	9	0.012				
Paso 2	Paso	16.978	11	0.109	0.202	3.210	8	0.920
	Modelo	38.203	20	0.008				
Paso 3	Paso	35.214	12	0.000	0.385	1.325	8	0.995
	Modelo	73.417	32	0.000				
Paso 4	Paso	17.239	14	0.244	0.474	0.686	8	1.000
	Modelo	90.656	46	0.000				

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Tabla 50. Modelo de regresión logística para exitus de causa cardíaca.

	B	ET	Wald	gl.	p	Exp.(B)	IC 95% Exp	
							Inf.	Sup.
Sexo masculino	-0.053	1.008	0.003	1	0.958	0.948	0.131	6.843
Edad	0.065	0.040	2.612	1	0.106	1.067	0.986	1.154
Fumador	0.727	0.845	0.739	1	0.390	2.068	0.394	10.843
DM	0.923	0.681	1.837	1	0.175	2.516	0.663	9.554
DLP	-0.417	0.904	0.213	1	0.644	0.659	0.112	3.877
HTA	0.443	0.950	0.218	1	0.641	1.558	0.242	10.034
EAP	2.032	0.914	4.944	1	0.026*	7.632	1.272	45.784
Obesidad	0.665	0.722	0.849	1	0.357	1.944	0.472	8.001
Sintomatología	17.168	2570.520	0.000	1	0.995	28584791.435	0.000	-
nt. BB	1.748	0.863	4.103	1	0.043*	5.746	1.058	31.194
nt. Inh. del SRAA	-1.057	0.752	1.974	1	0.160	0.348	0.080	1.518
nt. AAS	0.962	0.760	1.603	1	0.206	2.618	0.590	11.613
nt. Inh. de la P_2Y_{12}	0.400	1.138	0.124	1	0.725	1.492	0.160	13.891
nt. BCC-noDHP	17.098	2810.215	0.000	1	0.995	26631412.146	0.000	-
nt. BCC-DHP	-0.037	0.812	0.002	1	0.964	0.964	0.196	4.736
nt. Estatina	-1.325	0.858	2.386	1	0.122	0.266	0.049	1.428
nt. Inh. de la aldosterona	0.446	1.642	0.074	1	0.786	1.563	0.063	39.027
nt. Anticoagulantes	1.263	1.017	1.541	1	0.214	3.535	0.482	25.941
nt. Alopurinol	-1.056	1.364	0.599	1	0.439	0.348	0.024	5.039
FEVI	-0.038	0.050	0.578	1	0.447	0.963	0.873	1.061
VTD	-0.005	0.018	0.078	1	0.779	0.995	0.961	1.030
VTS	0.031	0.023	1.838	1	0.175	1.032	0.986	1.080
Alteración de la motilidad parietal	-0.348	1.250	0.077	1	0.781	0.706	0.061	8.178
Alt. motilidad anterior	-1.080	1.896	0.325	1	0.569	0.339	0.008	13.956
Alt. motilidad inferior	0.536	0.974	0.303	1	0.582	1.709	0.253	11.534
Alt. motilidad lateral	-2.157	2.876	0.563	1	0.453	0.116	0.000	32.445
Alt. motilidad septal	1.323	1.096	1.457	1	0.227	3.755	0.438	32.196
Alt. motilidad ápex	0.861	0.959	0.807	1	0.369	2.367	0.361	15.498
Alt. motilidad global	1.381	1.400	0.972	1	0.324	3.978	0.256	61.911
Gated Paradójico	-0.446	1.063	0.176	1	0.675	0.640	0.080	5.142
Gated Hiperdinámico	-14.442	1591.719	0.000	1	0.993	0.000	0.000	-
Defectos reversibles	-0.809	1.270	0.406	1	0.524	0.445	0.037	5.360
Defectos fijos	-2.525	2.000	1.594	1	0.207	0.080	0.002	4.033
DR Anterior	2.674	1.101	5.902	1	0.015*	14.502	1.676	125.452
DR Inferior	0.528	1.024	0.266	1	0.606	1.695	0.228	12.602
DR Lateral	1.029	0.867	1.408	1	0.235	2.797	0.512	15.292
DR Septal	-1.355	1.180	1.318	1	0.251	0.258	0.026	2.607
DR Ápex	1.050	0.791	1.763	1	0.184	2.858	0.606	13.471
DF Anterior	1.377	1.838	0.561	1	0.454	3.962	0.108	145.370
DF Inferior	2.586	1.953	1.753	1	0.185	13.272	0.289	609.734
DF Lateral	-1.935	1.660	1.359	1	0.244	0.144	0.006	3.738
DF Septal	-0.805	2.044	0.155	1	0.694	0.447	0.008	24.554
DF Ápex	-1.376	1.176	1.367	1	0.242	0.253	0.025	2.534
Dilatación ventricular	-1.499	1.140	1.730	1	0.188	0.223	0.024	2.086
Captación pulmonar	-16.248	15600.266	0.000	1	0.999	0.000	0.000	-
Constante	-44.918	3808.532	0.000	1	0.991	0.000		

Leyenda: nt.: No tomar; Alt.: Alteraciones
Valor de significación *p<0.05; ** p<0.01; *** p<0.001

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.15.1. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a *exitus* de causa cardíaca

Se computaron las curvas ROC para evaluar la capacidad predictiva de dicho modelo de regresión logística para determinar una evolución a *exitus* de causa cardíaca (Ver Figura 38).

En el gráfico se observa que el AUC es 0.9656 (IC95%: 0.90-1.0), cercana a la capacidad predictiva perfecta, y con una curva que prácticamente alcanza la esquina superior izquierda.

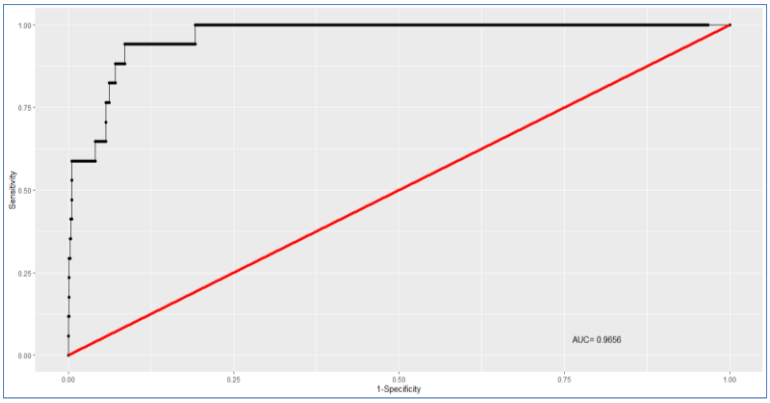


Figura 38. Curvas ROC del modelo de regresión logística para predecir evolución a *exitus* de causa cardíaca.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

4.15.2. Fórmula derivada del modelo de regresión logística para calcular la probabilidad de evolución a *exitus* de causa cardíaca

PROBABILIDAD DE EVOLUCIÓN A *EXITUS* DE CAUSA CARDÍACA =1/(1+EXP(-(-44,918+0,065* Edad -0,053* Sexo +0,727* Fumador +0,923* DM -0,417* DLP +0,443* HTA +2,032* EAP +0,665* Obesidad +17,168* Sintomatología +1,748* no toma BB -1,057* no toma InhSRAA +0,962* no toma AAS +0,4* no toma InhP2Y12+17,098* no toma BCC-noDHP -0,037* no toma BCC-DHP -1,325* no toma Estatinas +0,446* no toma InhAldosterona +1,263* no toma Anticoagulantes -1,056* no toma Alopurinol -0,038* FEVI -0,005* VTD +0,031* VTS -0,348* AltMotilidad -1,08* AltMotAnterior +0,536* AltMotInferior -2,157* AltMotLateral +1,323* AltMotSeptal +0,861* AltMotÁpex +1,381* AltMotGlobal -0,446* GatedParadójico -14,442* GatedHiperdinámico -0,809* DefectosReversibles -2,525* DefectosFijos +2,674* DRAnterior +0,528* DRInferior +1,029* DRLateral -1,355* DRSeptal +1,05* DRÁpex +1,377* DFAnterior +2,586* DFInferior -1,935* DFLateral -0,805* DFSeptal -1,376* DFÁpex -1,499* DilataciónVentricular -16,248* CaptaciónPulmonar)))

4.16. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

4.16.1. Tiempo libre de acontecimientos adversos según resultados de la gated-SPECT y según sexo

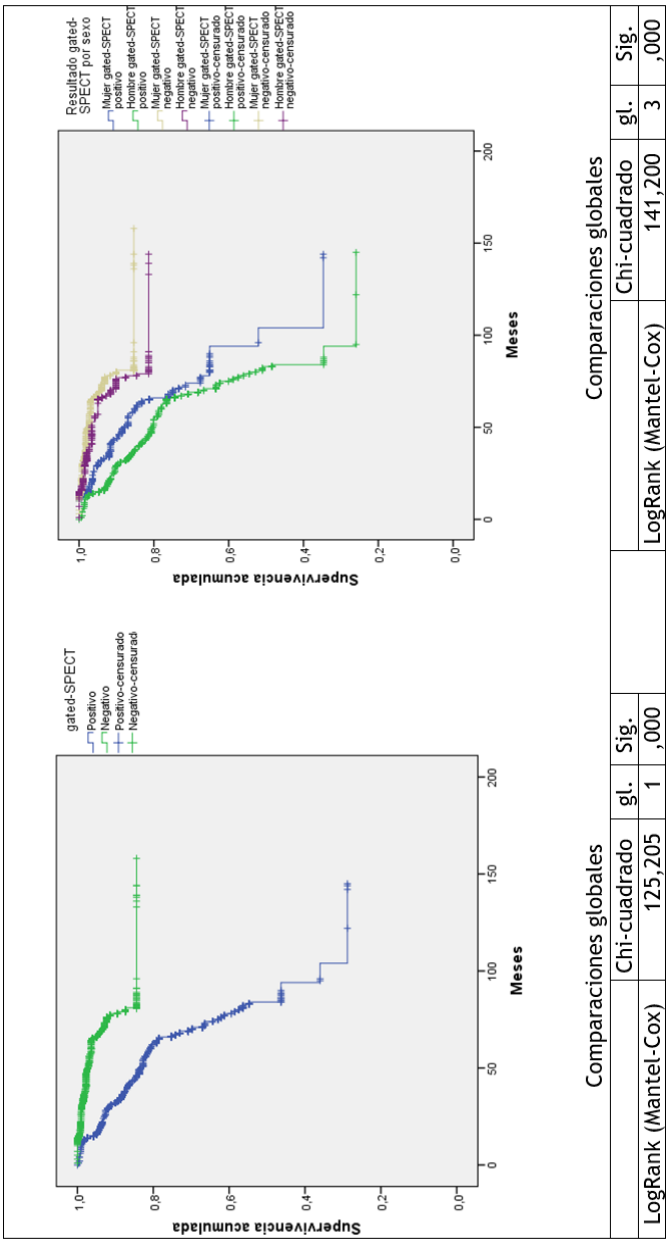
Se analizó el intervalo libre de acontecimientos adversos (IAM, IC, *exitus* de causa cardíaca o revascularización), apreciándose diferencias estadísticamente significativas según la prueba de LogRank entre los pacientes con gated-SPECT positiva y negativa, con una media de tiempo hasta el acontecimiento adverso, significativamente mayor en el caso de los pacientes con resultado negativo (Ver Figura 39).

El tiempo libre de enfermedad resultó significativamente menor en los hombres con gated-SPECT positiva, seguido de las mujeres también con resultado positivo; y los pacientes con mayor intervalo libre de eventos cardíacos fueron las mujeres con gated-SPECT negativa.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Se comparó el tiempo libre de enfermedad según los resultados de la ergometría y de la gated-SPECT, encontrándose que la media del período de tiempo sin eventos fue significativamente más prolongada en los pacientes con ergometría positiva y gated-SPECT negativa, siendo incluso más largo que en pacientes con ergometría negativa y gated-SPECT negativa; y fue significativamente menor en los pacientes con ergometría positiva y gated-SPECT positiva (Ver Figura 40).

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



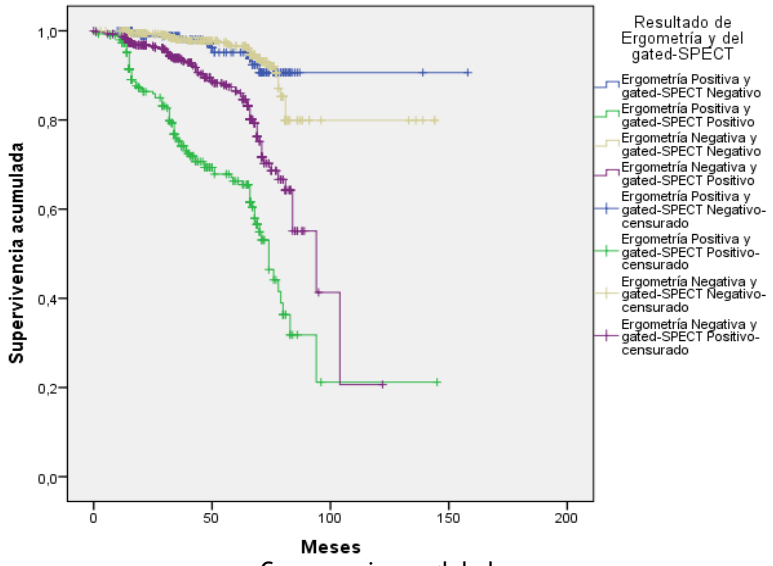
Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	125,205	1	,000

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	141,200	3	,000

Figura 39. Función Kaplan-Meier para tiempo libre de acontecimientos adversos según resultado de la gated-SPECT y según sexo.



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	184,966	3	,000

Figura 40. Función Kaplan-Meier para tiempo libre de acontecimientos adversos según resultado de la ergometría y de la gated-SPECT.

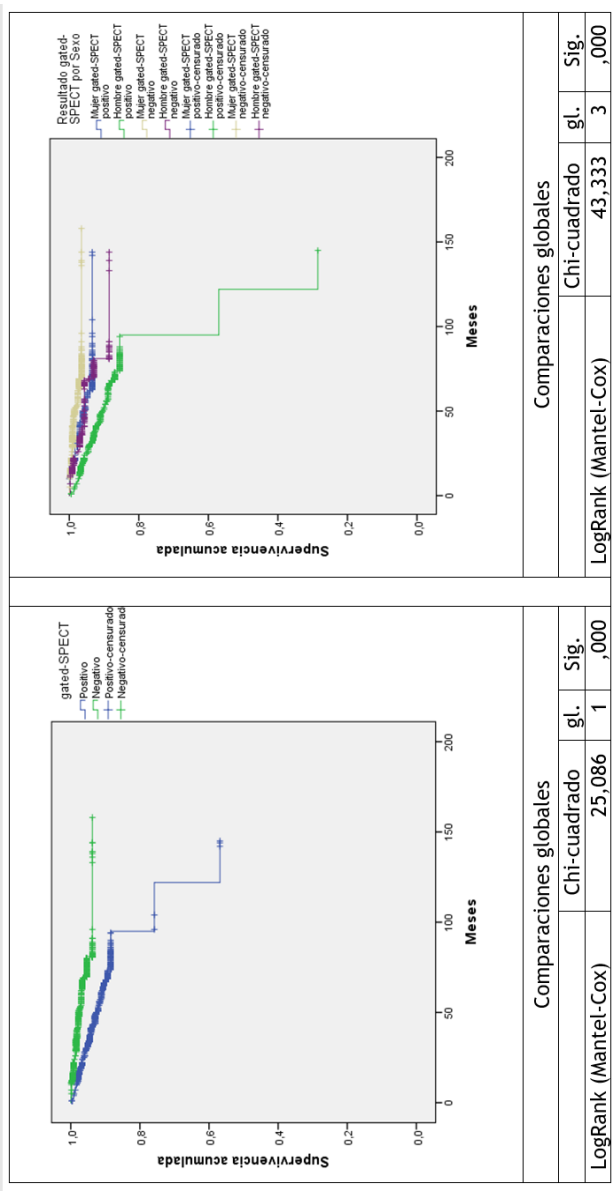
4.16.2. Supervivencia global según resultados de la gated-SPECT y sexo

En el análisis de supervivencia (incluyendo todas las causas de muerte) de los pacientes estudiados según el resultado de la gated-SPECT y según el sexo se encontró una supervivencia global a los 5 años del 98% (Ver Figura 41).

La media del tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con gated-SPECT negativa comparado con los pacientes con gated-SPECT positiva.

El tiempo de supervivencia resultó significativamente menor en los hombres con gated-SPECT positiva, seguido de los hombres con gated-SPECT negativa; mientras las mujeres reportaron mayor tiempo de supervivencia, incluso las que presentaban gated-SPECT positiva

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA



Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	25,086	1	,000

Comparaciones globales

	Chi-cuadrado	gl.	Sig.
LogRank (Mantel-Cox)	43,333	3	,000

Figura 41. Función de Kaplan-Meier para supervivencia global según resultado de la gated-SPECT y según sexo

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

5. DISCUSIÓN

5.1. DESCRIPTIVO DE LA POBLACIÓN. DIFERENCIAS ENTRE SEXOS

Se estudiaron 2230 pacientes del Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela, a los que se les realizó una SPECT de perfusión miocárdica para diagnóstico de EAC. En la población estudiada se observó una proporción similar de mujeres y hombres (52% vs 48%); la media de edad fue 63 años (DE= 11); se apreció alta frecuencia de FRCV predominando la HTA (66.4%) y la DLP (59.8%); un alto número de pacientes presentaban algún síntoma de EAC (94%), predominando la angina típica (61.6%); y un número elevado de ellos tomaba algún medicamento empleado en la EAC (89.3%), predominando la ingesta de nitratos (79.4%), AAS (44.9%) y estatinas (41.3%).

Se observó un predominio en el sexo masculino para el hábito de fumar, la DM y la EAP, con una relación estadísticamente significativa en los tres casos; el sexo femenino predominó en la HTA, la DLP y la obesidad, pero solo mostró relación estadística con este último.

Se encontró que los hombres tienen 6.099 veces más riesgo de presentar hábito de fumar (OR=6.099; p=0,000); estos resultados se corresponden con los de varios estudios, como el EPI-SCAN de Ancochea y cols. [307], estudio epidemiológico realizado en 11 centros españoles, en el que se obtuvo mayor prevalencia del hábito tabáquico en los hombres (72,7%♂ *vs.* 42,8%♀; p=0,000). Por otra parte, la Encuesta Nacional de Salud [308] presentaba una clara diferencia en cuanto a la prevalencia del tabaquismo entre hombres (31.17%) y mujeres (21.33%), independientemente de la comunidad autónoma. Y en un estudio sobre la mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España, se encontró que el 88.7% (47.174) de las muertes atribuibles corresponde al sexo masculino y solo el 11.3% (5.981) al femenino. [309]

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En el análisis de la EAP se encontró que los hombres tienen 8.882 veces más riesgo de tener dicha enfermedad (OR=8.882; p=0.000). Estos resultados concuerdan con los de Alzamora y col. [310], siendo en su estudio la EAP el doble de prevalente en los hombres que en las mujeres. Por otra parte, el incremento del riego de padecer EAP en el sexo masculino, en esta investigación, podría estar en relación con la mayor prevalencia del hábito de fumar en dicho sexo.

En la población estudiada se encontró que las mujeres tienen más riesgo de padecer obesidad, aunque con un OR no muy alto (OR=1.273); dicho resultado coincide con varios estudios, como el del *National Center for Health Statistics* quienes investigaron la prevalencia de la obesidad entre mujeres de EEUU de 2011 a 2014, encontrando una frecuencia del 38% en el sexo femenino, superior a la prevalencia en el sexo masculino (34,3%). [311]

La mayoría de los pacientes estudiados presentaban síntomas de EAC, en el sexo masculino predominó la angina típica y la disnea, mientras en el sexo femenino se encontró mayor frecuencia de angina atípica y de pacientes asintomáticos. Dichos resultados se corresponden con lo referido en la literatura; Canto y cols. [312] realizaron un análisis de 69 estudios sobre síntomas en pacientes con SCA, la ausencia de dolor o molestias torácicas fue descrita con más frecuencia en las mujeres que en los hombres (37%♂ *vs.* 27%♀). Los datos del Registro Nacional sobre IAM en EEUU [313] también recogen más probabilidad de presentar un IAM sin dolor torácico en las mujeres que en los hombres (42%♂ *vs.* 31%♀, p< 0.001), sobre todo en mujeres más jóvenes, que tienen la máxima mortalidad hospitalaria. En el estudio *Women's Ischemia Syndrome Evaluation* [314] también se encontró más síntomas atípicos en las mujeres, incluso con mayor frecuencia de síntomas en reposo.

Numerosos estudios indican que hay diferencias en la percepción de síntomas en función del sexo, de forma que las mujeres refieren síntomas que se catalogan como "atípicos"; dicho resultado se debe a la escasa inclusión de las mujeres en los estudios que avalan las guías clínicas.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La dificultad en la evaluación clínica, así como las características diferenciales en las pruebas de imagen, hacen necesarias guías de evaluación de riesgo de EAC ajustadas según sexo.

Durante la recopilación de datos se observó que gran parte de los pacientes estudiados tomaban fármacos que se emplean actualmente en el tratamiento de la EAC o se han estudiado con dicha finalidad. Este fenómeno se debe probablemente a que en su mayoría son fármacos indicados en otras enfermedades (ejemplo HTA, DLP, etc.); por otra parte su uso podría estar indicado en prevención primaria en pacientes con factores de riesgo cardiovascular, aunque en muchos de los pacientes de este estudio su uso con dicho fin era controvertido, y no ajustado a las recomendaciones de las guías actuales; y por último, podrían haberse iniciado ante la sospecha clínica de EAC, cuya indicación en este caso sería igualmente controversial.

El tratamiento de la EAC sigue teniendo muchas incógnitas en la actualidad (qué fármaco usar, cuándo iniciarlo, fármacos vs revascularización, etc.), por lo que se decidió incluirlos en esta investigación, con la limitación de no tener en cuenta las dosis, las posibles interacciones con otros fármacos, la correcta ingesta, el tiempo de tratamiento, etc.

El 89.3% de los pacientes estudiados tomaba alguno de los fármacos empleados en el tratamiento de la EAC; un porcentaje bastante elevado, teniendo en cuenta que en estos pacientes la gated-SPECT se realizó con intención diagnóstica.

Predominó la ingesta de nitratos (79.4%) que se relaciona con la alta frecuencia de sintomatología; llama la atención este resultado teniendo en cuenta la indicación diagnóstica de la gated-SPECT en los pacientes estudiados; se trata de un medicamento bastante específico para el dolor torácico de secundario a EAC, y si bien muchos de los pacientes estudiados describían un dolor con características de angina típica, no precisaban de una prueba diagnóstica que indicara que podría ser causado por EAC. No se trata de fármaco modificador de la enfermedad, pero se decidió incluir en el estudio, justamente por su relación con la sintomatología.

Se encontró un elevado número de pacientes que consumían estatinas (41.3%), lo que se relaciona con la elevada frecuencia de la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

DLP y de otros FRCV que hacen que dicha medicación se indique en prevención primaria de EAC. No se analizaron el resto de fármacos hipolipemiantes porque su frecuencia en la población estudiada fue extremadamente baja; por otra parte, en múltiples estudios no se han relacionado con mejores resultados en la EAC a excepción de los inhibidores de PCSK9, pero cuya autorización de comercialización es posterior al período de estudio.

En cuanto al estudio del alopurinol, debe destacarse que no se recogió la dosis, pero la mayoría de los pacientes de este estudio tomaban de 100 a 300mg al día; los estudios sobre el uso de dicho fármaco en la EAC están hecho con dosis de 600mg. [232]

Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el uso de algunos fármacos. Los hombres tuvieron más probabilidades de recibir inhibidores de la P_2Y_{12}, anticoagulantes y alopurinol, mientras las mujeres tuvieron más probabilidades de recibir BCC-noDHP y nitratos.

No se tuvo en cuenta el motivo de indicación de dichos fármacos, pero en varios estudios se recoge que las mujeres suelen recibir un tratamiento médico menos intensivo tanto para la EAC como para las enfermedades asociadas a la misma (HTA, DLP, etc.), aun cuando se sabe que el tratamiento médico óptimo no es diferente entre sexos. Los datos de "*Get with the guidelines*" [256] recogen diferencias, incluso tras IAM, encontrando que las mujeres tenían menos probabilidad de recibir inhibidores del SRAA, terapia hipolipidemiante, tratamiento con clopidogrel, ácido acetilsalicílico y BB.

5.2. CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y ALTERACIONES DE LA SPECT DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA

Se han descrito más de 250 factores de riesgo, pero sólo algunos de ellos son útiles en la práctica clínica para evaluar el riesgo cardiovascular; entre los descritos en la literatura como "tradicionales" destacan el hábito de fumar, la HTA, la elevación de colesterol total y colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad, la diminución de colesterol ligado a lipoproteínas de alta densidad, la DM, el sobrepeso y la obesidad, el sedentarismo y la dieta aterogénica; el poder

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

predictivo de estos factores se ha estudiado en varios estudios epidemiológicos, además, se dispone de numerosos estudios de intervención sobre el estilo de vida y farmacológicos, especialmente en lo relacionado con la hipercolesterolemia y la HTA, que han confirmado que la reducción del factor de riesgo se acompaña de una disminución de los episodios clínicos de enfermedad cardiovascular; ello hace que sean los factores que se utilizan en la práctica clínica para evaluar el riesgo cardiovascular individual. Por otra parte, existen otros factores, no modificables que también incrementan el riesgo cardiovascular, como los antecedentes familiares de enfermedad cardiovascular prematura y la edad. Igualmente, debe tenerse en cuenta que existen diferencias en cuanto al comportamiento de los FRCV según el sexo.

El uso de la SPECT de perfusión miocárdica para diagnóstico de EAC se basa en la obtención de un resultado positivo, que se define por la presencia de defectos fijos o reversibles en al menos dos ejes de corte de las imágenes y como mínimo en dos imágenes consecutivas en cada uno de esos ejes (SPECT positiva) y/o alteraciones de la motilidad o FEVI menor de 50% con VTD mayor de 140ml y VTS mayor de 70ml (alteraciones del gated).

Los parámetros que definen la gated-SPECT como positiva (DR, DF, alteraciones de la motilidad parietal, de la FEVI y de los volúmenes ventriculares) son indicativos de diferentes alteraciones, por ejemplo, los DR generalmente se refieren a isquemia, mientras los DF hablan de necrosis, la alteración de volúmenes ventriculares sin una alteración de la perfusión importante podría ser indicativo de EAC difusa, etc. Debido a estas diferencias se decidió analizar si el comportamiento de las características clínicas era similar en cada uno de los parámetros, y si las variables que mostraban relación estadística con ellos eran las mismas que se relacionaban con obtener un resultado final positivo.

En los pacientes con gated-SPECT positiva se encontró una media de edad de 64 años (DE=11), similar media se obtuvo en los análisis de cada una de las alteraciones, a excepción del VTD ≥140mL cuya media de edad fue más baja (61 años, DE=13), y la presencia de DR cuya media de edad fue más alta (65 años, DE=11). Se encontró una

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

relación estadísticamente significativa entre la edad y el resultado final de la gated-SPECT, así como entre esta y cada una de las alteraciones estudiadas, a excepción de los DF y el VTS≥70mL.

Estos resultados se corresponden con lo reflejado en la literatura en relación al envejecimiento, considerado como un factor predictor de la arteroesclerosis, y la vulnerabilidad a las enfermedades cardiovasculares se complica con la acumulación de FRCV y comorbilidades.

Numerosas investigaciones se han dirigido a estudiar los trastornos asociados al envejecimiento que favorecen las enfermedades cardiovasculares, entre los que se encuentran los cambios en las paredes arteriales: el estrés mecánico acumulativo que genera un estado de inflamación crónica con degradación de la elastina y disfunción endotelial y de las células del músculo liso vascular, dichos efectos determinan una calcificación de la pared arterial, fibrosis, depósito de amiloide, proliferación de las células musculares lisas y engrosamiento de las túnicas íntima y media; el grosor de la íntima y la media prácticamente se triplica entre los 20 y los 90 años de en personas normotensas; además, el envejecimiento debilita las fibras elásticas y aumenta el contenido de colágeno y los entrecruzamientos enzimáticos de la túnica media, lo cual reduce la distensibilidad arterial y eleva su rigidez. Como consecuencia de dichos cambios, durante el envejecimiento la TAS suele elevarse, mientras la TAD se mantiene contante o incluso disminuye, lo que provoca un aumento de la tensión diferencial, incrementando la carga pulsátil para el corazón y los vasos sanguíneos. En varios estudios se señala que la tensión diferencial puede ser un predictor de los eventos cardiovasculares. [315-317]

También se ha recogido menor producción de NO durante el envejecimiento, un incremento de las especies reactivas de oxígeno y disfunción de la NO sintasa endotelial, ocasionando un descenso de la vasodilatación mediada por el endotelio. [315-317]

En el corazón también se producen cambios asociados a la edad; disminuye el número total de miocardiocitos y aumenta su tamaño (se produce hipertrofia), y dentro del tejido conjuntivo, aumenta el contenido de colágeno, fibrosis y el depósito cardíaco de amiloide y

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

lipofuscina; de esta forma, la masa cardíaca no aumenta, pero el grosor del miocardio sí. [315-317]

Estudios mediante RM de voluntarios sanos revelaron un acortamiento del VI a lo largo de su eje longitudinal, provocando un cambio geométrico, el corazón pasa de una forma elipsoide a una forma más esférica, que implica cambios en la eficiencia contráctil, aumentando la incidencia de disfunción ventricular; en dicho estudio se detectaron descensos de los VTD y VTS relacionados con la edad y un aumento de la relación entre masas y volumen del VI en ambos sexos. [316]

Dichos cambios explican la asociación encontrada en este estudio; aunque varios investigadores proponen que el análisis de riesgo de la edad se realice asociado al sexo. Estadísticas de la AHA [315] recogen que un 20% de los hombres y un 10% de las mujeres con edades entre 60 a 79 años sufren CI y la prevalencia se eleva hasta un 32% en los hombres y un 19% en las mujeres de más de 80 años. Varios estudios muestran que la incidencia general de la EAC, en pacientes con edades entre 65 y 94 años, se duplica en el sexo masculino y se triplica en el femenino. [319,320,262]

Y el punto de corte de riesgo para la edad sigue siendo debatido, algunos autores lo definen como: ≥45 años en hombres y ≥55 años en mujeres, aunque otros refieren que podría ser un poco más tarde. [319,320,262] Además, deber tenerse en cuenta que el envejecimiento modifica el efecto de otros FRCV sobre el desarrollo de la EAC y su evolución.

En relación al sexo, se observó un predominio de los hombres en los análisis de cada una de las alteraciones y entre los pacientes con gated-SPECT positiva (62.6%), con una relación estadísticamente significativa. Encontrándose que los hombres tienen 3,44 veces más riesgo de tener gated-SPECT positiva (OR=3,44; p=0,000).

Estos resultados coinciden con los de numerosos estudios que recogen un incremento del riesgo de EAC asociado al sexo masculino, y por tanto, un mayor porcentaje de estudios positivo en dicho sexo; por ejemplo el de Heras y cols. [253] donde la SPECT fue más frecuentemente positivo en los hombres (37,38% vs 14,45%; p<0,001)

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

y el de Cadvid y cols. [16], que también obtuvieron mayor porcentaje de hombres con SPECT positiva (64% vs 36%; p=0,001).

Sin embargo, dicho comportamiento también podría estar en relación con el llamado "patrón femenino" de la CI descrito en la literatura, que se refiere a una carga relativamente menor de EAC obstructiva y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo conservada; los datos de numerosos estudios, como el WISE [315], señalan a la reactividad coronaria, la disfunción microvascular, erosión de la placa con o sin microembolia distal y el menor número de colaterales como factores que contribuyen a la fisiopatología de la isquemia miocárdica en las mujeres. [321]

Este fenómeno explica que las mujeres sean peor diagnosticadas y menos tratadas que los hombres, a pesar de tener, en muchas cortes, una frecuencia de isquemia miocárdica y mortalidad superior a los hombres. También es por este fenómeno que las pruebas que aporten más datos que solo la descripción anatómica de una obstrucción, pueden ser más relevantes en el diagnóstico de isquemia miocárdica en el sexo femenino; es por ello que la SPECT es una de las técnicas recomendadas en las mujeres. [322,323]

Sin embargo, al analizar estos resultados también debe tenerse en cuenta que la SPECT puede presentar problemas diagnósticos en el sexo femenino, un problema potencial es que, como consecuencia del menor tamaño del corazón en las mujeres, las áreas miocárdicas con perfusión reducida son más pequeñas y, consecuentemente, más difíciles de detectar debido a la poca resolución espacial de los equipos de SPECT disponibles. También pueden darse dificultades por la presencia de artefactos de atenuación de tejido blando (debido al volumen del tejido mamario o la obesidad), aunque el uso de los radiofármacos que tienen tecnecio 99m y el empleo de algoritmos informáticos para corregir la atenuación de las imágenes ha mejorado sustancialmente la precisión diagnóstica en mujeres. [322-324]

Por último, debe tenerse en cuenta que los FRCV tienen diferente impacto en el desarrollo de EAC, sus complicaciones y mortalidad, en dependencia del sexo.

