



## INVESTIGACIÓN CLÍNICA

# ¿Es realmente útil la cardioponancia magnética de estrés para detectar isquemia y predecir eventos en pacientes con distinto perfil de riesgo cardiovascular?



Alberto Esteban-Fernández<sup>a,\*</sup>, Isabel Coma-Canella<sup>a</sup>, Gorka Bastarrika<sup>b</sup>, Joaquín Barba-Cosials<sup>a</sup> y Pedro M. Azcárate-Agüero<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Departamento de Cardiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>b</sup> Departamento de Radiología, Clínica Universidad de Navarra, Pamplona, España

<sup>c</sup> Servicio de Cardiología, Hospital San Pedro, Logroño, España

Recibido el 18 de febrero de 2016; aceptado el 5 de julio de 2016

### PALABRAS CLAVE

Cardioponancia magnética de estrés;  
Pronóstico;  
Isquemia miocárdica;  
Cociente de probabilidad;  
Riesgo cardiovascular;  
España

### Resumen

**Objetivo:** Evaluar la utilidad diagnóstica y pronóstica de la cardioponancia magnética de estrés (RMCE) en pacientes con distinto perfil de riesgo cardiovascular y la importancia del grado de hipoperfusión en la toma de decisiones clínicas.

**Método:** Se analizaron los pacientes sometidos a RMCE con adenosina por sospecha de isquemia miocárdica. Se evaluó su precisión diagnóstica mediante los cocientes de probabilidad (CP) y su valor pronóstico mediante curvas de supervivencia y regresión de Cox.

**Resultados:** Se estudió a 295 pacientes. El CP positivo fue 3.40 y el negativo 0.47. Se demostró una mayor utilidad de la resonancia en: pacientes sin cardiopatía isquémica conocida (CP positivo 4.85); pacientes con dolor torácico atípico (CP positivo 8.56); pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio (CP positivo 3.87), y pacientes con hipoperfusión moderada o grave (CP positivo 8.63). Se registraron 60 eventos cardiovasculares mayores. Los pacientes con resultado negativo ( $p=0.001$ ) o hipoperfusión leve ( $p=0.038$ ) presentaron una supervivencia mayor. En el análisis multivariante, un resultado moderado o grave aumentó la probabilidad de sufrir eventos (*hazard ratio* [HR]=2.2; IC 95% 1.26-3.92), sin diferencias entre resultado positivo leve y negativo (HR=0.93; IC 95% 0.38-2.28).

**Conclusiones:** La RMCE tuvo una mayor utilidad en pacientes con riesgo cardiovascular bajo o intermedio, con dolor torácico atípico, sin cardiopatía isquémica conocida y en aquellos con hipoperfusión moderada o grave. Además, el grado de hipoperfusión fue el principal factor para guiar las decisiones clínicas.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

\* Autor para correspondencia. Clínica Universidad de Navarra, Departamento de Cardiología. Avenida Pío XII 36, 31008, Pamplona, España. Correo electrónico: [athalbertus@gmail.com](mailto:athalbertus@gmail.com) (A. Esteban-Fernández).

**KEYWORDS**

Stress cardiovascular magnetic resonance;  
Prognosis;  
Myocardial ischemia;  
Likelihood ratio;  
Cardiovascular risk;  
Spain

## Is stress cardiovascular magnetic resonance really useful to detect ischemia and predict events in patients with different cardiovascular risk profile?

**Abstract**

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the diagnostic and prognostic usefulness of stress cardiovascular magnetic resonance (stress CMR) in patients with different cardiovascular risk profile and to assess if the degree of hypoperfusion is important to guide clinical decisions. **Method:** We included patients submitted to adenosine stress CMR to rule out myocardial ischemia. We evaluated its diagnostic accuracy with likelihood ratio (LR) and its prognostic value with survival curves and a Cox regression model.

**Results:** 295 patients were studied. The positive LR was 3.40 and the negative one 0.47. The maximal usefulness of the test was found in patients without previous ischemic cardiomyopathy (positive LR 4.85), patients with atypical chest pain (positive LR 8.56), patients with low or intermediate cardiovascular risk (positive LR 3.87) and those with moderate or severe hypoperfusion (positive LR 8.63). Sixty cardiovascular major events were registered. The best survival prognosis was found in patients with a negative result ( $p=0.001$ ) or mild hypoperfusion ( $p=0.038$ ). In the multivariate analysis, a moderate or severe hypoperfusion increased cardiovascular event probability (HR = 2.2; IC 95% 1.26-3.92), with no differences between a mild positive and a negative result (HR = 0.93; IC 95% 0.38-2.28).

**Conclusions:** Stress CMR was specially useful in patients with low or intermediate cardiovascular risk, patients with atypical chest pain, patients without previous ischemic cardiomyopathy and those with moderate or severe hypoperfusion. Hypoperfusion degree was the main issue factor to guide clinical decisions.

© 2016 Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Introducción**

La resonancia magnética cardíaca de estrés (RMCE) es una técnica consolidada para el estudio de isquemia miocárdica, incluso en pacientes con cardiopatía isquémica (CI) conocida<sup>1,2</sup>. Entre las ventajas que ofrece con respecto a otras técnicas destacan que permite estudiar la anatomía y la función cardíacas con exactitud, detectar defectos de perfusión miocárdica y establecer la viabilidad del miocardio isquémico.