En el análisis de los FRCV se apreció que el hábito de fumar se asoció a un incremento del riesgo de presentar defectos reversibles y

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

fijos, alteraciones de los volúmenes ventriculares, la FEVI y de la motilidad parietal; siendo los fumadores los que presentaron mayor riesgo de gated-SPECT positiva (OR=1.806, p=0.000). Este resultado coincide con lo descrito por diferentes autores, que observan una alta incidencia de dicho hábito entre los pacientes con EAC. Además, con numerosos estudios se ha podido apreciar que el tabaco tiene efectos desfavorables sobre la TA y el tono simpático, favorece el descenso en el aporte miocárdico de oxígeno, contribuye a la patogenia de la aterotrombosis, por efectos hemostáticos, inflamatorios y favoreciendo una agregación plaquetaria espontánea y una mayor adhesión de células al endotelio. [128,130-133, 261, 326]

Estudios realizados en los años 50 ya mostraban una fuerte asociación entre el hábito de fumar y la CI; a lo largo de los años siguientes se han realizado múltiples estudios que confirman dicha relación; en el informe del Director General de Sanidad de EEUU de 1964 se reafirmaba la correlación epidemiológica y en el de 1983 se establecía que el consumo de tabaco era la principal causa evitable de las enfermedades cardiovasculares; el informe de 1989, aunque se basaba en estudios realizados en hombres, indica que el tabaco duplica la incidencia de CI y aumenta la mortalidad asociada a dicha enfermedad en un 50%, y dicho riesgo se incrementa con la edad y el número de cigarrillos. [325, 326]

El consumo de tabaco multiplica el riesgo de complicaciones por enfermedad cardiovascular (IAM, IC, etc.) e incrementa el efecto deletéreo de otros factores de riesgo, como la obesidad; también supone un factor de riesgo para la recidiva del IAM y para resultados adversos de pacientes que han sido revascularizados; incluso la exposición pasiva al tabaco ocasiona una disfunción vasodilatadora endotelial en la circulación coronaria. El cese del hábito disminuye la incidencia de episodios cardiovasculares desde los primeros meses, mejora el pronóstico de pacientes con EAC, reduciendo la mortalidad en un 36%. [130-133,261,325]

En las mujeres se aprecia un incremento del riesgo similar a los hombres, o incluso mayor en los casos de ingesta de anticonceptivos orales, ya que el tabaco actúa de forma sinérgica con estos, haciendo que las mujeres fumadoras que toman dichos fármacos tengan un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

riesgo particularmente alto de trombosis venosa, ictus isquémico y CI prematura. Igualmente, ocasiona un incremento de riesgo llamativo en mujeres diabéticas, en las que favorece la ateroesclerosis prematura. (128,261,325-327)

La diabetes mellitus también se asoció a un incremento del riesgo de presentar alteraciones en la gated-SPECT, para los volúmenes ventriculares y la FEVI, se situó en el cuarto puesto entre las características clínica que mayor OR aportaron, por debajo del sexo masculino, la presencia de síntomas y el hábito de fumar; en el caso de las alteraciones de la motilidad parietal se situó en el tercer puesto. Se encontró que lo pacientes diabéticos tienen un 1.722 veces más riesgo de tener un resultado final de la gated-SPECT positivo. Estos resultados coinciden con muchos estudios donde se ha apreciado que los diabéticos tienen hasta un doble del riesgo de padecer EAC y entre un doble y un cuádruple de riesgo de complicaciones mayores cardiovasculares y en edades más tempranas, siendo tal el riesgo, que la mayoría de los pacientes diabéticos fallecen de causa cardiovascular. (328-329)

Los mecanismos por los cuales esta enfermedad incrementa el riesgo de EAC no son todos conocidos, aunque se sabe que es una causa importante de disfunción microvascular. Entre los factores que contribuyen a la disfunción endotelial asociados a la DM se encuentra la disminución de la actividad del NO, incremento del estrés oxidativo con la consecuente producción de especies reactivas del oxígeno y la acumulación de productos finales de la glucosilación avanzada, disminución de la función de barrera endotelial, aumento de la endotelina y otras sustancias contribuyendo a alteraciones de la regulación del flujo sanguíneo. Además, debe tenerse en cuenta que el riesgo de dichas alteraciones se incremente si la DM se asocia a otros FRCV, como sucede en la población estudiada. (328-330)

Un estudio del centro de epidemiología de Pittsburgh demostró que la incidencia de eventos cardiovasculares en adultos jóvenes (28 a 38 años) con DM tipo 1 fue de 0.98% por año, incrementándose a un 3% para la edad de 55 años, siendo la principal causa de muerte de estos pacientes (330). Otro estudio, de UK General Practice Research Database que incluyó 7400 pacientes con DM tipo 1 con una media de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

edad de 33 años, y una media de duración de la enfermedad de 15 años, mostró que la DM tipo 1 se asoció a un marcado incremento de *hazard ratios* para eventos coronarios mayores durante 4.7 años de seguimiento, con un *hazard ratio* ajustado en hombres de 3.6 (IC 95%: 2.8–4.6) y en mujeres 9.6 (IC 95%: 6.4–14.5), y estos valores fueron similares a los de riesgo relativos asociados a la DM tipo 2. [332]

El incremento del riesgo cardiovascular es superior en las mujeres que, en los hombres diabéticos, aumenta de tres a siete veces en ellas frente a solo dos o tres veces en los hombres. El riesgo de CI mortal en mujeres diabéticas es 3,5 veces superior al de las mujeres no diabéticas y es superior al encontrado en hombres diabéticos; y la reducción de la expectativa de vida también es mayor en las mujeres, por ejemplo, en varios estudios se ha encontrado que los diabéticos tipo 2 con IAM tienen una reducción de expectativa de vida de hasta 6 años en los hombres y hasta 12 en las mujeres. [251]

En este estudio se constató un predominio de la HTA, tanto en pacientes con SPECT positiva como negativa; asimismo, fue el factor de riesgo más prevalente en los análisis por separado de las distintas alteraciones de la gated-SPECT, pero solo se encontró relación estadísticamente significativa con los DR y las alteraciones de la motilidad parietal, aunque se asoció a un incremento del riesgo de tener una gated-SPECT positiva (OR=1.487, p=0.000). Estos resultados se corresponden con lo reflejado en la literatura, donde se constata una alta prevalencia de la HTA, por ejemplo, en el estudio de Camilletti y cols. [253] se estudiaron 700 pacientes con diagnóstico de CI, y la HTA estuvo presente en un 74.6% de ellos, siendo este valor similar al descrito por Khan [333], donde el 68% de los pacientes presentaban esta enfermedad. Varios estudios epidemiológicos en EEUU muestran que la HTA afecta a más de 1.000 millones de personas en todo el mundo, lo que la convierte en el factor de riesgo más frecuente de EAC y de muchas otras enfermedades como ictus, IC, fibrilación auricular, disección aórtica, EAP y deterioro cognitivo.[42] Varios trabajos concluyen que su presencia multiplica por tres la incidencia de EAC (considerándose lesión de órgano diana) y que existe una relación con la EAC, tanto para la HTA sistodiastólica como para la sistólica aislada.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Por otra parte, debe tenerse en cuenta que, en la mayoría de los países desarrollados, la prevalencia de HTA aumenta con la edad exponencialmente después de los 30 años; y que las mujeres tienen una prevalencia global más alta de HTA que los hombres, según la edad, y dicha enfermedad se duplica o triplica en las mujeres que toman anticonceptivos orales (aumentan de media las cifras de tensión entre 7-8 mmHg). Los datos de la *National Health and Nutrition Examination Survey* indican que antes de los 60 años son más los hombres que presentan dicha enfermedad, pero a partir de esta edad, la prevalencia es superior en mujeres, y también tienen peor control de las cifras tensionales. [245]

Otro de los factores de riesgo "tradicionales" que se ha estudiado en numerosas investigaciones es la obesidad. En la presente investigación se estudió la relación de dicho factor de riesgo y del IMC con las alteraciones de la gated-SPECT, pero solo se relacionaron con la presencia de defectos reversibles, no se apreció relación estadística con el resto de las alteraciones ni con el resultado final de la gated-SPECT. Estos resultados son diferentes a lo descrito en otros estudios como el de Trivi y cols. [334], el de Iskandrian y cols. [335], entre otros, en los que el sobrepeso y la obesidad se asocian a un aumento del riesgo de muerte por CI.

Pero otra parte, debe tenerse en cuenta que la obesidad es una enfermedad compleja de analizar, por ejemplo, hay estudios que indican que la obesidad en las mujeres podría ser un marcador de poca actividad física, y ser este último factor el que más riesgo aporta, ya que, en trabajos que midieron tanto obesidad como forma física, como el de Wessel y cols. [336] donde se encontró que las mujeres obesas que se encuentran en forma no tienen un aumento del riesgo y las mujeres delgadas que no tienen buena forma física si presentan mayor riesgo; esta podría ser una de las causas de los resultados encontrados en el presente estudio; igualmente podrían analizarse otros factores como el incremento de la cintura que también se ha asociado a un incremento del riesgo de EAC, etc.

Otro factor de riesgo con alta frecuencia entre la población estudiada fue la DLP, pero se apreció un comportamiento similar a la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

obesidad, solo se encontró relación estadísticamente significativa con la presencia de defectos reversibles.

El término dislipemia refleja trastornos de las rutas de trasporte de los lípidos y las lipoproteínas, por lo que dicha enfermedad comprende numerosos patrones, como concentraciones bajas de colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad, concentraciones elevadas de triglicéridos pero con niveles de colesterol plasmático total correctos, etc.; por tanto, resulta una enfermedad compleja de estudiar, lo que podría justificar los resultados obtenidos, aunque hay varias investigaciones que refieren que la dislipidemia es un factor de riesgo importante de disfunción microvascular, y que la hipertrigliceridemia parece multiplicar por dos la incidencia de episodios coronarios en presencia de hipercolesterolemia, tesis apoyada por el hecho de que las estatinas (que reducen una media del 25% las cifras de colesterol LDL y elevan un 8% las de HDL) han demostrado disminuir la morbimortalidad cardiovascular un 30%-35% en prevención secundaria, y también (aunque en menor cuantía) en prevención primaria en pacientes de alto riesgo; por otra parte, también se ha encontrado que. [337, 338]

Además de los factores de riesgo "tradicionales" se decidió estudiar los pacientes que tenían diagnóstico de EAP; entre ellos se apreció un incremento del riesgo de presentar alteraciones en el gated-SPECT, situándose entre el tercer y cuarto puesto de las características clínica que mayor OR aportaron. En cuanto al resultado final de gated-SPECT positiva, se encontró que fue la variable clínica que mayor OR aportó, por debajo del sexo masculino (OR=2.368, p=0.000). Estos resultados se corresponden con lo reflejado en la literatura, donde se recoge un incremento del riesgo de episodios cardiovasculares adversos mayores en los pacientes con EAP, debido a que los factores de riesgo asociados a ateroesclerosis coronaria también contribuyen a la ateroesclerosis de la circulación periférica; los más fuertemente asociados a la EAP son el tabaquismo, la diabetes mellitus y la HTA, lo que podría explicar los resultados que se obtuvieron, dada la alta frecuencia de dichos FRCV en la población estudiada. Múltiples estudios observacionales indican un incremento de entre un doble y hasta un cuádruple en la prevalencia de EAP en fumadores en

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

comparación con no fumadores, por ejemplo, en el *Women's Health Study* [339], el *hazard ratio* para la incidencia de EAP sintomática en fumadores de más de 15 cigarrillos por día fue de 17 (IC95%: 11-27) y el riesgo disminuyó después del cese del hábito tabáquico; en un análisis de datos agrupados de 4 estudios poblacionales, el consumo de tabaco resulto predictor independiente de estenosis carotideas[340]. Por otra parte, los pacientes con DM habitualmente presentan EAP extensa y grave, y una mayor propensión a calcificación arterial; y la HTA aumenta el riesgo de EAP de 1.3 a 2.2 veces. [341]

De los pacientes estudiados, un 63.4% presentaron tres o más FRCV, pero no se apreció una relación estadísticamente significativa entre el número de FRCV y el resultado de la gated-SPECT. En la literatura se recoge que el riesgo de EAC aumenta a medida que aumenta el número de FRCV, pero en este estudio, aunque la prevalencia de factores de riesgo fue alta, no todos se relacionaron con una gated-SPECT positiva, y viendo este resultado, se podría concluir que el número de FRCV por sí solo, no presentó gran relevancia, siendo de más valor, el estudio de la relación entre dichos factores.

Entre los pacientes estudiados se encontró un alto número de ellos con síntomas propios de la EAC; la presencia de sintomatología se asoció a un incremento del riesgo de presentar defectos reversibles y fijos, alteraciones de los volúmenes ventriculares y la FEVI, y finalmente se halló un incremento del riesgo de tener una gated-SPECT positiva (OR=1.924, p=0.000)

Predominó la angina típica tanto en los pacientes con SPECT positiva como negativo, lo que coincide con la literatura, en la que se recoge que la angina estable es la presentación inicial más común de la EAC, tanto en mujeres como en hombres, aunque con mayor frecuencia en estos últimos. En varias investigaciones se recoge que las mujeres y los hombres, de cualquier edad, con angina estable tienen un riesgo de mortalidad coronaria más elevado que la población general. [279,313]

Sin embargo, el dolor torácico es una de las razones más habituales por las que se acude a un servicio de urgencias, supone aproximadamente el 10% de todas las visitas; en EEUU se han reportado más de 6 millones de consultas anuales por este motivo;

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

pero tras la evaluación diagnóstica solo del 10 al 15% de los pacientes con dolor torácico presentan un dolor de etiología cardíaca. [224, 279,313,342]

Por tanto, a pesar de la relación que se obtuvo en el presente estudio, debe tenerse en cuenta que la sintomatología, aunque sea dolor típico, debe evaluarse teniendo en cuenta FRCV, antecedentes patológicos personales y familiares, y posteriormente emplearse pruebas que ayuden al diagnóstico.

El uso de pruebas para el diagnóstico de EAC requiere un enfoque bayesiano. Teniendo en cuenta las características del paciente y la prevalencia de la enfermedad se puede estimar la probabilidad pretest de que tenga realmente la enfermedad; las pruebas diagnósticas son más útiles cuando la probabilidad es intermedia; cuando la probabilidad es alta, una prueba negativa raramente puede descartar la EAC (el valor predictivo negativo es bajo), y cuando la probabilidad es muy baja hay más riesgos de falsos positivos; por tanto, según las guías, en los pacientes que se encuentran en los extremos de los intervalos de probabilidad, podría ser razonable no emplear pruebas diagnósticas y asumir que no tienen o que tienen la enfermedad. [17,18, 83-86]

En la presente investigación se calculó la probabilidad pretest de los pacientes estudiados según las recomendaciones de la "*Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes*" de la ESC [18], que tiene en cuenta edad, sexo, y la naturaleza de los síntomas, además de la prevalencia de dicha enfermedad.

La mayoría de los pacientes estudiados se encontraban en el grupo PPT >15% (60.6% del total), en los que resulta más beneficioso la realización de pruebas no invasivas, según las guías; lo que indica un buen criterio de selección de los pacientes, y a su vez se relaciona con la alta prevalencia de sintomatología típica entre los pacientes estudiados.

La frecuencia de paciente con PPT entre 5-15% no fue alta (30.2% del total), y la de PPT ≤5% fue baja (9.1% del total). Algunos estudios han mostrado que los pacientes clasificados en los grupos de PPT <15% tienen un riesgo anual de muerte cardiovascular menor del 1%, de ahí que las guías consideren seguro aplazar las pruebas

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

diagnósticas; pero, igualmente recomiendan considerar su uso en pacientes con PPT del 5-15% o en presencia de síntomas limitantes, además, recomiendan individualizar la decisión empleando modificadores de la estimación de PPT. [17,18, 82-87]

La PPT es un modelo predictivo que solo tiene en cuenta tres factores clínicos, sin incluir FRCV que han demostrado incrementar el riesgo de presentar dicha enfermedad de manera significativa; su validación se ha realizado en poblaciones específicas con un riesgo cardiovascular bajo, pero que puede variar entre regiones y países, por lo que su extrapolación a nuestro medio, aunque se puede acercar, no es exacta; por otra parte hay estudios que muestran que al incorporar información como antecedentes familiares, resultados de ECG, etc. mejora la identificación de pacientes con EAC, por lo que las guías recomiendan tener en cuenta dichos factores en pacientes con PPT intermedia (5-15%). Los resultados obtenidos reafirman la recomendación de las guías de no emplear la PPT sola, deberían valorarse, además, características clínicas y FRCV, aunque nuestra recomendación sería valorarlos siempre, incluso en pacientes con PPT baja.

Se han realizado numerosos estudios para determinar que fármacos podrían prevenir la EAC o al menos parar su progresión, demostrándose la importancia de algunos de ellos en determinadas circunstancias clínicas (ejemplo: tras un IAM), pero se siguen teniendo muchas incógnitas en la actualidad: qué fármaco usar (sobre todo en situaciones clínicas para las cuales no se ha llegado a una clara conclusión), cuándo iniciarlo, emplear tratamiento médico o revascularización, entre otras muchas dudas.

En este estudio no se apreció relación estadísticamente significativa entre el uso de BB y el resultado de la gated-SPECT. Estos hallazgos podrían estar en relación con lo reportado en la literatura, donde los efectos beneficiosos de dichos fármacos, como la inhibición de las catecolaminas, la reducción del consumo miocárdico de oxígeno, disminuyendo la FC, la TA y la contractilidad miocárdica, que provoca una atenuación de la isquemia, se han apreciado fundamentalmente en los pacientes con función ventricular deteriorada. Por ejemplo, en el estudio REACH [184] dicho tratamiento

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

no se asoció a una disminución de mortalidad ni de eventos cardiovasculares en pacientes con EAC sin IAM, ni en paciente que solo presentaban factores de riesgo cardiovascular. [173, 185-187]

El uso de inhibidores del sistema renina-angiotensina-aldosterona presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT, pero en el análisis de riesgo no se comportó como factor protector, por el contrario, su uso se asoció a un incremento de presentar un resultado positivo en dicha prueba (OR=1.412); dicho resultado probablemente esté en relación con que los pacientes que tomaban dichos fármacos son los que mayor carga de riesgo cardiovascular presentan (mayormente son hipertensos, diabéticos, etc.), por tanto son pacientes con mayor probabilidad de gated-SPECT positiva, por presentar EAC.

En varios estudios se han descrito efectos beneficiosos de IECAS y ARA II, como reducir la hipertrofia vascular, disminuir la progresión de la ateroesclerosis, reducir los eventos de rotura y trombosis de la placa de ateroma, con una mejoría de la función vasomotora endotelial coronaria, y una reducción de la hipertrofia de VI; dichos efectos se han relacionado con reducción de eventos cardiovasculares, sobre todo en pacientes con disfunción del VI, enfermedad vascular previa o en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular [220,221]. Además, en experimentos in vitro de modelos de ateroesclerosis se ha demostrado que la angiotensina II induce cambios inflamatorios en las células musculares lisas vasculares y el tratamiento con inhibidores del SRAA reduce los signos de inflamación. Por otra parte, en varios estudios de pacientes sin afectación de función ventricular, no se ha encontrado dichos efectos beneficiosos, por ejemplo, en el estudio *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition* (PEACE) [223]. Hay situaciones con indicaciones claras del uso de inhibidores de SRAA como en la EAC con disfunción del VI, HTA, DM o enfermedad renal crónica, pero continúa la investigación para detectar parámetros que indiquen cuando dar dichos fármacos, y que beneficios aportan concretamente en cada situación clínica.

En el caso del AAS su uso, aunque presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

tampoco se comportó como factor protector (OR=1.260). Llama la atención el alto número de pacientes que no tiene diagnóstico de EAC y mantiene tratamiento con este fármaco, que según las guías tiene indicación en prevención secundaria de eventos cardiovasculares en pacientes que han presentado un IAM y/o AVC isquémico, siendo esta última indicación más reciente. Su uso en prevención primaria es controvertido, por el incremento del riesgo de sangrado, y en las guías solo se recomienda valorarlo en pacientes con elevado riesgo cardiovascular. [18,46,201-205]

Muchos de los pacientes estudiados presentaban al menos 3 FRCV, lo que podría ser el motivo del alto uso de dicho medicamento, porque la frecuencia de pacientes con AVC isquémico previo fue baja; por tanto, el OR elevado en este caso, también se relaciona con el hecho de ser pacientes con mayor carga de riesgo cardiovascular, y probablemente EAC.

La mayoría de los pacientes estudiados llevaban dosis de 100mg/día, solo en 3 casos se apreció una dosis de 300mg/día y ninguno de los pacientes presentaba dosis de 75mg/día. Numerosos estudios han validado el uso de AAS a dosis bajas preferible al uso en dosis altas, con el mismo efecto beneficioso y reduciendo el riesgo de sangrado; por lo que la dosis, en estos pacientes probablemente no influya en el resultado obtenido en el análisis estadístico. [46,201-205]

El uso de inhibidores de la P_2Y_{12} (clopidogrel, prasugrel o ticagrelor) presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT, pero tampoco se comportó como factor protector (OR=1.436). Estudios como el CAPRIE [202] reportaron un ligero beneficio del clopidogrel en comparación con el AAS en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM previo, ictus o enfermedad arterial periférica (EAP).

La indicación de dichos antiagregantes, según las guías se refiere a pacientes con SCA previo y/o colocación de endoprótesis coronaria, aunque también se emplea, fundamentalmente el clopidogrel, en prevención secundaria tras AVC isquémicos y en casos puntuales de EAP con gran carga de riesgo cardiovascular; por tanto, los pacientes que usaban estos fármacos, presuntivamente, ya tenían complicaciones de la enfermedad arteriosclerótica, lo que hace más

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

probable el hecho de presentar también EAC. En nuestro estudio no se encontró ningún paciente con doble antiagregación.

El uso de BCC-noDHP (diltiazem y verapamilo) no presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT, mientras que el uso de BCC-DHP (nifedipino, amlodipino y felodipino) sí que presentó una relación estadísticamente significativa, pero no se comportó como factor protector (OR=1.238).

Desde los años setenta, varios investigadores han planteado la hipótesis de que los BCC podrían inhibir la aterogenia, o al menos frenar su progresión. Dicha teoría se basa en los cambios inducidos por la hiperlipidemia en la permeabilidad de las células musculares lisas al calcio, que podrían ser importantes en el mecanismo de la aterogenia; además en trabajos experimentales, sobre todo con BCC de segunda generación como el amlodipino, que son más lipófilos, se ha encontrado una mejor función endotelial, inhibición de la proliferación y migración de las células musculares lisas, y mejoría en las alteraciones de la membrana. [188,189]

En estudios pequeños se ha encontrado que el amlodipino y el nifedipino reducen la progresión de la ateroesclerosis coronaria y mejoran la función endotelial coronaria; sin embargo, en estudios más grandes no se ha podido demostrar dicho beneficio [188], lo que se corresponde con los resultados de este estudio, donde no se apreció que los BCC se comportaran como factor protector.

El uso de estatinas no presentó relación estadísticamente significativa con los resultados de la gated-SPECT. En la literatura se recoge que dichos fármacos tienen propiedades antiaterotrombóticas, que modifican favorablemente el colágeno y los componentes inflamatorios de la placa de ateroma, contribuyendo a la estabilización de la misma; y en algunos estudios angiográficos se ha visto regresión de la carga ateroesclerótica coronaria. Sin embargo, en otras investigaciones se recoge que la regresión de la ateroesclerosis no es el principal mecanismo del beneficio de estos medicamentos en la EAC, aunque reducen el número de eventos coronarios adversos. [227-230]

Debe tenerse en cuenta que, en muchos estudios, los beneficios de las estatinas se evalúan en pautas de tratamiento intensivo, y en este

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estudio no se analizó la dosis, que podría influir en los resultados, ni la asociación a fibratos.

No se analizaron el resto de fármacos hipolipemiantes porque su frecuencia en la población estudiada fue extremadamente baja; por otra parte, en múltiples estudios no se han relacionado con mejores resultados en la EAC a excepción de los inhibidores de PCSK9, pero cuya autorización de comercialización es posterior al período de estudio. [229,230]

El uso de inhibidores de la aldosterona (espironolactona o espleronona) presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT, pero tampoco se comportó como factor protector (OR=2.097). En el análisis de estos resultados debe tenerse en cuenta que la mayoría de estos pacientes tienen afectación crónica de la función renal, de hecho, probablemente sea el motivo por el que se indicaron estos fármacos, y dicha enfermedad ha demostrado, en numerosos estudios, asociarse a un mayor riesgo cardiovascular, con mayor incidencia de EAC, siendo esta, en numerosas investigaciones, la principal causa de muerte de los pacientes con enfermedad renal crónica. [310,316-319,338]

Se decidió incluir el uso de anticoagulantes, porque en varios estudios se ha encontrado reducción de eventos cardiovasculares asociado al tratamiento con dichos fármacos a dosis bajas, aunque con un aumento de las hemorragias [217,218]; sin embargo, en este estudio, aunque presentaron relación estadísticamente significativa con el resultado final de la gated-SPECT, no se comportaron como factor protector (OR=2.365).

El uso de nitratos, de larga o corta duración, no presentó una relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT. En algunos estudios se ha demostrado un efecto antitrombótico de la nitroglicerina intravenosa en pacientes con EAC, pero la traducción clínica de estas acciones no está clara. Otro elemento a tener en cuenta es que los nitratos reducen la resistencia vascular coronaria, preferentemente en el miocardio viable con isquemia, lo que podría ser causa de falsos negativos, aunque en muchos estudios se reportan pocos o ningún cambio en la perfusión miocárdica global. [172-174]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

El uso de alopurinol presentó relación estadísticamente significativa con el resultado de la gated-SPECT, pero tampoco se comportó como factor protector (OR=4.383); al analizar este resultado debe tenerse en cuenta que los pacientes de este estudio tomaban de 100-300mg al día, mientras que los estudios que mostraron beneficios en la EAC empleaban dosis altas de dicho medicamento (600mg/día). (232,233)

En forma de conclusión se puede decir que se encontró una asociación estadísticamente significativa entre el resultado de la gated-SPECT y el uso de inhibidores del SRAA, AAS, inhibidores de la P_2Y_{12}, BCC-DHP, inhibidores de la aldosterona, anticoagulantes y alopurinol; pero en el análisis de riesgo ninguno de los fármacos se comportó como factor protector, por tanto, aunque dichos medicamentos han mostrado beneficios en la EAC, el hecho de estar usándolos parece no eximir de la realización de la prueba.

5.2.1 Modelo de regresión logística para gated-SPECT positiva.

En el análisis de las características clínicas se pudo apreciar que, aunque hay variables que se relacionan con todos los parámetros, el comportamiento de las mismas no es similar en cada uno de ellos, y el riesgo aportado es diferente en cada caso, por ejemplo, la variable de mayor riesgo para tener DR fue tener síntomas de EAC, mientras que para tener una FEVI<50% fue el sexo masculino; tampoco se encontró un perfil de riesgo que se repitiese en todos los parámetros.

Se realizó un modelo de regresión logística para explicar las relaciones entre las variables clínicas que intervienen en la obtención de una gated-SPECT positiva, con el objetivo de describir el proceso, contribuir a la explicación causal del mismo; y partiendo de dicho modelo, predecir el riesgo de obtener dicho resultado.

Pocas variables mostraron relación estadísticamente significativa en dicho modelo; la característica clínica que mayor riesgo de gated-SPECT positiva reportó fue el sexo masculino; a medida que aumenta la edad hay más riesgo de presentar dicho resultado, y el hábito de fumar, la DM y el IMC mayor de 25Kg/m^2, también mostraron un mayor riesgo de alcanzar una gated-SPECT positiva, pero con OR menores.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Llama la atención que la presencia de síntomas, en dicho modelo se asoció a menor probabilidad de tener una gated-SPECT positiva; dicha variable presentó una frecuencia alta, y en los análisis univariantes se asoció a un incremento del riesgo de presentar algunas alteraciones de la gated-SPECT, e incluso se asoció a mayor riesgo de presentar un resultado positivo en dicha prueba. Dicho resultado apoya la hipótesis planteada en varios estudios en los que se propone la valoración de los factores de riesgo cardiovascular, aun cuando el paciente se mantenga asintomático, para diagnóstico precoz, como forma de reducir la morbimortalidad en la EAC. Además, reafirma la importancia de la valoración global del paciente, teniendo en cuenta todas sus características clínicas.

No tomar AAS, anticoagulantes y alopurinol se asoció a menor probabilidad de tener una gated-SPECT positiva, este resultado es interesante, pues, una de las limitaciones del estudio univariante es que no se puede analizar la ingesta de varios fármacos a la vez, y se sabe que el tratamiento médico óptimo en la EAC se basa en la combinación de varios de ellos, el análisis mediante el modelo de regresión logística se asemeja más a la vida real, permitiendo analizar el uso de dichos medicamentos a la vez, sin embargo en este modelo, tampoco se comportaron como factores protectores. Estos resultados ponen de manifiesto que el hecho de estar empleando uno o varios fármacos usados en la EAC podría no eximir de la realización de la gated-SPECT (sobre todo en pacientes con FRCV).

Sin embargo, en el análisis del modelo se apreció un buen rendimiento global del mismo, con un incremento del valor de la R cuadrado de *Nagelkerke* en cada bloque de variables añadidas (las variables clínicas explican mejor su relación respecto a la variable gated-SPECT positiva), obteniéndose un modelo significativo en cada uno de los pasos; la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste del modelo, corroborando que el modelo calculado se ajusta efectivamente a los datos usados para estimarlo; y no se encontró el fenómeno de la colinealidad. Finalmente, mediante el análisis de las curvas ROC se puede concluir que es un modelo de alta precisión para discriminar pacientes con gated-SPECT positiva

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(AUC=0.7994, IC95%: 0.75-0.85), con una curva cercana al extremo superior izquierdo.

Empleando la fórmula obtenida a partir del modelo de regresión logística estimado se puede construir un Excel que permitiría, dadas las variables tomadas del paciente (edad, sexo, FRCV, síntomas y tratamiento recibido, indicando con 1 el estado más riesgoso, por ejemplo: ser hipertenso=1), obtener de forma instantánea durante la consulta médica, la probabilidad del paciente de tener gated-SPECT positivo y su riesgo; pero debe tenerse en cuenta que para emplear dicho modelo en la práctica clínica deben realizarse pruebas de validación externa.

Hay pocos estudios con análisis multivariantes y la mayoría se han encaminado a identificar factores que se relacionen con eventos cardiovasculares adversos; sin embargo, se sabe que un paso importante en el manejo del paciente con EAC es decidir que prueba diagnóstica emplear, la PPT en muchos casos no es suficiente y tampoco está establecido que otras variables clínicas deberían considerarse; en referencia a estos aspectos, los resultados de esta investigación apoyan la necesidad de emplear modelos de riesgo cardiovascular total para decidir si realizar una gated-SPECT; y por otra parte, el modelo contriudo pueden ser una propuesta válida, dada las buenas características predictivas del mismo.

5.3. PARÁMETROS DE LA ERGOMETRÍA Y DE LA GATED-SPECT. DIFERENCIAS SEGÚN SEXO

5.3.1 Relación entre ergometría y resultados de la gated-SPECT

Los estudios de gated-SPECT se realizaron tras la administración de 25mCi de [^{99m}Tc]Tc-tetrofosmina; en el estudio de esfuerzo la administración del radiofármaco se realizó durante una prueba ergométrica (con esfuerzo en cinta rodante o farmacológico), en el momento de máxima taquicardización del paciente. La calidad de la ergometría realizada puede influir en los resultados de la gated-SPECT; por ello se estudiaron los parámetros de la misma, con la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

finalidad de precisar si fueron origen de artefactos o sesgos, y analizar su influencia en los resultados de la gated-SPECT.

La mayoría de los pacientes se estudiaron mediante un protocolo largo (88.4%), y un 8.3% de ellos mediante un protocolo de solo esfuerzo o solo estrés (si la prueba estrés era normal, no se realizaba el reposo); se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el tipo de protocolo empleado y el resultado final de la gated-SPECT.

Clásicamente se ha reconocido el protocolo largo de estudio como el ideal, ya que permite un estudio en reposo con auténtica condición basal, una valoración correcta de la función ventricular, y de la reversibilidad de los defectos; sin embargo, modificar el protocolo en dos fases y realizar solo la de estrés (si esta es normal), es una opción interesante, requiere una interpretación cuidadosa de las imágenes y un correcto control de calidad, pero permite reducir tiempo, dosimetría y costes. En un estudio de 16 854 pacientes con prueba de estrés normal y seguimiento durante 4.5años se demostró una tasa de IAM y mortalidad similar entre ambos tipos de protocolos. [343]

Podría optimizarse el tipo de protocolo a emplear según las características clínicas del paciente y la indicación del estudio, para reducir tiempo y dosimetría, sin afectar la evaluación correcta de la perfusión y la contractilidad, en conjunto con la valoración clínica del paciente y los resultados de la prueba de esfuerzo.

En este estudio solo un 12.2% de los pacientes se estudiaron mediante estrés farmacológico, en los que se empleó generalmente dipiridamol, que era el agente usado en esos años (2004-2014); aunque actualmente en la mayoría de los centros dicho agente se ha sustituido por regadenosón, agonista selectivo para los receptores adenosínicos-2A, con un perfil de riesgo muy favorable para los pacientes.

No obstante, no se encontró una relación estadísticamente significativa entre el uso de estrés farmacológico y el resultado de la gated-SPECT.

Hay numerosos estudios en los que se concluye que las imágenes de perfusión obtenidas utilizando estrés farmacológico son generalmente concordantes con las obtenidas con ejercicio, aunque se

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reconocen ciertas diferencias como cifras mayores de flujo coronario con estrés farmacológico que con ejercicio, posiblemente por una menor resistencia al flujo causada por las mayores presiones subendocárdicas; en teoría estas diferencias podrían aumentar la sensibilidad para detectar EAC con estrés farmacológico, pero en la práctica esto no se ha demostrado [264].

Por otra parte, se sabe que el estrés farmacológico es menos fisiológico que el ejercicio, y en algunos estudios se concluye que los síntomas no se pueden relacionar tan claramente con el patrón de perfusión como puede hacerse con el esfuerzo mediante ejercicio. [224,264, 344].

No obstante, no se debe olvidar que el rendimiento diagnóstico óptimo de la SPECT de esfuerzo depende de que el paciente alcance un correcto nivel de sobrecarga, lo que podría no ocurrir con el ejercicio (terminar antes la prueba por características físicas, etc.), en estos casos, el uso de aminas para lograr un nivel máximo de la prueba de estrés podría ser correcto. Hay estudios que corroboran dicha teoría, por ejemplo, en el estudio de Candell Riera y cols. [344] se apreció un incremento de la sensibilidad y el valor predictivo negativo en los pacientes con ejercicio inadecuado a los que se le administraron aminas respecto a los que no; y en el De León y cols. [345] se concluye que la administración de aminas en los casos de prueba de esfuerzo insuficiente permite obtener criterios ganmagráficos de isquemia en una tercera parte de los casos que no se habrían obtenido sin la administración del fármaco.

En los pacientes que realizaron prueba de esfuerzo, la duración media del mismo fue de 7.8 minutos (DE=2.6), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva y negativa; aunque en ambos casos la media se encontró por encima de los 6 minutos; apreciándose que un alto número de pacientes tenían una duración óptima de la prueba de esfuerzo (entre 6-12 min).

La media de METS fue de 8.5 (DE=3.1), encontrándose diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva o negativa, resultado que se corresponde con lo recogido en varios estudios, en los que se establece la conveniencia de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

su determinación para una mejor aproximación al conocimiento del estado funcional del sistema de transporte de O2; y como valoración objetiva de la capacidad funcional del paciente, ya que otras escalas que evalúan la capacidad funcional, como la NYHA, presentan evaluaciones subjetivas que podrían variar de un paciente a otro.

Debe destacarse que, en este estudio, a pesar de las diferencias entre los pacientes con gated-SPECT positiva o negativa, en ambos casos la media de METs se situaba por encima de los valores que definen la capacidad funcional como baja (METS <7).

Un alto porcentaje de la población estudiada (68.2%) alcanzó el 85% de la FCM predicha, sin apreciarse diferencias significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva o negativa, lo que constituye un resultado positivo, ya que el porcentaje de taquicardización permite evaluar la calidad de la prueba; en los pacientes con bajo porcentaje el estudio no puede considerarse como óptimo.

Además, debe destacarse que en varias investigaciones se ha concluido que la sensibilidad de la gated-SPECT solo se ve disminuída en casos de taquicardización por debajo del 80%, por tanto, el punto de corte para considerar la prueba como óptima podría ser una FCM≥80%.

La media de TAS y TAD de fin de la prueba fue 174±26 mmHg y 88±16 mmHg, respectivamente, sin apreciarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con gated-SPECT positiva o negativa; destacando que ambas medias tienden a la hipertensión y no a la hipotensión, que sería motivo de finalización de la prueba y mal pronóstico.