La precisión de la RMCE para detectar isquemia mediante el uso de catecolaminas o vasodilatadores se ha demostrado en diversos estudios<sup>3-5</sup>, así como en el registro EuroCMR<sup>6</sup>. El uso de vasodilatadores se basa en el principio de que, tras su administración no aumenta la perfusión miocárdica en territorios irrigados por arterias con estenosis significativas, y la adenosina es uno de los vasodilatadores más eficaces y seguros<sup>7,8</sup>. La RMCE permite identificar defectos de perfusión en un estadio más precoz de la cascada isquémica con respecto a otras técnicas<sup>9,10</sup>, como el ecocardiograma de estrés, y, según algunos estudios, en este aspecto es incluso superior a la tomografía computarizada de emisión por fotón único (SPECT)<sup>11,12</sup>.

Por otro lado, diversos trabajos han evaluado su valor pronóstico y se ha comprobado su utilidad en la predicción de eventos cardiovasculares (ECV)<sup>13,14</sup>, lo que ha permitido reclasificar el riesgo cardiovascular de los pacientes<sup>15,16</sup> y reducir el número de coronariografías invasivas innecesarias<sup>17,18</sup>.

El objetivo de este estudio fue evaluar la utilidad y valor pronóstico de la RMCE con adenosina en la predicción de ECV en pacientes con diferente perfil de riesgo cardiovascular.

Además, se determinó si el grado de hipoperfusión era relevante en la toma de decisiones clínicas.

**Métodos**

Se diseñó un estudio de cohortes prospectivo en el que se incluyó consecutivamente a los pacientes a los que se realizó una RMCE con adenosina entre mayo de 2009 y noviembre de 2013 por sospecha de isquemia miocárdica. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para su inclusión en el estudio y seguimiento posterior, que fue aprobado el mismo por el Comité de Ética de la Investigación de nuestro centro (referencia 096/2010).

La decisión de realizar una RMCE sobre otras pruebas fue tomada por el cardiólogo del paciente, que se basó en su criterio clínico y en las recomendaciones de uso de la RMCE en aquel momento<sup>19</sup>. Se recogieron las características basales de los pacientes y el riesgo cardiovascular según el HeartScore® para población de bajo riesgo<sup>20</sup>, considerando también de muy alto riesgo a aquellos con diabetes mellitus o CI conocida. El riesgo calculado es la probabilidad de tener un evento cardiovascular a 10 años, siendo  $\geq 10\%$  en los de riesgo muy alto,  $\geq 5\%$  y  $< 10\%$  en riesgo alto,  $\geq 1\%$  y  $< 5\%$  en riesgo moderado y  $< 1\%$  en riesgo bajo<sup>21</sup>.

En mayores de 65 años, se extrapoló el HeartScore®, según sugieren las guías de prevención cardiovascular de 2007<sup>21</sup>, y se consideró, además, que el riesgo aumenta un 2% cada 5 años más de vida.

El estudio de RMCE lo realizaron un cardiólogo y un radiólogo, según las recomendaciones de 2008 de la Sociedad Internacional de Resonancia Magnética Cardiovascular

(SCMR)<sup>22</sup>, con un equipo de 1.5 teslas (Magnetom AERA, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Alemania). Se administró una dosis total de 0.2 mmol/kg a 4 mL/s de gadobutrol (Gadovist, Bayer Schering Pharma AG, Berlín-Wedding, Alemania) y una dosis creciente de adenosina (140, 180 y 210 mcg/kg/min) durante 4-6 min, hasta demostrar su efecto (aumento de frecuencia cardiaca en, al menos, latidos por minuto y/o disminución de la presión arterial sistólica en al menos 10 mmHg)<sup>7</sup>. Se clasificó como isquemia la aparición de defectos de perfusión reversibles durante el estudio. Se clasificó el grado de hipoperfusión en leve (1-2 segmentos afectados), moderado (3-4 segmentos) o grave (más de 4).

Se excluyó del análisis a los pacientes que tuvieron: a) mala calidad de la imagen en la RMCE o estudio incompleto, b) síndrome coronario agudo (SCA) en los 3 meses previos a la realización de la prueba y c) seguimiento libre de eventos de menos de un año. En el seguimiento se analizó la aparición de ECV: muerte por cualquier causa, SCA<sup>23</sup> y/o necesidad de revascularización. Para ello, se efectuaron revisiones en la consultas según el criterio del cardiólogo, incluido el contacto por teléfono cuando el paciente no acudió.

Las variables cuantitativas se expresaron como media y desviación estándar y las cualitativas, como número y porcentaje. Aquellas que no tenían distribución normal según la prueba Shapiro-Wilk se expresaron como mediana y rango intercuartílico. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con una  $p < 0.05$ .

Se calcularon las razones de verosimilitud o cocientes de probabilidad positivo (CP+) y negativo (CP-) de la RMCE para predecir un ECV. El CP, que no depende de la prevalencia de la enfermedad, indica cuánto más probable es obtener un resultado positivo en la RMCE entre los pacientes que presentan un episodio (CP+) respecto a los que no lo tienen, siendo mejor la prueba a mayor CP. Por su parte, el CP- indica cuánto más probable es obtener un resultado negativo en la RMCE entre los que tienen un episodio respecto a los que no lo tienen, y es más útil a menor valor. En el análisis de los datos, se agruparon los grados de hipoperfusión moderado y grave, ya que se comportan de manera similar respecto al porcentaje de eventos y debido al bajo número de resultados de grado moderado.

Se analizaron las distribuciones de supervivencia relativas al tiempo hasta un ECV mediante el método de Kaplan-Meier, utilizando el test de rangos logarítmicos para la comparación estadística. Se elaboró un modelo multivariante estimativo de regresión de riesgos proporcionales de Cox para calcular las *hazard ratios* (HR) ajustadas y determinar el efecto de diferentes variables en la función de supervivencia durante el seguimiento<sup>24</sup>. En el análisis ajustado se consideraron la edad, el riesgo cardiovascular y las variables con una mayor significación estadística en el análisis univariante. Para el cálculo de las HR de las categorías de la variable del resultado de la RMCE se tomó como referencia el resultado negativo de la misma.

Como nuestro objetivo se centró en establecer los valores diagnóstico y pronóstico de la RMCE, se consideró un patrón de referencia combinado que incluía la realización de coronariografía guiada por el resultado de la RMCE o la aparición de ECV en el seguimiento, según lo establecido en estudios previos<sup>25</sup>. La indicación y momento de realización de la coronariografía se realizó según el criterio del cardiólogo

responsable y la elección del paciente, recogiendo la aparición de ECV durante este periodo.

El análisis estadístico se realizó con Stata Intercooled 13.1 (Stata Corporation, College Station, Tx, Estados Unidos) y SPSS 21.0 (SPSS Inc, Chicago, IL, Estados Unidos).

## Resultados

De los 333 pacientes incluidos inicialmente se excluyó a 38: 14 por seguimiento menor de 1 año sin eventos, 19 por mala calidad de la imagen o estudios incompletos y 5 por SCA en los 3 meses previos. Las características de los 295 pacientes evaluados se recogen en la [tabla 1](#). El estudio de RMCE fue positivo para isquemia en 94 pacientes (31.9%), leve en 40 (42.6%), moderado en 8 (8.5%) y grave en 46 (48.9%). Ningún paciente presentó reacciones adversas graves durante la prueba y tres de ellos las presentaron leves (bloqueo auriculoventricular transitorio).

El CP+ de la prueba fue 3.40 (IC 95% 2.44-4.74) y el CP- 0.47 (IC 95% 0.36-0.61). En la [tabla 2](#) se exponen los CP en función del grado de hipoperfusión y del riesgo cardiovascular.

Los motivos de petición de la RMCE fueron: alto riesgo cardiovascular en 148 pacientes (50.2%), dolor torácico típico en 34 (11.5%), dolor torácico atípico en 100 (33.9%) y test de isquemia dudoso en 13 (4.4%). Los CP+ según el motivo de petición fueron: 2.09 (IC 95% 1.31-3.32), 3.10 (IC 95% 1.11-8.66) y 8.56 (IC 95% 3.86-18.94), respectivamente, y no se calculó para el test con resultado dudoso por el bajo número de casos. El CP- fue 0.67 (IC 95% 0.49-0.92), 0.37 (IC 95% 0.18-0.78) y 0.29 (IC 95% 0.16-0.53), respectivamente.

Ciento cuarenta y dos pacientes (48.1%) del total tenían CI conocida y 153 (51.9%) sospecha de CI. El CP+ en función de este aspecto fue: 2.31 (IC 95% 1.60-3.34) y 4.85 [IC 95% 2.55-9.21] respectivamente y el CP-: 0.44 (IC 95% 0.29-0.66) y 0.57 (IC 95% 0.41-0.80) respectivamente.

La mediana de seguimiento fue de 28 [19-36] meses, y presentaron ECV 60 pacientes. Diecisiete de ellos fallecieron, 32 sufrieron SCA y 11 fueron revascularizados percutáneamente por angina progresiva. La supervivencia libre de muerte fue: 97.5% (94.9-98.8) el primer año, 95.8% (92.5-97.7) el segundo, 91.7% (86.7-94.9) el tercero y 91.9% (86.7-94.9) el cuarto. La supervivencia libre de ECV, en función del resultado de la RMCE se muestra en la [tabla 3](#).

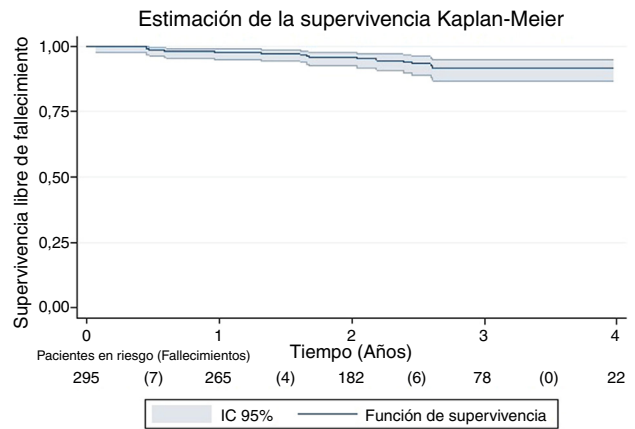
Las curvas de supervivencia hasta el fallecimiento y ECV se muestran en las [figs. 1 y 2](#). Se observaron diferencias significativas en el análisis de supervivencia hasta ECV, en función del resultado global de la RMCE (test de rangos logarítmicos;  $p = 0.012$ ), como se observa en la [fig. 3](#). Al analizar la supervivencia hasta ECV en función del grado de hipoperfusión de la RMCE ([fig. 4](#)), se observaron diferencias significativas entre el resultado positivo moderado o grave y el resultado negativo (test de rangos logarítmicos;  $p = 0.01$ ), así como entre el resultado positivo moderado o grave y positivo leve (test de rangos logarítmicos;  $p = 0.038$ ).