Dicha prueba no fue diagnóstica en un 17.8% de los pacientes; en el caso de la respuesta clínica (no valorable en 3.6%) debe tenerse en cuenta la alta frecuencia en la población de fármacos como BB y nitratos, se orienta a los pacientes suspender antes de la prueba, pero no podemos saber el grado de cumplimiento de dicha orientación, y que podría interferir con la interpretación de la prueba; y por otra parte, la frecuencia de enfermedades concomitantes que también interfieren con dicha respuesta (ejemplo pacientes con EPOC, etc.). En el caso de la respuesta eléctrica (no valorable en un 18.3%), se

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

debe tener en cuenta el alto número de pacientes con alteraciones en el ECG de base, entre las que destacaban el BRI y la FA.

Sin embargo, de los resultados obtenidos se puede apreciar, a manera de conclusión que en la mayoría de los pacientes el grado de esfuerzo alcanzado fue adecuado, con correcta duración, METS por encima del valor umbral bajo, y la mayoría alcanzó una taquicardización por encima del 85% de la FCM, que permite clasificar como máxima u óptima a dicha prueba de esfuerzo.

Se apreció un predominio de la respuesta clínica y eléctrica negativa (83.9% y 63.4%, respectivamente), y el resultado final de la prueba también fue predominantemente negativo (56.4%). La sensibilidad y especificidad de la prueba de esfuerzo varía de una serie a otra, pero en varios estudios se ha reseñado un bajo rendimiento, con una sensibilidad sobre 68% y una especificidad del 77%, con baja correlación con la severidad de la enfermedad coronaria; pero con una significativa mejoría al asociarse a imágenes de gated-SPECT. [287-289]

5.3.2 Diferencias entre los parámetros de la gated-SPECT según sexo

Se analizaron las diferencias entre sexos de los parámetros de gated-SPECT; apreciándose un mayor número de hombres con defectos reversibles (69.1% *vs.* 30.9%), con defectos fijos (74.5% *vs.* 25.5%) y con ambos defectos a la vez (82.8% *vs.* 17.2%), encontrándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables, con un incremento del riesgo asociado al sexo masculino (OR=3.212, OR=4.235, y OR=5.983, respectivamente).

Estos resultados se corresponden con los de varios estudios como el de Cadavid y cols. (291) o Espinet y cols. [346], entre muchos otros que muestran una mayor proporción de pacientes del sexo masculino con alteraciones en la SPECT.

En muchos estudios el mayor número de hombres con defectos de perfusión es debido a una mayor proporción de EAC en este sexo, que también podría ser el caso de este estudio, pero sin olvidar que el sexo femenino presenta características que podrían dificultar el análisis de las imágenes y ocasionar un infradiagnóstico de dichas alteraciones, y consecuentemente de la enfermedad.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Las mujeres tienen un tamaño de corazón más pequeño en comparación con los hombres, lo que resulta en una imagen menos nítida y, potencialmente, una menor sensibilidad para detectar la EAC obstructiva; en un análisis de 14 estudios [347] de 1000 mujeres sin EAC conocida la sensibilidad diagnóstica de la SPECT para dicha enfermedad fue de 81% y la especificidad de 78%; en otro análisis de 30 estudios [348] que evaluaban mujeres con sospecha de EAC se encontró una sensibilidad de 82% y especificidad de 81% para dicha prueba.

Se ha demostrado que el artefacto del tejido mamario disminuye la especificidad de la SPECT en las mujeres en comparación con los hombres (94% para los hombres y 74% para las mujeres, $p < 0.001$) [252], por tanto, la corrección de la atenuación también representa una consideración importante para mejorar las tasas de especificidad y sensibilidad de la SPECT, particularmente en mujeres con alta probabilidad de atenuación por tejido mamario y/o IMC altos. [255]

Por otra parte, en este estudio también se encontró una alta asociación entre el sexo femenino y la obesidad, resultado a tener en cuenta, ya que varios estudios refieren la necesidad de ajustar la dosis de radiofármacos al peso, en pacientes obesos.

En un estudio de imágenes combinadas en decúbito supino y en decúbito prono en mujeres normales, con sobrepeso y obesas, Berman y cols. [349] demostraron que las tasas de especificidad no se vieron afectadas por el IMC, mientras que la sensibilidad disminuyó en las mujeres con sobrepeso y obesidad en comparación con las mujeres de peso normal. Se han estudiado varios métodos de corrección de la atenuación que podrían dar como resultado distribuciones del radiofármaco independientes del sexo y mejorar la especificidad de la prueba, así como reducir la necesidad de hacer imágenes en reposo cuando el estudio en estrés es normal, y la administración de dosis adicionales del radiofármaco; dichos métodos podrían ser particularmente útiles en mujeres con mamas grandes, implantes y/o IMC altos. [252,349]

Además de estas diferencias, se debe tener en cuenta la mayor prevalencia en el sexo femenino de disfunción microvascular, reactividad anormal coronaria, con o sin EAC obstructiva y erosión de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

la placa con microembolia distal, lo que hace que la SPECT pueda tener menor especificidad en las mujeres, especialmente si el estándar diagnóstico de referencia empleado es la EAC obstructiva. [252-255]

A pesar de las dificultades antes expuestas, la SPECT juega un papel fundamental en la estratificación del riesgo de mujeres con EAC conocida o sospechada. En un metanálisis de Metz y cols. [350], el valor pronóstico de una SPECT normal entre mujeres fue excelente con una supervivencia libre de eventos del 99%, y similar a la de los hombres. Hachamovitch y cols. [342] demostraron en un estudio de 4.136 pacientes (33,7% mujeres) que las exploraciones con SPECT leves, moderadas o severamente anormales se asociaron a un incremento de eventos adversos en mujeres, y los hallazgos de dicha prueba proporcionaron una mejor discriminación del riesgo. El estudio de Chang y cols. [343] mostró que una exploración normal, empleando un protocolo de solo estrés, confería la misma baja probabilidad de eventos en mujeres que en hombres.

En cuanto a los parámetros del gated se apreció mayor proporción de hombres con alteraciones de la motilidad y gated paradójico, con un incremento del riesgo asociado al sexo masculino (OR=2.146, OR=1.339, y OR=3.37, respectivamente); el sexo femenino se asoció a mayor riesgo de presentar gated hiperdinámico (OR=7.602); en el caso de la FEVI y los volúmenes ventriculares se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos, con valores de FEVI más bajos en los hombres y valores de VTD y VTS más altos en dicho sexo.

Dichas diferencias pueden deberse a una mayor proporción de hombres con EAC, y por tanto con alteración de la función ventricular, pero al igual que en el análisis de la perfusión, hay variaciones entre sexos que deben tenerse en cuenta en el análisis.

Algunos estudios como el de Chang y cols. [343] han encontrado que las mujeres tienen un valor de FEVI significativamente más alto que los hombres. Hämäläinen y cols. [351] también encontraron medias de FEVI significativamente superiores, con medias de VTD y VTS significativamente menores en mujeres que en hombres. La causa de dicha variación podría estar relacionada con el tamaño del corazón y las cuentas miocárdicas acumuladas; con dosis inyectadas similares un

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

corazón más grande tendría menos cuentas acumuladas por volumen miocárdico. [255,352]

En un estudio de 597 mujeres y 824 hombres, Sharir y cols. [352] encontraron que los límites normales de la FEVI varían según el sexo y determinan el pronóstico; en dicho estudio las mujeres con isquemia grave tenían un riesgo muy alto de muerte por EAC o IAM si su FEVI era <51% (tasa de eventos a 3 años 39.8% versus 10.8% para FE ≥ 51%); dicho riesgo también era mayor si presentaban alteración del VTS (tasa de eventos a 3 años 35.1% versus 15.2% para VTS<70ml).

Los datos de la literatura apoyan que las mediciones de la función ventricular y la información sobre la perfusión miocárdica en estrés proporcionan información incremental para la estratificación de las mujeres, por encima de la historia clínica y los datos del ECG; en un estudio multicéntrico de 4575 pacientes (más de un tercio mujeres), se encontró una mejoría en la reclasificación con los datos obtenidos de la SPECT de aproximadamente 36% por encima de los resultados clínicos, es decir, se disponía de nueva información sobre el riesgo de EAC para guiar el manejo de casi uno por cada tres pacientes. [265]

5.3.3 Relación entre defectos de perfusion y parámetros del gated

La SPECT de perfusión miocárdica es una técnica usada para la detección de isquemia, evaluar la extensión y severidad de la misma, investigar la viabilidad del miocárdico, estratificar el riesgo y establecer un pronóstico; al introducir el gated se recoge también información sobre la función ventricular mediante el análisis de la motilidad y engrosamiento parietal, el cálculo de la FEVI y la estimación de los volúmenes ventriculares. En numerosos estudios se recoge que dichos parámetros aportan información añadida a la gravedad y la extensión del defecto total de perfusión, aumentando la probabilidad de acontecimientos adversos a medida que disminuye la FEVI y aumentan los volúmenes ventriculares. [261,276,292,353]

Se han realizado varios estudios para determinar el valor umbral de la FEVI y los volúmenes ventriculares a partir de los cuales empeoraría sustancialmente el pronóstico, y la mayoría de la literatura

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

coincide en un valor de FEVI por debajo del 50%, de VTD por encima de 140ml y de VTS por encima de 70ml. [261,276,292]

En este estudio se analizó la relación entre los defectos de perfusión y la presencia de dichas alteraciones en el gated.

Al analizar las características de los pacientes con FEVI menor de 50% se encontró un alto porcentaje de ellos con defectos reversibles (52.5%) y con defectos fijos (55%), el 33.1% presentaba ambos defectos a la vez, encontrándose una relación estadísticamente significativa entre dichas variables. Las alteraciones de la perfusión se relacionaron con un incremento del riesgo de presentar FEVI<50%, encontrándose OR más elevados en los pacientes que presentaban defectos reversibles y fijos a la vez (OR=9.743), seguidos por los que solo presentaban DF (OR=6.524). En el análisis por localizaciones los DF de cara inferior y lateral fueron los que mayor OR reportaron (OR=6.668 y OR=6.617, respectivamente).

Se apreció el mismo comportamiento entre los pacientes con VTS ≥ 70ml y los pacientes con VTD ≥140ml; en ambos casos se apreció una relación estadísticamente significativa con los defectos de perfusión (incluyendo el análisis por localizaciones); en el análisis de riesgo también se apreciaron OR más elevados para los pacientes con defectos reversibles y fijos a la vez (OR_{VTS}=12.252 y OR_{VTD}=8.648), seguidos de los pacientes que solo presentaban DF (OR_{VTS}=9.220 y OR_{VTD}=6.670); entre las localizaciones, también se apreció mayor OR en los DF de cara inferior y lateral, para ambos casos. Debe destacarse que los OR más elevados se apreciaron entre los pacientes con VTS≥70ml.

Numerosas investigaciones se han dedicado a analizar el efecto de las alteraciones de la perfusión en los parámetros de función del VI en pacientes con EAC; aunque la mayoría de estos estudios se encaminan a identificar las diferencias de dichos parámetros post estrés y en reposo, y correlacionarlas con las alteraciones de la perfusión, y en nuestro estudio los parámetros del gated se obtuvieron únicamente en reposo.

Los resultados de dichas investigaciones son muy variables; por ejemplo, en el estudio multicéntrico de Huang y cols. [354] se encontraron diferencias significativas en la FEVI entre pacientes con

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

hallazgos de isquemia y los que no la presentaban, en imágenes precoces post estrés con ejercicio. Chen y cols. [355] evaluaron esta relación en un estudio de 75 pacientes a los que realizaron SPECT de perfusión miocárdica con 201 TI y estrés farmacológico con dipiridamol, en dicho estudio encontraron que la isquemia inducida por estrés provocaba disincronía en la contracción de la región isquémica, causando alteración de los parámetros del VI, mientras que el miocardio normal mostraba contracción más sincrónica durante la prueba de estrés. Sin embargo, en un estudio similar, Singh y cols. [356] encontraron que los parámetros de disincronía del VI fueron más pequeños y no se relacionaron con el patrón de perfusión, en este estudio se empleó 201 TI, pero el esfuerzo se realizó mediante protocolo de Bruce. Aljaroudi y cols. [357] en su estudio sobre pacientes con EAC conocida que se sometieron a SPECT con fármacos marcados con tecnecio 99m y estrés con ejercicio, encontraron que los parámetros ventriculares fueron similares en pacientes con defectos de perfusión reversibles comparados con pacientes con perfusión normal.

En el estudio de Camm y cols. [358], con una población de 1486 pacientes, más grande que la de muchos de los estudios que han investigado dichas relaciones, si bien se encontraron diferencias entre la FEVI y los volúmenes ventriculares post-estrés en comparación con los de reposos, dichos cambios no se asociaron a alteraciones de la perfusión. Sin embargo, el estudio de Hämäläinen y cols. [351] de 433 pacientes, los resultados mostraron que los valores de la función ventricular no variaban significativamente entre el esfuerzo y el reposo cuando no había enfermedad cardíaca, y si lo hacían cuando ésta estaba presente.

Definir la relación exacta entre las alteraciones de la perfusión y las variaciones de la FEVI y los volúmenes ventriculares continúa siendo un área importante de estudio, sobre todo teniendo en cuenta la idea de optimizar los protocolos de estudio, ya que, al estudiar un paciente mediante un protocolo de solo esfuerzo (si este es normal no hacer reposo) hay que descartar la posibilidad de isquemia miocárdica balanceada, y en estos casos evaluar la FEVI y los volúmenes ventriculares podría ser importante.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En este estudio los parámetros del gated se obtuvieron únicamente en reposo, por tanto, es lógico pensar que estos pacientes presentan mayor carga isquémica, con más alteraciones de la motilidad parietal que provoca afectación de la FEVI, el VTS y el VTD en reposo.

5.4. EVOLUCIÓN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS

La media de seguimiento de los pacientes fue de 42.7 meses. Durante la evolución, a un 19.4% de los pacientes se les realizó ACI, y en 243 (10.9%) se encontraron lesiones significativas (estenosis superiores al 80% o estenosis entre 50-80% con repercusión hemodinámica importante), 172 pacientes (7.7%) precisaron revascularización, 82 (3.7%) presentaron IC, 35 (1.6%) presentaron un IAM y 17 (0.8%) fallecieron por causa cardíaca, aunque se encontró un total de 84 fallecimientos (3.8%), cifra que debe tenerse en cuenta, porque en estos casos no se sabe el grado de implicación de la EAC en el mecanismo de la muerte, y aunque no sea la causa directa, mayormente se comporta como predisponente o incluso precipitante de la muerte.

5.3.4 Características clínicas y evolución de los pacientes estudiados

Se analizaron las características clínicas de los pacientes según la presencia de los distintos acontecimientos adversos estudiados y se apreció que, aunque hay características similares en los distintos grupos, no se encontró un perfil de riesgo establecido, el orden de los FRCV según el OR fue diferente para cada acontecimiento adverso.

La media de edad de los pacientes con lesiones significativas en la ACI fue de 66 años (DE=11), igual a la de los pacientes con revascularización y muy similar a la de los pacientes con IC e IAM; los pacientes que fallecieron por causa cardíaca presentaron una media de edad más alta (69 años DE=10).

La edad presentó relación estadísticamente significativa con la presencia de lesiones significativas en la ACI, la revascularización y la IC; en el caso del *exitus* de causa cardíaca se encontró un valor de p muy cercano a la no significancia estadística.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Estos resultados se corresponden con lo recogido en la literatura; por ejemplo, estudios epidemiológicos realizados en EEUU de 2011 a 2014 mostraron una prevalencia de la IC de 1.4% en los hombres y 1.9% en las mujeres de 40 a 59 años y un incremento hasta el 14.1% y el 13.4%, respectivamente, de los de 80 años o más; también se aprecia que las tasas de mortalidad asociadas a la EAC se elevan, se encontró que los adultos de 75 años o más representan solo el 6% de la población estadounidense, pero más del 50% de las muertes por enfermedades cardiovasculares se encontraban en dicha franja de edad. (318,359)

Como ya se ha referido previamente el envejecimiento es un factor que predice de modo poderoso e independiente la ateroesclerosis coronaria, que suele ser más grave y difusa en las personas mayores, con una prevalencia mayor de estenosis del TCI, enfermedad de varios vasos, y disfunción del VI. Por otra parte, el VI más grueso predispone a la isquemia subendocárdica porque aumenta la distancia entre las arterias coronarias epicárdicas y los miocitos subendocárdicos, el crecimiento de los capilares y la regulación del flujo en los corazones más viejos muchas veces no es suficiente para los requerimientos de oxígeno de los miocitos hipertrofiados, dichos cambios se complican por la rigidez de las paredes arteriales, además se produce un aumento de tamaño de la aurícula izquierda que favorece la aparición de fibrilación auricular, y una disminución de forma gradual de la función protodiastólica.

Sin embargo, la edad por sí sola no es causa de IC o de IAM, debe analizarse su asociación con otros FRCV, así como hacer un correcto diagnóstico y determinar los pacientes que se beneficiarían de técnicas como la revascularización.

Las pruebas no invasivas como la SPECT tienen una alta sensibilidad y especificidad, optimizando la elección de pacientes para realizar ACI, que a su vez es requisito imprescindible para determinar la factibilidad y seleccionar las técnicas de revascularización. De acuerdo con un metaanálisis de la estrategia no invasiva óptima para evaluar el riesgo de los pacientes mayores de 65 años con una EAC conocida o probable, las pruebas nucleares de esfuerzo basadas en la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

perfusión miocárdica estratificaron de un modo eficaz el riesgo, no así la prueba de esfuerzo por sí sola. [351]

A pesar de los riesgos de sangrado por una mayor tortuosidad arterial, daño renal inducido por el contraste en una población con mayor prevalencia de enfermedad renal crónica y la disminución de la tolerancia a sedantes y opiáceos, las personas mayores se siguen beneficiando de ACI y de la revascularización subsiguiente, dada la alta prevalencia de enfermedad de varios vasos y de lesión del TCI.

Se observó una mayor frecuencia de hombres en los diferentes acontecimientos adversos estudiados, se encontró relación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de lesiones significativas en la ACI, la revascularización y el *exitus* de causa cardíaca, con un incremento del riesgo asociado al sexo masculino (OR= 2.378, OR=2.608, y OR=5.104, respectivamente); sin embargo, no se apreció relación estadísticamente significativa entre el sexo y la presencia de IC o IAM.

Estos resultados se corresponden con lo reportado en numerosos estudios, como el WISE [315] o el *National Cardiovascular Data Registry* [360], en el que se encontró que la probabilidad de EAC obstructiva diagnosticada mediante ACI era un 50% inferior en las mujeres que en los hombres.

Distintos registros muestran que cada año se producen 1.4 millones de episodios de SCA, de los cuales 600.000 afectan a mujeres, por lo que cabe esperar que entre 60.000 y 150.000 mujeres tengan un SCA y una EAC no obstructiva. Otros estudios concluyen que las mujeres con un SCA tienen más probabilidad que los hombres de tener una ACI "normal" o no presentar una lesión significativa en la ACI; dicho resultado se relaciona con el "patrón femenino" de la CI analizado previamente, caracterizado por una carga relativamente menor de EAC obstructiva y con otros mecanismos fisiopatológicos como causa de la isquemia miocárdica (mayor reactividad coronaria, disfunción microvascular y erosión de la placa y microembolia distal, etc.). [322-324]

Por otra parte, en numerosos estudios se ha encontrado que las mujeres suelen recibir un tratamiento menos intensivo, lo que se ve reflejado en una menor tasa de revascularización (tanto por ICP como

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

por cirugía) en este sexo, que se asocia en muchos casos con un peor resultado en las mujeres.

Aunque en este estudio se encontró un mayor riesgo de *exitus* de casusa cardíaca asociado al sexo masculino, que se corresponde con varios estudios como el de Cadvid y cols. [290]

El único FRCV que se relacionó con todos los acontecimientos adversos estudiados, asociándose en todos los casos a un incremento del riesgo, fue la presencia de DM. Dichos resultados se corresponden con lo recogido en la literatura; varios estudios concluyen que los pacientes diabéticos tienen entre el doble y el cuádruple de riesgo de CI, mortalidad cardiovascular, e incluso mortalidad por todas las causas comparados con los pacientes no diabéticos. [328]

A pesar de las mejoras en cuanto al manejo de la EAC y del SCA en particular, el gradiente de riesgo asociado con la diabetes persiste; aproximadamente un tercio de los pacientes con IAM tienen diabetes diagnosticada previamente; además, muchos pacientes presentan el IAM como primera complicación de la DM, encontrándose en algunos estudios que entre un 20 y un 25% de los pacientes con SCA tienen DM no diagnosticada previamente.

Dicha enfermedad también se asocia de forma independiente con un aumento del riesgo de IC del doble al quíntuple frente a personas sin diabetes, además se ha apreciado que los pacientes diabéticos tienen peor evolución.

Se han realizado algunos estudios para analizar el tratamiento médico óptimo frente a una estrategia de revascularización en pacientes diabéticos con EAC, el ensayo clínico de este tipo más extenso, el *Bypass Angioplasty Revascularization Investigation 2 Diabetes*, asignó al azar a 2.368 pacientes diabéticos con EAC obstructiva a revascularización inmediata además de TMO o solamente TMO, concluyendo que, en los pacientes con EAC más extensa e isquemia demostrada, la revascularización puede ser la modalidad de tratamiento de elección, mientras que en los pacientes de bajo riesgo según la ACI, situación clínica estable, y función ventricular izquierda normal, con cumplimiento correcto del tratamiento médico, un abordaje farmacológico conservador puede ser una opción correcta. [361]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Del análisis del resto de factores destaca que la presencia de HTA se asoció a mayor riesgo de tener lesiones significativas en la ACI, precisar revascularización y presentar IAM; como se analizó previamente la HTA presenta una prevalencia muy alta en la población e incrementa el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares. La EAP se asoció a mayor riesgo de revascularización, IC y *exitus* de causa cardíaca; dicho resultado se corresponde con lo recogido en la literatura, y analizado previamente; la EAP ateroesclerótica se correlaciona fuertemente con el riesgo de episodios cardiovasculares adversos mayores; los pacientes con EAC y EAP concomitante presentan en riesgo particularmente alto de muerte por causas cardíaca, incrementándose el mismo en 2.5 a 6 veces; los pacientes con EAP e IAM previo tienen un pronóstico particularmente pobre, con riesgo de muerte cardiovascular a los 3 años, IAM, o accidente cerebrovascular cercano al 20%, que refleja un incremento del 60% en el riesgo relativo de aquellos con IAM previo pero sin EAP [340,341]. El resto de los FRCV se relacionaron solo con alguno de los acontecimientos adversos estudiados.

En cuanto al número de FRCV solo se encontró relación estadísticamente significativa con la revascularización y la IC, por lo que se podría concluir, que al igual que con la gated-SPECT, tiene mayor relevancia como se relacionan los factores de riesgo entre sí, y con otras características clínicas, que sólo el número de ellos.

En cuanto al análisis de la presencia de síntomas, a pesar de la alta frecuencia entre los pacientes con acontecimientos adversos, dicha variable solo se relacionó con la revascularización, una relación que podría esperarse, pues uno de los criterios de las guías de revascularización es la presencia de estenosis coronaria en presencia de angina limitante o equivalente de angina, con respuesta insuficiente al tratamiento médico óptimo. [234]

En cuanto al análisis de los fármacos se encontró una alta frecuencia del uso de los mismos entre los pacientes que presentaron acontecimientos adversos. Se estudió la relación entre dichas variables para valorar si el uso de dichos tratamientos influye en la evolución de los pacientes.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En el caso de las lesiones significativas en la ACI solo se encontró asociación estadísticamente significativa con el uso de AAS y BCC-DHP; en la revascularización se encontró asociación estadísticamente significativa con el uso de AAS, inhibidores del P_2Y_{12}, BCC-DHP y estatinas; y en la IC con el uso de BCC-DHP y anticoagulantes. En el análisis de riesgo ninguno de los fármacos se comportó como factor protector, en todos se encontraron valores de OR mayores de 1. En el IAM y en el *exitus* de causa cardíaca no se encontró asociación estadísticamente significativa con el uso de ninguno de los fármacos estudiados.

El uso de BB no presentó relación estadísticamente significativa con ninguno de los acontecimientos adversos; en la literatura, los beneficios de dichos fármacos se han apreciado fundamentalmente en pacientes con IAM previo o IC con FEVI reducida, en quienes dichos fármacos se han asociado a una disminución de la mortalidad y de acontecimientos adversos cardiovasculares, fundamentalmente reinfarto; por ejemplo, en una revisión sistemática, en la que se agruparon datos de unos 4.700 pacientes con diagnóstico de angina inestable, se encontró que los BB reducían el riesgo de progresión hacia IAM. (181-183) Aunque en otros estudios no se han encontrado estos resultados, por ejemplo, en el REACH [184] dicho tratamiento no se asoció a una disminución de mortalidad ni de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM previo.

El uso de inhibidores del SRAA no se relacionó con ninguno de los acontecimientos adversos; sin embargo, en varios estudios el uso de IECAS y ARA II se ha relacionado con reducción de mortalidad, IAM e IC, sobre todo en pacientes con disfunción del VI, enfermedad vascular previa o en pacientes diabéticos con alto riesgo cardiovascular [220,221]; por ejemplo, en el estudio *Heart Outcomes Protection Evaluation* (HOPE)[222], el uso de ramipril disminuyó significativamente el riesgo de episodios cardiovasculares mayores en pacientes con vasculopatía ateroesclerótica o DM. Aunque, en otros estudios, de pacientes sin afectación de función ventricular, no se ha encontrado dichos efectos beneficiosos, por ejemplo, en el estudio *Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition* (PEACE) [223] no se demostró el efecto de trandolapril para reducir el

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

riesgo de muerte de causa cardíaca, IAM o revascularización coronaria en pacientes con EAC y FEVI preservada; resultado que se corresponde con los de este estudio.

El uso de AAS se relacionó estadística y significativamente con la presencia de lesiones significativas en la ACI, y con la revascularización, mientras el uso de inhibidores del P_2Y_{12} solo presentó relación con la revascularización; pero ninguno de los dos fármacos se comportó como factor protector.

Con este resultado deben hacerse dos análisis: si el AAS se ha empleado en prevención primaria, estos resultados reafirman lo recogido en la literatura respecto a su dudoso beneficio, que no justificaría su indicación; y si dicho tratamiento es prevención secundaria, en pacientes que ya han presentado alguna complicación de la enfermedad cardiovascular, como AVC isquémico previo, entonces llama la atención que no se asocie a una disminución del riesgo de acontecimientos adversos, sobre todo de IAM y de *exitus* cardíaco, ya que en varios estudios se ha demostrado que el AAS reduce la incidencia de acontecimientos cardiovasculares mayores en pacientes con IAM previo. [46,201-205]

En el análisis de los inhibidores del P_2Y_{12} se deben tener en cuenta los mismos factores, aunque dichos fármacos sí que suelen ser empleados mayormente en prevención secundaria; por lo que, los resultados obtenidos contrastan con lo reportado en la literatura, donde se recoge la eficacia de dichos fármacos en la prevención de eventos cardiovasculares, por ejemplo, en el estudio CAPRIE [202] se observó beneficio del clopidogrel en la prevención de eventos cardiovasculares en pacientes con IAM previo, ictus o EAP; en el estudio TRITON-TIMI 38 [212] se encontró reducción de mortalidad e IAM en pacientes tratados con prasugrel; y en el estudios PLATO [215] el ticagrelor redujo de manera significativa la mortalidad cardiovascular y el IAM.

El uso de BCC-noDHP (diltiazem y verapamilo) no se relacionó con ninguno de los acontecimientos adversos; en la literatura se reportan resultados similares, por ejemplo, en el *International Verapamilo-Trandolapril Study* (INVEST) una estrategia que combinaba verapamilo y trandolapril frente a atenolol y un diurético en pacientes con HTA y EAC, no se demostró mejoría de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortalidad ni reducción de los episodios de IAM en relación con el uso de verapamilo. [195]

El uso de BCC-DHP reportó una relación estadísticamente significativa con la presencia de lesiones significativas en la ACI, con la revascularización, y con la IC, pero en ninguno de los casos se comportó como factor protector; sin embargo, en la literatura se recogen estudios en los que dichos fármacos si han demostrados reducir acontecimientos adversos; por ejemplo, en un metanálisis de 15 estudios, en pacientes con EAC se demostró la reducción significativa de la IC asociado al uso de BCC [190]; en dos estudios que incluyeron pacientes con diagnóstico de EAC, el amlodipino redujo el riesgo de eventos cardiovasculares mayores [189]; en el estudio CAMELOT [191] se observó una reducción de la revascularización en paciente con EAC y TA normal tratados con amlodipino.

En otros estudios como en el ACTION [193], la adición de nifedipino de larga duración al tratamiento convencional de la angina no tuvo efectos significativos sobre la supervivencia libre de eventos cardiovasculares importantes (IAM o muerte cardiovascular), aunque si demostró ser seguro y reducir la necesidad de angiografía e intervenciones cardiovasculares.

El uso de estatinas tampoco se comportó como factor protector de acontecimientos adversos; sin embargo, en la literatura se recogen estudios en pacientes con vasculopatía ateroesclerótica en los que se ha demostrado una reducción significativa de eventos cardiovasculares en aquellos tratados con estatinas. En investigaciones de pacientes con diagnóstico de EAC o IAM previo se ha encontrado mejoría en la supervivencia global y la mortalidad de causa cardíaca asociada al tratamiento hipolipemiante, sea cual sea su concentración inicial de colesterol. [227, 228]

El uso de inhibidores de la aldosterona (espironolactona o espleronona) tampoco se asoció a una reducción de acontecimientos adversos, ni siquiera en el caso de la IC; aunque debe tenerse en cuenta que en la literatura la reducción de morbimortalidad asociada a dichos medicamentos se encontró en un grupo de pacientes muy específico: después de un IAM y con FEVI ≤35%, DM o insuficiencia

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cardíaca, que ya estuviesen recibiendo dosis terapéuticas de IECA y BB. [224-226]

El uso de anticoagulantes tampoco se comportó como factor protector en ningunos de los acontecimientos adversos, por el contrario, en el caso de la IC los pacientes que mantenían dicho tratamiento mostraron mayor riesgo (OR=3.552), dicho resultado podría deberse a que una de las principales indicaciones de estos fármacos es la fibrilación auricular, que en pacientes con EAC puede precipitar la IC. Sin embargo, en algunos estudios se ha encontrado que los antagonistas de la vitamina K redujeron el riesgo de episodios aterotrombóticos recurrentes, aunque con un incremento de las hemorragias; en el COMPASS [219] también se encontró reducción de acontecimientos adversos cardiovasculares en pacientes con EAC tratados con dosis bajas de rivaroxabán.

El uso de nitratos no presentó una relación estadísticamente significativa con ninguno de los acontecimientos adversos; sin embargo, los principios fisiológicos hacen pensar que el efecto de reducción de la precarga y la poscarga de estos fármacos los hace útiles en el tratamiento de la IC y probablemente en el SCA. Los efectos antitrombóticos que se han encontrado en algunos estudios no se ha demostrado que reduzcan los episodios de IAM. [172-174]

El uso de alopurinol no presentó relación estadísticamente significativa con ninguno de los acontecimientos adversos; el uso de este fármaco para la prevención de dichos eventos no es del todo clara; aunque en el estudio de Okafor y cols [233] se observó que el uso de alopurinol se asociaba a una reducción del riesgo de IAM en ancianos, pero se usaban dosis más altas que las empleadas en este estudio.

5.3.5 Parámetros de la gated-SPECT y evolución de los pacientes estudiados

La EAC produce una alteración en el flujo coronario que conduce a una isquemia miocárdica, con alteración de la contractilidad y de la función cardíaca, que puede evolucionar a necrosis miocárdica y lesión irreversible.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

La SPECT de perfusión miocárdica ha representado, desde su introducción, una mejora técnica muy importante dentro de las exploraciones de cardiología nuclear ya que permite el diagnóstico de la EAC y su evaluación pronóstica, al aportar información de la perfusión y de la función ventricular, tanto en condiciones de reposo como su respuesta al esfuerzo, permitiendo una evaluación de la viabilidad miocárdica.

En el presente estudio se analizó el comportamiento de los distintos parámetros de la gated-SPECT según la presencia de acontecimientos adversos.

Se encontró que el 73.7% de los pacientes con lesiones significativas en la ACI tenían defectos reversibles en la SPECT y un 37% defectos fijos, encontrándose una relación estadísticamente significativa en ambos casos, asociado a un incremento del riesgo (OR=2.917 y OR=1.647, respectivamente); al realizar el análisis por localización se encontraron OR similares o incluso más bajos, siendo los más altos los de cara lateral, tanto para los DR como para los DF, seguidos de los de cara septal para los DR y los de cara inferior para los DF.

En múltiples estudios se ha constatado una sensibilidad de la gated-SPECT entre un 73-92% y una especificidad entre 63-87% para el diagnóstico de EAC [277, 278]; por ejemplo, en el estudio de Mc Ardley cols. [362] se encontró una sensibilidad y una especificidad del 85% (IC95%: 0.82-0.87).

En un metaanálisis [363] que estudió distintas técnicas invasivas y no invasivas se encontró que la precisión de la SPECT para detectar la EAC hemodinámica significativa, con la RFF como patrón de oro, fue moderada; los métodos anatómicos como la TC y la ACI sin RFF tienen menor especificidad, mientras que la evaluación funcional de la aterosclerosis coronaria mediante SPECT mejora la seguridad de detección de la EAC significativa; en dicho trabajo se encontró que la SPECT presentaba mejor rendimiento en la evaluación por paciente respecto a por vaso (sensibilidad 57% frente al 70% por paciente); un resultado similar se obtuvo en el estudio de Schindler y cols. [278], donde se encontró un desajuste entre los territorios miocárdicos definidos por SPECT y la anatomía coronaria real; estos resultados

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

podrían deberse a una enfermedad arterial multivaso, que se presente como isquemia equilibrada, o porque la prueba solo reconozca la zona más grave; sin embargo, la especificidad de la SPECT así como su valor para el pronóstico, en ambos casos fue mayor, probablemente debido al valor adicional de los parámetros funcionales.

En el estudio de Buechel y cols. [364] los resultados de la SPECT se correlacionaron con la presencia de EAC obstructiva en la ACI (definida como estenosis ≥ 50% de un vaso coronario epicárdico mayor); en dicho estudios se incluyeron un total de 7530 pacientes, los que tenían un resultado positivo en la SPECT tenían una probabilidad significativamente mayor de tener EAC obstructiva según la evaluación en la ACI; y en el análisis de regresión logística multivariante, el resultado patológico de la SPECT fue un predictor fuerte e independiente de los hallazgos de ACI con lesión significativa entre los factores de riesgo y los síntomas tradicionales.

Otros estudios refieren que la SPECT de perfusión aporta valor incremental a los síntomas y FRCV previo a realizar ACI en todos los niveles de riesgo según Framingham [88], ayudando en la toma de decisiones clínicas habituales.