Los resultados del análisis multivariante ajustado por la edad, el riesgo cardiovascular, la revascularización percutánea previa, la enfermedad renal crónica, la neoplasia previa y la presencia de realce tardío no transmural en la RMCE se muestran en la [tabla 4](#). Los pacientes con un resultado

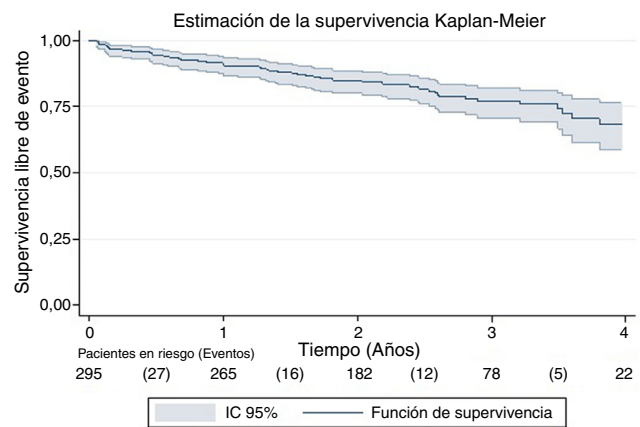
**Tabla 1** Características de los pacientes sometidos a resonancia magnética de estrés

| Características                              | Frecuencia (n = 295) |
|--|----------------------|
| Edad (años)                                  | 64.2 (10.6)          |
| Sexo (varón), n (%)                          | 226 (76.6)           |
| No fumador, n (%)                            | 119 (40.3)           |
| Fumador actual, n (%)                        | 47 (15.9)            |
| Ex fumador, n (%)                            | 129 (43.7)           |
| Hipertensión arterial, n (%)                 | 197 (66.8)           |
| Hipercolesterolemia, n (%)                   | 195 (66.1)           |
| Cifras Colesterol Total (mg/dL)              | 176.4 (44.8)         |
| Cifras LDL (mg/dL)                           | 101.4 (37.6)         |
| Cifras HDL (mg/dL)                           | 50.7 (14.9)          |
| Diabetes mellitus, n (%)                     | 108 (36.6)           |
| Glucosa basal (mg/dL)                        | 114.1 (37.4)         |
| Cifras HbA <sub>1c</sub> (%)                 | 6.8 (1.4)            |
| Índice de masa corporal (kg/m <sup>2</sup> ) | 28.6 (4.9)           |
| Ictus previo, n (%)                          | 18 (6.1)             |
| Enfermedad arterial periférica, n (%)        | 50 (16.9)            |
| Antecedentes familiares CI precoz, n (%)     | 52 (17.6)            |
| Enfermedad renal crónica, n (%)              | 39 (13.2)            |
| Creatinina basal (mg/dL)                     | 1.0 (0.3)            |
| MDRD (mL/min/1,73 m <sup>2</sup> )           | 76.4 (20.8)          |
| Ritmo sinusal, n (%)                         | 278 (94.2)           |
| Fibrilación auricular, n (%)                 | 15 (5.1)             |
| Otro ritmo cardiaco, n (%)                   | 2 (0.6)              |
| Infarto de miocardio previo, n (%)           | 88 (29.8)            |
| Revascularización percutánea previa, n (%)   | 78 (26.4)            |
| Revascularización quirúrgica previa, n (%)   | 32 (10.8)            |
| <b>Riesgo cardiovascular</b>                 |                      |
| Bajo, n (%)                                  | 19 (6.4)             |
| Moderado, n (%)                              | 60 (20.3)            |
| Alto, n (%)                                  | 16 (5.4)             |
| Muy alto, n (%)                              | 200 (67.8)           |
| <b>Indicación de la RMCE</b>                 |                      |
| Sospecha CI, n (%)                           | 153 (51.9)           |
| CI conocida, n (%)                           | 142 (48.1)           |
| <b>Motivo de petición de RMCE</b>            |                      |
| Alto riesgo CV-n (%)                         | 148 (50.1)           |
| Dolor torácico típico, n (%)                 | 34 (11.5)            |
| Dolor torácico atípico, n (%)                | 100 (33.9)           |
| Test de isquemia previo dudoso, n (%)        | 13 (4.5)             |
| <b>Parámetros de RMCE</b>                    |                      |
| Diámetro telediastólico v <sub>i</sub> (mm)  | 51.2 ± 6.9           |
| Diámetro telesistólico v <sub>i</sub> (mm)   | 32.3 ± 9.0           |
| Volumen telediastólico v <sub>i</sub> (mL)   | 154.3 ± 47.0         |
| Volumen telesistólico v <sub>i</sub> (mL)    | 54.8 ± 36.6          |
| Fracción de eyección v <sub>i</sub> (%)      | 71.5 ± 17.8          |
| Fracción de eyección VD (%)                  | 67.7 ± 7.4           |
| RT con Gd transmural, n (%)                  | 62 (21.0)            |
| RT con Gd no transmural, n (%)               | 37 (12.5)            |
| RT con Gd transmural y no transmural, n (%)  | 17 (5.8)             |

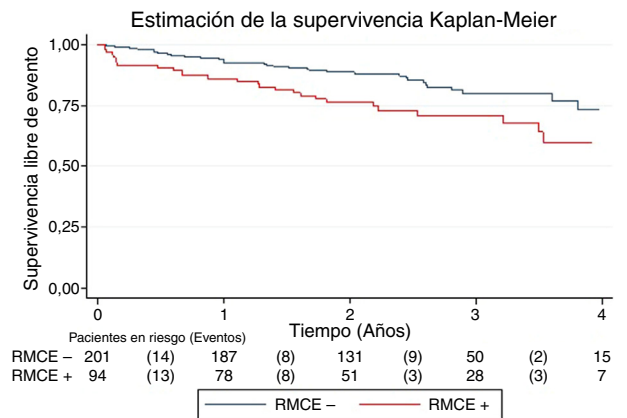
CI: cardiopatía isquémica; CV: cardiovascular; Gd: gadolinio; MDRD: ecuación MDRD para el cálculo del filtrado glomerular; RMCE: resonancia magnética cardiaca de estrés; RT: realce tardío; VD: ventrículo derecho; VI: ventrículo izquierdo. Los datos se expresan mediante número y porcentaje o media ± desviación estándar.



**Figura 1** Curva de supervivencia global libre de fallecimiento.



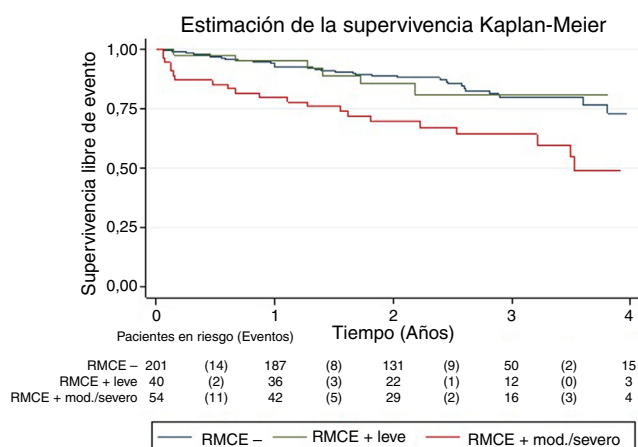
**Figura 2** Curva de supervivencia global libre de eventos cardiovasculares mayores.



**Figura 3** Curvas de supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función del resultado positivo o negativo de la prueba.

RMCE -: resonancia magnética cardiaca negativa para isquemia; RMCE +: resonancia magnética cardiaca positiva para isquemia. Eventos cardiovasculares hace referencia a la aparición de fallecimiento, síndrome coronario agudo y/o necesidad de revascularización.





**Figura 4** Curva de supervivencia libre de eventos cardiovasculares en función de grado de hipoperfusión de la prueba.

RMCE -: resonancia magnética cardiaca negativa para isquemia; RMCE + leve: resonancia magnética cardiaca positiva para isquemia con grado de hipoperfusión leve; RMCE + mod./sev: resonancia magnética cardiaca positiva para isquemia con grado de hipoperfusión moderado o grave.

Eventos cardiovasculares hace referencia a la aparición de fallecimiento, síndrome coronario agudo y/o necesidad de revascularización.

positivo moderado o grave en la RMCE tenían una probabilidad dos veces mayor de tener ECV que aquellos con un resultado negativo (HR=2.22; IC 95% 1.26-3.92). Por su parte, la presencia de un resultado positivo leve no modificó la probabilidad de presentar ECV (HR=0.93; IC 95% 0.38-2.28).

## Discusión

Este trabajo es el primero que, en una cohorte con seguimiento a largo plazo, profundiza en la utilidad de la RMCE en pacientes con distinto perfil de riesgo cardiovascular, utilizando el CP para evaluar su papel diagnóstico y pronóstico.

### Población a estudio y cálculo del perfil de riesgo

La muestra representa un grupo de población frecuente en la consulta de cardiología (riesgo moderado-alto), en la que la toma de decisiones (realización de coronariografía para revascularización o intensificación del tratamiento) es difícil. Las puntuaciones (*scores*) de riesgo validadas, como el HeartScore® para España, no resuelven de forma satisfactoria esta dificultad, y además no consideran factores importantes como la diabetes o la CI previa, que ya de por sí confieren un mayor riesgo cardiovascular. Por ello, se consideraron también de alto riesgo estos subgrupos, aún a expensas de poder sobrestimar el riesgo global de los pacientes estudiados. Además, nos encontramos con la dificultad de usar este *score*, recomendado por las guías<sup>21</sup>, en un grupo frecuente en la práctica clínica como es el de los mayores de 65 años, por lo que hubo que extrapolarlo a la población de mayor edad. Probablemente, en estudios futuros podrán utilizarse nuevos *scores* de riesgo que eliminen estos problemas, como el ERICE publicado recientemente<sup>26</sup>.

Las características de nuestra población y las indicaciones de la RMCE son similares a las de algunos registros<sup>6</sup>. Así, el motivo de petición de RMCE más frecuente en el EuroCMR fue el de estratificar el riesgo de pacientes con sospecha de isquemia y descartar la presencia de ésta en aquellos con CI conocida, igual que en nuestro estudio (tabla 1). El número

**Tabla 2** Valores de los cocientes de probabilidad de manera global y en función del riesgo cardiovascular

| Grupo                  | n   | S (%) | E (%) | CP - | CP + | RMCE - | CP por niveles RMCE + L <sup>b</sup> | RMCE + M/S <sup>a</sup> |
|------------------------|-----|-------|-------|------|------|--------|--------------------------------------|-------------------------|
| <b>Total</b>           | 295 | 62    | 81.8  | 0.47 | 3.40 | 0.47   | 1.19                                 | 8.63                    |
| <i>Según riesgo CV</i> |     |       |       |      |      |        |                                      |                         |
| Riesgo bajo/moderado   | 79  | 35.7  | 90.8  | 0.71 | 3.87 | 0.71   | 0.77                                 | <sup>b</sup>            |
| Riesgo alto/muy alto   | 216 | 66.7  | 77.5  | 0.43 | 2.97 | 0.43   | 1.15                                 | 6.27                    |

CP: cociente de probabilidad; CV: cardiovascular; E: especificidad; RMCE: resonancia cardiaca magnética de estrés; S: sensibilidad. RMCE +: hace referencia a un resultado positivo para isquemia y RMCE - a un resultado negativo para isquemia.

<sup>a</sup> L hace referencia a hipoperfusión leve y M/S a hipoperfusión moderada o grave.

<sup>b</sup> Valores no calculables.