Igualmente, debe tenerse en cuenta la limitación del uso de la ACI como prueba de referencia, porque la arterioesclerosis coronaria es una enfermedad compleja que suele afectar a las arterias coronarias de forma difusa y no focal; por otra parte, el hecho de que una lesión coronaria visualizada en reposo mediante una ACI produzca una anomalía de la perfusión durante el esfuerzo depende de varios factores además del porcentaje de estenosis, como son la función endotelial que regula la respuesta vasodilatadora o constrictora, y la presencia de colaterales, por ejemplo una estenosis del 70% pero con una función endotelial conservada y un correcto aporte colateral puede no asociarse a una anomalía en la perfusión en el esfuerzo, dicho resultado podría ser considerado como falso negativo de la SPECT, sin embargo esta prueba puede estar proporcionando la información fisiológica correcta respecto al significado funcional de las observaciones angiográficas, porque el flujo colateral durante el ejercicio y la función endotelial normal permitirán una conservación

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

de la reserva del flujo sanguíneo coronario a pesar de la estenosis. (77,111,365-368)

Por otro lado, la disfunción endotelial podría no mostrarse como una estenosis significativa en la ACI, pero si es difusa podría afectar la función miocárdica y dar un resultado positivo en la SPECT; recordando que el hecho de encontrar defectos reversibles o fijos orienta a que la causa de la alteración miocárdica podría ser la EAC, pero dichos defectos no deben valorarse de manera aislada; en el significado hemodinámico de los mismos intervienen el resto de parámetros de la gated-SPECT, la alteración de la contractilidad, de la FEVI y los volúmenes ventriculares; con toda la información se puede saber si las alteraciones de la perfusión apreciadas son relevantes. (77,111, 365-368)

El 73.3% de los pacientes que fueron a revascularización tenían defectos reversibles en la SPECT y un 34.9% defectos fijos, encontrándose una relación estadísticamente significativa en ambos casos, con un incremento del riesgo para los pacientes que presentaban dichas lesiones (OR=10.525 y OR=2.121, respectivamente); el 27.9% de estos pacientes tenían defectos fijos y reversibles a la vez con una relación estadísticamente significativa y un incremento del riesgo (OR=4.924); y al realizar el análisis por localización se encontró un mayor riesgo asociado a la cara septal en el caso de los DR (OR=7.296) y la cara lateral en el caso de los DF (OR=5.14).

El mayor riesgo asociado a los defectos reversibles, en este caso, se debe a que dichos defectos se relacionan con un miocardio viable, con isquemia inducible por esfuerzo. Para llevar un paciente a revascularización es importante intentar predecir quienes se beneficiarían de la misma, para lo que debe evaluarse la viabilidad miocárdica que depende de un flujo sanguíneo suficiente, integridad de la membrana celular y conservación de la actividad metabólica del miocito; la gated-SPECT proporciona información sobre la repercusión funcional de dichas alteraciones. El análisis de la captación del radiofármaco se correlaciona con la conservación de la viabilidad miocárdica; por tanto, la probabilidad de recuperación funcional tras revascularización se relaciona con la magnitud de

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

captación del radiofármaco. Un territorio disfuncional con una captación del marcador normal o ligeramente reducida posiblemente se trate de un territorio isquémico, con una elevada probabilidad de mejorar la función tras la revascularización; por el contrario, un territorio con una reducción importante de la captación del radiofármaco, posiblemente se trate de una zona de necrosis secundaria a un infarto, y la probabilidad de mejorar la función tras la revascularización sería baja. [292-296]

En la literatura se recoge que la detección de la isquemia reversible y su extensión son los mejores predictores del beneficio potencial de revascularizar a un paciente, así como el estado de la función ventricular, que va a condicionar su supervivencia. Se acepta que un estudio de perfusión normal define a los pacientes con bajo riesgo de experimentar acontecimientos cardíacos posteriores a corto plazo, y que el riesgo aumenta exponencialmente con las alteraciones de la perfusión, de tal forma que defectos extensos y severos definen un alto riesgo y llevan a la realización de una ACI precoz. En pacientes con alteraciones intermedias en la perfusión hay otros parámetros funcionales medibles que indican alto riesgo y pueden aconsejar la revascularización, como son: baja FEVI, elevado VTS, dilatación isquémica transitoria del ventrículo izquierdo y captación pulmonar incrementada. [260,261,292]

Por otra parte, la definición de una estenosis de la arteria coronaria anatómicamente significativa es principalmente basada en criterios anatómicos que se obtienen de la ACI, sin embargo los datos obtenidos en el estudio COURAGE [237] sobre ICP vs tratamiento médico permitieron revisar la relación entre la gravedad de la estenosis y la extensión de la EAC en la ACI y al contrario de lo esperado, no se encontró ningún subgrupo anatómico clasificado como de gravedad que se beneficiara de ICP frente a tratamiento médico, respecto a acontecimientos adversos.

En un estudio de más de 10.000 pacientes en los que se sospechaba EAC estudiados mediante SPECT, la extensión del miocardio isquémico predijo la reducción del riesgo de muerte conseguida con la revascularización respecto al tratamiento médico a partir de un 10% de miocardio isquémico, y a medida que aumentaba

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

el porcentaje de miocardio isquémico, la magnitud del beneficio de la revascularización también aumentó. [369]

Luego, la valoración de la isquemia mediante la SPECT parece que puede predecir la magnitud del posible beneficio terapéutico de la revascularización, o al menos es un factor predictivo importante de resultados adversos futuros e identifica a los pacientes en los cuales la revascularización puede aportar un beneficio clínico respecto al tratamiento médico. [273,296-298]

Tras varios estudios se ha identificado como parámetro de alto riesgo (mortalidad>3-5% anual) los defectos de perfusión que afectan más del 10% del miocardio, riesgo intermedio (mortalidad 1-3% anual) las anomalías de la perfusión que afectan entre un 5% y un 9.9% del miocardio y bajo riesgo (mortalidad<1%) si las anomalías de la perfusión afectan menos del 5% del miocardio. [237,273,296-298]

Así, por ejemplo, en el estudio ISCHEMIA [238] que se analiza si la revascularización puede mejorar el resultado en pacientes ambulatorios estables comparado con una estrategia conservadora con tratamiento médico, se emplea como criterio de isquemia inducible extensa un hallazgo del 10% o más de miocardio isquémico mediante SPECT.

El 43.9% de los pacientes que presentaron IC tenían defectos reversibles en la SPECT y un 34.1% defectos fijos, encontrándose una relación estadísticamente significativa en ambos casos, con un incremento del riesgo para los pacientes que presentaban dichas lesiones (OR=2.482 y OR=1.973, respectivamente); el 19.5% de estos pacientes tenían defectos fijos y reversibles a la vez con una relación estadísticamente significativa y un incremento del riesgo (OR=2.619); al realizar el análisis por localización se encontraron OR similares, siendo las localizaciones relacionadas con el VI las que mayor riesgo reportaron (cara lateral en los DR y cara inferior en los DF).

Estos resultados se corresponden con lo reportado en la literatura, aunque el valor de la gated-SPECT en la IC radica sobre todo en la determinación de si la disfunción del VI es consecuencia de EAC o es causada por otra patología no isquémica (miocardiopatía dilatada, etc.) es el primer paso para el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca; le evaluación de la isquemia y de su viabilidad identificará al

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

subgrupo de pacientes con IC que tienen un grado potencialmente reversible de disfunción del VI y a los que puede beneficiar la revascularización; además tiene implicaciones en la decisión del tratamiento médico para prevención secundaria, por ejemplo el hallazgo de defectos fijos que impresionen necrosis. [282,283]

El 40% de los pacientes que presentaron IAM tenían defectos reversibles en la SPECT y un 28.6% defectos fijos, encontrándose una relación estadísticamente significativa solo en el caso de los defectos reversibles, con un incremento del riesgo para los pacientes que presentaban dicha alteración (OR=2.0.58); el 20% de estos pacientes tenían defectos fijos y reversibles a la vez con una relación estadísticamente significativa y un incremento del riesgo (OR=2.623).

El 70.6% de los pacientes que presentaron *exitus* cardíaco tenían defectos reversibles en la SPECT y un 47.1% defectos fijos, encontrándose una relación estadísticamente significativa en ambos casos, con un incremento del riesgo para los pacientes que presentaban dichas lesiones (OR=7.454 y OR=3.323, respectivamente); el 35.3% de estos pacientes tenían defectos fijos y reversibles a la vez con una relación estadísticamente significativa y un incremento del riesgo (OR=5.471); al realizar el análisis por localizaciones se encontraron OR similares, pero resultó más llamativo las escasas relaciones que se encontraron en el caso de los DF.

Resultados similares a los de nuestro estudio fueron observados por Cadavid y cols. [290] o Candell y cols. [287] donde los defectos reversibles se comportaron como factores de mal pronóstico.

En la literatura se recoge que los defectos reversibles suelen ser más predictivos de eventos isquémicos, mientras que los defectos fijos generalmente serán más predictivos de mortalidad. [293,294]

En este estudio resulta relevante que en el caso del *exitus* cardíaco, el OR de los defectos reversibles sea mayor que el de los defectos fijos, sobre todo si se tiene en cuenta que son indicativos de miocardio recuperable; aunque para evaluar si fueron pacientes a los que se les podría haber mejorado el pronóstico tras tratamiento intervencionista, se deben valorar otros parámetros, como la FEVI, los volúmenes ventriculares, la edad, etc. Otro elemento a valorar sería la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

intensidad o extensión de los defectos; en varios estudios se ha encontrado que los pacientes sin defectos o con defectos leves presentan <1% de complicaciones anuales (infarto o muerte cardiaca) y, por tanto, menor necesidad de revascularización, mientras que la probabilidad de estas es doble si hay defectos moderados. Los defectos severos predicen una mayor incidencia de complicaciones graves en una media de seguimiento de 3,6 años. [261, 276,292,357]

Estudios importantes realizados en los años ochenta demostraron que la extensión de la anomalía de perfusión tiene una relación importante con la probabilidad posterior de que se produzca una evolución adversa (muerte cardíaca o IAM); por ejemplo, en un análisis multivariable de 1983 que incluía los datos clínicos, la prueba de esfuerzo y la coronariografía de una serie de 139 pacientes no tratados quirúrgicamente y estudiados con 201 TI planar, se observó que el número de segmentos isquémicos (defectos reversibles) era el único factor pronóstico significativo predictivo de muerte cardiaca y/o infarto a 3-5 años en pacientes sin infarto previo. Esta afirmación se ha confirmado en muchos estudios posteriores. [261,265,276,292,357]

Incluso estudios que evalúan a pacientes que ya han presentado un IAM, han encontrado a los defectos reversibles como predictores de eventos cardíacos adversos y mortalidad; por ejemplo, en un estudio de 134 pacientes que habían presentado IAM no complicado, los defectos reversibles en la SPECT fue la única variable significativa asociada a complicaciones cardíacas en el análisis de regresión de Cox, incluso en los pacientes que habían recibido fibrinólisis. [113]

La introducción del análisis del gatillado en los estudios SPECT permite el estudio simultáneo de perfusión, función y sincronía de la contracción miocárdica; en este estudio se analizó la relación de dichos parámetros con los acontecimientos adversos.

La media de la FEVI de los pacientes con lesiones significativas en la ACI fue 55% (DE=14), similar a la de los pacientes que precisaron revascularización y a la de los que presentaron IC (55% DE=13 y 52% DE=14, respectivamente); en el caso de los pacientes que tuvieron IAM se apreció una media de FEVI bastante más alta (61% DE=11), y en los casos de *exitus* de origen cardíaco, bastante más baja (40% DE=15). Se encontró relación estadísticamente

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

significativa entre dicha variable y la revascularización, la IC y el *exitus* de origen cardíaco.

Un comportamiento similar se apreció en los VTD y VTS; la media de VTD de los pacientes con lesiones significativas en la ACI fue 110ml (DE=48), similar a la de los pacientes que precisaron revascularización y a la de los que presentaron IC (108ml DE=45 y 112ml DE=42, respectivamente); en el caso de los pacientes que tuvieron IAM la media fue más baja (92ml DE=34) y en los casos de *exitus* de origen cardíaco, bastante más alta (163ml DE=88). Similar comportamiento se apreció en el caso del VTS, los pacientes con lesiones significativas en la ACI, los que precisaron revascularización y los que presentaron IC tuvieron una media similar (49ml DE=31, 53ml DE=38 y 60ml DE=40), mientras los que presentaron IAM tuvieron un valor más bajo (38ml DE=24) y los que fallecieron de causa cardíaca una media más elevada (108ml DE=80). Tanto el VTD como el VTS presentaron relación estadísticamente significativa con la evolución a revascularización, la IC, y el *exitus* de causa cardíaca.

Estos resultados se corresponden con múltiples estudios, como el de Camiletti y cols. [252] o el de Pimentel y cols. [365], donde se encontró la positividad del gated como predictor de acontecimientos adversos cardiovasculares.

En varios estudios se recoge la función del ventrículo como el predictor más poderoso de la supervivencia a largo plazo. En el registro CASS [56], las tasas de supervivencia a 12 años de los pacientes con FEVI ≥ 50%, FE del 35-49% y <35% fue del 73%, el 54% y el 21% respectivamente (p <0,0001).

Una FEVI postesfuerzo anormal (<45%) o un volumen telesistólico (VTS) alto (>70 ml) se asocian en la literatura con una tasa de mortalidad cardiaca anual de 9.2% y 8.2%, respectivamente, incluso con isquemia leve o moderada en las imágenes de perfusión. Por el contrario, con FEVI y VTS normales las tasas anuales son <1% y <1.2%, respectivamente, incluso coexistiendo con anormalidades importantes de perfusión. Estos estudios afirman que la mortalidad se incrementa progresivamente a medida que disminuye la FEVI. Su valor absoluto en el ejercicio máximo se correlaciona con la supervivencia en los 5 años siguientes; el descenso evidente de la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

FEVI durante el esfuerzo (≥5%) se ha relacionado significativamente con una mayor probabilidad de enfermedad multivaso. [261,276,292,366]

Como se ha apreciado en este estudio, la determinación de la FEVI y los volúmenes ventriculares, como determinantes de la función del VI, son buenos parámetros para sospechar la evolución a IC y la necesidad de revascularización.

En numerosas investigaciones se valida la importancia de dichos parámetros, recomendándose su uso para decidir el abordaje terapéutico; optimizando la selección de los pacientes que podrían beneficiarse de una estrategia de revascularización. Se ha demostrado que los pacientes con signos de viabilidad miocárdica que se han revascularizado han presentado reducción de mortalidad a largo plazo, y en pacientes sin signos de viabilidad sustancial dicho abordaje no ha aportado beneficios. [283]

En este estudio no se encontró relación estadísticamente significativa entre la FEVI y la evolución a IAM, ni entre dicha evolución y los volúmenes ventriculares, aunque hay investigaciones en las que se recoge que cuando la fracción de eyección fue menos de 55% el número de pacientes con infarto, no transmural o transmural aumentó. [261,276,292,366]

Los volúmenes del VI calculados utilizando la gated-SPECT se han validado comparándolos con los obtenidos mediante otras técnicas cuantitativas. Y debe tenerse en cuenta que una ventaja de las técnicas con radioisótopos es que no dependen de ninguna suposición sobre la geometría ventricular, por lo que son adecuadas para estudiar los volúmenes ventriculares cuando la geometría ventricular es anormal.

En algunos estudios que evalúan la capacidad de técnicas no invasivas para evaluar la función regional ventricular y la FEVI, se ha encontrado que la SPECT parece más sensible, aunque hay otros estudios que no encuentran diferencias entre dicha técnica y el PET. [112]

Otro de los parámetros que informa el gated son las alteraciones de la motilidad. El 51.7% de los pacientes que presentaron lesiones significativas en la ACI, presentaron alteraciones en la motilidad parietal; dicha alteración también se encontró en el 56.4% de los pacientes que precisaron revascularización, en el 50% de los pacientes

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

que evolucionaron a IC, en el 45.5% de los que presentaron IAM, y en el 70.6% de los pacientes que evolucionaron a *exitus* cardíaco; apreciándose una relación estadísticamente significativa entre las alteraciones de la motilidad parietal y la presencia de lesiones significativas en la ACI, la evolución a revascularización, a IC y a *exitus* de causa cardíaca, con un incremento del riesgo en todos los casos (OR=2.166, OR=2.874, OR=2.263 y OR=4.938, respectivamente).

Varios estudios han demostrado la relación de la disincronía mecánica del VI con la carga isquémica y/o cicatriz del miocardio, la extensión de la EAC y la evolución a eventos adversos cardiovasculares. Por ejemplo, en el estudio de Zafrir y cols. [367] de un grupo de 787 pacientes con seguimiento promedio de 18.3 ± 6.2 meses se encontró que las alteraciones de la motilidad, en conjunto con la FEVI y los defectos de perfusión podían predecir muerte cardíaca en pacientes con disfunción del VI. Hess y cols. [368] encontraron que en pacientes con EAC, la disincronía mecánica del VI medida con SPECT sincronizada tenía una fuerte asociación a la mortalidad global y cardíaca.

En otros estudios se ha encontrado como parámetro que indica riesgo alto (mortalidad >3-5% anual) la alteración del movimiento de la pared que afecta a más de 2 segmentos o 2 lechos coronarios, como riesgo intermedio (mortalidad 1-3% anual) pequeñas alteraciones del movimiento parietal en 1-2 segmentos y solo 1 lecho coronario, y como riesgo bajo (mortalidad <1% anual) un gated sin alteraciones de la motilidad. [272,295-297]

Cuando las alteraciones de la motilidad no se acompañan de alteraciones en el engrosamiento, se denomina gated paradójico, cuya frecuencia entre los pacientes con acontecimientos adversos fue en general baja; a excepción del IAM, con el resto de las variables de la evolución presentó relación estadísticamente significativa, asociándose a un incremento del riesgo, aunque con OR más bajos.

En cuanto a la dilatación del VI, se encontró relación estadísticamente significativa con la revascularización, la IC, y el *exitus* de causa cardíaca, con un incremento del riesgo asociado a dicha variable en todos los casos (OR=1.975, OR=2.872, OR=8.959,

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

respectivamente). La fisiopatología de la dilatación del VI se relaciona con una isquemia extensa y una disfunción sistólica secundaria a la misma, lo que da lugar a un VI dilatado en esfuerzo, en comparación con reposo; también puede ser debido a una captación relativamente menor del marcador en el subendocardio que genera un aspecto de mayor tamaño de la cavidad y suele ser debido a una EAC grave y extensa. [292,295,364,365]

La captación pulmonar no se relacionó con ninguno de los acontecimientos adversos; aunque en la literatura se recogen estudios que relacionan dicho defecto con una enfermedad grave de múltiples vasos, que ocasiona una elevación de la presión auricular izquierda y de enclavamiento capilar pulmonar, con una reducción del tránsito pulmonar del marcador, lo que permite más tiempo para la extracción o la trasudación hacia los espacios intersticiales del pulmón, y que es responsable de este signo; además suele asociarse con una reducción de la FEVI durante el ejercicio. [292,295,364,365]

Tanto la dilatación ventricular como la captación pulmonar proporcionan pistas sobre una EAC extensa y grave; asociada generalmente a un peor pronóstico, por lo que se consideran criterios de alto riesgo; aunque en este estudio solo se encontró dicho efecto con la dilatación ventricular.

La alteración de los parámetros analizados define el resultado final de la gated-SPECT, considerándose como positivo la presencia de defectos fijos o reversibles visibles en al menos dos ejes de corte de las imágenes y como mínimo en dos imágenes consecutivas en cada uno de esos ejes y/o alteraciones de la motilidad o FEVI<50% con VTD ≥140ml y VTS ≥70ml.

Como se ha analizado, la gated-SPECT permite tanto el diagnóstico de EAC, como la estratificación de riesgo a largo plazo del paciente. En múltiples estudios se ha constatado una sensibilidad entre un 73-92% y una especificidad entre 63-87% para el diagnóstico de EAC. [277, 278]

En un metaanálisis de 33 publicaciones en las que se valoraron los resultados del estudio de perfusión miocárdica con esfuerzo físico en 4.480 pacientes, la mayoría estudiados con trazadores marcados con tecnecio 99m, la sensibilidad media para detectar EAC

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

angiográficamente significativa (≥ 50%) fue del 87% y la especificidad del 73%. [263]

En este estudio la gated-SPECT positiva se encontró en el 87.2% de los pacientes con lesiones significativas en la ACI, el 87.2% de los pacientes revascularizados, el 73.2% de los pacientes con IC, el 60% de los pacientes con IAM y el 88.2% de los pacientes que fallecieron de causa cardíaca, encontrándose una relación estadísticamente significativa en todos los casos a excepción del IAM; y en el análisis de riesgo se encontró un incremento del mismo en todos los casos, con un OR particularmente elevado en el caso de la revascularización y el *exitus* de causa cardíaca (OR=7.355 y OR=7.253, respectivamente).

Estos resultados se corresponden con múltiples estudios, como el de Camilletti y cols. [252] o el de Pimentel y cols. [365], donde se encontró la positividad de la gated-SPECT como predictor de acontecimientos cardiovasculares.

5.3.6 Modelos de regresión logística para acontecimientos adversos

Se realizaron 5 modelos de regresión logística para estudiar las relaciones entre las variables clínicas y los parámetros de la gated-SPECT y su influencia en la probabilidad de tener acontecimientos adversos en la evolución (lesiones significativas en la ACI, revascularización, IC, IAM y *exitus* de causa cardíaca), con el objetivo de describir dichos acontecimientos, contribuir a la explicación causal de los mismos y construir modelos que permitan predecir el riesgo de presentarlos.

En el modelo de regresión para explicar la relación de dichas variables con la presencia de lesiones significativas en la ACI se encontró un incremento del riesgo asociado al sexo masculino, la edad, la disminución de la FEVI, el aumento del VTS, y los defectos reversibles de cara lateral; la dilatación ventricular, se asoció a menor riesgo de presentar dicha evolución. En el modelo para explicar la relación con la revascularización se encontró un incremento del riesgo en la DM, la HTA, la EAP y la presencia de defectos reversibles en la SPECT; no tomar IECAS o ARAII se asoció a una menor probabilidad. En el modelo de la IC se encontró un incremento del

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

riesgo en los pacientes con DM y defectos reversibles en la SPECT, y no tomar anticoagulantes se asoció a una menor probabilidad de presentar dicha evolución. Y en el modelo de evolución a *exitus* de causa cardíaca se encontró un incremento del riesgo asociado a la EAP, los defectos reversibles en la cara anterior, y no tomar BB.

La importancia de los distintos FRCV ya fue analizada previamente, pero de los resultados de estos modelos cabe destacar que tanto en la revascularización como en la IC se encontró un incremento del riesgo asociado a la DM; en los análisis univariantes dicha patología se asoció a un incremento del riesgo de revascularización, IC, IAM y *exitus* de causa cardíaca. Varios estudios recogen que los pacientes con dicha enfermedad tienen un riesgo significativo de EAC y de complicaciones cardíacas; hay estudios que indican que de un 20-40% de los pacientes diabéticos asintomáticos presentan exploraciones de SPECT anómalas, con signos de isquemia silente, por tanto, varias investigaciones concluyen que dicha prueba tiene un gran valor en la estratificación de los diabéticos. [57,162,328,331] Pero no se ha demostrado que el cribado de los pacientes diabéticos asintomáticos mejore la morbimortalidad a largo plazo, en un ensayo clínico aleatorizado de cribado mediante SPECT no se encontraron diferencias respecto a los resultados durante el seguimiento a largo plazo. [371]

Igualmente debe destacarse que los DR presentaron relación con la revascularización, la IC, las lesiones significativas de la ACI y el *exitus* de causa cardíaca, aunque en una localización específica en estos dos últimos casos; el valor pronóstico de dichas alteraciones ya fue referido previamente, y dicho resultado también concuerda con el análisis univariante, en el que se apreció que la presencia de dichos defectos se asoció a un incremento del riesgo en todos los acontecimientos adversos.

Por otra parte, llama la atención el comportamiento de las variables referidas a los fármacos en dichos modelos, impresiona que su uso no exime de presentar acontecimientos adversos, y parecería razonable realizar la gated-SPECT para revaluar el riesgo del paciente y revalorar el manejo.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

En los análisis del rendimiento global de los distintos modelos se encontraron resultados relevantes; en el caso del modelo que estudia las lesiones significativas en la ACI se encontró un buen rendimiento global, llama la atención que tanto al agregar las variables referidas a los fármacos como al agregar las variables del gated no aumentó significativamente la varianza, pero se obtuvo un modelo predictivo significativo; y mediante el análisis de las curvas ROC se puede concluir que es un modelo de alta precisión para discriminar pacientes que presenten ACI con lesiones significativas (AUC=0.7517, IC95%: 0.72-0.78). En el análisis del modelo de revascularización se apreció un buen rendimiento global del mismo, con un incremento del valor de la R cuadrado de *Nagelkerke* en cada bloque de variables añadidas, obteniéndose un modelo significativo en cada uno de los pasos; y mediante el análisis de las curvas ROC se puede concluir que también es un modelo de alta precisión para discriminar los pacientes que precisan revascularización (AUC=0.8449, IC95%: 0.81-0.88). En el análisis del modelo de IC también se apreció un buen rendimiento global, llama la atención que al agregar las variables de perfusión no se aumentó significativamente la varianza, pero se obtuvo un modelo predictivo significativo y en el resto de los pasos si se incrementó significativamente la varianza, con un incremento del valor de *Nagelkerke*; y finalmente, mediante el análisis de las curvas ROC se puede concluir que es un modelo de alta precisión para discriminar pacientes que presenten insuficiencia cardíaca en la evolución (AUC=0.7874, IC95%: 0.72-0.85). En el análisis del modelo de *exitus* de causa cardíaca se apreció un buen rendimiento global, llama la atención que tanto al agregar las variables referidas a los fármacos como al agregar las variables de perfusión no se aumentó significativamente la varianza, pero se obtuvo un modelo predictivo significativo, y en el análisis de las curvas ROC se observó un valor cercano a la capacidad predictiva perfecta (AUC=0.9656, IC95%: 0.90-1.0), con una curva que prácticamente alcanza la esquina superior izquierda. En estos 4 modelos la prueba de *Hosmer-Lemeshow* mostró una correcta bondad de ajuste.

En el caso del modelo de regresión para explicar la relación con la evolución a IAM, al analizar el rendimiento del modelo se apreció que

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

no es adecuado para explicar las relaciones entre estas variables, ni tiene carga predictiva. La literatura recoge que las variables testadas se relacionan con la evolución a IAM, y en el análisis univariante también se encuentran relaciones estadísticamente significativas; el resultado del modelo podría deberse a que no se den las condiciones de la variable, que no se haya capturado el momento adecuado de las variables independientes, teniendo en cuenta la muestra no está controlada.

El uso de modelos multivariables de predicción de riesgo se ha empleado fundamentalmente para guiar la elección de tratamiento preventivo en las enfermedades cardiovasculares, como el modelo de riesgo de Framingham, la puntuación QRISK2 que se ha desarrollado para predecir el riesgo de un evento cardiovascular y decidir el inicio de la terapia con estatinas en el Reino Unido, entre otros, y aunque muchas guías recomiendan la evaluación del riesgo de los pacientes teniendo en cuenta varios factores, ninguna recomienda un modelo específico de evaluación de riesgo multivariable para el diagnóstico y pronóstico de EAC. [13,20,43]

En algunas investigaciones se han desarrollado modelos multivariables, fundamentalmente para predecir el riesgo de acontecimientos adversos cardiovasculares, por ejemplo, uno de los primeros modelos que se desarrollaron para pacientes con EAC fue el de Duke, publicado en 1988, presentaba una puntuación de riesgo desarrollada a partir de una base de datos de pacientes que se habían realizado coronariografía, y se utilizó para identificar predictores de riesgo de muerte o IAM, se incluía FEVI, número de vasos enfermos, estenosis del TCI, puntuación de angina, edad y sexo, pero no se informaron medidas cuantitativas de discriminación y calibración. Otro de los modelos fue el *Total Ischemic Burden European Trial* (TIBET) [17] publicado en 2003, que fue desarrollado para predecir el riesgo de eventos de EAC (muerte cardíaca, IAM o angina inestable), empleando como variables independientes la HVI, dimensión telediastólica y tiempo hasta la depresión del ST durante el ejercicio, pero no se informó de la calibración, ni de la capacidad discriminativa del modelo, por tanto, se desconoce el rendimiento del mismo y no debe utilizarse en la práctica clínica. Otro modelo fue el de *A*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Coronary disease Trial Investigating Outcome with Nifedipine GITS (ACTION) [372], publicado en 2005, que se desarrolló para predecir el riesgo de muerte, IAM y accidente cerebrovascular en una cohorte de 7311 participantes con angina estable, en este modelo el predictor más fuerte de riesgo fue la edad, seguida de la FEVI y el tabaquismo, pero tampoco se informaron de los métodos para evaluar la calibración y la discriminación. Se han desarrollado otros como el LIPID en 2001, el Olmsted County en 2005, Euro Heart Angina 2006, y PEACE en 2008, todos estos modelos incluyeron variables demográficas como la edad y el sexo como predictores, la presencia de comorbilidades, y 3 de estos 7 modelos incluyeron variables relacionadas con algún tipo de prueba diagnóstica, generalmente la FEVI; pero ninguno de ellos es adecuado para uso clínico porque no informan las medidas de discriminación o calibración, y no se validaron en una cohorte externa. [13,20]

Otros modelos desarrollados posteriormente, como Duke SCD [372], VILCAD [373], y CALIBRE [374], sí evaluaron la calibración y la discriminación, e incluso se validaron en una cohorte externa, pero solo incluyen variables demográficas, clínicas y muy pocas referidas a resultados de pruebas diagnósticas. El EUROASPIRE y el EUROPA son otros dos modelos multivariables que intentan predecir la muerte cardiovascular, y en caso del EUROPA se incluyen otros *endpoints* como el IAM no fatal, pero el primero no informa de la calibración ni la discriminación y, por otra parte, la mayoría de las variables son clínicas, en ambos modelos. [13,20]

Gran parte de la investigación actual sobre la predicción de riesgo en la EAC se ha centrado en nuevos factores de riesgo y marcadores de pronóstico, como el valor de péptidos natriuréticos, troponinas cardíacas y marcadores inflamatorios, sin embargo, se ha demostrado que el riesgo de un marcador puede variar significativamente ante la presencia de otros factores de riesgo o características clínicas, por tanto, el valor de dichos parámetros sería incierto, reafirmándose la necesidad de modelos correctamente validados que los médicos puedan aplicar en la práctica clínica.

Por otra parte, como se ha apreciado en este estudio, la gated-SPECT permite determinar la presencia de defectos de perfusión, su

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

localización, brinda información sobre la función ventricular y sobre otros parámetros indicativos de la gravedad y/o repercusión de la EAC, siendo, por tanto, una prueba con alto valor para el diagnóstico y pronóstico de dicha enfermedad.

Los modelos de regresión logística que se obtuvieron para explicar la relación con las lesiones significativas en la ACI, la revascularización, la IC, y el *exitus* de causa cardíaca presentan buen rendimiento global, correcta bondad de ajuste y buena capacidad predictiva, por lo que presentan buenas características para ser usados en la práctica clínica (con las fórmulas obtenidas podrían constriurse hojas de Excel para calcular el riesgo de dichos acontecimientos durante la visita médica), teniendo en cuenta que sería necesario una validación externa para aplicarlos en otra población, aunque la *n* de esta investigación es grande, lo que constituye un buen punto de partida.

Con estos resultados también se puede concluir que los modelos que incluyan variables referidas a características clínicas y a parámetros de la gated-SPECT podrían mejorar significativamente la predicción de riesgo de los pacientes con sospecha de EAC.

5.5. ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA

En este estudio se encontró que los pacientes con gated-SPECT positiva presentaron una media de tiempo libre de acontecimientos adversos significativamente menor que los pacientes con gated-SPECT negativa; encontrándose una supervivencia global a los 5 años del 98%; y la media del tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con gated-SPECT negativa comparado con los pacientes con gated-SPECT positiva.

Múltiples estudios se han encaminado a analizar las tasas de mortalidad y eventos adversos en pacientes con gated-SPECT normal, así como el llamado "período de garantía" del mismo. Por ejemplo, un metanálisis de 19 series encontró que el riesgo anual de mortalidad en pacientes con gated-SPECT normal era de 0.6%, mientras que en pacientes con prueba anormal era 7.4% [(284)]. En el estudio de Shaw e Iskandrian [(285)], con 12 años de seguimiento se observó una tasa de

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortalidad cardíaca de 0.9% y una tasa de eventos adversos (IAM o revascularización) de 1.2% en pacientes con prueba normal.

En un estudio de casi 21.000 pacientes, en los que la gated-SPECT normal se asoció a una frecuencia de complicaciones duras (IAM o muerte cardiovascular) de aproximadamente 0.7% por año, en un período de seguimiento de 2 años. [265]

En otros estudios se ha encontrado un riesgo de eventos cardíacos mayores (IAM o exitus) menor al 1%, en un período de 2-3 años, incluso en pacientes con EAC conocida, aunque en pacientes diabéticos se ha apreciado un riesgo ligeramente mayor, hasta el 2-3%. [370]

Hachamovitch y cols [342] también demostraron el beneficio de una gated-SPECT esfuerzo/reposo como estrategia no invasiva para predecir complicaciones dentro de los 2 años siguientes a su realización, en 5.183 pacientes con cardiopatía isquémica; presentando una probabilidad de muerte cardíaca e IAM anual de 0.3 y 0.5 respectivamente para una SPECT normal, 0.8 y 2.7 para una SPECT ligeramente anormal, 2.3 y 2.9 si resultaba moderadamente patológico, o de 2.9 y 4.2 si era severamente patológico.

El estudio de Clayton y cols [372] también se corresponde con estos hallazgos, con un incremento de todas las causas de mortalidad y de eventos cardiovasculares en pacientes con gated-SPECT positiva, que contrasta con el buen pronóstico de los pacientes con gated-SPECT negativa.

Se analizaron las diferencias en cuanto al sexo y se encontró que el tiempo libre de enfermedad resultó significativamente menor en los hombres con gated-SPECT positiva, y los pacientes con mayor intervalo libre de eventos cardíacos fueron las mujeres con gated-SPECT negativa. En cuanto a la supervivencia, también resultó significativamente menor en los hombres con gated-SPECT positiva, y las mujeres presentaron mayor tiempo de supervivencia.

Como se ha analizado previamente, la SPECT juega un papel fundamental en la estratificación del riesgo en mujeres con EAC conocida o sospechada; Hachamovitch y cols. [342] encontraron que los hallazgos de la SPECT proporcionaron una mejor discriminación del riesgo, identificando mujeres de mayor riesgo en comparación con

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

hombres de mayor riesgo (AUC= 0,84 ± 0,03 *vs.* 0,71 ± 0,03, p <0,0005).

En el estudio de Bruix y cols. [286] se analizaron las diferencias entre hombre y mujeres con SPECT normal, y se encontró un mayor porcentaje de complicaciones cardíacas y revascularización en hombres con SPECT negativa, pero prueba de esfuerzo positiva vs hombres con SPECT negativa y prueba de esfuerzo negativa, diferencias que no se observaron en las mujeres.

Una situación particular se da en pacientes con gated-SPECT negativa y ergometría positiva; en este estudio se encontró, que la media del período de tiempo sin eventos, fue significativamente más prolongado en los pacientes con ergometría positiva y gated-SPECT negativa, siendo incluso más largo que el de pacientes con ergometría negativa y gated-SPECT negativa. En varios estudios se ha reseñado un bajo rendimiento de la ergometría con una sensibilidad entorno al 66% y una especificidad sobre 77%, con una baja correlación entre los hallazgos de dicha prueba y la severidad de la enfermedad coronaria, pero con una significativa mejoría al asociarse a imágenes de gated-SPECT. [286-288]

Incluso en casos de EAC diagnosticada angiográficamente, con sintomatología estable, una gated-SPECT normal se ha asociado a un bajo riesgo de eventos, independientemente de otros factores de riesgo, con una tasa de mortalidad anual de aproximadamente 0.9% y disminución de la frecuencia de acontecimientos coronarios durante los siguientes 5 años. [290-292]

Además, se ha demostrado una importante disminución de cateterismos innecesarios en pacientes con resultados normales de SPECT, con una reducción de costes del 31 al 50%, como publicaron Shaw y col. (294) en un estudio multicéntrico con 11.249 pacientes en Estados Unidos y como también se demostró en el estudio EMPIRE realizado en Europa. [300]

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONES

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

6. CONCLUSIONES

Los resultados anteriores nos inducen a las siguientes conclusiones:

1. Los factores de riesgo cardiovascular que predominaron en la población fueron la hipertensión y la dislipemia. El sexo masculino se asoció a mayor probabilidad de ser fumador y presentar enfermedad arterial periférica, mientras el sexo femenino lo hizo con la obesidad.
2. Al relacionar las características clínicas con los parámetros de la gated-SPECT se encontró que el sexo masculino, el hábito de fumar, la diabetes mellitus y la enfermedad arterial periférica eran los factores asociados a una mayor probabilidad de presentar alteraciones en todos los parámetros estudiados.
3. El riesgo de gated-SPECT positiva fue tres veces superior en los pacientes del sexo masculino. La positividad de esta prueba se asoció estadística y significativamente a todos los factores de riesgo cardiovascular analizados, excepto la dislipemia y la obesidad.
4. Al considerar, mediante un modelo de regresión logística, la relación simultánea de las variables clínicas que intervienen en la obtención de una gated-SPECT positiva, se pudo apreciar que el sexo masculino, el hábito de fumar, la DM y el IMC$\geq$25Kg/m^2 fueron las características de mayor riesgo para dicho resultado. El modelo presentó buen rendimiento global y alta precisión, según el análisis de las curvas ROC (AUC=0.7994), para discriminar pacientes con gated-SPECT positiva.
5. En la mayoría de los pacientes el grado de esfuerzo alcanzado en la ergometría fue adecuado, con una media de duración de 7.8 minutos y una media de METS de 8.5; el 68.2% de los pacientes alcanzaron una frecuencia cardíaca máxima por encima del 85% del valor predicho, y el resultado final de la prueba fue predominantemente negativo (56.4%). Se encontró una relación

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

estadísticamente significativa entre el resultado de la ergometría y de la gated-SPECT.

6. Excepto en el caso de la captación pulmonar, el resto de parámetros de la gated-SPECT presentaron diferencias estadísticamente significativas según el sexo; y en todos los casos el sexo masculino se asoció a mayor riesgo, a excepción del gated hiperdinámico.
7. Todos los defectos de perfusión se asociaron a un incremento del riesgo de presentar alteraciones en la fracción de eyección y los volúmenes ventriculares, siendo la variable que mayor riesgo reportó, la presencia de defectos reversibles y fijos a la vez.
8. Al analizar las relaciones de los acontecimientos adversos: a) con las características clínicas, la diabetes mellitus fue el único factor que se asoció a un incremento del riesgo de todos los acontecimientos estudiados; el sexo masculino se asoció a mayor probabilidad de presentar lesiones significativas en la angiografía coronaria invasiva (OR= 2.38), precisar revascularización (OR= 2.61) y resultar *exitus* de causa cardíaca (OR= 5.1); b) con los parámetros de la gated-SPECT, se constató que los defectos reversibles se asociaron a un incremento del riesgo en todos los acontecimientos estudiados; y c) con el resultado final de la gated-SPECT, se encontró que la positividad de esta prueba se asoció a mayor probabilidad de presentar lesiones significativas en la angiografía coronaria invasiva (OR= 3.23), precisar revascularización (OR= 7.36), evolucionar a insuficiencia cardiaca (OR= 2.697), y resultar *exitus* de causa cardíaca (OR= 7.25).
9. Al considerar, mediante modelos de regresión logística, la relación simultánea de las características clínicas y de los parámetros de la gated-SPECT que intervienen en la aparición de los distintos acontecimientos adversos estudiados se encontró:
   - Para la presencia de lesiones significativas en la angiografía coronaria invasiva: las variables que mayor riesgo mostraron fueron el sexo masculino, la edad, la disminución de la FEVI, el aumento del VTS, y los defectos reversibles de cara lateral. Este modelo presentó buen rendimiento global y una alta

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

precisión para discriminar pacientes que presenten dicho acontecimiento adverso (AUC=0.7517).

- Para la evolución a revascularización: las variables que mayor riesgo reportaron fueron la diabetes mellitus, la hipertensión arterial, la enfermedad arterial periférica y la presencia de defectos reversibles en la SPECT. El modelo presentó buen rendimiento global y una alta precisión para discriminar los pacientes que precisan revascularización (AUC=0.8449).
- En el caso de la insuficiencia cardiaca: las variables de mayor riesgo fueron la diabetes mellitus y los defectos reversibles. Este modelo presentó buen rendimiento global y una alta precisión para discriminar los pacientes que presenten dichos acontecimientos adverso (AUC=0.7874).
- El modelo de regresión logística para la evolución a IAM no presentó buenas características predictivas.
- Para la evolución a *exitus* de causa cardíaca: las variables que mayor riesgo mostraron fueron la enfermedad arterial periférica, los defectos reversibles en la cara anterior, y no tomar bloqueantes de los receptores β-adrenérgicos. Este modelo presentó buen rendimiento global y un valor cercano a la capacidad predictiva perfecta (AUC=0.9656).

10. Los pacientes con mayor intervalo libre de acontecimientos adversos fueron, según sexo, las mujeres con gated-SPECT negativa, y según resultados de la prueba de esfuerzo, los pacientes con ergometría positiva y gated-SPECT negativa.
    La media del tiempo de supervivencia fue significativamente mayor en los pacientes con gated-SPECT negativa comparado con los pacientes con gated-SPECT positiva.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. BIBLIOGRAFÍA.

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

7. BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization (WHO). (2018). *Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016.* Geneva: World Health Organization. Retrieved from http://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/en/

2. Institute for Health Metrics and Evaluation. (2021). *GBD Compare data visualization [website]. Seattle, WA: University of Washington.* Retrieved from http://vizhub.healthdata.org/gbd-compare

3. Timmis, A., Townsend, N., Gale, C., Grobbee, R., Maniadakis, N., Flather, M., . . . ESC Scientific Document Group. (2018). European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *European Heart Journal, 39*(7), 508–577. doi:10.1093/eurheartj/ehx628

4. Olshansky, S. J., & Ault, A. B. (1986). The fourth stage of the epidemiologic transition: the age of delayed degenerative diseases. *Milbank Q, 64*(3), 355-391.

5. Omran, A. R. (1971). The epidemiologic transition: a theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q, 49*(4), 509-538.

6. Zipes, D. P., Libby, P., Bonow, R. O., Mann, D. L., & Tomaselli, G. F. (2019). *Braunwald Tratado de Cardiología* (11na ed.). Barcelona: Elsevier.

7. Mirzaei, M., Truswell, A. S., Taylor, R., & Leeder, S. R. (2009). Coronary heart disease epidemics: not all the same. *Heart, 95* (9), 740-746.

8. Lozano, R., Naghavi, M., Foreman, K., Lim, S., Shibuya, K., Aboyans, V., . . . Memish, Z. A. (2012). Global and regional

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet (London, England), 380*(9859), 2095-2128. doi:10.1016 / S0140-6736 (12) 61728-0

9. Ford, E. S., & Capewell, S. (2011). Proportion of the decline in cardiovascular mortality disease due to prevention versus treatment: public health versus clinical care. *Annu Rev Public Health, 32*(1), 5-22.

10. Wilkins, E., Wilson, L., Wickramasinghe, K., Bhatnagar, P., Leal, J., Luengo-Fernández, R., . . . Townsend, N. (2017). *European Cardiovascular Disease Statistics 2017.* Brussels: European Heart Network.

11. España. Ministerio de Sanidad. (2020). *Informe Anual del Sistema Nacional de Salud 2018.* Ministerio de Sanidad. Secretaría General Técnica: Madrid.

12. Gaziano, J. M. (2010). Fifth phase of the epidemiologic transition: the age of obesity and inactivity. *JAMA, 303*(3), 275-276.

13. Bonow, R. O., Zipes, D. P., Kotcher Fuller, J., Libby, P., & Braunwald, E. (2004). *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (7th ed.). Philadelphia, PA: Elsevier Saunders.

14. Libby, P. (2013). Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *The New England journal of medicine, 368*, 2004-2013.

15. Longo, D. L., Fauci, A. S., Kasper, D. L., Hauser, S. L., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2012). *Harrison´s Principles of Internal Medicine* (18th ed.). New York: The McGraw-Hill Companies, Inc.

16. Rozman, C., & Cardellach, F. (2020). *Farreras-Rozman. Medicina Interna* (19 ed.). Madrid: Elsevier España.

17. Montalescot, G., Sechtem, U., Achenbach, S., Andreotti, F., Arden, C., Budaj, A., . . . Vrints, C. J. (2013). ESC guidelines

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

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. *European heart journal, 34*, 2949–3003.

18. Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Brentano, C., . . . ESC Scientific Document Group. (2020). 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *European heart journal, 41* (3), 407- 477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425

19. Goldstein, J. L., & Brown, M. S. (2015). A century of cholesterol and coronaries: from plaques to genes to statins. *Cell, 161*, 161-172.

20. de Lemos, J. A., & Omland, T. (2017). *Chronic Coronary Artery Disease: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* Philadelphia: Elsevier.

21. Bentzon, J. F., Otsuka, F., Virmani, R., & Falk, E. (2014). Mechanisms of plaque formation and rupture. *Circ Res, 114*, 1852-1866.

22. Goodwill, A. G., Dick, G. M., Kiel, A. M., & Tune, J. D. (2017). Regulation of coronary blood flow. *Compr Physiol, 7*(2), 321–382. doi:10.1002/cphy.c160016.

23. Laughlin, M. H., Davis, M. J., Secher, N. H., van Lieshout, J. J., Arce-Esquivel, A. A., Simmons, G. H., . . . Duncker, D. J. (2012). Peripheral circulation. *Comprehensive Physiology, 2*, 321- 447. doi:10.1002/cphy.c100048

24. Padro, T., Manfrini, O., Bugiardin, R., Canty, J., Cenko, E., De Luca, G., . . . Badimon, L. (2020). ESC Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'. *Cardiovascular Research, 116*, 741–755. doi:10.1093/cvr/cvaa003

25. Ong, P., Camici, P. G., Beltrame, J. F., Crea, F., Shimokawa, H., Sechtem, U., . . . Bairey Merz, C. N. (2018). Coronary Vasomotion Disorders International Study Group (COVADIS).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

International standardization of diagnostic criteria for microvascular angina. *International journal of cardiology, 250*, 16-20.

26. Crea, F., Camici, P. G., & Bairey Merz, C. N. (2014). Coronary microvascular dysfunction: an update. *European heart journal, 35*, 1101–1111.

27. Goodwill, A. G., Dick, G. M., Kiel, A. M., & Tune, J. D. (2017). Regulation of coronary blood flow. *Compr Physiol, 7*(2), 321–382. doi:10.1002/cphy.c160016.

28. Duncker, D. J., & Bache, R. J. (2008). Regulation of coronary blood flow during exercise. *Physiol Rev, 88*, 1009-1086. doi:10.1152/physrev.00045.2006.

29. Gould, K. L. (2009). Does coronary flow trump coronary anatomy? *JACC: Cardiovas Cularimaging, Vol. 2*(No.8), 1009-1023. doi:10.1016/j.jcmg.2009.06.004

30. Meier, P., Gloekler, S., Zbinden, R., Beckh, S., de Marchi, S. F., Zbinden, S., . . . Seiler, C. (2007). Beneficial effect of recruitable collaterals: a 10-year follow-up study in patients with stable coronary artery disease undergoing quantitative collateral measurements. *Circulation, Vol.16*, 975-983. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.703959

31. Canty, J. M., & Suzuki, G. (2012). Myocardial perfusion and contraction in acute ischemia and chronic ischemic heart disease. *J Mol Cell Cardiol, 52*(4), 822–831. doi: 10.1016/j.yjmcc.2011.08.019

32. Canty, J. M., & Fallavollita, J. A. (2005). Hibernating myocardium. *Journal of Nuclear Cardiology, 12*, 104 -119. doi:org/10.1016/j.nuclcard.2004.11.003

33. Cohen, M. V., & Downey, J. M. (2015). Signalling pathways and mechanisms of protection in pre- and postconditioning: historical perspective and lessons for the future. *British Journal of Pharmacology, 172*, 1913–1932. doi:10.1111/bph.12903

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

34. Vinten-Johansen, J., Zhao, Z. Q., Jiang, R., Zatta, A. J., & Dobson, G. P. (2007). Preconditioning and postconditioning: innate cardioprotection from ischemia-reperfusion injury. *J Appl Physiol, 103*, 1441–1448. doi:10.1152/japplphysiol.00642.2007

35. Heusch, G., & Rassaf, T. (2016). Time to give up on cardioprotection? A critical appraisal of clinical studies on ischemic pre-, post-, and remote conditioning. *Circulation Research, Vol.119* (No.5), 676-695. doi:org/10.1161/CIRCRESAHA.116.308736

36. Abizanda Soler, P., & Rodríguez Mañas, L. (2020). *Tratado de medicina geriátrica.* (2da. ed.). Madrid: Elsevier España.

37. Bell, S. P., & Saraf, A. A. (2016). Epidemiology of Multimorbidity in Older Adults with Cardiovascular Disease. *Clin Geriatr Med, 32*, 215-226.

38. Kotseva, K., Wood, D., De Bacquer, D., De Backer, G., Ryden, L., Jennings, C., . . . Vulic, D. (2016). EUROASPIRE IV: A European Society of Cardiology survey on the lifestyle, risk factor and therapeutic management of coronary patients from 24 European countries. *European Journal of Preventive Cardiology, 23*(6), 636-648. doi:10.1177/2047487315569401

39. National Center for Chronic Disease Prevention and Health Promotion (US) Office on Smoking and Health. (2014). *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress: A Report of the Surgeon General.* Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention (US).

40. World Health Organization (WHO). (2013). *WHO report on the global tobacco epidemic, 2013. Enforcing bans on tobacco advertising, promotion and sponsorship.* Luxemburgo: World Health Organization (WHO). Retrieved from https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85380/9789241505871_eng.pdf;jsessionid=94536E2E135B97EE49A8D2F86697AC40?sequence=1

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

41. Organización Mundial de la Salud (OMS). (2020). *Sitio oficial de la Organización Mundial de la Salud*. Obtenido de https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight

42. Blacher, J., Levy, B. I., Mourad, J.-J., Safar, M. E., & Bakris, G. (2016). From epidemiological transition to modern cardiovascular epidemiology: hypertension in the 21st century. *Lancet (London, England), 388* (10043), 530-532. doi:10.1016/S0140-6736(16)00002-7

43. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Verschuren, W. M. (2016). Guía ESC 2016 sobre prevención de la enfermedad cardiovascular en la práctica clínica. *Rev Esp Cardiol, 69*(10), 939. e1-e87. doi:10.1016/j.recesp.2016.08.009

44. Williams, B., Mancia, G., Spiering, W., Rosei, E. A., Azizi, M., Burnier, M., . . . Desormais, I. (2018). 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *European Heart Journal., 39*, 3021–3104. doi:10.1093/eurheartj/ehy339

45. Gabb, G. M., Mangoni, A. A., Anderson, C. S., Cowley, D., Dowden, J. S., Golledge, J., . . . Arnolda, L. (2016). Guideline for the diagnosis and management of hypertension in adults—2016. *Med J Aust 2016, 205* (2), 85-89. doi:10.5694/mja16.00526

46. Arnett, D., Blumenthal, R. S., Albert, M. A., Buroker, A. B., Goldberger, Z. D., Hahn, E. J., . . . Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation, Vol.140* (No. 11), e596-e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678

47. Ridker, P. M. (2014). LDL Cholesterol: Controversies and Future Therapeutic Directions. *Lancet (London, England), 384*(9943), 607-617. Retrieved from

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2014/08/20/16/12/ldl-cholesterol-controversies-and-future-therapeutic-directions

48. Mihaylova, B., Emberson, J., Blackwell, L., Keech, A., Simes, J., Barnes, E. H., . . . Baigent, C. (2012). The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet (London, England), 380*, 581–590. doi:10.1016/S0140-6736(12)60367-5

49. Ference, B. A., Yoo, W., Alesh, I., Mahajan, N., Mirowska, K. K., Mewada, A., . . . Flack, J. M. (2012). Effect of long-term exposure to lower low-density lipoprotein cholesterol beginning early in life on the risk of coronary heart disease. A Mendelian randomization analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 60* (25), 2631- 2639. doi:10.1016/j.jacc.2012.09.017

50. Voight, B. F., Peloso, G. M., Orho-Melander, M., Frikke-Schmidt, R., Barbalic, M., Jensen, M. K., . . . Kathiresan, S. (2012). Plasma HDL cholesterol and risk of myocardial infarction: a mendelian randomisation study. *Lancet (London, England), 380*, 572–580. doi:10.1016/S0140-6736(12)60312-2

51. Di Angelantonio, E., Sarwar, N., Perry, P., Kaptoge, S., Ray, K. K., Thompson, A., . . . Danesh, J. (2009). Major lipids, apolipoproteins, and risk of vascular disease. *JAMA., 302* (18), 1993–2000. doi:10.1001/jama.2009.1619

52. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., . . . Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation, Vol.139*, e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

53. Seshasai, S. R., Kaptoge, S., Thompson, A., Di Angelantonio, E., Gao, P., Sarwar, N., . . . Danesh, J. (2011). Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *The New England journal of medicine, 364* (9), 829-841.

54. Wing, R. R., Bolin, P., Brancati, F. L., Bray, G. A., Clark, J. M., Coday, M., . . . Yanovski, S. Z. (2013). Cardiovascular effects of intensive lifestyle intervention in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine, 369,* 145-154. doi:10.1056/NEJMoa1212914

55. International Diabetes Federation. (2017). *IDF Diabetes Atlas.* (8th ed.). (S. Karuranga, J. da Rocha Fernández, Y. Huang, & B. Malanda, Eds.) International Diabetes Federation. Retrieved from https://www.diabetesatlas.org/upload/resources/previous/files/8/IDF_DA_8e-EN-final.pdf

56. Sattar, N., Rawshani, A., Franzén, S., Rawshani, A., Svensson, A. M., Rosengren, A., . . . Gudbjörnsdottir, S. (2019). Age at diagnosis of type 2 diabetes mellitus and associations with cardiovascular and mortality risks. *Circulation, Vol.139*(No.19), 2228-2237. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.118.037885

57. Cosentino, F., Grant, P. J., Aboyans, V., Bailey, C. J., Ceriello, A., Delgado, V., . . . Wheeler, D. C. (2020). 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *European Heart Journal, 41*, 255-323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486

58. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, Obesity Expert Panel, 2013. (2014). Expert Panel Report: Guidelines (2013) for the management of overweight and obesity in adults. *Obesity*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

(Silver Spring, Md.), Vol.22(Suppl 2), S41–S410. doi:10.1002/oby.20660

59. Cornier, M. A., Després, J. P., Davis, N., Grossniklaus, D. A., Klein, S., Lamarche, B., . . . Poirier, P. (2011). Assessing adiposity: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, Vol.124*(No.18), 1996–2019. doi:10.1161/CIR.0b013e318233bc6a

60. Bray, G. A., & Bouchard, C. (2014). *Handbook of Obesity.* Boca Ratón: Taylor & Francis Group.

61. Aboyans, V., Ricco, J. B., Bartelink, M. L., Bjorcka, M., Brodmann, M., Cohnerta, T., . . . Desormais, I. (2018). Guía ESC 2017 sobre el diagnóstico y tratamiento de la enfermedad arterial periférica, desarrollada en colaboración con la European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Rev Esp Cardiol, 71*(2), 111.e1-e69. doi:10.1016/j.recesp.2017.12.015

62. Shadman, R., Criqui, M. H., Bundens, W. P., Fronek, A., Denenberg, J. O., Gamst, A. C., & McDermott, M. M. (2004). Subclavian artery stenosis: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases. *Journal of the American College of Cardiology, Vol. 44* (No. 3), 618-623. doi:10.1016/j.jacc.2004.04.044

63. Tendera, M., Aboyans, V., Bartelink, M. L., Baumgartner, I., Clement, D., Collet, J. P., . . . Zeller, T. (2012). Guía de práctica clínica de la ESC sobre diagnóstico y tratamiento de las enfermedades arteriales periféricas. *Rev Esp Cardiol, 65* (2), 172. e1-e57. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/

64. Fowkes, F. G., Rudan, D., Rudan, I., Aboyans, V., Denenberg, J. O., McDermott, M. M., . . . Criqui, M. H. (2013). Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *Lancet (London, England), 382* (9901), 1329–1340. doi:10.1016/S0140-6736(13)61249-0

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

65. Crea, F., Camici, P. G., De Caterina, R., & Lanza, G. A. (2009). Chronic Ischaemic Heart Disease. In J. Camm, T. F. Lüscher, & P. W. Serruys (Eds.), *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* (2da ed.). Oxford: Oxford University Press. doi:10.1093/med/9780199566990.003.017

66. Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., . . . Hunink, M. G. (2011). A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European Heart Journal, 32*, 1316-30. doi:10.1093/eurheartj/ehr014

67. Hamm, C. W., Bassand, J. P., Agewall, S., Bax, J., Boersma, E., Bueno, H., . . . & ESC Committee for Practice Guidelines. (2011). ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal, 32* (23), 2999–3054. doi:10.1093/eurheartj/ehr236

68. Fihn, S. D., Gardin, J. M., Abrams, J., Berra, K., Blankenship, J. C., Dallas, A. P., . . . Williams, S. V. (2012). 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *Circulation, Vol.126*, e354-e471. doi:10.1161/CIR.0b013e318277d6a0

69. Diamond, G. A. (1983). A clinically relevant classification of chest discomfort. *Journal of the American College of Cardiology, 1* (2), 574–575. doi:10.1016/s0735-1097(83)80093-x

70. Campeau, L. (1976). Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation, Vol.54*(No.3), 522–523.

71. Goldman, L., Hashimoto, B., Cook, E. F., & Loscalzo, A. (1981). Comparative reproducibility and validity of systems for assessing cardiovascular functional class: advantages of a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

new specific activity scale. *Circulation, Vol.64*(No.6), 1227–1234. doi:10.1161/01.cir.64.6.1227

72. Madjid, M., & Fatemi, O. (2013). Components of the complete blood count as risk predictors for coronary heart disease: in-depth review and update. *Texas Heart Institute journal, 40*(1), 17-29.

73. Di Angelantonio, E., Chowdhury, R., Sarwar, N., Aspelund, T., Danesh, J., & Gudnason, V. (2010). Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and non-vascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ (Clinical research ed.), 341*, c4986. doi:10.1136/bmj.c4986

74. Omland, T., Pfeffer, M. A., Solomon, S. D., de Lemos, J. A., Røsjø, H., Šaltytė Benth, J., . . . PEACE Investigators. (2013). Prognostic value of cardiac troponin I measured with a highly sensitive assay in patients with stable coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology, 61*(12), 1240–1249. doi:10.1016/j.jacc.2012.12.026

75. Omland, T., de Lemos, J. A., Sabatine, M. S., Christophi, C. A., Rice, M. M., Jablonski, K. A., . . . Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (PEACE) Trial Investigators (2009). A Sensitive Cardiac Troponin T Assay in Stable Coronary Artery Disease. *The New England Journal of Medicine, 361*, 2538-2547. doi:10.1056/NEJMoa0805299

76. de Lemos, J. A., Drazner, M. H., Omland, T., Ayers, C. R., Khera, A., Rohatgi, A., . . . McGuire, D. K. (2010). Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA, 304* (22), 2503–2512. doi:10.1001/jama.2010.1768

77. Fihn, S. D., Blankenship, J. C., Alexander, K. P., Bittl, J. A., Byrne, J. G., Fletcher, B. J., . . . Smith, P. K. (2014). 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS focused update of the guideline for the diagnosis and management of patients with

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology, 64*(18), 1929–1949. doi:10.1016/j.jacc.2014.07.017

78. Pradhan, R., Chaudhary, A., & Donato, A. A. (2012). Predictive accuracy of ST depression during rapid atrial fibrillation on the presence of obstructive coronary artery disease. *The American Journal of Emergency Medicine, 30*(7), 1042-1047. doi:10.1016/j.ajem.2011.06.027

79. Daly, C., Norrie, J., Murdoch, D. L., Ford, I., Dargie, H. J., Fox, K., & TIBET study group. (2003). The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina. *European heart journal, 24* (6), 532–540. doi:10.1016/s0195-668x(02)00820-5

80. Steeds, R. P., Garbi, M., Cardim, N., Kasprzak, J. D., Sade, E., Nihoyannopoulos, P., . . . 2014–2016 EACVI Scientific Documents Committee. (2017). EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *European heart journal cardiovascular Imaging, 18*(11), 1191–1204. doi:10.1093/ehjci/jew333

81. Diamond, G. A., & Forrester, J. S. (1979). Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *The New England journal of medicine, 300*(24), 1350–1358. doi:10.1056/NEJM197906143002402

82. Genders, T. S., Steyerberg, E. W., Alkadhi, H., Leschka, S., Desbiolles, L., Nieman, K., . . . CAD Consortium. (2011). A clinical prediction rule for the diagnosis of coronary artery disease: validation, updating, and extension. *European heart journal, 32*(11), 1316–1330. doi:10.1093/eurheartj/ehr014

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

83. Juarez-Orozco, L. E., Saraste, A., Capodanno, D., Prescott, E., Ballo, H., Bax, J. J., . . . Knuuti, J. (2019). Impact of a decreasing pre-test probability on the performance of diagnostic tests for coronary artery disease. *European heart journal cardiovascular Imaging, 20*(11), 1198–1207. doi:10.1093/ehjci/jez054

84. Reeh, J., Therming, C. B., Heitmann, M., Højberg, S., Sørum, C., Bech, J., . . . Prescott, E. (2019). Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *European heart journal, 40*(18), 1426–1435. doi:10.1093/eurheartj/ehy806

85. Cheng, V. Y., Berman, D. S., Rozanski, A., Dunning, A. M., Achenbach, S., Al-Mallah, M., . . . Min, J. K. (2011). Performance of the traditional age, sex, and angina typicality-based approach for estimating pretest probability of angiographically significant coronary artery disease in patients undergoing coronary computed tomographic angiography: results from the multinational coronary CT angiography evaluation for clinical outcomes: an international multicenter registry (CONFIRM). *Circulation, Vol.124* (No.22), 2423–2432. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.039255.

86. Foldyna, B., Udelson, J. E., Karády, J., Banerji, D., Lu, M. T., Mayrhofer, T., . . . Hoffmann, U. (2019). Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *European heart journal cardiovascular Imaging, 20* (5), 574–581. doi:10.1093/ehjci/jey182

87. Fordyce, C. B., Douglas, P. S., Roberts, R. S., Hoffmann, U., Al-Khalidi, H. R., Patel, M. R., . . . Prospective Multicenter Imaging Study for Evaluation of Chest Pain (PROMISE) Investigators (2017). Identification of Patients with Stable Chest Pain Deriving Minimal Value from Noninvasive Testing: The PROMISE Minimal-Risk Tool, A Secondary

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Analysis of a Randomized Clinical Trial. *JAMA cardiology*, *2*(4), 400–408. doi:10.1001/jamacardio.2016.5501

88. Versteylen, M. O., Joosen, I. A., Shaw, L. J., Narula, J., & Hofstra, L. (2011). Comparison of Framingham, PROCAM, SCORE, and Diamond Forrester to predict coronary atherosclerosis and cardiovascular events. *Journal of Nuclear Cardiology*, *18*(5), 904–911. doi:10.1007/s12350-011-9425-5

89. Jensen, J. M., Voss, M., Hansen, V. B., Andersen, L. K., Johansen, P. B., Munkholm, H., & Nørgaard, B. L. (2012). Risk stratification of patients suspected of coronary artery disease: comparison of five different models. *Atherosclerosis*, *220*(2), 557–562. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2011.11.027

90. Arós, F., Boraita, A., Alegría, E., Alonso, A. M., Bardají, A., Lamiel, R., . . . Wilke, M. (2000). Guías de práctica clínica de la Sociedad Española de Cardiología en pruebas de esfuerzo. *Rev Esp Cardiol, Vol. 53* (Núm. 8), 1063-1094. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/

91. American College of Sports Medicine. (2014). *ACSM's Guidelines for Exercise Testing and Prescription* (9th ed.). (L. S. Pescatello, R. Arena, D. Riebe, & P. D. Thompson, Eds.) Philadelphia, PA: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins.

92. Bouzas-Mosquera, A., Peteiro, J., Álvarez-García, N., Broullón, F. J., Mosquera, V. X., García-Bueno, L., . . . Castro-Beiras, A. (2009). Prediction of mortality and major cardiac events by exercise echocardiography in patients with normal exercise electrocardiographic testing. *Journal of the American College of Cardiology*, *53*(21), 1981–1990. doi:10.1016/j.jacc.2009.01.067

93. Fletcher, G. F., Ades, P. A., Kligfield, P., Arena, R., Balady, G. J., Bittner, V. A., . . . Williams, M. A. (2013). Exercise Standards for Testing and Training. A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, *Vol.128*(No.8), 873–934. doi:10.1161/CIR.0b013e31829b5b44

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

94. Siontis, G. C., Mavridis, D., Greenwood, J. P., Coles, B., Nikolakopoulou, A., Juni, P., . . . Windecker, S. (2018). Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.), 360*, k504. doi:10.1136/bmj.k504

95. Snader, C. E., Marwick, T. H., Pashkow, F. J., Harvey, S. A., Thomas, J. D., & Lauer, M. S. (1997). Importance of estimated functional capacity as a predictor of all-cause mortality among patients referred for exercise thallium single-photon emission computed tomography: report of 3,400 patients from a single center. *Journal of the American College of Cardiology, 30* (3), 641–648. doi:10.1016/s0735-1097(97)00217-9

96. Zacharias, K., Ahmed, A., Shah, B. N., Gurunathan, S., Young, G., Acosta, D., & Senior, R. (2017). Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *European heart journal cardiovascular Imaging, 18* (2), 195–202. doi:10.1093/ehjci/jew049

97. Yang, H. S., Pellikka, P. S., McCully, R. B., Oh, J. K., Kukuzke, J. A., Khandheria, B. K., & Chandrasekaran, K. (2006). Role of biplane and biplane echocardiographically guided 3-dimensional echocardiography during dobutamine stress echocardiography. *Journal of the American Society of Echocardiography, 19*(9), 1136–1143. doi:10.1016/j.echo.2006.04.016

98. Vamvakidou, A., Gurunathan, S., & Senior, R. (2016). Novel techniques in stress echocardiography: a focus on the advantages and disadvantages. *Expert review of cardiovascular therapy, 14*(4), 477–494. doi:10.1586/14779072.2016.1135054

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

99. Sciagrà, R., Passeri, A., Bucerius, J., Verberne, H. J., Slart, R. H., Lindner, O., . . . Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). (2016). Clinical use of quantitative cardiac perfusion PET: rationale, modalities and possible indications. Position paper of the Cardiovascular Committee of the European Association of Nuclear Medicine (EANM). *European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 43*(8), 1530–1545. doi:10.1007/s00259-016-3317-5

100. Jaarsma, C., Leiner, T., Bekkers, S. C., Crijns, H. J., Wildberger, J. E., Nagel, E., . . . Schalla, S. (2012). Diagnostic performance of noninvasive myocardial perfusion imaging using single-photon emission computed tomography, cardiac magnetic resonance, and positron emission tomography imaging for the detection of obstructive coronary artery disease: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 59*(19), 1719–1728. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.040

101. Kajander, S., Joutsiniemi, E., Saraste, M., Pietilä, M., Ukkonen, H., Saraste, A., . . . Knuuti, J. (2010). Cardiac positron emission tomography/computed tomography imaging accurately detects anatomically and functionally significant coronary artery disease. *Circulation, Vol.122*, 603-613. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.915009

102. Le, T. T., Huang, W., Bryant, J. A., Cook, S. A., & Chin, C. W. (2017). Stress cardiovascular magnetic resonance imaging: current and future perspectives. *Expert review of cardiovascular therapy, 15* (3), 181–189. doi:10.1080/14779072.2017.1296356

103. Klem, I., Greulich, S., Heitner, J. F., Kim, H., Vogelsberg, H., Kispert, E. M., . . . Sechtem, U. (2008). Value of cardiovascular magnetic resonance stress perfusion testing for the detection of coronary artery disease in women. *JACC. Cardiovascular imaging, 1*(4), 436–445. doi:10.1016/j.jcmg.2008.03.010

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

104. Kato, S., Kitagawa, K., Ishida, N., Ishida, M., Nagata, M., Ichikawa, Y., . . . Sakuma, H. (2010). Assessment of coronary artery disease using magnetic resonance coronary angiography: a national multicenter trial. *Journal of the American College of Cardiology, 56* (12), 983–991. doi:10.1016/j.jacc.2010.01.071

105. Sakuma, H. (2011). Coronary CT versus MR Angiography: The Role of MR Angiography. *Radiology, 258*(2), 340–349. doi:10.1148/radiol.10100116

106. Halliburton, S., Arbab-Zadeh, A., Dey, D., Einstein, A. J., Gentry, R., George, R. T., . . . Weigold, W. G. (2012). State-of-the-art in CT hardware and scan modes for cardiovascular CT. *Journal of cardiovascular computed tomography, 6*(3), 154–163. doi:10.1016/j.jcct.2012.04.005

107. Abbara, S., Blanke, P., Maroules, C. D., Cheezum, M., Choi, A. D., Han, B. K., . . . Leipsic, J. (2016). SCCT guidelines for the performance and acquisition of coronary computed tomographic angiography: A report of the society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines Committee: Endorsed by the North American Society for Cardiovascular Imaging (NASCI). *Journal of cardiovascular computed tomography, 10*(6), 435–449. doi:10.1016/j.jcct.2016.10.002

108. Hausleiter, J., Martinoff, S., Hadamitzky, M., Martuscelli, E., Pschierer, I., Feuchtner, G. M., . . . Achenbach, S. (2010). Image quality and radiation exposure with a low tube voltage protocol for coronary CT angiography results of the PROTECTION II Trial. *JACC. Cardiovascular imaging, 3* (11), 1113–1123. doi:10.1016/j.jcmg.2010.08.016

109. Lu, M. T., Ferencik, M., Roberts, R. S., Lee, K. L., Ivanov, A., Adami, E., . . . Hoffmann, U. (2017). Noninvasive FFR Derived from Coronary CT Angiography: Management and Outcomes in the PROMISE Trial. *JACC. Cardiovascular imaging, 10*(11), 1350–1358. doi:10.1016/j.jcmg.2016.11.024

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

110. Rizvi, A., Han, D., Danad, I., Ó Hartaigh, B., Lee, J. H., Gransar, H., . . . Peña, J. M. (2018). Diagnostic performance of hybrid cardiac imaging methods for assessment of obstructive coronary artery disease compared with stand-alone coronary computed tomography angiography: a meta-analysis. *JACC. Cardiovascular imaging, 11* (4), 589–599. doi:10.1016/j.jcmg.2017.05.020

111. Bashore, T. M., Balter, S., Barac, A., Byrne, J. G., Cavendish, J. J., Chambers, C. E., . . . ACCF Task Force Members. (2012). 2012 American College of Cardiology Foundation/Society for Cardiovascular Angiography and Interventions expert consensus document on cardiac catheterization laboratory standards update: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus documents developed in collaboration with the Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine. *Journal of the American College of Cardiology, 59*(24), 2221–2305. doi:10.1016/j.jacc.2012.02.010

112. Patel, M. R., Bailey, S. R., Bonow, R. O., Chambers, C. E., Chan, P. S., Dehmer, G. J., . . . Ward, R. P. (2012). ACCF/SCAI/AATS/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCCM/SCCT/SCMR/STS 2012 appropriate use criteria for diagnostic catheterization: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *Journal of the American College of Cardiology, 59* (22), 1995–2027. doi:10.1016/j.jacc.2012.03.003

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

113. O'Gara, P. T., Kushner, F. G., Ascheim, D. D., Casey, D. E., Chung, M. K., de Lemos, J. A., . . . Zhao, D. X. (2013). 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary a Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation, 127*, 529-555. doi:10.1161/CIR.0b013e3182742c84

114. Kern, M. J., Sorajja, P., & Lim, M. J. (2015). *Cardiac Catheterization Handbook.* (6th ed.). Philadelphia: Elsevier Science.