**Tabla 3** Supervivencia libre de eventos cardiovasculares de manera global y en función del resultado de la RMCE a 4 años

| Tiempo (años) | Supervivencia libre de eventos |                  |                  |
|---------------|--------------------------------|------------------|------------------|
|               | Global                         | RMCE negativa    | RMCE positiva    |
| 1             | 90.8 (86.9-93.6)               | 93.0 (88.5-95.8) | 86.1 (77.2-91.7) |
| 2             | 84.7 (79.9-88.5)               | 88.6 (83.2-92.3) | 76.4 (66.3-83.9) |
| 3             | 77.1 (70.8-82.2)               | 79.8 (71.8-87.7) | 70.9 (59.4-79.8) |
| 4             | 63.4 (58.5-76.4)               | 73.1 (60.4-82.3) | 59.7 (43.6-72.6) |

RMCE: resonancia magnética cardiaca de estrés.

Eventos cardiovasculares hace referencia a la aparición de muerte por cualquier causa, síndrome coronario agudo y/o necesidad de revascularización.

Los datos se expresan como porcentaje e intervalo de confianza al 95%.

Tabla 4 Resultados del análisis uni y mutivariante

| Variable              | Univariante      |         | Multivariante    |        |
|-----------------------|------------------|---------|------------------|--------|
|                       | HR               | p       | HR               | p      |
| Edad                  | 1.04 [1.02-1.07] | 0.002*  | 1.03 [1.00-1.06] | 0.076  |
| Sexo                  | 2.05 [0.97-4.31] | 0.059   |                  |        |
| HTA                   | 1.79 [0.98-3.25] | 0.058   |                  |        |
| Dislipemia            | 0.97 [0.57-1.66] | 0.915   |                  |        |
| DM                    | 1.23 [0.73-2.05] | 0.434   |                  |        |
| Tabaquismo            | 1.12 [0.85-1.48] | 0.412   |                  |        |
| IMC                   | 1.00 [0.95-1.05] | 0.942   |                  |        |
| ERC                   | 2.38 [1.32-4.27] | 0.004*  | 1.54 [0.83-2.85] | 0.169  |
| Ictus                 | 0.79 [0.25-2.52] | 0.688   |                  |        |
| EAP                   | 1.12 [0.59-2.10] | 0.734   |                  |        |
| Neoplasia             | 3.13 [1.80-5.45] | 0.0001* | 2.70 [1.48-4.92] | 0.001* |
| ICP previa            | 2.46 [1.47-4.10] | 0.001*  | 2.53 [1.46-4.40] | 0.001* |
| CABG previa           | 1.09 [0.52-2.31] | 0.817   |                  |        |
| Riesgo CV             | 1.88 [0.95-3.71] | 0.069   | 0.84 [0.39-1.78] | 0.645  |
| FEVI                  | 0.99 [0.98-1.01] | 0.537   |                  |        |
| RT transmural         | 1.10 [0.64-1.91] | 0.729   |                  |        |
| RT no transmural      | 2.02 [1.15-3.54] | 0.015*  | 1.29 [0.71-2.32] | 0.404  |
| <b>Resultado RCME</b> |                  |         |                  |        |
| Positivo ligero       | 0.99 [0.42-2.36] | 0.982   | 0.93 [0.38-2.28] | 0.882  |
| Positivo mod/sev      | 2.59 [1.50-4.48] | 0.001*  | 2.22 [1.26-3.91] | 0.006* |

CABG: cirugía de revascularización coronaria; CV: cardiovascular; DM: diabetes mellitus; EAP: enfermedad arterial periférica; ERC: enfermedad renal crónica; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HTA: hipertensión arterial; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IMC: índice de masa corporal; RMCE: resonancia magnética cardiaca de estrés; RT: realce tardío.

Los datos se expresan como HR (*hazard ratio*) e intervalo de confianza al 95%.

\* Se consideró estadísticamente significativo un valor  $p < 0.05$ .

de RMCE con mala calidad de imagen fue similar (1.7% vs. 1.8%), con un número más bajo de complicaciones menores en nuestros pacientes (1.01% vs. 7.2%), probablemente debido a que las RMCE se realizaron en un único centro y a las diferentes características de los pacientes con respecto al registro EuroCMR<sup>6</sup>.

Respecto al tamaño de la muestra, fue similar al de estudios como el de Sozzi et al.<sup>14</sup>, Abbasi et al.<sup>15</sup> o Bertaso et al.<sup>27</sup>, y solo registros como el EuroCMR<sup>6</sup> o metaanálisis como el de Lipinski et al.<sup>13</sup> o El Aldi et al.<sup>28</sup>, recogen tamaños muestrales mayores. El porcentaje de pruebas positivas también fue similar a las de otros estudios, aunque la comparación es difícil debido al diferente perfil clínico de los pacientes. En este sentido, únicamente Bertaso et al.<sup>27</sup> evaluaron el valor de la RMCE en población de riesgo intermedio, aunque no se especificó claramente cómo se calculó este riesgo.

### Valor diagnóstico de la RMCE: cocientes de probabilidad

Este estudio es el primero publicado que utiliza el CP para estudiar el valor diagnóstico de la RMCE. El CP debería ser el método de elección para evaluar las pruebas diagnósticas, especialmente cuando se consideran varios niveles de una prueba (en este caso diferentes grados de positividad) y cuando se considera también el factor pronóstico<sup>29</sup>, lo que otorga un valor añadido a nuestro trabajo.

En nuestra serie, la RMCE permitió estudiar de forma fiable la existencia de isquemia y reclasificar el riesgo pre prueba de los pacientes de manera similar a lo publicado en estudios previos<sup>16</sup>. Así, en un paciente en el que se asumía una probabilidad pre prueba del 50%, un resultado positivo en la RMCE aumentó la probabilidad de padecer un evento al 77% y un resultado negativo la redujo al 32% (CP + 3.40), lo que refuerza la utilidad de la RMCE en la práctica diaria.

La RMCE tuvo también un gran impacto clínico cuando el grado de positividad fue moderado o alto (CP 8.63), mientras que no discriminó entre pacientes con o sin ECV cuando el resultado fue positivo leve (CP 1.19). Además, se comprobó su papel para descartar isquemia, ya que un resultado negativo fue dos veces más probable en pacientes sin ECV que en aquellos que los presentaron (CP - 0.47).

Por último, la mayor utilidad de la RMCE se observó en pacientes con sospecha de CI (CP + 4.85) y en pacientes con dolor torácico atípico (CP + 8.56), lo que refuerza su uso en estas situaciones.

### Tasa de eventos y tiempo de seguimiento

En varios estudios la presencia de un resultado negativo en la RMCE se ha relacionado con un excelente pronóstico<sup>30,31</sup>. En el nuestro, la tasa de eventos fue baja los dos primeros años tras la RMCE negativa, con una tasa libre de ECV del 93% el primer año. En estudios previos<sup>14,27,32</sup> se encontraron tasas de supervivencia libres de ECV ligeramente superiores

a las nuestras, aunque el perfil de riesgo cardiovascular de los pacientes y el motivo de petición de la prueba eran diferentes, lo que podría explicar las diferencias encontradas. Por otra parte, los pacientes con una RMCE positiva presentaron una tasa libre de eventos del 70.9% a los 3 años, con un descenso significativo posterior, lo que va en concordancia con otros estudios en los que la tasa de eventos aumenta también a partir del tercer año<sup>14</sup>, probablemente debido a la progresión de la aterosclerosis con la edad.

Si se analiza únicamente el fallecimiento como episodio, la supervivencia libre de muerte fue mayor (97.5% el primer año y 91.9% el cuarto) y similar a la de otros estudios<sup>14,27,32</sup>, lo que podría explicarse porque en nuestra muestra hubo un menor número de muertes en comparación con otros eventos y por el distinto tipo de ECV considerados en los diferentes estudios.

Por último, el tiempo de seguimiento de nuestra serie fue similar o ligeramente superior a estudios similares como el de Abbasi et al.<sup>15</sup>, Bertaso et al.<sup>27</sup> o el metaanálisis de Lipinski et al.<sup>13</sup>. Únicamente estudios como el de Sozzi et al.<sup>14</sup> o el de Macwar et al.<sup>32</sup> recogieron tiempos de seguimiento mayores. Por tanto, consideramos que este seguimiento prolongado tiene, un valor positivo a la hora de interpretar los resultados y que a su vez podría explicar la mayor tasa global de eventos con respecto a otros estudios con menor seguimiento.

### Papel pronóstico y supervivencia

Los pacientes con un resultado negativo en la RMCE presentaron una mayor supervivencia libre de ECV que aquellos con resultado positivo, en concordancia con estudios previos<sup>13,15,33</sup>. Cuando se analizó la supervivencia en función del grado de hipoperfusión, se observó que el mayor impacto estaba en aquellos cuya hipoperfusión fue moderada o grave, con respecto a aquellos con hipoperfusión leve o que no presentaron defectos de perfusión.

En el análisis multivariante se constató que un resultado levemente positivo no predecía la aparición de ECV con respecto a los que tenían un resultado negativo (HR = 0.99), lo que no hemos encontrado descrito en trabajos previos. Como era de esperar, un mayor número de segmentos afectados implica una mayor cantidad de isquemia y, por tanto, una mayor probabilidad de padecer un ECV.

Al igual que en el análisis de supervivencia, en el análisis multivariante los pacientes con un resultado positivo moderado o grave en la RMCE tuvieron un riesgo mayor de sufrir ECV que aquellos con resultado negativo (HR = 2.59). Por tanto, el grado de positividad en la RMCE tiene también implicaciones pronósticas y debe tenerse en cuenta a la hora de tomar decisiones clínicas, como plantear la revascularización. Este aspecto va en consonancia, por ejemplo, con los estudios de ecocardiografía de estrés, donde la aparición de alteraciones de la contractilidad y el número de segmentos afectados tiene un gran valor diagnóstico y pronóstico<sup>34</sup>.

### Limitaciones

Nuestro estudio tiene algunas limitaciones. En primer lugar el perfil de riesgo cardiovascular de nuestros pacientes es el propio de una población no seleccionada y diferente al de los

grandes ensayos, lo que, junto a la dificultad para calcular el riesgo cardiovascular real de los pacientes, podría influir a los resultados. En segundo lugar, hubo un alto número de RMCE negativas, lo que, junto con el bajo nivel de enfermedad en nuestra serie, podría reducir la potencia diagnóstica de la prueba. En tercer lugar, la elección de muerte por cualquier causa en vez de muerte cardiovascular como ECV, debido a que no en todos los fallecidos se pudo confirmar la causa exacta de la muerte, podría interferir en los resultados. Por último, el número de eventos registrado limitó la inclusión de variables en el análisis multivariante, aunque las variables elegidas y la validez del modelo permiten controlar la confusión de manera adecuada.

### Conclusiones

Según nuestros resultados, la RMCE es una prueba precisa y segura para el estudio de isquemia miocárdica en la práctica clínica, especialmente en pacientes en que se solicita por sospecha de CI, dolor torácico atípico o perfil de riesgo cardiovascular bajo o intermedio. Por otro lado, presenta una alta capacidad para predecir la aparición de ECV, y el grado de hipoperfusión es el principal factor que debe tenerse en cuenta. La hipoperfusión leve no tiene impacto pronóstico.

### Responsabilidades éticas

**Protección de personas y animales.** Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

**Confidencialidad de los datos.** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado.** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

### Financiamiento

Ninguno

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Hundley WG, Bluemke DA, Finn JP, et al. ACCF/ACR/AHA/NASCI/SCMR 2010 expert consensus document on cardiovascular magnetic resonance: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation*. 2010;121:2462–508.
- Wolk MJ, Bailey SR, Doherty JU, et al. ACCF/AHA/ASE/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCT/SCMR/STS 2013 multimodality appropriate use criteria for the detection and risk assessment of stable ischemic heart disease: a report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:380–406.

3. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:1630–8.
4. Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1343–53.
5. Hamon M, Fau G, Née G, et al. Meta-analysis of the diagnostic performance of stress perfusion cardiovascular magnetic resonance for detection of coronary artery disease. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:29.
6. Bruder O, Wagner A, Lombardi M, et al. European Cardiovascular Magnetic Resonance (EuroCMR) registry-multi national results from 57 centers in 15 countries. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:9.
7. Karamitsos TD, Ntusi NAB, Francis JM, et al. Feasibility and safety of high-dose adenosine perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2010;12:66.
8. Vasu S, Bandettini WP, Hsu L-Y, Kellman P, et al. Regadenoson and adenosine are equivalent vasodilators and are superior than dipyridamole- a study of first pass quantitative perfusion cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:85.
9. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *Am J Cardiol.* 1987;59:23C–30C.
10. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart.* 2008;95:49–55.
11. Greenwood JP, Maredia N, Younger JF, et al. Cardiovascular magnetic resonance and single-photon emission computed tomography for diagnosis of coronary heart disease (CE-MARC): a prospective trial. *Lancet (London, England).* 2012;379:453–60.
12. Schwitler J, Wacker CM, Wilke N, et al. MR-IMPACT II: Magnetic Resonance Imaging for Myocardial Perfusion Assessment in Coronary artery disease Trial: perfusion-cardiac magnetic resonance vs. single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease: a comparative. *Eur Heart J.* 2013;34:775–81.
13. Lipinski MJ, McVey CM, Berger JS, et al. Prognostic Value of Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62:826–38.
14. Sozzi FB, Iacuzio L, Civaia F, et al. Incremental value of normal adenosine perfusion cardiac magnetic resonance: Long-term outcome. *Am Heart J.* 2015;169:841–6.
15. Abbasi SA, Heydari B, Shah RV, et al. Risk stratification by regadenoson stress magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 2014;114:1198–203.
16. Shah R, Heydari B, Coelho-Filho O, et al. Stress cardiac magnetic resonance imaging provides effective cardiac risk reclassification in patients with known or suspected stable coronary artery disease. *Circulation.* 2013;128:605–14.
17. Takx RAP, Blomberg BA, El Aidi H, et al. Diagnostic accuracy of stress myocardial perfusion imaging compared to invasive coronary angiography with fractional flow reserve meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2015:8.
18. Bernhardt P, Engels T, Levenson B, et al. Prediction of necessity for coronary artery revascularization by adenosine contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol.* 2006;112:184–90.
19. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness C. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1475–97.
20. Conroy RM, Pyörälä K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* 2003;24:987–1003.
21. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. *Eur Heart J.* 2007;28:2375–414.
22. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, society for cardiovascular magnetic resonance: board of trustees task force on standardized protocols. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2008;10:35.
23. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012;33:2551–67.
24. Bradburn MJ, Clark TG, Love SB, et al. Survival analysis part II: multivariate data analysis-an introduction to concepts and methods. *Br J Cancer.* 2003;89:431–6.
25. Lijmer JG, Mol BW, Heisterkamp S, et al. Empirical evidence of design-related bias in studies of diagnostic tests. *JAMA.* 1999;282:1061–6.
26. Gabriel R, Brotons C, Tormo MJ, et al. The ERICE-score: the new native cardiovascular score for the low-risk and aged Mediterranean population of Spain. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2015;68:205–15.
27. Bertaso AG, Richardson JD, Wong DTL, et al. Prognostic value of adenosine stress perfusion cardiac MRI with late gadolinium enhancement in an intermediate cardiovascular risk population. *Int J Cardiol.* 2013;167:2055–60.
28. El Aidi H, Adams A, Moons KGM, et al. Cardiac magnetic resonance imaging findings and the risk of cardiovascular events in patients with recent myocardial infarction or suspected or known coronary artery disease: a systematic review of prognostic studies. *J Am Coll Cardiol.* 2014;63:1031–45.
29. Cabello López JB, Pozo Rodríguez P. Methods of investigation in clinical cardiology. Studies on the evaluation of diagnostic tests in cardiology. *Rev Esp Cardiol.* 1997;50:507–19.
30. Gargiulo P, Dellegrottaglie S, Bruzzese D, et al. The prognostic value of normal stress cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease: a meta-analysis. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6:574–82.
31. Pilz G, Jeske A, Klos M, et al. Prognostic Value of Normal Adenosine-Stress Cardiac Magnetic Resonance Imaging. *Am J Cardiol.* 2008;101:1408–12.
32. Macwar RR, Williams BA, Shirani J. Prognostic value of adenosine cardiac magnetic resonance imaging in patients presenting with chest pain. *Am J Cardiol.* 2013;112:46–50.
33. Buckert D, Dewes P, Walcher T, et al. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6:56–63.
34. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement–Executive Summary. European Association of Echocardiography (EAE). *Eur Heart J.* 2009;30:278–89.