115. Moscucci, M. (Ed.). (2014). *Grossman & Baim's Cardiac Catheterization, Angiography, and Intervention.* (8th ed.). Philadelphia: Lippincott, Williams, and Wilkins a Wolters Kluwer.

116. Räber, L., Mintz, G. S., Koskinas, K. C., Johnson, T. W., Holm, N. R., Onuma, Y., . . . ESC Scientific Document Group. (2018). Clinical use of intracoronary imaging. Part 1: guidance and optimization of coronary interventions. An expert consensus document of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions. *European heart journal, 39*(35), 3281–3300. doi:10.1093/eurheartj/ehy285

117. Kini, A. S., Vengrenyuk, Y., Yoshimura, T., Matsumura, M., Pena, J., Baber, U., . . . Narula, J. (2017). Fibrous Cap Thickness by Optical Coherence Tomography in Vivo. *Journal of the American College of Cardiology, 69*(6), 644–657. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.028

118. Escaned, J., Echavarría-Pinto, M., Garcia-Garcia, H. M., van de Hoef, T. P., de Vries, T., Kaul, P., . . . ADVISE II Study Group. (2015). Prospective assessment of the diagnostic accuracy of instantaneous wave-free ratio to assess coronary stenosis relevance: results of ADVISE II international, multicenter study (ADenosine Vasodilator Independent Stenosis Evaluation II). *JACC. Cardiovascular interventions, 8*(6), 824–833. doi:10.1016/j.jcin.2015.01.029

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

119. Toth, G., Hamilos, M., Pyxaras, S., Mangiacapra, F., Nelis, O., De Vroey, F., . . . De Bruyne, B. (2014). Evolving concepts of angiogram: fractional flow reserve discordances in 4000 coronary stenoses. *European heart journal, 35*(40), 2831–2838. doi:10.1093/eurheartj/ehu094

120. Jeremias, A., Maehara, A., Généreux, P., Asrress, K. N., Berry, C., De Bruyne, B., . . . Stone, G. W. (2014). Multicenter core laboratory comparison of the instantaneous wave-free ratio and resting Pd/Pa with fractional flow reserve: the RESOLVE study. *Journal of the American College of Cardiology, 63*(13), 1253–1261. doi:10.1016/j.jacc.2013.09.060

121. Van Belle, E., Rioufol, G., Pouillot, C., Cuisset, T., Bougrini, K., Teiger, E., . . . Investigator of the Registre Français de la FFR-R3F. (2014). Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry. *Circulation, Vol.129*(No.2), 173–185. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006646

122. Gueret, P., Deux, J. F., Bonello, L., Sarran, A., Tron, C., Christiaens, L., . . . Laissy, J. P. (2013). Diagnostic performance of computed tomography coronary angiography (from the Prospective National Multicenter Multivendor EVASCAN Study). *The American journal of cardiology, 111*(4), 471–478. doi:10.1016/j.amjcard.2012.10.029

123. Greenwood, J. P., Ripley, D. P., Berry, C., McCann, G. P., Plein, S., Bucciarelli-Ducci, C., . . . CE-MARC 2 Investigators. (2016). Effect of care guided by cardiovascular magnetic resonance myocardial perfusion scintigraphy or NICE guidelines on subsequent unnecessary angiography rates: the CE-MARC 2 randomized clinical trial. *JAMA, 316*(10), 1051–1060. doi:10.1001/jama.2016.12680

124. Karthikeyan, G., Guzic Salobir, B., Jug, B., Devasenapathy, N., Alexanderson, E., Vitola, J., . . . Kashyap, R. (2017).

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Functional compared to anatomical imaging in the initial evaluation of patients with suspected coronary artery disease: An international, multi-center, randomized controlled trial (IAEA-SPECT/CTA study). *Journal of Nuclear Cardiology, 24*(2), 507–517. doi:10.1007/s12350-016-0664-3

125. Siontis, G. C., Mavridis, D., Greenwood, J. P., Coles, B., Nikolakopoulou, A., Jüni, P., . . . Windecker, S. (2018). Outcomes of non-invasive diagnostic modalities for the detection of coronary artery disease: network meta-analysis of diagnostic randomised controlled trials. *BMJ (Clinical research ed.), 360*, k504. doi:10.1136/bmj.k504

126. Knuuti, J., Bengel, F., Bax, J. J., Kaufmann, P. A., Le Guludec, D., Perrone Filardi, P., . . . Hesse, B. (2014). Risks and benefits of cardiac imaging: an analysis of risks related to imaging for coronary artery disease. *European heart journal, 35*(10), 633–638. doi:10.1093/eurheartj/eht512

127. Knuuti, J., Ballo, H., Juárez-Orozco, L. E., Saraste, A., Kolh, P., Rutjes, A., . . . Wijns, W. (2018). The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *European heart journal, 39*(35), 3322–3330. doi:10.1093/eurheartj/ehy267

128. Emond, M., Mock, M. B., Davis, K. B., Fisher, L. D., Holmes, D. R., Chaitman, B. R., . . . Killip III, T. (1994). Long-term survival of medically treated patients in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) Registry. *Circulation, Vol.90*(No.6), 2645–2657. doi:10.1161/01.cir.90.6.2645

129. Buxton, A. E., Lee, K. L., Hafley, G. E., Pires, L. A., Fisher, J. D., Gold, M. R., . . . MUSTT Investigators. (2007). Limitations of ejection fraction for prediction of sudden death risk in patients with coronary artery disease: lessons from the MUSTT study. *Journal of the American College of Cardiology, 50* (12), 1150–1157. doi:10.1016/j.jacc.2007.04.095

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

130. Critchley, J. A., & Capewell, S. (2003). Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA, 290* (1), 86–97. doi:10.1001/jama.290.1.86

131. Chow, C. K., Jolly, S., Rao-Melacini, P., Fox, K. A., Anand, S. S., & Yusuf, S. (2010). Association of diet, exercise, and smoking modification with risk of early cardiovascular events after acute coronary syndromes. *Circulation, Vol.121*(No.6), 750–758. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.891523

132. Stead, L. F., Perera, R., Bullen, C., Mant, D., Hartmann-Boyce, J., Cahill, K., & Lancaster, T. (2012). Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *The Cochrane database of systematic reviews, 11*, CD000146. doi:10.1002/14651858.CD000146.pub4

133. Prochaska, J. J., & Benowitz, N. L. (2016). The past, present, and future of nicotine addiction therapy. *Annual review of medicine, 67*, 467–486. doi:10.1146/annurev-med-111314-033712

134. Barth, J., Jacob, T., Daha, I., & Critchley, J. A. (2015). Psychosocial interventions for smoking cessation in patients with coronary heart disease. *The Cochrane database of systematic reviews* (7), CD006886. doi:10.1002/14651858.CD006886.pub2

135. Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: an updated systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition, 92*(5), 1189–1196. doi:10.3945/ajcn.2010.29673

136. Freeman, A. M., Morris, P. B., Barnard, N., Esselstyn, C. B., Ros, E., Agatston, A., . . . Kris-Etherton, P. (2017). Trending Cardiovascular Nutrition Controversies. *Journal of the American College of Cardiology, 69*(9), 1172–1187. doi:10.1016/j.jacc.2016.10.086

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

137. Miller, V., Mente, A., Dehghan, M., Rangarajan, S., Zhang, X., Swaminathan, S., . . . Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE). (2017). Fruit, vegetable, and legume intake, and cardiovascular disease and deaths in 18 countries (PURE): a prospective cohort study. *Lancet (London, England), 390*(10107), 2037–2049. doi:10.1016/S0140-6736(17)32253-5

138. Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., . . . PREDIMED Study Investigators. (2018). Primary Prevention of Cardiovascular Disease with a Mediterranean Diet Supplemented with Extra-Virgin Olive Oil or Nuts. *The New England journal of medicine, 378* (25), e34. doi:10.1056/NEJMoa1800389

139. Kim, H., Caulfield, L. E., & Rebholz, C. M. (2018). Healthy plant-based diets are associated with lower risk of all-cause mortality in US adults. *The Journal of nutrition, 148*(4), 624–631. doi:10.1093/jn/nxy019

140. Keteyian, S. J., Brawner, C. A., Savage, P. D., Ehrman, J. K., Schairer, J., Divine, G., . . . Ades, P. A. (2008). Peak aerobic capacity predicts prognosis in patients with coronary heart disease. *American heart journal, 156*(2), 292–300. doi:10.1016/j.ahj.2008.03.017

141. Bruning, R. S., & Sturek, M. (2015). Benefits of exercise training on coronary blood flow in coronary artery disease patients. *Prog Cardiovasc Dis, 57* (5), 443–453. doi:10.1016/j.pcad.2014.10.006

142. Lahtinen, M., Toukola, T., Junttila, M. J., Piira, O. P., Lepojärvi, S., Kääriäinen, M., . . . Kiviniemi, A. M. (2018). Effect of changes in physical activity on risk for cardiac death in patients with coronary artery disease. *The American journal of cardiology, 121* (2), 143–148. doi:10.1016/j.amjcard.2017.10.002

143. Anderson, L., Thompson, D. R., Oldridge, N., Zwisler, A. D., Rees, K., Martin, N., & Taylor, R. S. (2016). Exercise-based cardiac rehabilitation for coronary heart disease. *The Cochrane*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

database of systematic reviews, 2016 (1), CD001800. doi:10.1002/14651858.CD001800.pub3

144. Sanchez, A., Bully, P., Martinez, C., & Grandes, G. (2015). Effectiveness of physical activity promotion interventions in primary care: A review of reviews. *Preventive medicine, 76 Suppl*, S56–S67. doi:10.1016/j.ypmed.2014.09.012

145. Sattelmair, J., Pertman, J., Ding, E. L., Kohl III, H. W., Haskell, W., & Lee, I. M. (2011). Dose response between physical activity and risk of coronary heart disease: a meta-analysis. *Circulation*, *Vol.124*(No.7), 789–795. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.110.010710

146. Ma, C., Avenell, A., Bolland, M., Hudson, J., Stewart, F., Robertson, C., . . . MacLennan, G. (2017). Effects of weight loss interventions for adults who are obese on mortality, cardiovascular disease, and cancer: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed.), 359*, j4849. doi:10.1136/bmj.j4849

147. Jensen, M. D., Ryan, D. H., Apovian, C. M., Ard, J. D., Comuzzie, A. G., Donato, K. A., . . . Obesity Society. (2014). 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *Circulation, Vol.129* (No.25 Suppl 2), S102–S138. doi:10.1161/01.cir.0000437739.71477.ee

148. Yanovski, S. Z., & Yanovski, J. A. (2014). Long-term drug treatment for obesity: a systematic and clinical review. *JAMA, 311*(1), 74–86. doi:10.1001/jama.2013.281361

149. Arnett, D., Blumenthal, R., Albert, M., Buroker, A., Goldberger, Z., Hahn, E., . . . Ziaeian, B. (2019). 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Clinical Practice Guidelines. *Circulation., Vol.140,* e596–e646. doi:10.1161/CIR.0000000000000678

150. Rosendorff, C., Lackland, D. T., Allison, M., Aronow, W. S., Black, H. R., Blumenthal, R. S., . . . White, W. B. (2015). Treatment of hypertension in patients with coronary artery disease: A scientific statement from the American Heart Association, American College of Cardiology, and American Society of Hypertension. *Circulation, Vol.131*(No.19), e435–e470. doi:10.1161/CIR.0000000000000207

151. Go, A. S., Bauman, M. A., Coleman King, S. M., Fonarow, G. C., Lawrence, W., Williams, K. A., & Sanchez, E. (2014). An effective approach to high blood pressure control: a science advisory from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the Centers for Disease Control and Prevention. *Journal of the American College of Cardiology, 63*(12), 1230–1238. doi:10.1016/j.jacc.2013.11.007

152. ACCORD Study Group, Cushman, W. C., Evans, G. W., Byington, R. P., Goff, D. C., Grimm, R. H., . . . Ismail-Beigi, F. (2010). Effects of intensive blood-pressure control in type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine, 362* (17), 1575–1585. doi:10.1056/NEJMoa1001286

153. SPRINT Research Group, Wright, J. T., Williamson, J. D., Whelton, P. K., Snyder, J. K., Sink, K. M., . . . Ambrosius, W. T. (2015). A Randomized Trial of Intensive versus Standard Blood-Pressure Control. *The New England journal of medicine, 373* (22), 2103–2116. doi:10.1056/NEJMoa1511939

154. Mach, F., Baigent, C., Catapano, A. L., Koskinas, K. C., Casula, M., Badimon, L., . . . Wiklund, O. (2020). 2019 ESC/EAS Guidelines for themanagement of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Society (EAS). *European Heart Journal, 41*, 111_188. doi:10.1093/eurheartj/ehz455

155. Sabatine, M. S., Giugliano, R. P., Keech, A. C., Honarpour, N., Wiviott, S. D., Murphy, S. A., . . . FOURIER Steering Committee and Investigators. (2017). Evolocumab and clinical outcomes in patients with cardiovascular disease. *The New England journal of medicine, 376* (18), 1713–1722. doi:10.1056/NEJMoa1615664

156. Schwartz, G. G., Steg, P. G., Szarek, M., Bhatt, D. L., Bittner, V. A., Diaz, R., . . . ODYSSEY OUTCOMES Committees and Investigators. (2018). Alirocumab and cardiovascular outcomes after acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine, 379*(22), 2097–2107. doi:10.1056/NEJMoa1801174

157. Ference, B. A., Ginsberg, H. N., Graham, I., Ray, K. K., Packard, C. J., Bruckert, E., . . . Catapano, A. L. (2017). Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *European heart journal, 38*(32), 2459–2472. doi:10.1093/eurheartj/ehx144

158. Grundy, S. M., Stone, N. J., Bailey, A. L., Beam, C., Birtcher, K. K., Blumenthal, R. S., . . . Yeboah, J. (2019). 2018 AHA/ACC/AACVPR/AAPA/ABC/ACPM/ADA/ AGS/APhA/ASPC/NLA/PCNA Guideline on the Management of Blood Cholesterol a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Circulation., Vol.139*, e1082–e1143. doi:10.1161/CIR.0000000000000625

159. Chasman, D. I., Giulianini, F., MacFadyen, J., Barratt, B. J., Nyberg, F., & Ridker, P. M. (2012). Genetic determinants of statin-induced low-density lipoprotein cholesterol reduction: The Justification for the Use of Statins in Prevention: An Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin (JUPITER) trial.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Circulation. Cardiovascular genetics, 5 (2), 257–264. doi:10.1161/CIRCGENETICS.111.961144

160. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., . . . IMPROVE-IT Investigators. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine, 372* (25), 2387–2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489

161. Arnold, S. V., Bhatt, D. L., Barsness, G. W., Beatty, A. L., Deedwania, P. C., Inzucchi, S. E., . . . Welty, F. K. (2020). Clinical Management of Stable Coronary Artery Disease in Patients with Type 2 Diabetes Mellitus: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Circulation, Vol.141*(No.19), e779–e806. doi:10.1161/CIR.0000000000000766

162. Avitabile, N. A., Banka, A., & Fonseca, V. A. (2012). Glucose control and cardiovascular outcomes in individuals with diabetes mellitus: lessons learned from the megatrials. *Heart failure clinics, 8* (4), 513–522. doi:10.1016/j.hfc.2012.06.009

163. American Diabetes Association. (2016). 5. Glycemic Targets. *Diabetes Care, 39* (Suppl. 1), S39–S46. doi:10.2337/dc16-S008

164. Scirica, B. M., Bhatt, D. L., Braunwald, E., Steg, P. G., Davidson, J., Hirshberg, B., . . . SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. (2013). Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *The New England journal of medicine, 369*(14), 1317–1326. doi:10.1056/NEJMoa1307684

165. White, W. B., Cannon, C. P., Heller, S. R., Nissen, S. E., Bergenstal, R. M., Bakris, G. L., . . . EXAMINE Investigators. (2013). Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *The New England journal of medicine, 369*(14), 1327–1335. doi:10.1056/NEJMoa1305889

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

166. Chowdhury, R., Khan, H., Heydon, E., Shroufi, A., Fahimi, S., Moore, C., . . . Franco, O. H. (2013). Adherence to cardiovascular therapy: a meta-analysis of prevalence and clinical consequences. *European heart journal, 34* (38), 2940–2948. doi:10.1093/eurheartj/eht295

167. Mohammed, S., Arabi, A., El-Menyar, A., Abdulkarim, S., AlJundi, A., Alqahtani, A., . . . Al Suwaidi, J. (2016). Impact of polypharmacy on adherence to evidence-based medication in patients who underwent percutaneous coronary intervention. *Current vascular pharmacology, 14*(4), 388–393. doi:10.2174/1570161113666151030105805

168. Nieuwlaat, R., Wilczynski, N., Navarro, T., Hobson, N., Jeffery, R., Keepanasseril, A., . . . Haynes, R. B. (2014). Interventions for enhancing medication adherence. *The Cochrane database of systematic reviews, 2014*(11), CD000011. doi:10.1002/14651858.CD000011.pub4

169. Demonceau, J., Ruppar, T., Kristanto, P., Hughes, D. A., Fargher, E., Kardas, P., & De Geest, S. (2013). Identification and assessment of adherence-enhancing interventions in studies assessing medication adherence through electronically compiled drug dosing histories: a systematic literature review and meta-analysis. *Drugs, 73*(6), 545–562. doi:10.1007/s40265-013-0041-3

170. Klein, W. W., Jackson, G., & Tavazzi, L. (2002). Efficacy of monotherapy compared with combined antianginal drugs in the treatment of chronic stable angina pectoris: a meta-analysis. *Coron Artery Dis, 13*(8), 427-436. doi:10.1097/00019501-200212000-00008.

171. Thadani, U. (2016). Management of stable angina - current guidelines: a critical appraisal. *Cardiovascular drugs and therapy, 30* (4), 419–426. doi:10.1007/s10557-016-6681-2

172. Rousan, T. A., Mathew, S. T., & Thadani, U. (2017). Drug therapy for stable angina pectoris. *Drugs, 77* (3), 265–284. doi:10.1007/s40265-017-0691-7

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

173. Bhatt, D. L. (2020). *Opie's Cardiovascular Drugs: A Companion to Braunwald's Heart Disease.* (9th ed.). Philadelphia: Elsevier editorial.

174. Sorbets, E., Steg, P. G., Young, R., Danchin, N., Greenlaw, N., Ford, I., . . . Fox, K. M. (2019). β-blockers, calciumantagonists, and mortality in stable coronary artery disease: an international cohort study. *European Heart Journal, 40*(18), 1399–1407. doi:10.1093/eurheartj/ehy811

175. Wight, L. J., VandenBurg, M. J., Potter, C. E., & Freeth, C. J. (1992). A large scale comparative study in general practice with nitroglycerin spray and tablet formulations in elderly patients with angina pectoris. *European journal of clinical pharmacology, 42* (3), 341–342. doi:10.1007/BF00266360

176. Wei, J., Wu, T., Yang, Q., Chen, M., Ni, J., & Huang, D. (2011). Nitrates for stable angina: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. *International journal of cardiology, 146* (1), 4–12. doi:10.1016/j.ijcard.2010.05.019

177. Heidenreich, P. A., McDonald, K. M., Hastie, T., Fadel, B., Hagan, V., Lee, B. K., & Hlatky, M. A. (1999). Meta-analysis of trials comparing beta-blockers, calcium antagonists, and nitrates for stable angina. *JAMA, 281* (20), 1927–1936. doi:10.1001/jama.281.20.1927

178. Calhoun, M., Cross, L. B., & Cooper-DeHoff, R. M. (2013). Clinical utility of β-blockers for primary and secondary prevention of coronary artery disease. *Expert review of cardiovascular therapy, 11* (3), 289–291. doi:10.1586/erc.13.16

179. Shu, D. F., Dong, D. R., Lin, X. F., Wu, T. X., & Liu, G. J. (2012). Long-term beta blockers for stable angina: systematic review and meta-analysis. *European Journal of Preventive Cardiology, 19*(3), 330–341. doi:10.1177/1741826711409325

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

180. López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A. P., Dargie, H., . . . Torp-Pedersen, C. (2005). Documento de Consenso de Expertos sobre bloqueadores de los receptores β-adrenérgicos. *Rev Esp Cardiol, 58* (1), 65-90.

181. Bangalore, S., Bhatt, D. L., Steg, P. G., Weber, M. A., Boden, W. E., Hamm, C. W., . . . Lincoff, A. M. (2014). β-blockers and cardiovascular events in patients with and without myocardial infarction: post hoc analysis from the CHARISMA trial. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes, 7* (6), 872–881. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.114.001073

182. Andersson, C., Shilane, D., Go, A. S., Chang, T. I., Kazi, D., Solomon, M. D., . . . Hlatky, M. A. (2014). β-blocker therapy and cardiac events among patients with newly diagnosed coronary heart disease. *Journal of the American College of Cardiology, 64* (3), 247–252. doi:10.1016/j.jacc.2014.04.042

183. Hwang, D., Lee, J. M., Kim, H. K., Choi, K. H., Rhee, T. M., Park, J., . . . Investigators, K. (2019). Prognostic impact of β-blocker dose after acute myocardial infarction. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society, 83* (2), 410–417. doi:10.1253/circj.CJ-18-0662

184. Bangalore, S., Steg, G., Deedwania, P., Crowley, K., Eagle, K. A., Goto, S., . . . REACH Registry Investigators. (2012). β-Blocker use and clinical outcomes in stable outpatients with and without coronary artery disease. *JAMA, 308* (13), 1340–1349. doi:10.1001/jama.2012.12559

185. Puymirat, E., Riant, E., Aissaoui, N., Soria, A., Ducrocq, G., Coste, P., . . . Danchin, N. (2016). β blockers and mortality after myocardial infarction in patients without heart failure: multicentre prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.), 354*, i4801. doi:10.1136/bmj.i4801

186. Hong, J., & Barry, A. R. (2018). Long-term beta-blocker therapy after myocardial infarction in the reperfusion era: a systematic review. *Pharmacotherapy, 38*(5), 546–554. doi:10.1002/phar.2110

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

187. Bangalore, S., Makani, H., Radford, M., Bangalore, S., Makani, H., Radford, M., . . . Messerli, F. H. (2014). Clinical outcomes with β-blockers for myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine, 127* (10), 939–953. doi:10.1016/j.amjmed.2014.05.032

188. Cooper-DeHoff, R. M., Chang, S. W., & Pepine, C. J. (2013). Calcium antagonists in the treatment of coronary artery disease. *Current opinion in pharmacology, 13* (2), 301–308. doi:10.1016/j.coph.2013.01.008

189. Pascual, I., Moris, C., & Avanzas, P. (2016). Beta-blockers and calcium channel blockers: first line agents. *Cardiovascular drugs and therapy, 30*(4), 357–365. doi:10.1007/s10557-016-6682-1

190. Padala, S. K., Lavelle, M. P., Sidhu, M. S., Cabral, K. P., Morrone, D., Boden, W. E., & Toth, P. P. (2017). Antianginal therapy for stable ischemic heart disease: a contemporary review. *Journal of cardiovascular pharmacology and therapeutics, 22*(6), 499–510. doi:10.1177/1074248417698224

191. Nissen, S. E., Tuzcu, E. M., Libby, P., Thompson, P. D., Ghali, M., Garza, D., . . . CAMELOT Investigators. (2004). Effect of antihypertensive agents on cardiovascular events in patients with coronary disease and normal blood pressure: the CAMELOT study: a randomized controlled trial. *JAMA, 292*(18), 2217–2225. doi:10.1001/jama.292.18.2217

192. Frishman, W. H., Glasser, S., Stone, P., Deedwania, P. C., Johnson, M., & Fakouhi, T. D. (1999). Comparison of controlled-onset, extended-release verapamil with amlodipine and amlodipine plus atenolol on exercise performance and ambulatory ischemia in patients with chronic stable angina pectoris. *The American journal of cardiology, 83* (4), 507–514. doi:10.1016/s0002-9149(98)00904-7

193. Poole-Wilson, P. A., Lubsen, J., Kirwan, B. A., van Dalen, F. J., Wagener, G., Danchin, N., . . . Weber, S. (2004). Effect of

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet (London, England), 364* (9437), 849–857. doi:10.1016/S0140-6736(04)16980-8

194. Rehnqvist, N., Hjemdahl, P., Billing, E., Björkander, I., Eriksson, S. V., Forslund, L., . . . Wallén, N. H. (1996). Effects of metoprolol vs verapamil in patients with stable angina pectoris. The Angina Prognosis Study in Stockholm (APSIS). *European heart journal, 17* (1), 76–81. doi:10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014695

195. Pepine, C. J., Handberg, E. M., Cooper-DeHoff, R. M., Marks, R. G., Kowey, P., Messerli, F. H., . . . INVEST Investigators. (2003). A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA, 290* (21), 2805–2816. doi:10.1001/jama.290.21.2805

196. Tardif, J. C., Ford, I., Tendera, M., Bourassa, M. G., Fox, K., & INITIATIVE Investigators. (2005). Efficacy of ivabradine, a new selective I(f) inhibitor, compared with atenolol in patients with chronic stable angina. *European heart journal, 26* (23), 2529–2536. doi:10.1093/eurheartj/ehi586

197. Fox, K., Ford, I., Steg, P. G., Tardif, J. C., Tendera, M., Ferrari, R., & SIGNIFY Investigators. (2014). Ivabradine in stable coronary artery disease without clinical heart failure. *The New England journal of medicine, 371* (12), 1091–1099. doi:10.1056/NEJMoa1406430

198. European Medicines Agency. (2014). *European Medicines Agency recommends measures to reduce risk of heart problems with Corlentor/Procoralan (ivabradine).* Retrieved from https://www.ema.europa.eu/en/documents/press-release/european-medicines-agency-recommends-measures-

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

reduce-risk-heart-problems-corlentor/procoralan-ivabradine_en.pdf

199. Divisón, J. A., Galgo, A., Polo, J., & Durá, R. (2012). Prevención primaria con aspirina. *Semergen, 38*(6), 366-376. doi:10.1016/j.semerg.2012.01.006

200. Capodanno, D., & Angiolillo, D. J. (2016). Aspirin for Primary Cardiovascular Risk Prevention and Beyond in Diabetes Mellitus. *Circulation, Vol.134*(No.20), 1579–1594. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023164

201. Antithrombotic Trialists' (ATT) Collaboration, Baigent, C., Blackwell, L., Collins, R., Emberson, J., Godwin, J., . . . Zanchetti, A. (2009). Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease: collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet (London, England), 373*(9678), 1849–1860. doi:10.1016/S0140-6736(09)60503-1

202. Guirguis-Blake, J. M., Evans, C. V., Senger, C. A., O'Connor, E. A., & Whitlock, E. P. (2016). Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a systematic evidence review for the US Preventive Services Task Force. *Annals of internal medicine, 164* (12), 804–813. doi:10.7326/M15-2113

203. Piepoli, M. F., Hoes, A. W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A. L., . . . Group, E. S. (2016). 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts). Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European heart journal, 37* (29), 2315–2381. doi:10.1093/eurheartj/ehw106

204. McNeil, J. J., Wolfe, R., Woods, R. L., Tonkin, A. M., Donnan, G. A., Nelson, M. R., . . . ASPREE Investigator

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Group. (2018). Effect of aspirin on cardiovascular events and bleeding in the healthy elderly. *The New England journal of medicine, 379* (16), 1509–1518. doi:10.1056/NEJMoa1805819

205. García Rodríguez, L. A., Martín-Pérez, M., Hennekens, C. H., Rothwell, P. M., & Lanas, A. (2016). Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies. *PloS ONE, 11*(8), e0160046. doi:10.1371/journal.pone.0160046

206. Aradi, D., Storey, R. F., Komócsi, A., Trenk, D., Gulba, D., Kiss, R. G., . . . Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. (2014). Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European heart journal, 35*(4), 209–215. doi:10.1093/eurheartj/eht375

207. Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J. P., Costa, F., Jeppsson, A., . . . Zamorano, J. L. (2018). Actualización ESC 2017 sobre el tratamiento antiagregante plaquetario doble en la enfermedad coronaria, desarrollada en colaboración con la EACTS. *Rev Esp Cardiol, 71* (1), 42. e1-e58. doi:10.1016/j.recesp.2017.11.014

208. CAPRIE Steering Committee. (1996). A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). CAPRIE Steering Committee. *Lancet (London, England), 348*(9038), 1329–1339. doi:10.1016/s0140-6736(96)09457-3

209. Aradi, D., Storey, R. F., Komócsi, A., Trenk, D., Gulba, D., Kiss, R. G., . . . Working Group on Thrombosis of the European Society of Cardiology. (2014). Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *European heart journal, 35* (4), 209–215. doi:10.1093/eurheartj/eht375

210. CURRENT-OASIS 7 Investigators, Mehta, S. R., Bassand, J. P., Chrolavicius, S., Diaz, R., Eikelboom, J. W., . . . Yusuf, S. (2010). Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

coronary syndromes. *The New England journal of medicine, 363* (10), 930–942. doi:10.1056/NEJMoa0909475

211. Valgimigli, M., Bueno, H., Byrne, R. A., Collet, J. P., Costa, F., Jeppsson, A., . . . ESC National Cardiac Societies. (2018). 2017 ESC focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS: The Task Force for dual antiplatelet therapy in coronary artery disease of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for Cardio-Thoracic Surgery(EACTS). *European heart journal, 39* (3), 213–260. doi:10.1093/eurheartj/ehx419

212. Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., . . . Antman, E. M. (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England Journal of Medicine, 357* (20), 2001-2015.

213. Roe, M. T., Armstrong, P. W., Fox, K. A., White, H. D., Prabhakaran, D., Goodman, S. G., . . . TRILOGY ACS Investigators. (2012). Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England journal of medicine, 367* (14), 1297–1309. doi:10.1056/NEJMoa1205512

214. Vranckx, P., Valgimigli, M., Windecker, S., Steg, P. G., Hamm, C., Jüni, P., . . . Serruys, P. W. (2016). Long-term ticagrelor monotherapy versus standard dual antiplatelet therapy followed by aspirin monotherapy in patients undergoing biolimus-eluting stent implantation: rationale and design of the GLOBAL LEADERS trial. *EuroIntervention, 12* (10), 1239–1245. doi:10.4244/EIJY15M11_07

215. Wallentin, L., Becker, R. C., Budaj, A., Cannon, C. P., Emanuelsson, H., Held, C., . . . Thorsén, M. (2009). Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine, 361* (11), 1045–1057. doi:10.1056/NEJMoa0904327

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

216. Lamberts, M., Olesen, J. B., Ruwald, M. H., Hansen, C. M., Karasoy, D., Kristensen, S. L., . . . Hansen, M. L. (2012). Bleeding after initiation of multiple antithrombotic drugs, including triple therapy, in atrial fibrillation patients following myocardial infarction and coronary intervention: a nationwide cohort study. *Circulation, Vol.126*(No.10), 1185–1193. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.112.114967

217. Alexander, J. H., Lopes, R. D., James, S., Kilaru, R., He, Y., Mohan, P., . . . APPRAISE-2 Investigators. (2011). Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine, 365* (8), 699–708. doi:10.1056/NEJMoa1105819

218. Mega, J. L., Braunwald, E., Wiviott, S. D., Bassand, J. P., Bhatt, D. L., Bode, C., . . . ATLAS ACS 2–TIMI 51 Investigators. (2012). Rivaroxaban in patients with a recent acute coronary syndrome. *The New England journal of medicine, 366* (1), 9–19. doi:10.1056/NEJMoa1112277

219. Eikelboom, J. W., Connolly, S. J., Bosch, J., Dagenais, G. R., Hart, R. G., Shestakovska, O., . . . COMPASS Investigators. (2017). Rivaroxaban with or without Aspirin in Stable Cardiovascular Disease. *The New England journal of medicine, 377*(14), 1319–1330. doi:10.1056/NEJMoa1709118

220. Flather, M. D., Yusuf, S., Køber, L., Pfeffer, M., Hall, A., Murray, G, G., . . . Braunwald, E. (2000). Long-term ACE-inhibitor therapy in patients with heart failure or left-ventricular dysfunction: a systematic overview of data from individual patients. ACE-Inhibitor Myocardial Infarction Collaborative Group. *Lancet (London, England), 355* (9215), 1575–1581. doi:10.1016/s0140-6736(00)02212-1

221. López-Sendón, J., Swedberg, K., McMurray, J., Tamargo, J., Maggioni, A. P., Dargie, H., . . . Torp-Pedersen, C. (2004). Documento de Consenso de Expertos sobre el uso de inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina en la

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

enfermedad cardiovascular. *Rev Esp Cardiol, 57* (12), 1213-1232.

222. Fox, K. M., & EURopean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery Disease Investigators. (2003). Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial (the EUROPA study). *Lancet (London, England), 362* (9386), 782–788. doi:10.1016/s0140-6736(03)14286-9

223. Braunwald, E., Domanski, M. J., Fowler, S. E., Geller, N. L., Gersh, B. J., Hsia, J., . . . PEACE Trial Investigators. (2004). Angiotensin-converting-enzyme inhibition in stable coronary artery disease. *The New England journal of medicine, 351* (20), 2058–2068. doi:10.1056/NEJMoa042739

224. Pitt, B., Zannad, F., Remme, W. J., Cody, R., Castaigne, A., Perez, A., . . . Wittes, J. (1999). The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *The New England journal of medicine, 341* (10), 709–717. doi:10.1056/NEJM199909023411001

225. Rossignol, P., Girerd, N., Bakris, G., Vardeny, O., Claggett, B., McMurray, J., . . . Pitt, B. (2017). Impact of eplerenone on cardiovascular outcomes in heart failure patients with hypokalaemia. *European journal of heart failure, 19* (6), 792–799. doi:10.1002/ejhf.688

226. Stone, N. J., Robinson, J. G., Lichtenstein, A. H., Bairey Merz, C. N., Blum, C. B., Eckel, R. H., . . . Wilson, P. W. (2014). 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation, Vol.129*(No.25 Suppl 2), S1–S45. doi:10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

227. Writing Committee, Lloyd-Jones, D. M., Morris, P. B., Ballantyne, C. M., Birtcher, K. K., Daly, D. D., . . . Smith, S. C. (2016). 2016 ACC expert consensus decision pathway on the role of non-statin therapies for LDL-cholesterol lowering in the management of atherosclerotic cardiovascular disease risk: a report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Journal of the American College of Cardiology, 68* (1), 92–125. doi:10.1016/j.jacc.2016.03.519

228. Cannon, C. P., Blazing, M. A., Giugliano, R. P., McCagg, A., White, J. A., Theroux, P., . . . IMPROVE-IT Investigators. (2015). Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine, 372* (25), 2387–2397. doi:10.1056/NEJMoa1410489

229. Ray, K. K., Ginsberg, H. N., Davidson, M. H., Pordy, R., Bessac, L., Minini, P., . . . Cannon, C. P. (2016). Reductions in atherogenic lipids and major cardiovascular events: a pooled analysis of 10 ODYSSEY trials comparing alirocumab with control. *Circulation, Vol.134*(No.24), 1931–1943. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.116.024604

230. Millán, J., Alegría, E., Álvarez-Sala, L., Ascaso, J., Lahoz, C., Mantilla, T., . . . Pintó, X. (2012). Documento Abordaje de la dislipidemia. Sociedad Española de Arteriosclerosis (parte II). *Clin Invest Arterioscl, 24* (1), 40-52. doi:10.1016/j.arteri.2011.09.005

231. Noman, A., Ang, D. S., Ogston, S., Lang, C. C., & Struthers, A. D. (2010). Effect of high-dose allopurinol on exercise in patients with chronic stable angina: a randomised, placebo controlled crossover trial. *Lancet (London, England), 375* (9732), 2161–2167. doi:10.1016/S0140-6736(10)60391-1

232. Okafor, O. N., Farrington, K., & Gorog, D. A. (2017). Allopurinol as a therapeutic option in cardiovascular disease. *Pharmacology & therapeutics, 172*, 139–150. doi:10.1016/j.pharmthera.2016.12.004

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

233. Neumann, F. J., Sousa-Uva, M., Ahlsson, A., Alfonso, F., Banning, A. P., Benedetto, U., . . . ESC Scientific Document Group. (2019). 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *European heart journal, 40* (2), 87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394

234. Patel, M. R., Dehmer, G. J., Hirshfeld, J. W., Smith, P. K., & Spertus, J. A. (2012). ACCF/SCAI/STS/AATS/AHA/ASNC/HFSA/SCCT 2012 Appropriate use criteria for coronary revascularization focused update: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Thoracic Surgeons, American Association for Thoracic Surgery, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, and the Society of Cardiovascular Computed Tomography. *Journal of the American College of Cardiology, 59* (9), 857–881. doi:10.1016/j.jacc.2011.12.001

235. Xaplanteris, P., Fournier, S., Pijls, N., Fearon, W. F., Barbato, E., Tonino, P., . . . FAME 2 Investigators. (2018). Five-Year Outcomes with PCI Guided by Fractional Flow Reserve. *The New England journal of medicine, 379* (3), 250–259. doi:10.1056/NEJMoa1803538

236. BARI 2D Study Group, Frye, R. L., August, P., Brooks, M. M., Hardison, R. M., Kelsey, S. F., . . . Sobel, B. E. (2009). A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *The New England journal of medicine, 360* (24), 2503–2515. doi:10.1056/NEJMoa0805796

237. Boden, W. E., O'Rourke, R. A., Teo, K. K., Hartigan, P. M., Maron, D. J., Kostuk, W. J., . . . COURAGE Trial Research Group. (2007). Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *The New England journal of medicine, 356* (15), 1503–1516. doi:10.1056/NEJMoa070829

238. ISCHEMIA Trial Research Group, Maron, D. J., Hochman, J. S., O'Brien, S. M., Reynolds, H. R., Boden, W. E., . . .

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Rosenberg, Y. (2018). International Study of Comparative Health Effectiveness with Medical and Invasive Approaches (ISCHEMIA) trial: Rationale and design. *American heart journal, 201*, 124–135. doi:10.1016/j.ahj.2018.04.011

239. Benjamín, E. J., Blaha, M. J., Chiuve, S. E., Cushman, M., Das, S. R., Deo, R., . . . Muntner, P. (2017). Heart Disease and Stroke Statistics 2017 Update: a report from the American Heart Association. *Circulation, Vol.135*, e146–e603. doi:10.1161/CIR.0000000000000485

240. Wilmot, K. A., O'Flaherty, M., Capewell, S., Ford, E. S., & Vaccarino, V. (2015). Coronary heart disease mortality declines in the United States from 1979 through 2011: evidence for stagnation in young adults, especially women. *Circulation, Vol.132*(No.11), 997–1002. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.015293

241. Clayton, J. A., & Collins, F. S. (2014). Policy: NIH to balance sex in cell and animal studies. *Nature, 509* (7500), 282–283. doi:10.1038/509282a

242. Johnson, P., Bairey Merz, C. N., Andersen, H. S., Keida, M., Sprague, E., Walsh, M. N., . . . Robinson, B. (2015). Women speak up about personalized heart health awareness: a women's heart alliance research report. *Circulation, Vol.132*, A14230.

243. Bairey Merz, C. N., Andersen, H., Keida, M., Sprague, E., Walsh, M., Greenberger, P., . . . Robinson, B. (2016). Women speak up about heart health action: a womens heart alliance research report. *J Am Coll Cardiol, 67* (13-Supplement), 2039.

244. Yoon, S. S., Carroll, M. D., & Fryar, C. D. (2015). Hypertension Prevalence and Control Among Adults: United States 2011-2014. *NCHS Data Brief* (220), 1-8.

245. Shufelt, C. L., & Bairey Merz, C. N. (2009). Contraceptive hormone use and cardiovascular disease. *Journal of the*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

American College of Cardiology, 53 (3), 221–231. doi:10.1016/j.jacc.2008.09.042

246. Shaw, L. J., Bugiardini, R., & Merz, C. N. (2009). Women and ischemic heart disease: evolving knowledge. *Journal of the American College of Cardiology, 54* (17), 1561–1575. doi:10.1016/j.jacc.2009.04.098

247. Bushnell, C., McCullough, L. D., Awad, I. A., Chireau, M. V., Fedder, W. N., Furie, K. L., . . . Council for High Blood Pressure Research. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in women: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke, 45* (5), 1545–1588. doi:10.1161/01.str.0000442009.06663.48

248. Maas, A. H., van der Schouw, Y. T., Regitz-Zagrosek, V., Swahn, E., Appelman, Y. E., Pasterkamp, G., . . . Stramba-Badiale, M. (2011). Red alert for women's heart: the urgent need for more research and knowledge on cardiovascular disease in women: proceedings of the workshop held in Brussels on gender differences in cardiovascular disease, 29 September 2010. *European heart journal* (32), 1362–1368. doi:10.1093/eurheartj/ehr048

249. Polotsky, H. N., & Polotsky, A. J. (2010). Metabolic implications of menopause. *Seminars in reproductive medicine, 28* (5), 426–434. doi:10.1055/s-0030-1262902

250. Regensteiner, J. G., Golden, S., Huebschmann, A. G., Barrett-Connor, E., Chang, A. Y., Chyun, D., . . . American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Functional Genomics and Translational Biology, and Council on Hypertension. (2015). Sex differences in the cardiovascular consequences of diabetes mellitus: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation, Vol.132*(No.25), 2424–2447. doi:10.1161/CIR.0000000000000343

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

251. Mieres, J. H., Gulati, M., Bairey Merz, N., Berman, D. S., Gerber, T. C., Hayes, S. N., . . . Cardiovascular Imaging and Intervention Committee of the Council on Cardiovascular Radiology and Intervention. (2014). Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation, Vol.130*(No.4), 350–379. doi:10.1161/CIR.0000000000000061

252. Camilletti, J. A., Redolatti, M., & Erriest, J. (2013). Diferencias en la forma de presentación y diagnóstico de la enfermedad coronaria en la mujer. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología, Vol. 42*(No.3, julio-septiembre 2013), 182-188.

253. Heras, M. (2006). Cardiopatía isquémica en la mujer: presentación clínica, pruebas diagnósticas y tratamiento de los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol, Vol. 59.* (No. 4), 371-381. doi:10.1157/13087060

254. Taqueti, V. R., Dorbala, S., Wolinsky, D., Abbott, B., Heller, G. V., Bateman, T. M., . . . Shaw, L. J. (2017). Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations. *Journal of nuclear cardiology, 24* (4), 1402–1426. doi:10.1007/s12350-017-0926-8

255. Bangalore, S., Fonarow, G. C., Peterson, E. D., Hellkamp, A. S., Hernandez, A. F., Laskey, W., . . . Bhatt, D. L. (2012). Age and gender differences in quality of care and outcomes for patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *The American journal of medicine, 125* (10), 1000–1009. doi:10.1016/j.amjmed.2011.11.016

256. Jneid, H., Fonarow, G. C., Cannon, C. P., Hernandez, A. F., Palacios, I. F., Maree, A. O., . . . Wexler, L. (2008). Sex differences in medical care and early death after acute myocardial infarction. *Circulation, Vol.118*(No.25), 2803–2810. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.789800

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

257. Lansky, A. J. (2004). Outcomes of percutaneous and surgical revascularization in women. *Progress in cardiovascular diseases, 46* (4), 305–319. doi:10.1016/j.pcad.2003.08.004

258. Candell Riera, J., Castell Conesa, J., & Aguadé Bruix, S. (2003). *Cardiología Nuclear en la Práctica clínica.* Madrid: Aula Médica.

259. Holly, T. A., Abbott, B. G., Al-Mallah, M., Calnon, D. A., Cohen, M. C., DiFilippo, F. P., . . . Soman, P. (2014). Tomografía por emisión de fotones únicos (SPECT). Guías para los procedimientos de imagen en cardiología nuclear de la American Society of Nuclear Cardiology (ASNC). *Journal of Nuclear Cardiology*. Retrieved from http://alasbimn.net/imagenes/ASNC-GuiaSPECT-Spanish.pdf

260. Casáns-Tormo, I., & Jurado-López, J. A. (2008). Diagnóstico de la enfermedad coronaria mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol Supl, 8*(2), 15B-24B. doi:10.1016/S1131-3587(08)73543-X

261. Imbert, L., Poussier, S., Franken, P. R., Songy, B., Verger, A., Morel, O., . . . Marie, P. Y. (2012). Compared performance of high-sensitivity cameras dedicated to myocardial perfusion SPECT: a comprehensive analysis of phantom and human images. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 53* (12), 1897–1903. doi:10.2967/jnumed.112.107417

262. Klocke, F. J., Baird, M. G., Lorell, B. H., Bateman, T. M., Messer, J. V., Berman, D. S., . . . American Society for Nuclear Cardiology. (2003). ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide Imaging). *Journal of the American College of*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Cardiology, 42 (7), 1318–1333. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.011

263. Dilsizian, V. (2013). SPECT and PET myocardial perfusion imaging: tracers and techniques. In V. Dilsizian, J. Narula, & E. Braunwald, *Atlas of Nuclear Cardiology* (pp. 55-94.). New York: Springer.

264. Henzlova, M. J., Duvall, W. L., Einstein, A. J., Travin, M. I., & Verberne, H. J. (2016). ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *Journal of Nuclear Cardiology, 23* (3), 606–639. doi:10.1007/s12350-015-0387-x

265. Tilkemeier, P. L., Cooke, D., Grossman, G. B., McCallister, B. D., & Ward, P. (2009). Standardized reporting of radionuclide myocardial perfusion and function. ASNC Imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. *Journal of Nuclear Cardiology*. doi:10.1007/s12350-009-9095-8

266. Dorbala, S., Ananthasubramaniam, K., Armstrong, I. S., Chareonthaitawee, P., DePuey, E. G., Einstein, A. J., . . . Wells, R. G. (2018). Single Photon Emission Computed Tomography (SPECT) Myocardial Perfusion Imaging Guidelines: Instrumentation, Acquisition, Processing, and Interpretation. *Journal of Nuclear Cardiology, 25* (5), 1784–1846. doi:10.1007/s12350-018-1283-y

267. van Dijk, J. D., van Dalen, J. A., Mouden, M., Ottervanger, J. P., Knollema, S., Slump, C. H., & Jager, P. L. (2018). Value of automatic patient motion detection and correction in myocardial perfusion imaging using a CZT-based SPECT camera. *Journal of nuclear cardiology, 25* (2), 419–428. doi:10.1007/s12350-016-0571-7

268. Santana-Boado, C., Candell-Riera, J., Castell-Conesa, J., Aguadé-Bruix, S., García-Burillo, A., Canela, T., . . . Soler-Soler, J. (1998). Diagnostic accuracy of technetium-99m-MIBI myocardial SPECT in women and men. *Journal of nuclear*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 39(5), 751–755.

269. Cerqueira, M. D., Weissman, N. J., Dilsizian, V., Jacobs, A. K., Kaul, S., Laskey, W. K., . . . Verani, M. S. (2002). 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, Vol.105*(No.4), 539–542. doi:10.1161/hc0402.102975

270. Pereztol-Valdés, O., Candell-Riera, J., Santana-Boado, C., Ángel, J., Aguadé-Bruix, S., Santana-Boado, C., . . . Soler-Soler, J. (2005). Correspondence between left ventricular 17 myocardial segments and coronary arteries. *European heart journal, 26* (24), 2637–2643. doi:10.1093/eurheartj/ehi496

271. Okuda, K., Nakajima, K., Matsuo, S., Kashiwaya, S., Yoneyama, H., Shibutani, T., . . . Kinuya, S. (2017). Comparison of diagnostic performance of four software packages for phase dyssynchrony analysis in gated myocardial perfusion SPECT. *EJNMMI research, 7* (1), 27. doi:10.1186/s13550-017-0274-3

272. Romero-Farina, G., Aguadé-Bruix, S., Pizzi, M. N., Cuberas-Borros, G., De León, G., Castell-Conesa, J., . . . Candell-Riera, J. (2013). Análisis de la función diastólica mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica tras revascularización coronaria en el infarto agudo de miocardio. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 32*(1), 8-12. doi:10.1016/j.remn.2012.04.003

273. Camilletti, J., & Erriest, J. (2013). *Evaluación de la Enfermedad Coronaria en la Mujer. Rol de los Estudios de Perfusión Miocárdica SPECT.* Federación Argentina de Cardiología: 8vo Congreso Internacional.

274. Fleisher, L. A., Fleischmann, K. E., Auerbach, A. D., Barnason, S. A., Beckman, J. A., Bozkurt, B., . . .

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Wijeysundera, D. N. (2014). 2014 ACC/AHA guideline on perioperative cardiovascular evaluation and management of patients undergoing noncardiac surgery: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation, Vol.130*(No.24), 2215–2245. doi:10.1161/CIR.0000000000000105

275. Candell-Riera, J., de León, G., Jurado-López, J. A., Diego-Domínguez, M., Albert-Bertrán, F. X., & Coma-Canella, I. (2008). Recomendaciones sobre las indicaciones clínicas de la gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Revista Española de Medicina Nuclear, Vol. 27* (No. 4), 307-313. doi:10.1157/13124643

276. Udelson, J. E., Beshansky, J. R., Ballin, D. S., Feldman, J. A., Griffith, J. L., Handler, J., . . . Selker, H. P. (2002). Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA, 288* (21), 2693–2700. doi:10.1001/jama.288.21.2693

277. Acampa, W., Gaemperli, O., Gimelli, A., Knaapen, P., Schindler, T. H., Verberne, H. J., . . . Document Reviewers. (2015). Role of risk stratification by SPECT, PET, and hybrid imaging in guiding management of stable patients with ischaemic heart disease: expert panel of the EANM cardiovascular committee and EACVI. *European heart journal. Cardiovascular Imaging, 16* (12), 1289–1298. doi:10.1093/ehjci/jev093

278. Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Ganiats, T. G., Holmes, D. R., . . . Zieman, S. J. (2014). 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes a Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation, Vol.130,* e344-e426. doi:10.1161/CIR.0000000000000134

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

279. Rybicki, F. J., Udelson, J. E., Peacock, W. F., Goldhaber, S. Z., Isselbacher, E. M., Kazerooni, E., . . . Woodard, P. K. (2016). 2015 ACR/ACC/AHA/AATS/ACEP/ASNC/NASCI/SAEM/SCCT/ SCMR/SCPC/SNMMI/STR/STS appropriate utilization of cardiovascular imaging in emergency department patients with chest pain. A joint document of the American College of Radiology Appropriateness Criteria Committee and the American College of Cardiology Appropriate Use Criteria Task Force. *Journal of the American College of Cardiology, 67* (7), 853–879. doi:10.1016/j.jacc.2015.09.011

280. OIEA – ARCAL. (2008). *Proyecto ARCAL XXXII - RLA/6/036. Control de calidad y optimización de protocolos clínicos de Spect (versión actualizada y revisada 2008).* Retrieved from https://www.alasbimn.net/guias/SPECT_protocols%20_Spanish-updated_.pdf

281. Yancy, C. W., Jessup, M., Bozkurt, B., Butler, J., Casey, D. E., Drazner, M. H., . . . Sam, F. (2013). 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology, 62* (16), e147–e239. doi:10.1016/j.jacc.2013.05.019

282. Patel, M. R., White, R. D., Abbara, S., Bluemke, D. A., Herfkens, R. J., Picard, M., . . . Udelson, J. (2013). 2013 ACCF/ACR/ASE/ASNC/SCCT/SCMR appropriate utilization of cardiovascular imaging in heart failure. A joint report of the American College of Radiology Appropriateness Criteria Committee and the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. *Journal of the American College of Cardiology, 61* (21), 2207–2231. doi: https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.02.005

283. Soman, P., & Udelson, J. E. (2020). *Assessment of myocardial viability by nuclear imaging in coronary heart disease.*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Retrieved febrero 10, 2020, from UptoDate: https://www.uptodate.com/contents/assessment-of-myocardial-viability-by-nuclear-imaging-in-coronary-heart-disease

284. Ottenhof, M. J., Wai, M. C., Boiten, H. J., Korbee, R. S., Valkema, R., van Domburg, R., & Schinkel, A. F. (2013). 12-Year outcome after normal myocardial perfusion SPECT in patients with known coronary artery disease. *Journal of nuclear cardiology, 20* (5), 748–754. doi:10.1007/s12350-013-9713-3

285. Shaw, L. J., & Iskandrian, A. E. (2004). Prognostic value of gated myocardial perfusion SPECT. *Journal of Nuclear Cardiology, 11*(2), 171–185. doi:10.1016/j.nuclcard.2003.12.004

286. Aguadé Bruix, S., Romero Farina, G., Nazarena Pizzi, M., Cárdenas Perilla, R. A., Andrés Villareal, M., Rodríguez Palomares, J. F., & Candell-Riera, J. (2014). O-107. - SPECT de perfusión normal y prueba de estrés positiva: diferente pronóstico en hombres y mujeres. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol., 33*(Supl 1), 11. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/es-congresos-34-congreso-sociedad-espanola-medicina-12-sesion-cardiovascular-1054-spect-de-perfusion-normal-y-11250-pdf

287. Candell-Riera, J., Fernández, C., Escudero, F., de León, G., Aguadé-Bruix, S., & Castell-Conesa, J. (2004). Prevalencia y significado angiográfico de la SPECT de perfusión miocárdica normal con electrocardiograma de esfuerzo positivo. *Rev Esp Cardiol, 57* (9), 894-897. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/

288. Hominal, M. A., Zapata, G. O., Llanes, P., & López, J. (2013). Significado clínico de estudios de perfusión miocárdica normal por spect con electrocardiograma de estrés positivo. *Revista de la Federación Argentina de Cardiología, Vol. 42*(No.3. julio-septiembre 2013), 195-199. Retrieved from https://www.imbiomed.com.mx/articulo.php?id=96715

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

289. Romero-Farina, G., Candell-Riera, J., Aguadé-Bruix, S., Ferreira-González, I., Cuberas-Borrós, G., Pizzi, N., & García-Dorado, D. (2015). Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *Journal of nuclear cardiology*, *22* (1), 44–54. doi:10.1007/s12350-014-9957-6

290. Cadavid, L., & García, C. H. (2014). Resultados de SPECT miocárdico y eventos cardiovasculares en dos servicios de Medicina nuclear de Bogotá durante 2011 a 2012. *Rev Colomb Cardiol*, *21*(2), 86-94.

291. Diego-Domínguez, M., & Muxí-Pradas, M. A. (2008). Pronóstico de la enfermedad coronaria crónica mediante gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol Supl*, *8*, 25B-34B. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/

292. Fazel, R., Dilsizian, V., Einstein, A. J., Ficaro, E. P., Henzlova, M., & Shaw, L. J. (2011). Strategies for defining an optimal risk-benefit ratio for stress myocardial perfusion SPECT. *Journal of nuclear cardiology*, *18*(3), 385–392. doi:10.1007/s12350-011-9353-4

293. Shaw, L. J., Hachamovitch, R., Berman, D. S., Marwick, T. H., Lauer, M. S., Heller, G. V., . . . Miller, D. D. (1999). The economic consequences of available diagnostic and prognostic strategies for the evaluation of stable angina patients: an observational assessment of the value of precatheterization ischemia. Economics of Noninvasive Diagnosis (END) Multicenter Study Group. *Journal of the American College of Cardiology*, *33* (3), 661–669. doi:10.1016/s0735-1097(98)00606-8

294. Zapata, G. O., Hominal, M., López, J., & Candell Riera, J. (2015). Valor pronóstico del tamaño del infarto de miocardio cuantificado mediante SPECT gatillada. *Revista Argentina de Cardiología*, *Vol. 83*(No. 6), 543-548. doi:10.7775/rac.es.v83.i6.7130

295. Romero-Farina, G., Candell-Riera, J., Aguadé-Bruix, S., de León, G., & Castell-Conesa, J. (2008). Efecto de la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

revascularización coronaria en la miocardiopatía isquémica con criterios de viabilidad en la gated-SPECT de perfusión miocárdica. *Rev Esp Cardiol, 61* (5), 540-544.

296. Romero-Farina, G., Candell-Riera, J., Aguadé-Bruix, S., Castell-Conesa, J., , & García-Dorado, D. (2011). Impacto de la gated-SPECT de perfusión miocárdica en la indicación de una coronariografía en pacientes con disfunción ventricular izquierda de origen isquémico. *Revista Española de Medicina Nuclear, 30* (3), 141–146. doi:10.1016/j.remn.2010.12.006

297. Massardo Vega, T. (2005). Valor diagnóstico y pronóstico del SPECT de perfusión gatillado en enfermedad coronaria. *Medwave, Mar; 5*(2), e1373. doi:doi: 10.5867/medwave.2005.02.1373

298. Santana-Boado, C., Candell-Riera, J., Castell-Conesa, J., Aguadé-Bruix, S., García-Burillo, A., Canela, T., . . . Soler-Soler, J. (1998). Diagnostic accuracy of technetium-99m-MIBI myocardial SPECT in women and men. *Journal of nuclear medicine: official publication, Society of Nuclear Medicine, 39*(5), 751–755.

299. Mieres, J. H., Gulati, M., Bairey Merz, N., Berman, D. S., Gerber, T. C., Hayes, S. N., . . . Shaw, L. J. (2014). Role of noninvasive testing in the clinical evaluation of women with suspected ischemic heart disease: a consensus statement from the American Heart Association. *Circulation, Vol.130*(No.4), 350–379. doi:10.1161/CIR.0000000000000061

300. Underwood, S. R., Godman, B., Salyani, S., Ogle, J. R., & Ell, P. J. (1999). Economics of myocardial perfusion imaging in Europe--the EMPIRE Study. *European heart journal, 20*(2), 157–166. doi:10.1053/euhj.1998.1196

301. España. Generalitat de Catalunya. (2012, marzo 2). ORDEN SLT/42/2012, de 24 de febrero, por la que se regulan los supuestos y conceptos facturables y se aprueban los precios públicos correspondientes a los servicios que presta el Instituto

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Catalán de la Salud. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya* (Núm. 6079), pp. 10706-10856.

302. Laskey, W. K., Feinendegen, L. E., Neumann, R. D., & Dilsizian, V. (2010). Low-level ionizing radiation from noninvasive cardiac imaging: can we extrapolate estimated risks from epidemiologic data to the clinical setting? *JACC. Cardiovascular imaging, 3* (5), 517–524. doi:10.1016/j.jcmg.2009.11.017

303. IBM Corp. Released. (2013). *IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0.* Armonk: IBM Corp. Released.

304. Field, A. (2018). *Discoverin stadistics using IBM SPSS Stadistics* (5th ed.). Los Ángeles: SAGE Publications Ltd.

305. Fawcett, T. (2006). An introduction to ROC analysis. *Pattern Recognition Letters, 27*, 861–874. doi:10.1016/j.patrec.2005.10.010

306. R Core Team. (2017). *R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing.* Vienna: R Core Team.

307. Ancochea, J., Miravitlles, M., García-Río, F., Muñoz, L., Sánchez, G., Sobradillo, V., . . . Soriano, J. B. (2013). Infradiagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica en mujeres: cuantificación del problema, determinantes y propuestas de acción. *Archivos Bronconeumología, 49*(6), 223–229. doi:10.1016/j.arbres.2012.11.010.

308. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. (2013). *Población con alguna enfermedad o problema de salud crónicos percibido según sexo y grupo de edad. Encuesta Nacional de Salud del Instituto Nacional de Estadística (INE) 2011-2012.* Obtenido de http://www.ine.es/jaxi/tabla

309. Gutiérrez-Abejón, E., Rejas-Gutiérrez, J., Criado-Espegel, P., Campo-Ortega, E. P., Breñasvillalón, M. T., & Martín-Sobrino, N. (2015). Impacto del consumo de tabaco sobre la

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

mortalidad en España en el año 2012. *Medicina Clínica, 145* (12), 520-525. doi:10.1016/j.medcli.2015.03.013.

310. Alzamora, M. T., Forés, R., Torán, P., Pera, G., Baena-Díez, J. M., López, B., . . . Fabregat, A. (2012). Prevalencia de calcificación arterial y factores de riesgo cardiovascular asociados. Estudio multicéntrico poblacional ARTPER. *Gaceta Sanitaria, 26* (1), 74–77. doi:10.1016/j.gaceta.2011.05.020.

311. Ogden, C. L., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Flegal, K. M. (2015). Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States. 2011-2014. *NCHS Data Brief* (219), 1-8.

312. Canto, J. G., Goldberg, R. J., Hand, M. M., Bonow, R. O., Sopko, G., Pepine, C. J., & Long, T. (2007). Symptom Presentation of Women With Acute Coronary Syndromes. *Arch Intern Med, 167* (22), 2405-2413. doi:10.1001/archinte.167.22.2405.

313. Canto, J. G., Rogers, W. J., Goldberg, R. J., Peterson, E. D., Wenger, N. K., Vaccarino, V., . . . Zheng, Z. J. (2012). Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *JAMA, 307* (8), 813-822. doi:10.1001/jama.2012.199.

314. Bairey Merz, C. N., Shaw, L. J., Reis, S. E., Bittner, V., Kelsey, S. F., Olson, M., . . . Sopko, G. (2006). Insights from the NHLBI-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) Study. Part II: gender differences in presentation, diagnosis, and outcome with regard to gender-based pathophysiology of atherosclerosis and macrovascular and microvascular coronary disease. *Journal of the American College of Cardiology, 47* (3 Suppl S), 21S-29S. doi:10.1016/j.jacc.2004.12.084.

315. Lakatta, E. G. (2015). So! What's aging? Is cardiovascular aging a disease? *Journal of molecular and cellular cardiology, 83*, 1–13. doi:10.1016/j.yjmcc.2015.04.005.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

316. Fleg, J. L., & Strait, J. (2012). Age-associated changes in cardiovascular structure and function: a fertile milieu for future disease. /. *Heart failure reviews, 17*(4-5), 545–554. doi:10.1007/s10741-011-9270-2.

317. Aronow, W. S., Fleg, J. L., Pepine, C. J., Artinian, N. T., Bakris, G., Brown, A. S., . . . ACCF Task Force. (2011). ACCF/AHA 2011 expert consensus document on hypertension in the elderly: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *Circulation, Vol.123* (No.21), 2434–2506. doi:10.1161/CIR.0b013e31821daaf6.

318. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., . . . Turner, M. B. (2016). Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report from the American Heart Association. *Circulation, Vol.133* (No.4), e38–e360. doi:10.1161/CIR.0000000000000350.

319. Gibbons, R. J., Abrams, J., Chatterjee, K., Daley, J., Deedwania, P. C., Douglas, J. S., . . . Williams, S. V. (2003). ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation, Vol.107* (No.1), 149–158. doi:10.1161/01.CIR.0000047041.66447.29.

320. Shaw, L. J., Mieres, J. H., Hendel, R. H., Boden, W. E., Gulati, M., Veledar, E., . . . Investigators, W. T. (2011). Comparative effectiveness of exercise electrocardiography with or without myocardial perfusion single photon emission computed tomography in women with suspected coronary artery disease: results from the What Is the Optimal Method for Ischemia Evaluation in Women (WOMEN) trial. *Circulation, Vol.124*(No.11), 1239–1249. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.029660.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

321. von Mering, G. O., Arant, C. B., Wessel, T. R., McGorray, S. P., Bairey Merz, C. N., Sharaf, B. L., . . . Kerensky, R. A. (2004). Abnormal coronary vasomotion as a prognostic indicator of cardiovascular events in women: results from the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation, Vol.109,* 722-725. doi:10.1161/01.CIR.0000115525.92645.16.

322. Reynolds, H. R., Srichai, M. B., Iqbal, S. N., Slater, J. N., Mancini, G. J., Feit, F., . . . Hochman, J. S. (2011). Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation, 124*, 1414-1425. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.111.026542.

323. Daly, C. A., De Stavola, B., López Sendon, J. L., Tavazzi, L., Boersma, E., Clemens, F., . . . Fox, K. M. (2006). Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ, 332*, 262-267. doi:10.1136/bmj.38695.605440.AE.

324. Grzybowski, A., Puchalski, W., Zieba, B., Gruchala, M., Fijalkowski, M., Storoniak, K., . . . Rynkiewicz, A. (2008). How to improve noninvasive coronary artery disease diagnostics in premenopausal women? The influence of menstrual cycle on ST depression, left ventricle contractility, and chest pain observed during exercise echocardiography in women with angina and normal coronary angiogram. *American heart journal, 156* (5), 964.e1–964.e5. doi:10.1016/j.ahj.2008.08.014.

325. Zhang, Y. J., Iqbal, J., van Klaveren, D., Campos, C. M., Holmes, D. R., Kappetein, A. P, . . . Serruys, P. W. (2015). Smoking is associated with adverse clinical outcomes in patients undergoing revascularization with PCI or CABG. The SYNTAX Trial at 5-Year Follow-Up. *Journal of the American College of Cardiology, 65*(11), 1107-1115. doi:10.1016/j.jacc.2015.01.014.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

326. Jha, P., Ramasundarahettige, C., Landsman, V., Rostron, B., Thun, M., Anderson, R. N., . . . Peto, R. (2013). 21st-Century hazards of smoking and benefits of cessation in the United States. *The New England Journal of Medicine, 368,* 341-350. doi:10.1056/NEJMsa1211128.

327. Vinogradova, Y., Coupland, C., & Hippisley-Cox, J. (2015). Use of combined oral contraceptives and risk of venous thromboembolism: nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. *BMJ, 350*, h2135. doi:10.1136/bmj.h2135.

328. Preis, S. R., Hwang, S. J., Coady, S., Pencina, M. J., D'Agostino, R. B., Savage, P. J., . . . Fox, C. S. (2009). Trends in all-cause and cardiovascular disease mortality among women and men with and without diabetes mellitus in the Framingham Heart Study, 1950 to 2005. *Circulation, 119,* 1728-1735. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.829176.

329. Deedwania, P. C. (2015). Management of patients with stable angina and type 2 diabetes. *Reviews in Cardiovascular Medicine, 16* (2), 105-113. doi:10.3909/ricm0742.

330. Emerging Risk Factors Collaboration, Di Angelantonio, E., Kaptoge, S., Wormser, D., Willeit, P., Butterworth, A. S., . . . Danesh, J. (2015). Association of Cardiometabolic Multimorbidity With Mortality. *JAMA, 314* (1), 52–60. doi:10.1001/jama.2015.7008.

331. Pambianco, G., Costacou, T., Ellis, D., Becker, D. J., Klein, R., & Orchard, T. J. (2006). The 30-year natural history of type 1 diabetes complications. The Pittsburgh Epidemiology of Diabetes Complications Study Experience. *Diabetes, 55*, 1463–1469. doi:10.2337/db05-1423.

332. Soedamah-Muthu, S. S., Fuller, J. H., Mulnier, H. E., Raleigh, V. S., Lawrenson, R. A., & Colhoun, H. M. (2006). High risk of cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes in the U.K. A cohort study using the General Practice Research Database. *Diabetes Care, 29* (4), 798–804.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

333. Khan, J. (2013). Caracterización clínica de los adultos con sospecha de cardiopatía isquémica sometidos a prueba de esfuerzo. Servicio de ergometría y rehabilitación cardiaca de CCR-ASCARDIO, Barquisimeto, Estado Lara. *Boletín Médico de Postgrado, Vol. XIX* (No 3 - 4 julio - diciembre.), 149-156.

334. Trivi, M., Ronderos, R., Meretta, A., Conde, D., & Avegliano, G. (2015). Prognostic utility of ischemic response in functional imaging tests (SPECT or stress echocardiography) in low-risk unstable angina patients. *Cardiology journal, 22* (2), 160–164. doi:10.5603/CJ.a2014.0052.

335. Iskandrian, A. E., Hage, F. G., Shaw, L. J., Mahmarian, J. J., & Berman, D. S. (2014). Serial Myocardial Perfusion Imaging. Defining a Significant Change and Targeting Management Decisions. *JACC: Cardiovascular Imaging, 7* (1), 79-96. doi:10.1016/j.jcmg.2013.05.022.

336. Wessel, T. R., Arant, C. B., Olson, M. B., Johnson, B. D., Reis, S. E., Sharaf, B. L., . . . Bairey Merz, C. N. (2004). Relationship of physical fitness vs body mass index with coronary artery disease and cardiovascular events in women. *JAMA, 292* (10), 1179-1187.

337. Bayod, C., Villarroel, M. T., Peréz Lorenz, J. B., & Puzo, J. (2013). Arteriosclerosis. Factores de riesgo cardiovascular. *Medicine: Programa de Formación Médica Continuada Acreditado, Vol. 11*(No. 40), 2383-2395. doi:10.1016/S0304-5412(13)70635-8

338. Carbonell San Román, A., Segura de la Cal, T., & Zamorano Gómez, J. L. (2013). Protocolo de valoración del riesgo cardiovascular. *Medicine, Vol.11* (No.36), 2227-2230. doi:10.1016/S0304-5412(13)70606-1.

339. Conen, D., Everett, B. M., Kurth, T., Creager, M. A., Buring, J. E., Ridker, P. M., & Pradhan, A. D. (2011). Smoking, smoking cessation, and risk for symptomatic peripheral artery disease in women. A cohort study. *Annals of Internal*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Medicine, 154 (11), 719-726. doi:10.7326/0003-4819-154-11-201106070-00003.

340. de Weerd, M., Greving, J. P., Hedblad, B., Lorenz, M. W., Mathiesen, E. B., O'Leary, D. H., . . . Bots, M. L. (2014). Prediction of asymptomatic carotid artery stenosis in the general population: identification of high-risk groups. *Stroke, 45,* 2366–2371. doi:10.1161/STROKEAHA.114.005145.

341. Beckman, J. A., Paneni, F., Cosentino, F., & Creager, M. A. (2013). Diabetes and vascular disease: pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy. Part II. *European Heart Journal, 34,* 2444–2456. doi:10.1093/eurheartj/eht142.

342. Hachamovitch, R., Berman, D. S., Shaw, L. J., Kiat, H., Cohen, I., Cabico, J. A., . . . Diamond, G. A. (1998). Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death: differential stratification for risk of cardiac death and myocardial infarction. *Circulation, Vol.97* (No.6), 535-543.

343. Chang, S. M., Nabi, F., Xu, J., Raza, U., & Mahmarian, J. J. (2010). Normal stress-only versus standard stress/rest myocardial perfusion imaging: Similar patient mortality with reduced radiation exposure. *Journal of the American College of Cardiology, 55*(3), 221-230. doi:10.1016/j.jacc.2009.09.022.

344. Candell-Riera, J., Santana-Boado, C., Castell-Conesa, J., Aguade-Bruix, S., Olona, M., Palet, J., . . . Soler-Soler, J. (1997). Simultaneous dipyridamole/maximal subjective exercise with 99mTc-MIBI SPECT: Improved diagnostic yield in coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology, 29* (3), 531–536.

345. de León, G., Aguadé-Bruix, S., Aliaga, V., Cuberas-Borrós, G., Romero-Farina, G., Castell-Conesa, J., . . . Candell-Riera, J. (2010). Submaximal exercise testing plus atropine in myocardial perfusion SPECT. *Revista española de*

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

cardiología, 63(10), 1155–1161. doi:10.1016/s1885-5857(10)70229-2.

346. Espinet Coll, C., Aguadé Bruix, S., Nazarena Pizzi, M., Monturiol Duran, J. A., Velasco Nuño, M., Andrés Villareal, M., . . . Candell-Riera, J. (2014). O-96. - Ventajas de un protocolo de GATED-SPECT de perfusión miocárdica solo de esfuerzo en pacientes con baja probabilidad pre-test. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 33* (Supl 1), 16.

347. Dolor, R. J., Patel, M. R., Melloni, C., Chatterjee, R., McBroom, A. J., Musty, M. D., . . . Sanders, G. D. (2012). *Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women.* Agency for Healthcare Research and Quality (US).

348. Sanders, G. D., Patel, M. R., Chatterjee, R., Ross, A. K., Bastian, L. A., Coeytaux, R. R., . . . Dolor, R. J. (2013). *Noninvasive Technologies for the Diagnosis of Coronary Artery Disease in Women: Future Research Needs: Identification of Future Research Needs From Comparative Effectiveness Review No. 58.* Agency for Healthcare Research and Quality (US).

349. Berman, D. S., Kang, X., Nishina, H., Slomka, P. J., Shaw, L. J., Hayes, S. W., . . . Germano, G. (2006). Diagnostic accuracy of gated Tc-99m sestamibi stress myocardial perfusion SPECT with combined supine and prone acquisitions to detect coronary artery disease in obese and nonobese patients. *Journal of nuclear cardiology, 13* (2), 191–201. doi:10.1007/BF02971243.

350. Metz, L. D., Beattie, M., Hom, R., Redberg, R. F., Grady, D., & Fleischmann, K. E. (2007). The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 49*(2), 227–237. doi:10.1016/j.jacc.2006.08.048.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

351. Hämäläinen, H., Hedman, M., Laitinen, T., Hedman, A., Kivelä, A., & Laitinen, T. (2018). Reference values for left ventricular systolic synchrony according to phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT. *Clinical physiology and functional imaging, 38* (1), 38–45. doi:10.1111/cpf.12379.

352. Sharir, T., Kang, X., Germano, G., Bax, J. J., Shaw, L. J., Gransar, H., . . . Berman, D. S. (2006). Prognostic value of poststress left ventricular volume and ejection fraction by gated myocardial perfusion SPECT in women and men: gender-related differences in normal limits and outcomes. *Journal of nuclear cardiology, 13* (4), 495–506. doi:10.1016/j.nuclcard.2006.03.019.

353. Germano, g., Kiat, H., Kavanagh, P. B., Moniel, M., Mazzanti, M., Su, H. T., . . . Berman, D. S. (1995). Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. *The Journal of Nuclear Medicine, 36* (11), 2138-2147.

354. Huang, W. S., Huang, C. H., Lee, C. L., Chen, C. P., Hung, G. U., & Chen, J. (2014). Relation of early post-stress left ventricular dyssynchrony and the extent of angiographic coronary artery disease. *Journal of nuclear cardiology, 21*(6), 1048–1056. doi:10.1007/s12350-014-9980-7.

355. Chen, C. C., Shen, T. Y., Chang, M. C., Hung, G. U., Chen, W. C., Kao, C. H., & Chen, J. (2012). Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated SPECT myocardial perfusion imaging. *European journal of nuclear medicine and molecular imaging, 39*(12), 1904–1909. doi:10.1007/s00259-012-2208-7.

356. Singh, H., Patel, C. D., Sharma, P., Naik, N., Singh, S., & Narang, R. (2015). Does perfusion pattern influence stress-induced changes in left ventricular mechanical dyssynchrony on thallium-201-gated SPECT myocardial perfusion imaging?

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Journal of nuclear cardiology, 22 (1), 36–43. doi:10.1007/s12350-014-9979-0.

357. Aljaroudi, W. A., Hage, F. G., Hermann, D., Doppalapudi, H., Venkataraman, R., Heo, J., & Iskandrian, A. E. (2010). Relation of left-ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated SPECT images and cardiovascular events in patients with implantable cardiac defibrillators. *Journal of nuclear cardiology, 17* (3), 398–404. doi:10.1007/s12350-009-9169-7.

358. Camm, C. F., Emery, A., Rose-Innes, E., Pavlitchouk, S., Sabharwal, N., & Kelion, A. D. (2019). How variable are the volumetric measurements from gated perfusion SPECT when a one-day stress-rest protocol is used? *Journal of Nuclear Cardiology, 26,* 1709–1716. doi:10.1007/s12350-018-1253-4

359. Rai, M., Baker, W. L., Parker, M. W., & Heller, G. V. (2012). Meta-analysis of optimal risk stratification in patients >65 years of age. *The American Journal of Cardiology 2012, 110,* 1092-1099. doi:10.1016/j.amjcard.2012.05.048.

360. Shaw, L. J., Shaw, R. E., Merz, C. N., Brindis, R. G., Klein, L. W., Nallamothu, B., . . . Peterson, E. D. (2008). Impact of ethnicity and gender differences on angiographic coronary artery disease prevalence and in-hospital mortality in the American College of Cardiology-National Cardiovascular Data Registry. *Circulation, Vol.117* (No.14), 1787–1801. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.726562.

361. Levine, G. N., Bates, E. R., Blankenship, J. C., Bailey, S. R., Bittl, J. A., Cercek, B., . . . Ting, H. H. (2011). 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation, Vol.124* (No.23), e574–e651. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ba622.

362. Mc Ardle, B. A., Dowsley, T. F., deKemp, R. A., & Wells, G. A. (2012). Beanlands R.S. Does rubidium-82 PET have

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

superior accuracy to SPECT perfusion imaging for the diagnosis of obstructive coronary disease? A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology, 60* (18), 1828-1837. doi:10.1016/j.jacc.2012.07.038.

363. Danad, I., Szymonifka, J., Twisk, J., Norgaard, B. L., Zarins, C. K., Knaapen, P., & Min, J. K. (2017). Diagnostic performance of cardiac imaging methods to diagnose ischaemia-causing coronary artery disease when directly compared with fractional flow reserve as a reference standard: a meta-analysis. *European heart journal, 38* (13), 991–998. doi:10.1093/eurheartj/ehw095.

364. Buechel, R. R., Kaufmann, B. A., Tobler, D., Damian, W., & Zellweger, M. J. (2015). Non-invasive nuclear myocardial perfusion imaging improves the diagnostic yield of invasive coronary angiography. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, 16* (8), 842–847. doi:10.1093/ehjci/jev095

365. Pimentel Fernández, C., & Pacussich, J. (2004). Perfusión miocárdica en 100 pacientes del servicio de cardiología y medicina nuclear Hospital Nacional Arzobispo Loayza. *Revista Peruana de Cardiología., 29* (2), 99-110.

366. Coma-Canella, I., & Pérez-Castejón, M. J. (2008). Papel de la gated-SPECT frente a otras técnicas de imagen en cardiología. *Rev Esp Cardiol Supl, 8*, 49B-57B. Retrieved from https://www.revespcardiol.org/

367. Zafrir, N., Nevzorov, R., Bental, T., Strasberg, B., Gutstein, A., Mats, I., . . . Solodky, A. (2014). Prognostic value of left ventricular dyssynchrony by myocardial perfusion-gated SPECT in patients with normal and abnormal left ventricular functions. *Journal of nuclear cardiology, 21* (3), 532–540. doi:10.1007/s12350-014-9852-1.

368. Hess, P. L., Shaw, L. K., Fudim, M., Iskandrian, A. E., & Borges-Neto, S. (2017). The prognostic value of mechanical

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

left ventricular dyssynchrony defined by phase analysis from gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging among patients with coronary heart disease. *Journal of nuclear cardiology, 24* (2), 482–490. doi:10.1007/s12350-015-0388-9.

369. Hachamovitch, R., Berman, D. S., Shaw, L. J., Germano, G., & Mierres, J. H. (2013). Risk stratification and patient management. En V. Dilsizian, J. Narula, & E. Braunwald, *Atlas of Nuclear Cardiology* (4ta ed., págs. 247-288). New York: Springer.

370. Massardo, T., Alarcón, L., & Spuler, J. (2017). Estratificación de riesgo de enfermedad coronaria con métodos isotópicos. Estado actual de la práctica clínica. *Revista Española de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, 36* (6), 377-387. doi:10.1016/j.remn.2017.06.001.

371. Young, L. H., Wackers, F. J., Chyun, D. A., Davey, J. A., Barrett, E. J., Taillefer, R., . . . DIAD Investigators. (2009). Cardiac outcomes after screening for asymptomatic coronary artery disease in patients with type 2 diabetes: the DIAD study: a randomized controlled trial. *JAMA, 301* (15), 1547–1555. doi:10.1001/jama.2009.476.

372. Clayton, T. C., Lubsen, J., Pocock, S. J., Vokó, Z., Kirwan, B. A., Fox, K. A., & Poole-Wilson, P. A. (2005). Risk score for predicting death, myocardial infarction, and stroke in patients with stable angina, based on a large randomised trial cohort of patients. *BMJ (Clinical research ed.), 331* (7521), 869. doi:10.1136/bmj.38603.656076.63.

373. Atwater, B. D., Thompson, V. P., Vest, R. N., Shaw, L. K., Mazzei, W. R., Al-Khatib, S. M., . . . Roe, M. T. (2009). Usefulness of the Duke Sudden Cardiac Death risk score for predicting sudden cardiac death in patients with angiographic (>75% narrowing) coronary artery disease. *The American journal of cardiology, 104* (12), 1624–1630. doi:10.1016/j.amjcard.2009.07.042.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

374. Goliasch, G., Kleber, M. E., Richter, B., Plischke, M., Hoke, M., Haschemi, A., . . . Niessner, A. (2012). Routinely available biomarkers improve prediction of long-term mortality in stable coronary artery disease: The Vienna and Ludwigshafen Coronary Artery Disease (VILCAD) risk score. *European heart journal*, *33* (18), 2282–2289. doi:10.1093/eurheartj/ehs164.

375. Rapsomaniki, E., Shah, A., Perel, P., Denaxas, S., George, J., Nicholas, O., . . . Hemingway, H. (2014). Prognostic models for stable coronary artery disease based on electronic health record cohort of 102 023 patients. European heart journal, 35 (13), 844–852. doi:10.1093/eurheartj/eht533

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

8. ANEXOS

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

USC
UNIVERSIDADE
DE SANTIAGO
DE COMPOSTELA

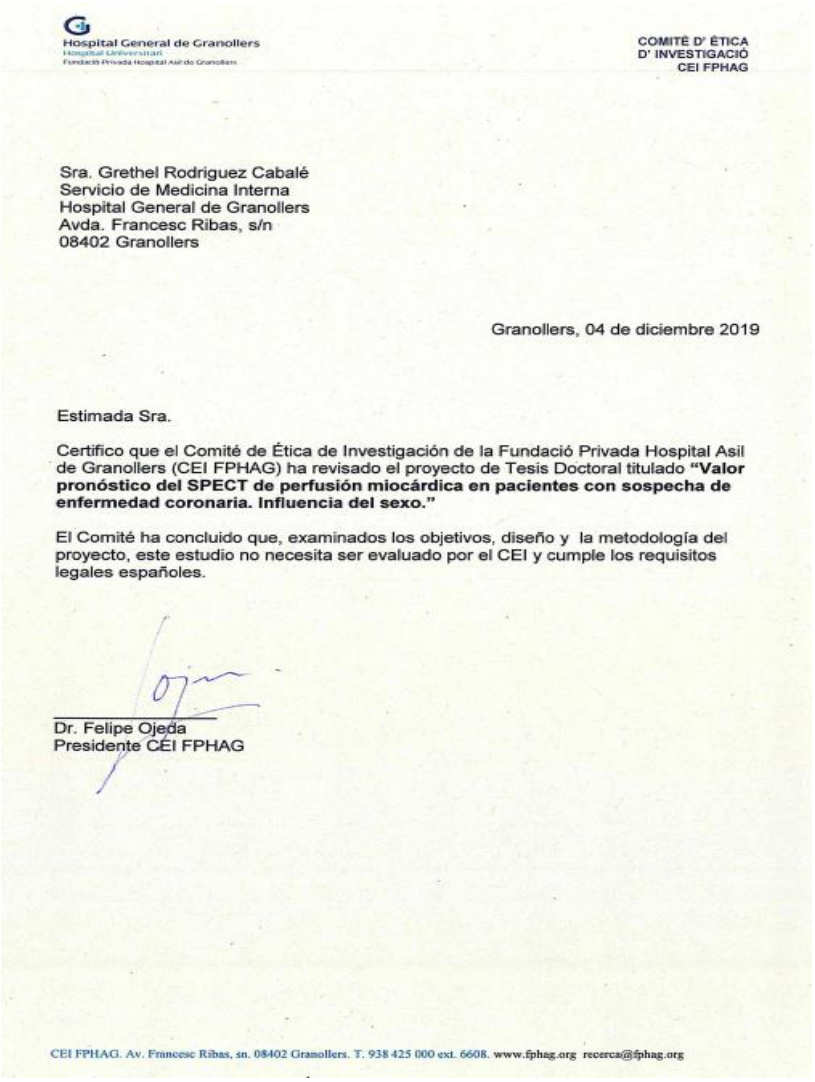
8. ANEXOS

Este estudio se inició bajo el título “Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo”. Siendo aprobado el Plan de Investigación el 23/ 02/2017.

Con fecha 13/10/2021, se modificó el título al actual “Valor pronóstico de la SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria. Influencia del sexo”; sin modificarse otros aspectos del Plan de Investigación.

USC
UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

8.1. ANEXO 1: APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN



Hospital General de Granollers
Hospital Universitari
Fundació Privada Hospital Asil de Granollers

COMITÈ D' ÈTICA
D' INVESTIGACIÓ
CEI FPHAG

Sra. Grethel Rodriguez Cabalé
Servicio de Medicina Interna
Hospital General de Granollers
Avda. Francesc Ribas, s/n
08402 Granollers

Granollers, 04 de diciembre 2019

Estimada Sra.

Certifico que el Comité de Ética de Investigación de la Fundació Privada Hospital Asil de Granollers (CEI FPHAG) ha revisado el proyecto de Tesis Doctoral titulado **"Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo."**

El Comité ha concluido que, examinados los objetivos, diseño y la metodología del proyecto, este estudio no necesita ser evaluado por el CEI y cumple los requisitos legales españoles.

Dr. Felipe Ojeda
Presidente CEI FPHAG

CEI FPHAG. Av. Francesc Ribas, sn. 08402 Granollers. T. 938 425 000 ext. 6608. www.fphag.org recerca@fphag.org

8.2. ANEXO 2: LICENCIA PARA REPRODUCCIÓN DE IMÁGENES

OXFORD UNIVERSITY PRESS LICENSE
TERMS AND CONDITIONS

Jul 12, 2021

This Agreement between Calle Francesc Tarafa, No 2 ("You") and Oxford University Press ("Oxford University Press") consists of your license details and the terms and conditions provided by Oxford University Press and Copyright Clearance Center.

License Number	5103020949657
License date	Jul 06, 2021
Licensed Content Publisher	Oxford University Press
Licensed Content Publication	Cardiovascular Research
Licensed Content Title	ESC Working Group on Coronary Pathophysiology and Microcirculation position paper on 'coronary microvascular dysfunction in cardiovascular disease'
Licensed Content Author	Padro, Teresa; Manfrini, Olivia
Licensed Content Date	Feb 8, 2020
Type of Use	Thesis/Dissertation
Institution name	
Title of your work	Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo.
Publisher of your work	Universidad de Santiago de Compostela.
Expected publication date	Jul 2021
Permissions cost	0.00 EUR
Value added tax	0.00 EUR
Total	**0.00 EUR**
Title	Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo.
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela.
Expected presentation date	Jul 2021
Portions	Figure 1
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Calle Francesc Tarafa, No 2 Calle Francesc Tarafa, No 2 Granollers, Barcelona 08402 Spain Attn: Calle Francesc Tarafa, No 2
Publisher Tax ID	GB125506730
Total	**0.00 EUR**
Terms and Conditions	

STANDARD TERMS AND CONDITIONS FOR REPRODUCTION OF MATERIAL FROM AN OXFORD UNIVERSITY PRESS JOURNAL

1. Use of the material is restricted to the type of use specified in your order details.
2. This permission covers the use of the material in the English language in the following territory: world. If you have requested additional permission to translate this material, the terms and conditions of this reuse will be set out in clause 12.
3. This permission is limited to the particular use authorized in (1) above and does not allow you to sanction its use elsewhere in any other format other than specified above, nor does it apply to quotations, images, artistic works etc that have been reproduced from other sources which may be part of the material to be used.
4. No alteration, omission or addition is made to the material without our written consent. Permission must be re-cleared with Oxford University Press if/when you decide to reprint.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

5. The following credit line appears wherever the material is used: author, title, journal, year, volume, issue number, pagination, by permission of Oxford University Press or the sponsoring society if the journal is a society journal. Where a journal is being published on behalf of a learned society, the details of that society must be included in the credit line.
6. For the reproduction of a full article from an Oxford University Press journal for whatever purpose, the corresponding author of the material concerned should be informed of the proposed use. Contact details for the corresponding authors of all Oxford University Press journal contact can be found alongside either the abstract or full text of the article concerned, accessible from www.oxfordjournals.org Should there be a problem clearing these rights, please contact journals.permissions@oup.com
7. If the credit line or acknowledgement in our publication indicates that any of the figures, images or photos was reproduced, drawn or modified from an earlier source it will be necessary for you to clear this permission with the original publisher as well. If this permission has not been obtained, please note that this material cannot be included in your publication/photocopies.
8. While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by Oxford University Press or by Copyright Clearance Center (CCC)) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and Oxford University Press reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned or transferred by you to any other person without Oxford University Press's written permission.
10. Oxford University Press reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
11. You hereby indemnify and agree to hold harmless Oxford University Press and CCC, and their respective officers, directors, employs and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.
12. Other Terms and Conditions:
v1.4

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 12, 2021

This Agreement between Calle Francesc Tarafa, No 2 ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5103010884194
License date	Jul 06, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Elsevier Books
Licensed Content Title	Opie's Cardiovascular Drugs: a Companion to Braunwald's Heart Disease
Licensed Content Author	Luke J. Laffin,George L. Bakris
Licensed Content Date	Jan 1, 2021
Licensed Content Pages	1
Start Page	iv
End Page	0
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	1
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier chapter?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of translations	1
Title	Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo.
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela.
Expected presentation date	Jul 2021
Portions	Figure 1.13
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Calle Francesc Tarafa, No 2 Calle Francesc Tarafa, No 2 Granollers, Barcelona 08402 Spain Attn: Calle Francesc Tarafa, No 2
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	**0.00 USD**
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."
4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.
5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk here). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.
6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.
7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.
10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.
11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.
14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:
15. **Translation**: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.
16. **Posting licensed content on any Website**: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx or the Elsevier homepage for books at http://www.elsevier.com; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.
Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at http://www.elsevier.com . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.
17. **For journal authors**: the following clauses are applicable in addition to the above:
Preprints:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).
Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).
If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.
Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.
Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
  - via their non-commercial person homepage or blog
  - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
  - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
  - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
  - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
  - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
  - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.
Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:
Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.
Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.
If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.
Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a CrossMark logo, the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
Please refer to Elsevier's posting policy for further information.
18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.
19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions
You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our open access license policy for more information.
Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.
The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.
Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:
CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0.
CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0.
CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.
Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions:**

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 12, 2021

This Agreement between Calle Francesc Tarafa, No 2 ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5103010731791
License date	Jul 06, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Elsevier Books
Licensed Content Title	Chronic Coronary Artery Disease
Licensed Content Author	Eva Prescott
Licensed Content Date	Jan 1, 2018
Licensed Content Pages	1
Start Page	iv
End Page	0
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	2
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier chapter?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of translations	1
Title	Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo.
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela.
Expected presentation date	Jul 2021
Portions	Figure 4.1, Figure 4.2
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Calle Francesc Tarafa, No 2 Calle Francesc Tarafa, No 2 Granollers, Barcelona 08402 Spain Attn: Calle Francesc Tarafa, No 2
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	**0.00 USD**
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."
4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.
5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk here). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.
6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.
7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.
10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.
11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.
14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:
15. **Translation**: This permission is granted for non-exclusive world English rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.
16. **Posting licensed content on any Website**: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx or the Elsevier homepage for books at http://www.elsevier.com; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.
Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at http://www.elsevier.com . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.
17. **For journal authors**: the following clauses are applicable in addition to the above:
Preprints:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).
Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).
If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.
Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.
Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
  - via their non-commercial person homepage or blog
  - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
  - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
  - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
  - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
  - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
  - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.
Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:
Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.
Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.
If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.
Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a CrossMark logo, the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
Please refer to Elsevier's posting policy for further information.
18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.
19. **Thesis/Dissertation**: If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions
You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our open access license policy for more information.
Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.
The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.
Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:
CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0.
CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0.
CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.
Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions:**

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

ELSEVIER LICENSE TERMS AND CONDITIONS

Jul 12, 2021

This Agreement between Calle Francesc Tarafa, No 2 ("You") and Elsevier ("Elsevier") consists of your license details and the terms and conditions provided by Elsevier and Copyright Clearance Center.

License Number	5103010426211
License date	Jul 06, 2021
Licensed Content Publisher	Elsevier
Licensed Content Publication	Elsevier Books
Licensed Content Title	Braunwald. Tratado de Cardiologia
Licensed Content Author	Eugene Braunwald
Licensed Content Date	Jan 1, 2019
Licensed Content Pages	1
Start Page	XVI
End Page	0
Type of Use	reuse in a thesis/dissertation
Portion	figures/tables/illustrations
Number of figures/tables/illustrations	7
Format	both print and electronic
Are you the author of this Elsevier chapter?	No
Will you be translating?	Yes, including English rights
Number of translations	1
Title	Valor pronóstico del SPECT de perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad coronaria. Influencia del sexo.
Institution name	Universidad de Santiago de Compostela.
Expected presentation date	Jul 2021
Portions	Figure 57.26, Figure 61.1, Figure 16.1, Figure 16.2, Figure 16.7, Figure 16.25, Figure 16.27
Specific Languages	spanish
Requestor Location	Calle Francesc Tarafa, No 2 Calle Francesc Tarafa, No 2 Granollers, Barcelona 08402 Spain Attn: Calle Francesc Tarafa, No 2
Publisher Tax ID	GB 494 6272 12
Total	**0.00 USD**
Terms and Conditions	

INTRODUCTION

1. The publisher for this copyrighted material is Elsevier. By clicking "accept" in connection with completing this licensing transaction, you agree that the following terms and conditions apply to this transaction (along with the Billing and Payment terms and conditions established by Copyright Clearance Center, Inc. ("CCC"), at the time that you opened your Rightslink account and that are available at any time at http://myaccount.copyright.com).

GENERAL TERMS

2. Elsevier hereby grants you permission to reproduce the aforementioned material subject to the terms and conditions indicated.
3. Acknowledgement: If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source, permission must also be sought from that source. If such permission is not obtained then

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

that material may not be included in your publication/copies. Suitable acknowledgement to the source must be made, either as a footnote or in a reference list at the end of your publication, as follows:
"Reprinted from Publication title, Vol /edition number, Author(s), Title of article / title of chapter, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier [OR APPLICABLE SOCIETY COPYRIGHT OWNER]." Also Lancet special credit - "Reprinted from The Lancet, Vol. number, Author(s), Title of article, Pages No., Copyright (Year), with permission from Elsevier."
4. Reproduction of this material is confined to the purpose and/or media for which permission is hereby given.
5. Altering/Modifying Material: Not Permitted. However figures and illustrations may be altered/adapted minimally to serve your work. Any other abbreviations, additions, deletions and/or any other alterations shall be made only with prior written authorization of Elsevier Ltd. (Please contact Elsevier's permissions helpdesk here). No modifications can be made to any Lancet figures/tables and they must be reproduced in full.
6. If the permission fee for the requested use of our material is waived in this instance, please be advised that your future requests for Elsevier materials may attract a fee.
7. Reservation of Rights: Publisher reserves all rights not specifically granted in the combination of (i) the license details provided by you and accepted in the course of this licensing transaction, (ii) these terms and conditions and (iii) CCC's Billing and Payment terms and conditions.
8. License Contingent Upon Payment: While you may exercise the rights licensed immediately upon issuance of the license at the end of the licensing process for the transaction, provided that you have disclosed complete and accurate details of your proposed use, no license is finally effective unless and until full payment is received from you (either by publisher or by CCC) as provided in CCC's Billing and Payment terms and conditions. If full payment is not received on a timely basis, then any license preliminarily granted shall be deemed automatically revoked and shall be void as if never granted. Further, in the event that you breach any of these terms and conditions or any of CCC's Billing and Payment terms and conditions, the license is automatically revoked and shall be void as if never granted. Use of materials as described in a revoked license, as well as any use of the materials beyond the scope of an unrevoked license, may constitute copyright infringement and publisher reserves the right to take any and all action to protect its copyright in the materials.
9. Warranties: Publisher makes no representations or warranties with respect to the licensed material.
10. Indemnity: You hereby indemnify and agree to hold harmless publisher and CCC, and their respective officers, directors, employees and agents, from and against any and all claims arising out of your use of the licensed material other than as specifically authorized pursuant to this license.
11. No Transfer of License: This license is personal to you and may not be sublicensed, assigned, or transferred by you to any other person without publisher's written permission.
12. No Amendment Except in Writing: This license may not be amended except in a writing signed by both parties (or, in the case of publisher, by CCC on publisher's behalf).
13. Objection to Contrary Terms: Publisher hereby objects to any terms contained in any purchase order, acknowledgment, check endorsement or other writing prepared by you, which terms are inconsistent with these terms and conditions or CCC's Billing and Payment terms and conditions. These terms and conditions, together with CCC's Billing and Payment terms and conditions (which are incorporated herein), comprise the entire agreement between you and publisher (and CCC) concerning this licensing transaction. In the event of any conflict between your obligations established by these terms and conditions and those established by CCC's Billing and Payment terms and conditions, these terms and conditions shall control.
14. Revocation: Elsevier or Copyright Clearance Center may deny the permissions described in this License at their sole discretion, for any reason or no reason, with a full refund payable to you. Notice of such denial will be made using the contact information provided by you. Failure to receive such notice will not alter or invalidate the denial. In no event will Elsevier or Copyright Clearance Center be responsible or liable for any costs, expenses or damage incurred by you as a result of a denial of your permission request, other than a refund of the amount(s) paid by you to Elsevier and/or Copyright Clearance Center for denied permissions.

LIMITED LICENSE

The following terms and conditions apply only to specific license types:
15. **Translation**: This permission is granted for non-exclusive world **English** rights only unless your license was granted for translation rights. If you licensed translation rights you may only translate this content into the languages you requested. A professional translator must perform all translations and reproduce the content word for word preserving the integrity of the article.
16. **Posting licensed content on any Website**: The following terms and conditions apply as follows: Licensing material from an Elsevier journal: All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image; A hyper-text must be included to the Homepage of the journal from which you are licensing at http://www.sciencedirect.com/science/journal/xxxxx or the Elsevier homepage for books at http://www.elsevier.com; Central Storage: This license does not include permission for a scanned version of the material to be stored in a central repository such as that provided by Heron/XanEdu.
Licensing material from an Elsevier book: A hyper-text link must be included to the Elsevier homepage at http://www.elsevier.com . All content posted to the web site must maintain the copyright information line on the bottom of each image.

Posting licensed content on Electronic reserve: In addition to the above the following clauses are applicable: The web site must be password-protected and made available only to bona fide students registered on a relevant course. This permission is granted for 1 year only. You may obtain a new license for future website posting.
17. **For journal authors**: the following clauses are applicable in addition to the above:
Preprints:

A preprint is an author's own write-up of research results and analysis, it has not been peer-reviewed, nor has it had any other value added to it by a publisher (such as formatting, copyright, technical enhancement etc.).
Authors can share their preprints anywhere at any time. Preprints should not be added to or enhanced in any way in order to appear more like, or to substitute for, the final versions of articles however authors can update their preprints on arXiv or RePEc with their Accepted Author Manuscript (see below).
If accepted for publication, we encourage authors to link from the preprint to their formal publication via its DOI. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help users to find, access, cite and use the best available version. Please note that Cell Press, The Lancet and some society-owned have different preprint policies. Information on these policies is available on the journal homepage.
Accepted Author Manuscripts: An accepted author manuscript is the manuscript of an article that has been accepted for publication and which typically includes author-incorporated changes suggested during submission, peer review and editor-author communications.
Authors can share their accepted author manuscript:

- immediately
  - via their non-commercial person homepage or blog
  - by updating a preprint in arXiv or RePEc with the accepted manuscript
  - via their research institute or institutional repository for internal institutional uses or as part of an invitation-only research collaboration work-group
  - directly by providing copies to their students or to research collaborators for their personal use
  - for private scholarly sharing as part of an invitation-only work group on commercial sites with which Elsevier has an agreement
- After the embargo period
  - via non-commercial hosting platforms such as their institutional repository
  - via commercial sites with which Elsevier has an agreement

In all cases accepted manuscripts should:

- link to the formal publication via its DOI
- bear a CC-BY-NC-ND license - this is easy to do
- if aggregated with other manuscripts, for example in a repository or other site, be shared in alignment with our hosting policy not be added to or enhanced in any way to appear more like, or to substitute for, the published journal article.

Published journal article (JPA): A published journal article (PJA) is the definitive final record of published research that appears or will appear in the journal and embodies all value-adding publishing activities including peer review co-ordination, copy-editing, formatting, (if relevant) pagination and online enrichment.
Policies for sharing publishing journal articles differ for subscription and gold open access articles:
Subscription Articles: If you are an author, please share a link to your article rather than the full-text. Millions of researchers have access to the formal publications on ScienceDirect, and so links will help your users to find, access, cite, and use the best available version.
Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.
If you are affiliated with a library that subscribes to ScienceDirect you have additional private sharing rights for others' research accessed under that agreement. This includes use for classroom teaching and internal training at the institution (including use in course packs and courseware programs), and inclusion of the article for grant funding purposes.
Gold Open Access Articles: May be shared according to the author-selected end-user license and should contain a CrossMark logo, the end user license, and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
Please refer to Elsevier's posting policy for further information.
18. **For book authors** the following clauses are applicable in addition to the above: Authors are permitted to place a brief summary of their work online only. You are not allowed to download and post the published electronic version of your chapter, nor may you scan the printed edition to create an electronic version. **Posting to a repository:** Authors are permitted to post a summary of their chapter only in their institution's repository.
19. **Thesis/Dissertation:** If your license is for use in a thesis/dissertation your thesis may be submitted to your institution in either print or electronic form. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. These requirements include permission for the Library and Archives of Canada to supply single copies, on demand, of the complete thesis and include permission for Proquest/UMI to supply single copies, on demand, of the complete thesis. Should your thesis be published commercially, please reapply for permission. Theses and dissertations which contain embedded PJAs as part of the formal submission can be posted publicly by the awarding institution with DOI links back to the formal publications on ScienceDirect.

Elsevier Open Access Terms and Conditions
You can publish open access with Elsevier in hundreds of open access journals or in nearly 2000 established subscription journals that support open access publishing. Permitted third party re-use of these open access articles is defined by the author's choice of Creative Commons user license. See our open access license policy for more information.
Terms & Conditions applicable to all Open Access articles published with Elsevier:

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

Any reuse of the article must not represent the author as endorsing the adaptation of the article nor should the article be modified in such a way as to damage the author's honour or reputation. If any changes have been made, such changes must be clearly indicated.
The author(s) must be appropriately credited and we ask that you include the end user license and a DOI link to the formal publication on ScienceDirect.
If any part of the material to be used (for example, figures) has appeared in our publication with credit or acknowledgement to another source it is the responsibility of the user to ensure their reuse complies with the terms and conditions determined by the rights holder.
Additional Terms & Conditions applicable to each Creative Commons user license:
CC BY: The CC-BY license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article and to make commercial use of the Article (including reuse and/or resale of the Article by commercial entities), provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by/4.0.
CC BY NC SA: The CC BY-NC-SA license allows users to copy, to create extracts, abstracts and new works from the Article, to alter and revise the Article, provided this is not done for commercial purposes, and that the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, indicates if changes were made and the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. Further, any new works must be made available on the same conditions. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0.
CC BY NC ND: The CC BY-NC-ND license allows users to copy and distribute the Article, provided this is not done for commercial purposes and further does not permit distribution of the Article if it is changed or edited in any way, and provided the user gives appropriate credit (with a link to the formal publication through the relevant DOI), provides a link to the license, and that the licensor is not represented as endorsing the use made of the work. The full details of the license are available at http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0. Any commercial reuse of Open Access articles published with a CC BY NC SA or CC BY NC ND license requires permission from Elsevier and will be subject to a fee.
Commercial reuse includes:

- Associating advertising with the full text of the Article
- Charging fees for document delivery or access
- Article aggregation
- Systematic distribution via e-mail lists or share buttons

Posting or linking by commercial companies for use by customers of those companies.

20. **Other Conditions:**

v1.10

Questions? customercare@copyright.com or +1-855-239-3415 (toll free in the US) or +1-978-646-2777.

USC UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA