

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA  
“DR. IGNACIO CHAVEZ”

UTILIDAD PRONOSTICA DE LA ANGIOTOMOGRAFIA CORONARIA  
EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO O SOSPECHA DE  
CARDIOPATIA ISQUEMICA CRONICA

TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

AUTOR  
DR. CARLOS ENRIQUE LOPEZ AGUILAR

DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
DR. JOSE FERNANDO GUADALAJARA BOO

ASESORES  
DR. ERIC KIMURA HAYAMA  
DRA. GABRIELA MELENDEZ RAMIREZ

MEXICO DF, AGOSTO 2011



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

---

Dr. José Fernando Guadalajara Boo  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA  
Instituto Nacional de Cardiología Dr. "Ignacio Chávez"

---

Dr. Eric Kimura Hayama  
Asesor de Tesis  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA  
Instituto Nacional de Cardiología Dr. "Ignacio Chávez"

Reitero mi agradecimiento continuo a mis padres que me dieron Dios, preparación y cariño infinito, fundamentales para llegar a este nuevo punto de mi carrera.

Mi sincera gratitud con la Dra. Gabriela Meléndez y Alexandra Arias,  
Dr. Eric Kimura, Francisco Castillo, Erick Alexánderson y Ulices Bacilio,  
que con su apoyo hicieron posible este trabajo

## INDICE:

	Pag
I. Resumen	5
II. Antecedentes	8
III. Objetivos	11
IV. Materiales y métodos	12
Diseño del estudio	12
Pacientes	12
Especificaciones de la angiotomografía coronaria	13
Recolección de la información	14
Desenlace	15
Enmascaramiento y aspectos bioéticos	15
Análisis estadístico	16
V. Resultados	17
Características de los pacientes	17
Eventos cardiovasculares	17
Utilidad pronóstica de la Angiotomografía Coronaria	22
Población diabética	26
Valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria	28
Eventos cardiovasculares mayores	31
VI. Discusión	33
Limitaciones del estudio	38
VII. Conclusiones	39
VIII. Bibliografía	40
IX. Anexo	41

## INDICE DE TABLAS

	<b>Pag</b>
Tabla #1 Datos demográficos y factores de riesgo en la población estudiada	17
Tabla #2 Prevalencia de eventos cardiovasculares de acuerdo con la probabilidad preprueba y el puntaje de Duke	18
Tabla #3 Hallazgos en la angiotomografía coronaria y distribución según la presencia de eventos cardiovasculares	22
Tabla #4. Regresión logística de las variables asociadas a ECV en análisis univariable	23

## INDICE DE FIGURAS

Figura #1: Sobrevida libre de eventos cardiovasculares en relación con la probabilidad preprueba en base a las características del dolor torácico, género y edad de los pacientes.	19
Figura #2: Sobrevida libre de eventos cardiovasculares según el puntaje de Duke sin distinción de género.	20
Figura #3. Sobrevida libre de eventos cardiovasculares por puntaje de Duke y según el género.	21
Figura #4. Sobrevida sin eventos cardiovasculares según el grado de estenosis por angiotomografía coronaria.	24
Figura #5 Análisis de sobrevida sin eventos cardiovasculares según el número de arterias afectadas por angiotomografía coronaria	25
Figura #6. Sobrevida sin eventos cardiovasculares en relación con el tipo de placa	26
Figura #7 Sobrevida sin eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos según el grado de estenosis	27
Figura #8 Valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria en diferentes grupos de riesgo según la probabilidad preprueba (PPP)	28
Figura #9 Valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria en diferentes grupos de riesgo según el puntaje de Duke	29
Figura #10 Valor pronóstico agregado del número de vasos afectados y características de la placa en los pacientes con puntaje de Duke de riesgo bajo e intermedio en relación a eventos cardiovasculares	30
Figura #11 Valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria en diferentes grupos de riesgo según el puntaje de Duke y eventos cardiovasculares mayores	32

## **I. RESUMEN**

### **Antecedentes:**

Los pacientes con riesgo intermedio de eventos cardiovasculares son un grupo heterogéneo que requiere una estratificación de riesgo posterior para decidir un manejo más exhaustivo. La angiotomografía coronaria es un método cada vez más accesible y ha demostrado gran valor predictivo negativo en el *diagnóstico* de cardiopatía isquémica, sin embargo su utilidad *pronóstica* se desconoce en nuestro medio. El objetivo de este estudio fue determinar su valor pronóstico agregado al puntaje de Duke.

### **Materiales y métodos:**

Estudio observacional, longitudinal, ambiespectivo. Durante un intervalo de 5 años se realizó el seguimiento de 241 pacientes con diagnóstico o sospecha de cardiopatía isquémica crónica. A todos se les realizó angiotomografía de 64 o 256 cortes y prueba de esfuerzo en banda para el cálculo del puntaje de Duke. De las angiotomografías se analizó el grado de estenosis, características de las placas (calcificadas, no calcificadas o parcialmente calcificada), número de arterias y segmentos afectados. El punto compuesto primario fueron los eventos cardiovasculares (**ECV**) (muerte general, muerte cardiovascular, síndrome coronario agudo y revascularización coronaria).

## **Resultados:**

La frecuencia de ECV fue de 47%, 42%, 25%, 6% y 2% cuando la angiogramografía demostró una lesión oclusiva, significativa (>70%), intermedia (50-70%), no significativa ( $\leq 49\%$ ) o ausencia de lesiones respectivamente (log-rank p: <0.001). El número de arterias afectadas (1 vs  $\geq 2$ ) también se asoció con ECV (log-rank p:<0.001). En los pacientes con puntaje de Duke de riesgo bajo (ECV de 13%) una lesión coronaria de  $\geq 50\%$  demostró valor pronóstico agregado con una frecuencia de ECV de 42% vs 3% (RR:13 p:<0.001). De la misma forma en el grupo de Duke de riesgo intermedio (ECV de 17%) una lesión  $\geq 50\%$  se asoció con ECV en 39% vs 1.7% (RR:30 p:0.001). En el grupo de riesgo alto de Duke no se encontró diferencias significativas (p:0.51) El número de vasos afectados y la placa parcialmente calcificada se asociaron de forma significativa con los ECV (p: <0.001 y p:0.02 respectivamente).

## **Conclusiones:**

La angiogramografía de coronarias es útil para predecir ECV en pacientes con sospecha o diagnóstico de cardiopatía crónica estable y capacidad pronóstica agregada en los pacientes con puntaje Duke de riesgo bajo e intermedio. A diferencia del puntaje de Duke, la angiogramografía se mostró útil independientemente del género.

## II. ANTECEDENTES

En la práctica diaria de la Cardiología nos enfrentamos al reto de la evaluación del paciente con sospecha de cardiopatía crónica estable o del paciente que ya ha sido diagnosticado previamente y que presenta cambios en la sintomatología. Establecer la probabilidad de que este paciente tenga una lesión coronaria hemodinámicamente significativa y que por lo tanto requiera un estudio y tratamiento más exhaustivo es el objetivo principal en este contexto. Para esto la primera y la más importante herramienta es la valoración clínica que nos permite clasificar a estos pacientes en grupos de probabilidad baja (<25%), intermedia (25-75%) o alta (>75%) de tener lesiones coronarias obstructivas en base a las características del dolor, edad y género(1). Los pacientes con probabilidad intermedia son un grupo heterogéneo y constituyen la mayoría en las series publicadas (39-60%) (2), debiendo ser evaluados con alguna prueba de esfuerzo, siendo la de primera elección la prueba ergométrica en banda ya que no solo proporciona información diagnóstica sino que permite definir el pronóstico a través del ya muy bien validado puntaje de Duke tanto en pacientes con diagnóstico como sospecha de cardiopatía isquémica crónica(3). En un seguimiento a 5 años el puntaje de Duke predijo una supervivencia de 97%, 90% y 65% en los pacientes con puntaje de riesgo bajo, intermedio y alto respectivamente, lo que hace a este método el inicial, con el mejor perfil costo/beneficio (4)

A pesar de esto la prueba de esfuerzo y el puntaje de Duke parecen ser insuficientes ya que el grupo de riesgo intermedio tiene un alto porcentaje de

pacientes sin lesiones coronarias significativa en la coronariografía (40-70%) (5-6) con una frecuencia muy baja de eventos cardiovasculares mayores (0.4% / año) (6). Es en esta población donde se ha comprobado la gran contribución de la perfusión miocárdica por SPECT y ecocardiograma de estrés debido a su valor pronóstico agregado al puntaje de Duke como estrategia para definir mejor el pronóstico de estos pacientes (7). Al contrario, aquellos con puntaje de Duke de riesgo bajo y alto no se beneficiaron de más estudios (6-7).

La angi tomografía coronaria es un método en desarrollo y cada vez con más aplicaciones. Múltiples estudios han demostrado su validez diagnóstica con un valor predictivo negativo cercano al 100% (8) y recientemente se han publicado estudios en los que se demuestra su valor pronóstico, tanto en pacientes con diagnóstico (9) como con sospecha de cardiopatía isquémica crónica (10). En un seguimiento de 100 pacientes a 16 meses se pudo establecer que el 63% de los pacientes que tuvieron lesiones coronarias mayores o iguales al 50% presentaron eventos cardiovasculares, comparado con el 8% en los pacientes con lesiones coronarias no significativas y ningún evento en los que no tenían lesiones ateroscleróticas (9)

Este método proporciona más información pronóstica que solo el grado de estenosis, como es la localización (tronco de la coronaria izquierda > DA proximal > otras coronarias), el número de vasos afectados, las características de la placa (no calcificadas > parcialmente calcificadas > calcificadas) y la presencia de

remodelado positivo. Esta capacidad de la angiotomografía coronaria es una gran ventaja frente a la coronariografía invasiva en la que solo se obtiene una luminografía (2)

La angiotomografía coronaria es un método cada vez más accesible en comparación con el SPECT, condición que se espera se acentúe más con su rápido desarrollo y perfeccionamiento, por lo que podría ser una buena alternativa cuando tengamos que decidir el mejor abordaje del paciente de riesgo intermedio con una prueba de esfuerzo no concluyente.

No hay estudios en población mexicana que valoren su utilidad para predecir eventos cardiovasculares a largo plazo y se desconoce su valor pronóstico agregado a otros métodos bien establecidos de estratificación de riesgo como la probabilidad preprueba en base a las características del dolor o el puntaje de Duke, especialmente en quienes tienen riesgo intermedio luego de la valoración inicial.

La combinación de un método anatómico con otro funcional en teoría podría conferir información complementaria en el estudio de la cardiopatía isquémica, haciendo de este abordaje un modelo de predicción atractivo y sin precedentes, ya que en la revisión que se ha realizado no se encontraron estudios al respecto.

### III. OBJETIVOS

#### **Objetivo principal:**

1. Determinar si la angiotomografía coronaria tiene valor pronóstico agregado sobre el puntaje de Duke en pacientes con sospecha o diagnóstico de cardiopatía crónica estable.

#### **Objetivo secundario:**

1. Determinar el valor pronóstico en pacientes con sospecha o diagnóstico de cardiopatía crónica según:

- Probabilidad pre-prueba
- Puntaje de Duke
- Resultados de angiotomografía

#### **IV. MATERIALES Y METODOS**

##### *Diseño del estudio:*

Observacional, longitudinal, ambiespectivo.

##### *Pacientes:*

Entre junio del 2006 y julio del 2010 se incluyeron en el estudio pacientes consecutivos que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión:

##### *Criterios de inclusión:*

Mayores de 18 años con sospecha clínica o diagnóstico establecido de cardiopatía isquémica crónica estable, a quienes como parte de su valoración se realizaron prueba de esfuerzo en banda por protocolo de Bruce y angiotomografía de coronarias con un intervalo entre ambas pruebas no mayor de 3 meses.

##### *Criterios de exclusión:*

Revascularización coronaria o evento cardiovascular sucedido en el intervalo entre estas pruebas, bloqueo completo de la rama izquierda, alteraciones > 1 mm en el segmento ST en reposo y los que tuvieron un trazo eléctrico no interpretable en la prueba de esfuerzo.

Angiotomografía de coronarias que se haya considerado como no interpretable ya sea por frecuencia cardiaca elevada, puntaje de calcio coronario >1000 UA, fibrilación auricular con respuesta ventricular alta o más de un segmento proximal o medio no valorable.

*Criterios de eliminación:*

Aquellos en los que no se pudo realizar seguimiento telefónico ni a través de citas por la consulta externa.

*Especificaciones de la angiotomografía coronaria:*

Entre junio del 2006 a diciembre del 2009 se utilizó un tomógrafo multidetector de 64 cortes, Somatom Cardiac Sensation 64, Siemens Medical Systems, Forhein, Alemania, con colimación de 32 x 2 x 0.6, rotación del tubo de 330 mseg, voltaje de 100-120 kV y corriente de 500 mA (aprox). Entre enero del 2009 y junio del 2010 se utilizó un tomógrafo mutidetector de 256 cortes con doble fuente de energía (Definition Flash) con una colimación 128x2x0.6, rotación de tubo de 280mseg (revolución temporal de 70mseg). En caso de frecuencias cardíacas por arriba de 70 lpm y de no existir contraindicación, se administró betabloqueador VO o IV según requerimientos. Asimismo se administró Isosorbide sublingual 5 mg previo al estudio, con la finalidad de dilatar el arbol coronario y mejorar la visualización del mismo. El caudal del medio de contraste fue de 5 a 7 cc/seg, seguido de 40 cc de mezcla de solución salina/medio de contraste (70/30%) a la misma velocidad. Con el tomógrafo de 64 cortes se realizaron reconstrucciones retrospectivas al 60, 65 y 70% del ciclo cardiaco o mas dependiendo de la calidad de las imagines a discreción del observador. En tanto que con el tomógrafo de 256 cortes se realizaron reconstrucciones en la mejor sístole y diástole y adicionando a discreción del lector, en caso de adquisiciones retrospectivas; muestras que en aquellas adquisiciones prospectivas únicamente la mejor fase diastólica fue

incluida en la evaluación. Independientemente del sistema aplicado (64 o 256 cortes), se realizaron reconstrucciones de 0.75x0.5mm con un filtro B25f, y las imágenes fueron analizadas en una estación de diagnóstico dedicada, por parte de los médicos adscritos del servicio de tomografía (Leonardo, Siemens Medical Systems, Alemania). Se realizó el análisis segmentario de las arterias coronarias de acuerdo a la clasificación de la SCCT/AHA.

*Recolección de la información:*

Se revisaron los expedientes de los pacientes desde junio del 2006 a junio del 2011 y se obtuvo el puntaje de Duke en base a tiempo de ejercicio, desviación máxima del segmento ST y reproducibilidad de los síntomas considerándose Duke de riesgo bajo  $\geq 5$ , riesgo intermedio entre -9.9 y 4.9 y de riesgo alto  $\leq -10$ . Todas las pruebas de esfuerzo se realizaron con protocolo de Bruce y se consideró como máxima cuando la frecuencia cardíaca fue igual o mayor al 85% de la esperada para la edad. Todas las angiogramas de coronarias fueron revisadas por los adscritos del servicio de imagen del Instituto Nacional de Cardiología y se obtuvo la siguiente información: a) Grado de estenosis coronaria con la siguiente escala: sin lesiones, lesión no significativa ( $\leq 49\%$ ), lesión intermedia (50-70%), lesión significativa ( $\geq 70\%$ ), oclusiva (100%) b) Número de coronarias afectadas considerando solo las lesiones con estenosis  $\geq 50\%$ . c) tipo de la placa, como no calcificada (densidad menor a la del medio de contraste), calcificada (densidad mayor a la del medio de contraste) y parcialmente calcificada (densidades mixtas) (9). Se analizó también la probabilidad preprueba de los sujetos en base a la tabla de Diamond Forrester Anexo#1 (1). Se definió como cardiopatía isquémica previa

a aquellos sujetos que antes de su ingreso al estudio tuvieron historia de síndrome coronario agudo, infarto o isquemia miocárdica diagnosticada por medicina nuclear o hayan recibido terapia de revascularización.

*Desenlace:*

Se realizó el seguimiento de los pacientes a través de llamadas telefónicas y/o citas programadas en la consulta externa del Instituto Nacional de Cardiología. El punto compuesto primario fueron los eventos cardiovasculares (**ECV**) que se definió como muerte general, muerte cardiovascular, síndrome coronario agudo y revascularización coronaria. Este desenlace se diferenció de los eventos cardiovasculares mayores (**ECVM**), grupo en el que se excluyeron los eventos de revascularización electivos, es decir sin datos de progresión de los síntomas ni síndrome coronario agudo.

*Enmascaramiento y aspectos bioéticos:*

Al ser un estudio observacional la seguridad de los pacientes nunca estuvo amenazada ni se modificó su tratamiento en base a los resultados del mismo. Las decisiones terapéuticas estuvieron a cargo de sus respectivos adscritos y no fueron modificadas por motivos del estudio. No hubo enmascaramiento y los resultados de la prueba de esfuerzo, angiotomografía coronaria, y en algunos casos, los de medicina nuclear estuvieron a disposición de su médico adscrito.

### Análisis estadístico:

Las variables cuantitativas se reportaron como medias y desviación estándar o mediana y rangos de acuerdo con el tipo de distribución y las variables cualitativas como porcentajes. En el análisis univariable se estableció la relación de las variables en estudio con los eventos cardiovasculares a través de la prueba de Chi<sup>2</sup> para variables cualitativas **(10)**. Se realizó regresión logística con las variables que mostraron asociación estadística en el análisis univariable. Para el análisis de supervivencia se emplearon curvas de Kaplan Meier tanto para la probabilidad pre-prueba como puntaje de Duke y hallazgos de la angiotomografía determinando su asociación estadística con la prueba de log-rank **(10-11)**. Se hizo subanálisis con los grupos de puntaje de Duke de riesgo bajo, intermedio y alto para determinar si los hallazgos en la angiotomografía tenía un valor pronóstico agregado . Se estableció el riesgo para eventos cardiovasculares con la prueba de regresión de Cox**(11)**. Se consideró como significativo un valor de  $p < 0.05$

## V. RESULTADOS

### Características de los pacientes

Durante el periodo de estudio se incluyeron 241 pacientes. 16 (6%) de ellos fueron eliminados del análisis por falla en el seguimiento. El promedio de seguimiento fue de 26.5 +/- 13.6 meses. Fueron 156 hombres (69.3%), el promedio de edad fue de 58 ± 11 años. El 22.7% de los pacientes tenía el antecedente de cardiopatía isquémica crónica estable previamente documentado (18% con infarto previo), mientras que el 77.3% tenía sospecha diagnóstica. En la tabla #1 se observan las características de los pacientes incluidos. El género masculino, edad mayor de 50 años, diabetes mellitus y el antecedentes de cardiopatía isquémica previa se asociaron con eventos cardiovasculares.

Tabla #1 Datos demográficos y factores de riesgo en la población estudiada.

Variable	Total n. 225	Con ECV n.36	Sin ECV n.189	OR (IC 95%)	p
Masculino*	156 (69%)	31 (86%)	125(66%)	3.17 (1.17-8.55)	0.017
>50 años*	177 (49%)	33 (91%)	144 (76%)	3.4 (1.006-11.7))	0.02
Tabaquismo	91 (40%)	14 (38%)	77 (40%)	0.9 (0.44-1.92)	0.83
Diabetes mellitus*	55 (24%)	15 (41%)	40 (21%)	2.6 (1.25-5-62)	0.009
Hipertensión	119 (52%)	22 (61%)	97 (51%)	1.4 (0.72-3-08))	0.28
Dislipidemia	95 (42%)	19 (52%)	76 (40%)	1.6 (0.81-3.40)	0.16
EAC previa*	50 (22%)	16 (44%)	34 (17%)	3.6 (1.71-7.75)	<0.001
FEVI <50%	19 (8%)	4 (11%)	15 (7%)	1.47 (0.45-4.65)	0.36

\*Asociación estadística significativa, por método de Chi2; p: <0.05.

### Eventos cardiovasculares

Hubo 36 (16%) *eventos cardiovasculares (ECV)* que se distribuyeron de las siguiente manera: mortalidad general 4 pacientes (1.8%); mortalidad

cardiovascular 3 (1.3%); síndrome coronario agudo 10 (4.4%) y revascularización coronaria 28 (12,4%). El tiempo promedio entre la angiotomografía coronaria y la revascularización tuvo una mediana de 3.5 meses con un rango de 1 - 29 meses.

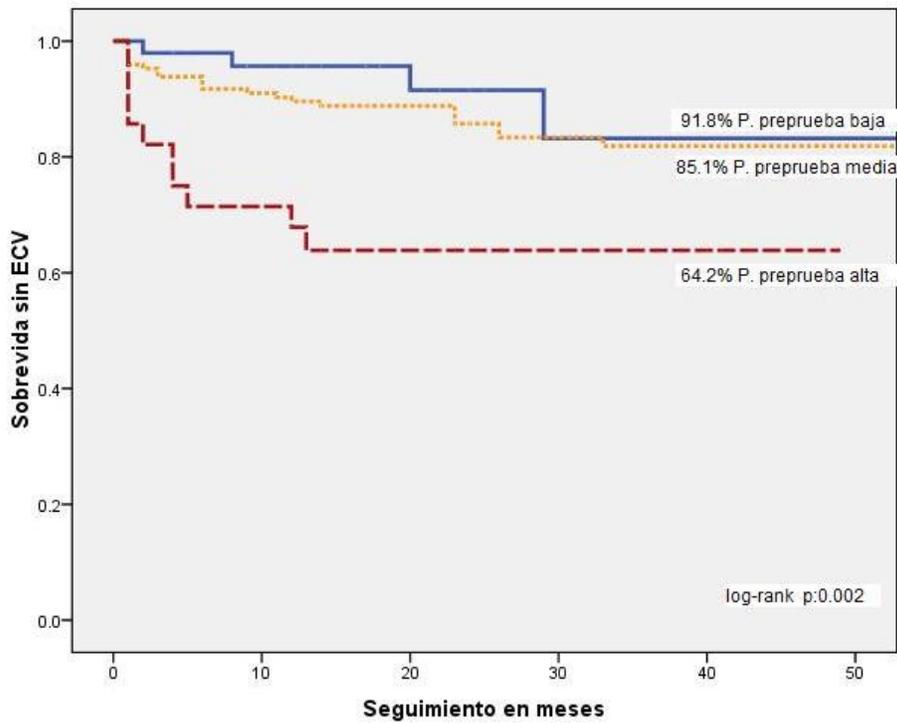
En la tabla #2 se muestra la distribución de los ECV de acuerdo con la probabilidad pre prueba y los resultados de la prueba de esfuerzo en banda (puntaje de Duke). Cabe recalcar que la mayoría de pacientes, 197 (86%) tuvo probabilidad pre prueba bajo o intermedia y puntaje de Duke de riesgo bajo o intermedio 216 (96%). Se observó que una probabilidad pre prueba alta en base a las características del dolor, género y edad (1), se asoció de forma significativa a los ECV. Este mismo hecho se confirma en la figura #1 cuando el análisis se realiza en función del tiempo de seguimiento a través de la curva de Kaplan Meier (*log-rank p:0.002*).

**Tabla #2** Prevalencia de eventos cardiovasculares de acuerdo con la probabilidad preprueba y el puntaje de Duke.

Variable	Total n. 225	Con ECV n.36	Sin ECV n.189	OR (IC 95%)	p
Prob preprueba baja	49 (21%)	4 (11%)	45 (23%)	0.4 (0.13-1.19)	0.65
Prob preprueba media	148 (65%)	22 (61%)	126 (66%)	1.9 (0.64-6.01)	0.17
Prob preprueba alta*	28 (12%)	10 (27%)	18 (9%)	3.6 (1.52-8.77)	0.002
Duke bajo	115 (51%)	15 (41%)	100 (52%)	0.6 (0.30-1.30)	0.21
Duke intermedio	101 (45%)	18 (50%)	83 (43%)	1.4 (0.68-3.04)	0.33
Duke alto	9 (4%)	3 (8%)	6 (3%)	2.7 (0.66-11.6)	0.15
Bruce submáximo	26 (11%)	7 (19%)	19 (10%)	2.1 (0.83-5.59)	0.10

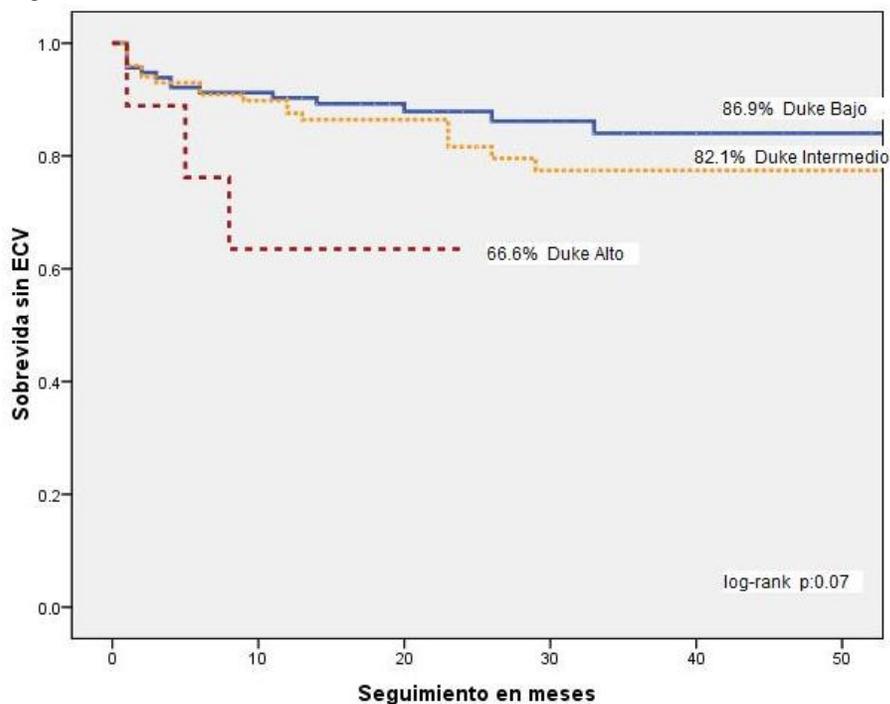
\*Asociación estadística significativa, por método de Chi2; p: <0.05.

Figura #1: Sobrevida libre de eventos cardiovasculares en relación con la probabilidad preprueba en base a las características del dolor torácico, género y edad de los pacientes.



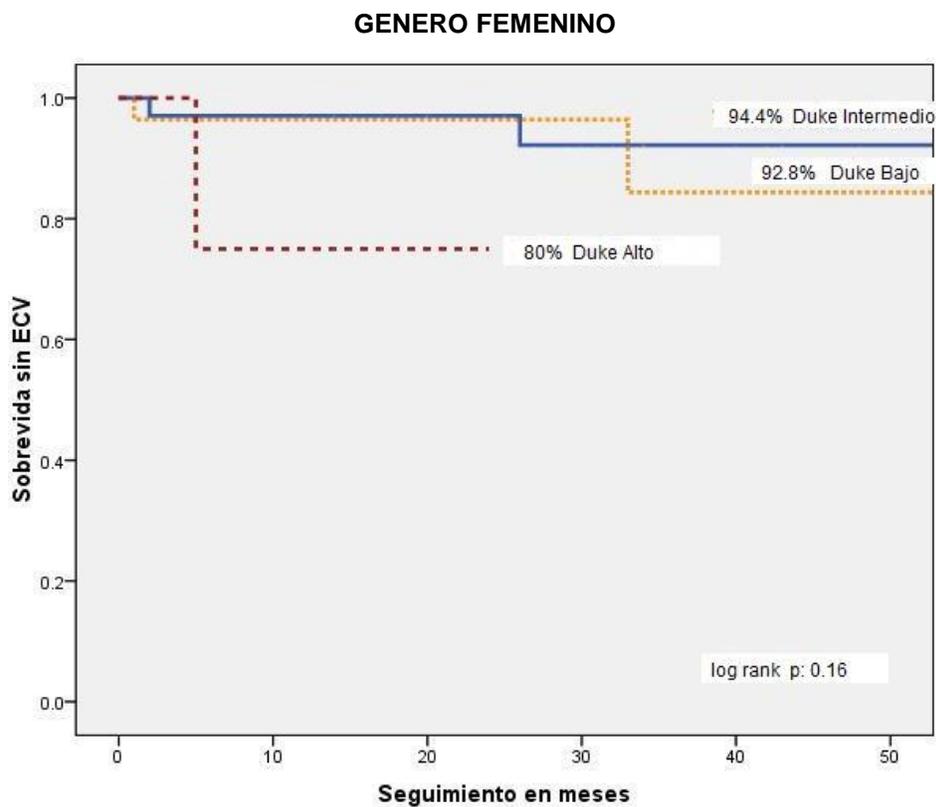
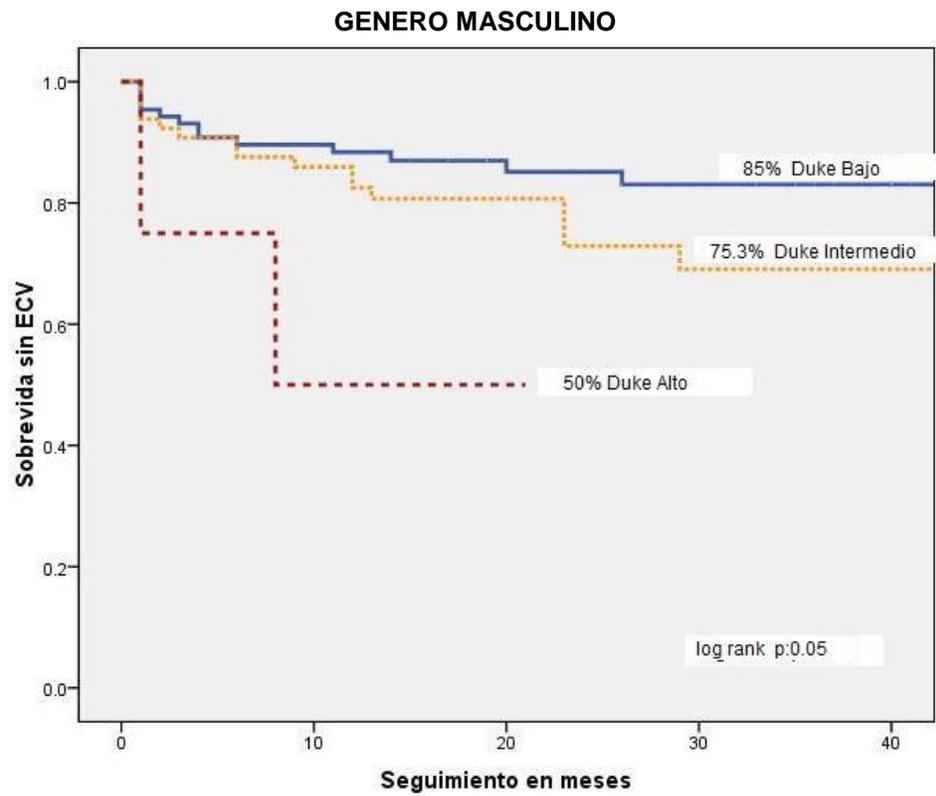
Cuando se analizó el riesgo de eventos cardiovasculares según el puntaje de Duke en tres categorías de riesgo no se encontró asociación estadísticamente significativa (tabla #2 y figura #2).

Figura #2: Sobrevida libre de eventos cardiovasculares según el puntaje de Duke sin distinción de género.



Se realizó un subanálisis del puntaje de Duke en hombre y mujeres. Se encontró que la capacidad pronóstica de la prueba de esfuerzo (puntaje de Duke) tiene diferencias significativas según el género. Fue muy clara su capacidad discriminadora en los hombres, mientras que en las mujeres no mostró utilidad. Esta diferencia entre grupos fue estadísticamente significativa con un valor  $p: 0.016$  (log-rank; Mantel cox)

Figura #3. Sobrevida libre de eventos cardiovasculares por puntaje de Duke y según el género.



### Utilidad pronóstica de la Angiotomografía Coronaria

En la tabla #3 se muestran las características de la angiotomografía coronaria en la población estudiada y la asociación con los eventos cardiovasculares. Como se puede observar tanto el grado de estenosis como el número de arterias afectadas y el tipo de placa parcialmente calcificada se asociaron de forma significativa con una frecuencia mayor de eventos cardiovasculares.

Tabla #3 Hallazgos en la angiotomografía coronaria y distribución según la presencia de eventos cardiovasculares.

Variable	Total n. 225	Con ECV n.36	Sin ECV n.189	OR (IC 95%)	p
Cualquier lesión coronaria*	134 (59%)	35 (97%)	99 (52%)	31.8 (4.27-237.1)	<0.001
Lesión <50%	56 (24%)	3 (8%)	53 (28%)	5.0 (0.51-50.11)	0.158
Lesion >50%*	78 (34%)	32 (88%)	46 (24%)	24.8 (8.32-74.01)	<0.001
Lesion>50% TCI o DA*	54 (24%)	25 (69%)	29 (15%)	12.5 (5.50-28.21)	<0.001
Lesion oclusiva*	30 (13%)	14 (38%)	16 (8%)	78.7 (9.67-641.0)	<0.001
1 vaso >50%*	32 (14%)	8 (22%)	24 (12%)	11.8 (3.30-42.31)	<0.001
2 vasos >50%*	22 (9%)	13 (36%)	9 (4%)	51.2 (13.81-189.50)	<0.001
3 vasos >50%*	25 (11%)	11 (30%)	14 (7%)	27.8 (7.83-99.21)	<0.001
Placa parcial calcificada*	63 (28%)	23 (63%)	40 (21%)	2.5 (1.18-8.92)	0.014
Placa calcificada	31 (13%)	6 (16%)	34 (17%)	0.9 (0.35-2.36)	0.849
Placa no calcificada	40 (17%)	6 (16%)	39 (18%)	0.2 (0.02-2.42)	0.31

\*Asociación estadística significativa según prueba de Chi2  $p: <0.05$ , TCI, tronco de la coronaria izquierda; DA Descendente anterior.

Después de realizar el análisis de regresión logística se pudo determinar que el grado de estenosis coronaria y el tipo de placa se asociaron de forma independiente a ECV.

Tabla #4.

Regresión logística de las variables asociadas a ECV en análisis univariable

Variable	OR (IC 95%)	<i>p</i>
Edad >50 años	3.4 (1.006-11.7))	0.940
Genero masculino	3.17 (1.17-8.55)	0.270
P. Prepueba	3.6 (1.52-8.77)	0.080
Diabetes mellitus	2.6 (1.25-5.62)	0.400
Puntaje de Duke	2.7 (0.66-11.6)	0.770
Lesión >50%*	24.8 (8.32-74.01)	0.014
# de vasos	11.8 (3.30-42.31)	0.812
Placa parcialmente calcificada*	2.5 (1.18-8.92)	0.030
EAC previa	3.6 (1.71-7.75)	0.458

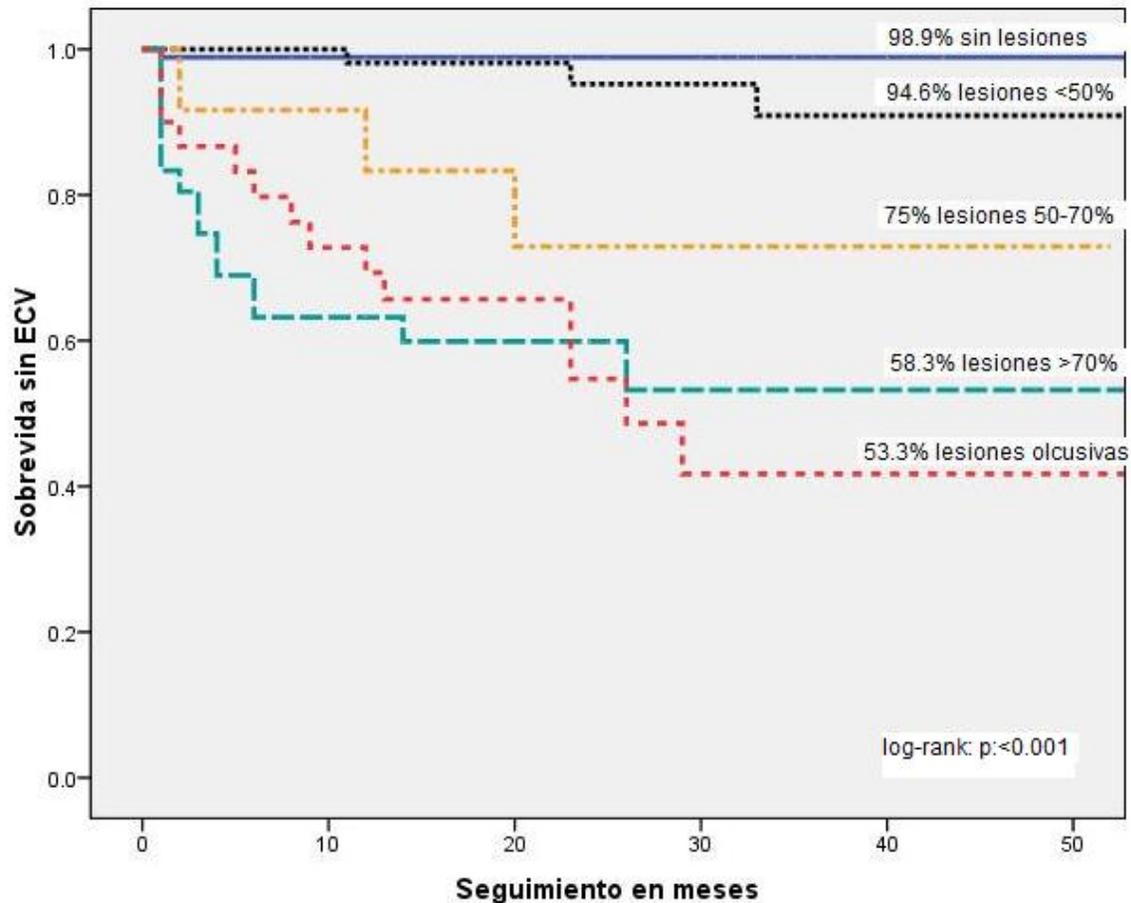
\*Significancia estadística  $p < 0.05$ .

En la figura #4 se muestra la sobrevida libre de eventos cardiovasculares en relación con el grado de estenosis encontrada en la angiotomografía coronaria a través de curvas de Kaplan Meier. Se observó que mientras más grave es la obstrucción la sobrevida sin eventos cardiovasculares (ECV) es menor y esta tendencia se mantuvo en el tiempo.

Se observó que una estenosis de  $\geq 50\%$  es el punto de corte a partir del cual se observa mayor capacidad discriminatoria. En un análisis por separado se pudo demostrar que no hubo diferencias significativas para establecer un mayor riesgo de eventos cardiovasculares entre estenosis 50-70% vs >70%; (RR 2.05  $p: 0.22$ ; regresión de Cox).

Figura #4.

Sobrevida sin eventos cardiovasculares según el grado de estenosis por angiogramografía coronaria.

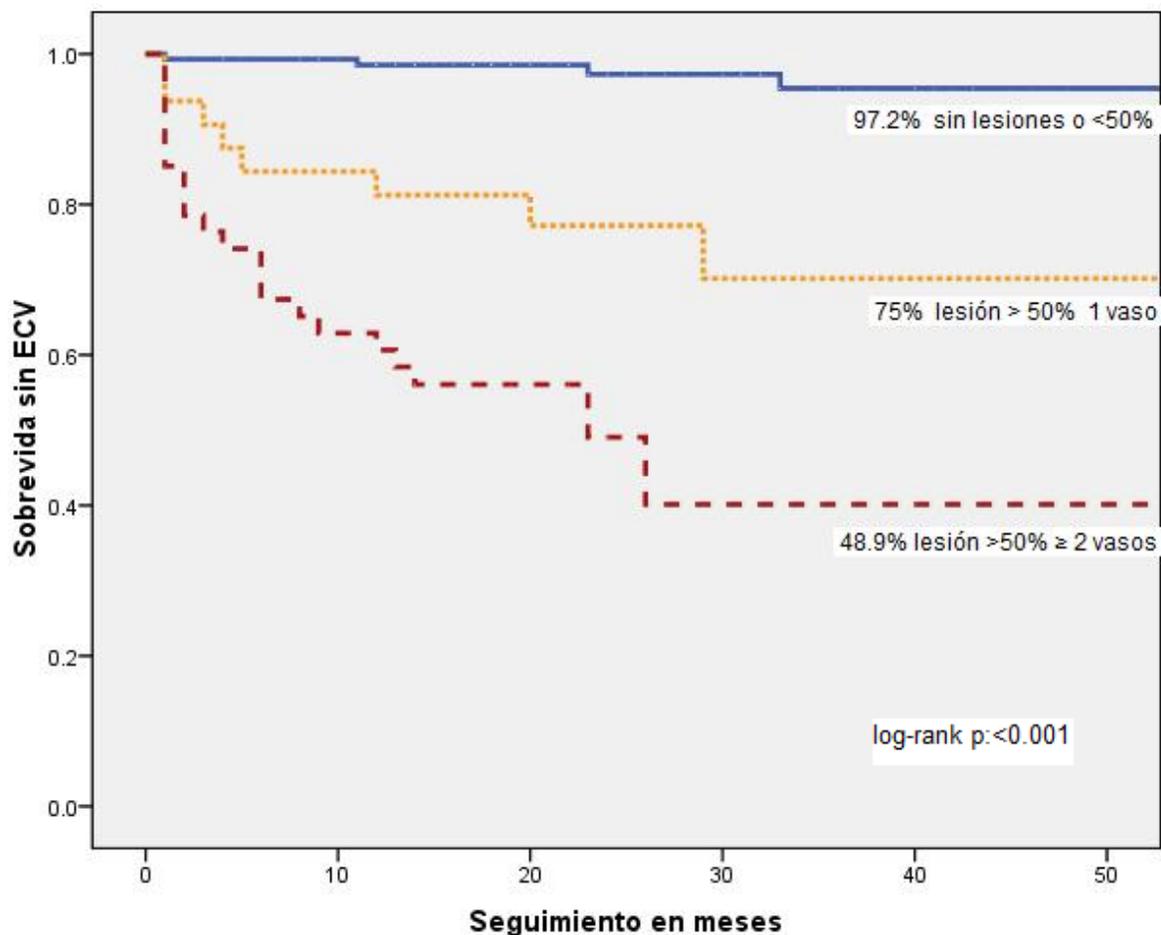


La frecuencia de eventos cardiovasculares fue de 46%, 41%, 25% y 5% cuando la angiogramografía reportó al menos una lesión oclusiva, significativa (>70%), intermedia (50-70%) o no significativa (<50%) respectivamente ( $p < 0.001$ ). La frecuencia de eventos cardiovasculares fue de 1.1% cuando no se observaron lesiones ateroscleróticas.

Se observó que el número de arterias coronarias afectadas por una lesión igual o mayor al 50% estuvo relacionado de forma muy significativa con los ECV en el seguimiento. Los pacientes con 1 lesión >50% tuvieron 9.6 veces más riesgo de ECV que los que tuvieron lesiones no significativas, mientras que los que tuvieron 2 o más lesiones tuvieron 2.5 veces más riesgo de ECV que los que solo tenían un vaso enfermo (regresión de Cox p: 0.000 y p:0.023 respectivamente). Figura #5

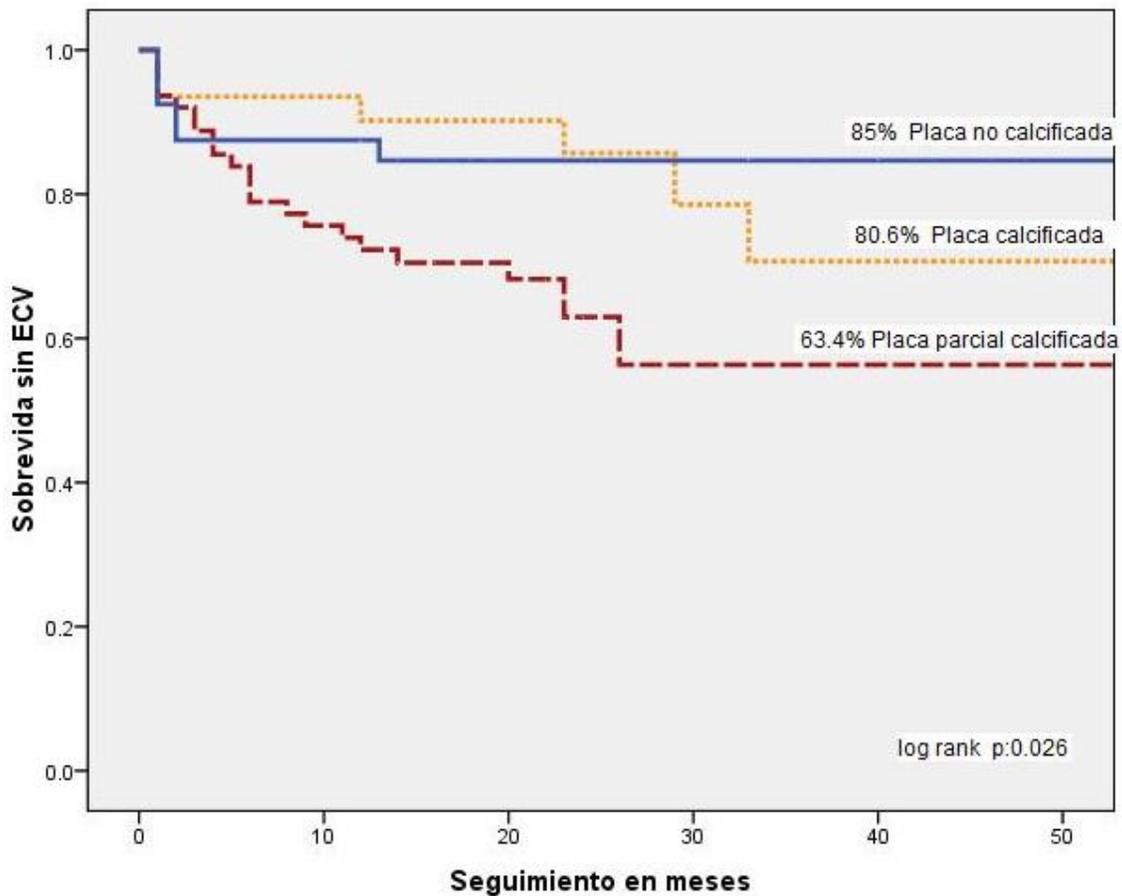
Figura #5

Análisis de supervivencia sin eventos cardiovasculares según el número de arterias afectadas por angiografía coronaria



El tipo de placa valorado por angiotomografía demostró tener asociación estadística con los ECV (Figura #6). El 36% de los pacientes con placas parcialmente calcificadas presentó ECV siendo el grupo que demostró mayor riesgo. Por otro lado la frecuencia de ECV en los pacientes con placas calcificadas y no calcificadas fue del 19 y 15% respectivamente.

Figura #6.  
Sobrevida sin eventos cardiovasculares en relación con el tipo de placa.

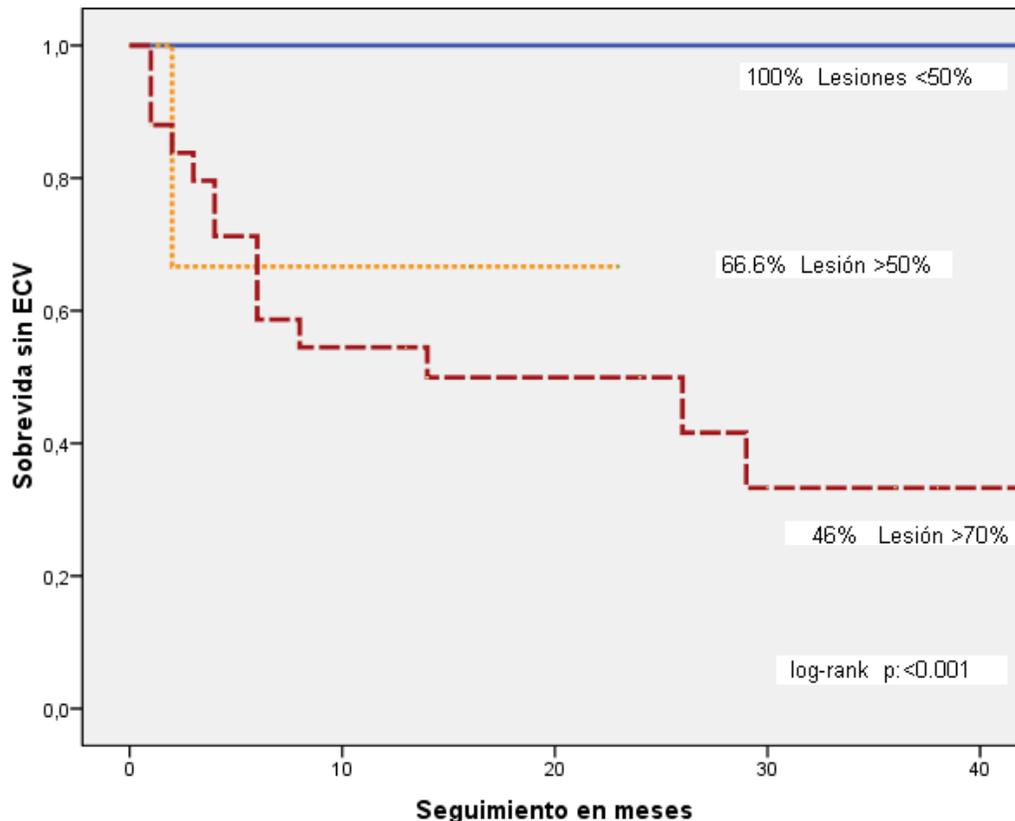


### Población diabética

Se realizó el mismo análisis previo con los pacientes diabéticos ya que mostraron un mayor riesgo de eventos cardiovasculares en el análisis univariable. El grupo lo conformaron 55 pacientes lo que correspondió al 24.4% de la población estudiada. Se observó que 28 (50%) tuvieron al menos una lesión  $\geq 50\%$  por angiogramografía encontrándose en 24 (43%) compromiso de al menos 2 arterias coronarias, lo que representó un riesgo 7.3 veces mayor de lesión multivascular que los pacientes sin diabetes mellitus (OR 7.3 IC 95, 2.21-24.0 p:0.001). En la figura #7 se observa como el grado de estenosis coronaria también predijo los ECV de forma significativa en este subgrupo de pacientes.

Figura #7

Sobrevida sin eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos según el grado de estenosis

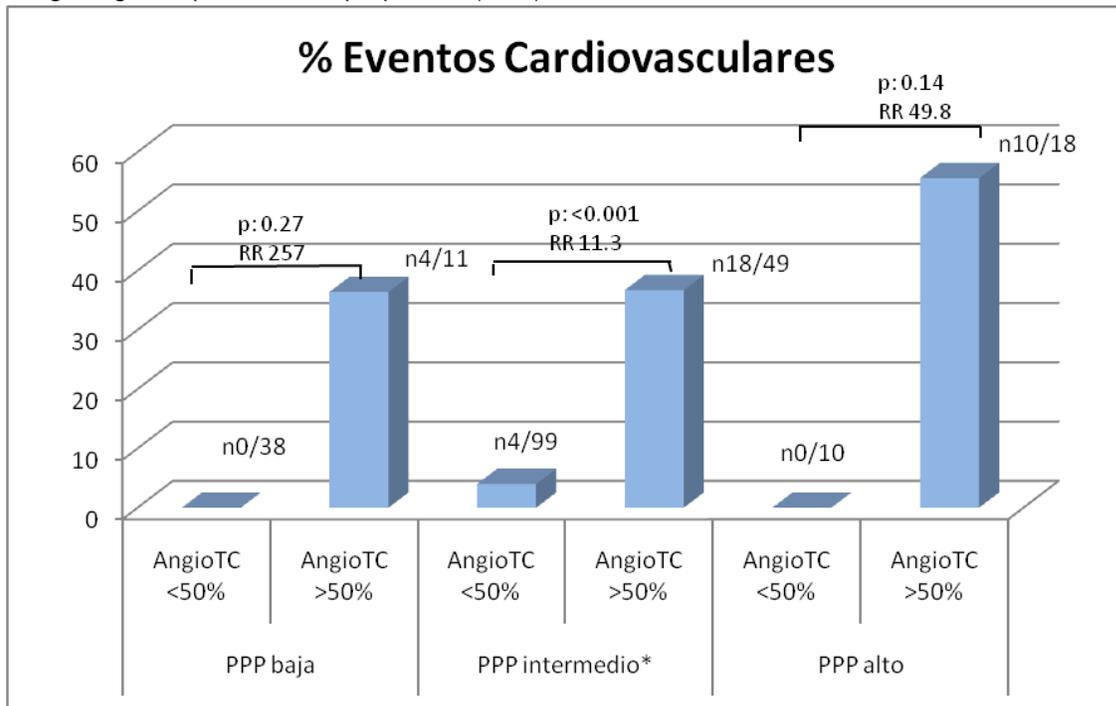


Cuando se realizó el análisis de sobrevida en relación con el tipo de placa se observó una tendencia de mayor eventos cardiovasculares asociado a placas parcialmente calcificadas o no calcificadas sin embargo no se obtuvo asociación estadística (log rank p:0.09).

Valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria

En la figura #8 se muestra la utilidad pronóstica agregada de la angiotomografía coronaria a la probabilidad preprueba. La tomografía muestra una gran capacidad discriminadora en los tres grupos, sin embargo, el único grupo que mostró una asociación estadística significativa es el de probabilidad *preprueba intermedia* en los que una lesión  $\geq 50\%$  tuvo una probabilidad 11 veces mayor de ECV que el grupo con lesiones  $< 50\%$ .

Figura #8 Valor pronóstico agregado de la angiotomografía de coronarias en diferentes grupos de riesgo según la probabilidad preprueba (PPP)

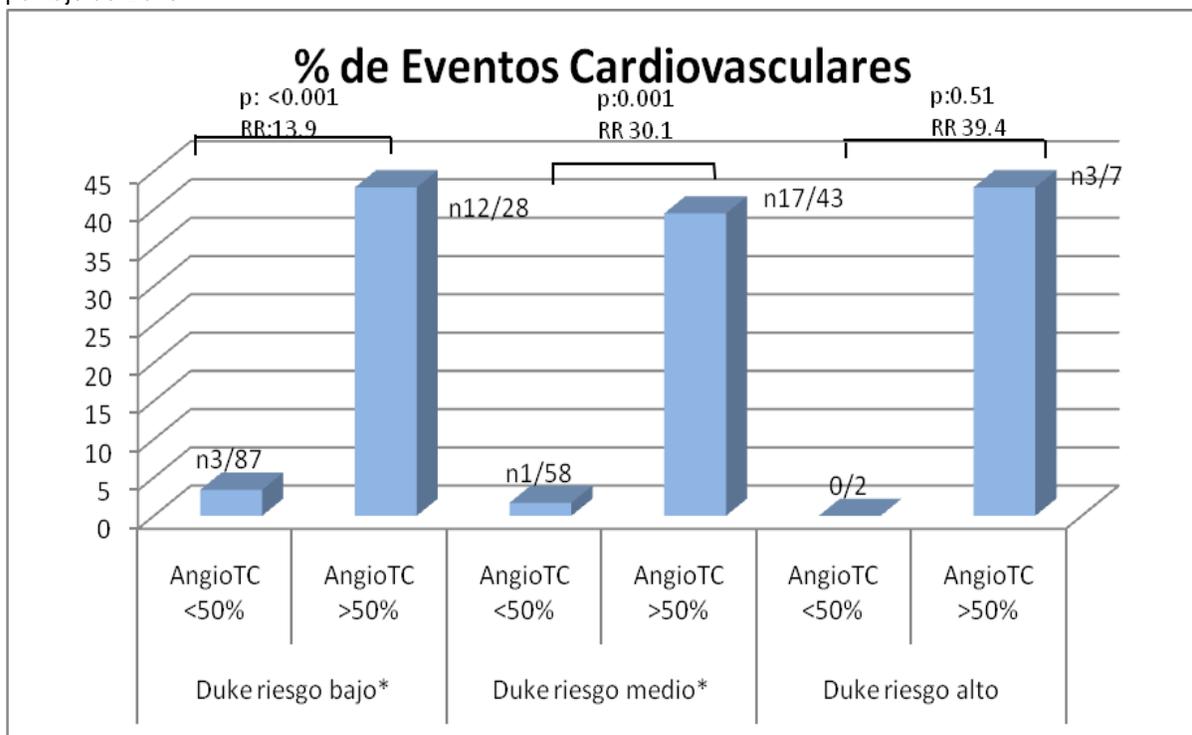


\*Diferencia estadística significativa según análisis de regresión de Cox

En la figura #9 se muestra como los pacientes con un puntaje de Duke bajo e intermedio, que tenían una frecuencia de ECV de 13 y 17.8%, pasan de tener una frecuencia de ECV de 43 y 40% respectivamente cuando la angiotomografía coronaria demuestra al menos una lesión  $\geq 50\%$ . Esto demuestra una gran capacidad pronóstica agregada al puntaje de Duke de riesgo bajo e intermedio (RR 13.9 p: 0.000 y RR 30.1 p:0.001). En el caso de los pacientes con puntaje de Duke de riesgo alto, a pesar de una tendencia para discriminar entre los grupos con y sin ECV, no se obtuvo diferencias significativas ya que fue un grupo muy reducido de pacientes (n9), sin embargo, llama la atención que ninguno de los pacientes con un puntaje de Duke alto presentó eventos cardiovasculares cuando la angiotomografía no demostró lesiones del 50%.

Figura #9

Valor pronóstico agregado de la angiotomografía de coronarias en diferentes grupos de riesgo según el puntaje de Duke



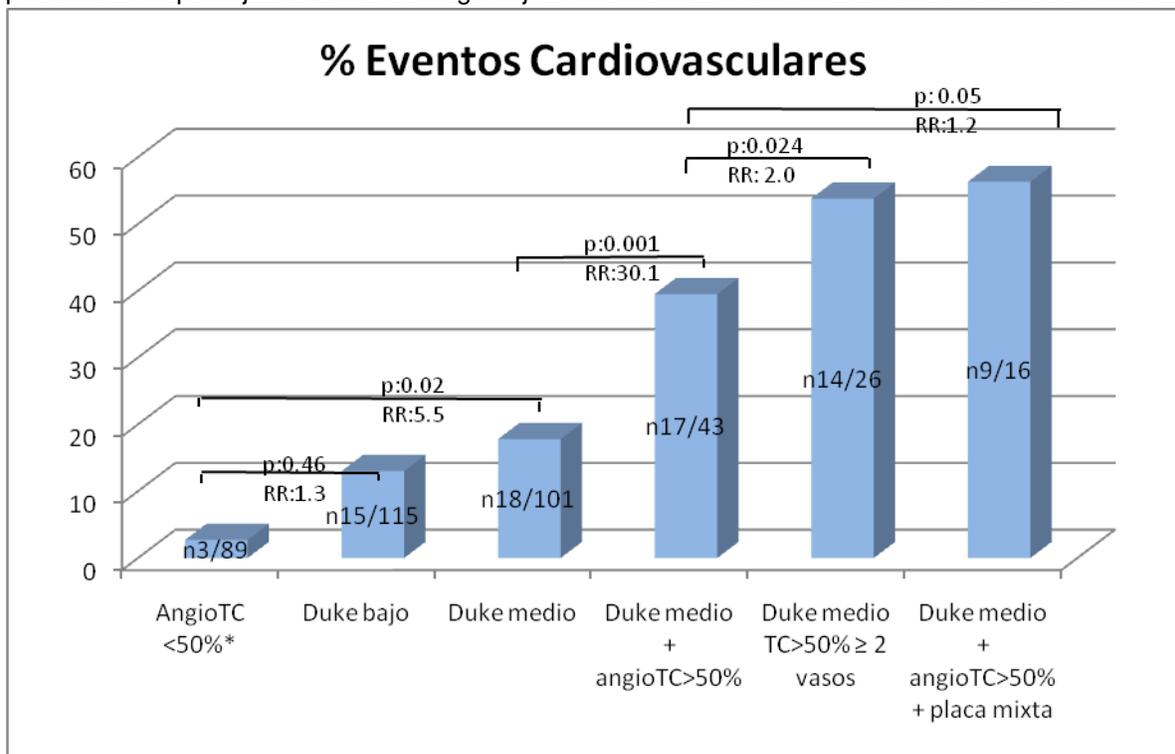
\*Diferencia estadística significativa según análisis de regresión de Cox.

En la figura # 10 se confirma el valor pronóstico agregado de la angiotomografía coronaria sobre el puntaje de Duke de riesgo bajo e intermedio. Además se observa como otros datos proporcionados por la angiotomografía coronaria, distintos al grado de estenosis se asocian a una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares, tales como el número de vasos afectados y el predominio de placas parcialmente calcificadas.

Cabe recalcar que el grupo con mejor pronóstico fue aquel en el que la angiotomografía no demostró lesiones o fueron no significativas (<50%) con una frecuencia de eventos de 2.7% a 5 años de seguimiento, independientemente de la probabilidad pre prueba o el puntaje de Duke.

Figura #10

Valor pronóstico agregado del número de vasos afectados y características de la placa en los pacientes con puntaje de Duke de riesgo bajo e intermedio en relación a eventos cardiovasculares



Significancia estadística según análisis de regresión de Cox (significativo p:<0.05)

### Eventos cardiovasculares mayores

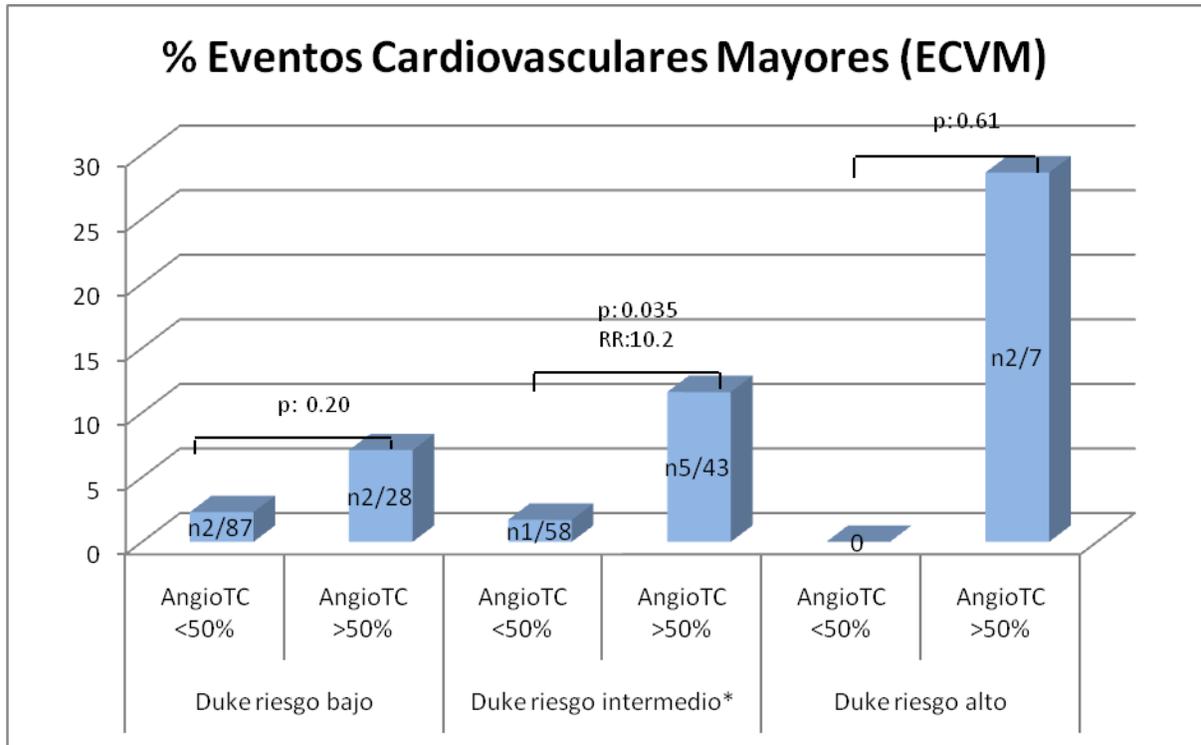
De los procedimientos de revascularización coronaria el 85% (24/28), aunque con síntomas de angina de esfuerzo, no tuvo síndrome coronario agudo ni progresión de los síntomas durante el seguimiento por lo que se consideraron procedimientos electivos. Es por eso que se realizó el subanálisis del grupo con eventos cardiovasculares mayores (**ECVM**) que comprendieron a los eventos de mortalidad general, cardiovascular, síndrome coronario agudo y revascularización solo por síndrome coronario agudo o por progresión de los síntomas.

La frecuencia de ECVM en los paciente con Duke de riesgo bajo fue de 3.5%, riesgo intermedio de 5.9% y riesgo alto 22.2% con una frecuencia paciente/año de 1,5%, 2.7% y 10.2% respectivamente lo que mostró diferencias significativas (log-rank  $p:<0.001$ ).

En la figura #11 se muestra como los pacientes con un puntaje de Duke intermedio, que tenían una frecuencia de **ECVM** y 5.9% pasan de tener una frecuencia de **ECVM** de 11.6% cuando la angiotomografía coronaria demuestra al menos una lesión  $\geq 50\%$  frente a 1.7% cuando las lesiones sin  $< 50\%$ . Pese a una situación similar en pacientes con Duke de riesgo bajo no se encontraron diferencias significativas.

### Figura #11

Valor pronóstico agregado de la angiografía coronaria en diferentes grupos de riesgo según el puntaje de Duke y eventos cardiovasculares mayores



\*Significancia estadística por regresión de Cox; p < 0.05

En el grupo de Duke de riesgo alto, a pesar que las lesiones por angiografía se relacionaron con una frecuencia de 28.6% de ECVM frente a ninguno en el grupo con lesiones no significativas no hubo significancia estadística, probablemente por el pequeño número de paciente en este grupo (n9).

## VI. DISCUSION

En este estudio se realizó el seguimiento de 225 pacientes durante un promedio de 26 meses, con una pérdida de 6%, lo que se considera aceptable teniendo en cuenta que el intervalo fue de 5 años. Las características demográficas en cuanto al género, edad y factores de riesgo son muy similares a las de estudios previos, (9,12), así como los hallazgos tomográficos (9,12). La mayoría de la población estudiada tuvo riesgo bajo o intermedio de acuerdo con la probabilidad pre prueba y el puntaje de Duke, con un menor porcentaje de pacientes con infarto o revascularización previa (22%) al compararlo con el estudio de Punziute (35%) (9), lo que se vio reflejado en la menor frecuencia de ECV (16% vs 26%) (9). Además este estudio tuvo un número de pacientes y tiempo de seguimiento dos veces mayor. A diferencia del estudio de Matthew, en el que fue posible analizar exclusivamente la mortalidad como punto final primario (12), en el nuestro la frecuencia de eventos fatales fue del 1.8% frente al 3.4%, esto fue posible porque se realizó el seguimiento de 2538 pacientes durante 15 años (12). Es por este motivo que usamos un punto final compuesto por eventos cardiovasculares mayores.

Se determinó que la prueba de esfuerzo en banda, a través del puntaje de Duke, tuvo utilidad pronóstica únicamente en la población masculina, hecho que ya ha sido descrito en estudios previos (13). Mientras tanto la tomografía coronaria demostró muy buena capacidad de predecir eventos cardiovasculares independientemente del género y otras variables estudiadas, tal es así, que la

sobrevida libre de eventos disminuye de forma directamente proporcional con el grado de estenosis coronaria y el número de arterias afectadas , siendo el punto de corte de  $\geq 50\%$  el que demostró mayor capacidad discriminatória. Además se estableció que la capacidad pronóstica de la tomografía va más allá que el grado de estenosis ya que se encontró que la caracterización de la placa (a diferencia de la coronariografía que es una luminografía) tuvo también valor pronóstico, siendo las placas parcialmente calcificadas las que se asocian a mayor riesgo de ECV demostrando capacidad discriminatória adicional al grado de estenosis. Este último hallazgo coincide con estudios previos en los que se demuestra que más de la mitad de los síndromes coronarios agudos suceden en presencia de placas con grados intermedios de estenosis pero con datos de inestabilidad por análisis histopatológico (14), lo que se ha podido correlacionar bien con placas parcialmente calcificadas, con remodelado positivo y con densidades menores a 30 Unidades Hounsfield (UH) reconocidas por un método no invasivo como la angiotomografía coronaria(15-16). Llama la atención que en este estudio, a diferencia de los previos (17), las placas no calcificadas no se asociaron con ECV, lo que podría explicarse por el hecho que las placas no calcificadas se han asociado a remodelación positiva (18-19), lo que no provoca estenosis apreciables en la coronariografía invasiva, que es a la larga el factor determinante de que se realice revascularización coronaria o no, siendo la revascularización el mayor contribuyente a los eventos cardiovasculares en este estudio.

Está ampliamente demostrado el valor predictivo negativo de la angiotomografía coronaria para el *diagnóstico* de cardiopatía isquémica (8), sin embargo hay pocos estudios que evalúen su utilidad *pronóstica* (2,9,12), siendo este el primero en nuestro medio. Este estudio demostró además la utilidad pronóstica agregada de la angiotomografía sobre la probabilidad pre prueba y los hallazgos de la prueba de esfuerzo a través del puntaje de Duke, algo que no se había estudiado previamente. En este estudio se pudo determinar que la angiotomografía coronaria tiene alta capacidad discriminadora añadida en los paciente con probabilidad pre prueba intermedia y en los que tengan un puntaje de Duke bajo e intermedio, aumentando el riesgo de eventos cardiovasculares 13 y 30 veces respectivamente cuando se demuestra al menos una lesión de  $\geq 50\%$ . Tanto los paciente con probabilidad pre prueba como con puntaje de Duke de riesgo altos no demostraron valor agregado muy probablemente por ser un grupo muy reducido en el estudio. Sin embargo, la estratificación de riesgo en estos últimos es muy distinta a los de riesgo bajo o intermedio haciendo innecesarias mayores pruebas invasivas.

En este estudio se hizo la distinción entre eventos cardiovasculares y eventos cardiovasculares mayores, según se incluyeron los casos de revascularización electiva o no. Esta distinción es una de las mayores contribuciones de este estudio ya que en sus similares (14) se ha podido demostrar que la mayor capacidad pronóstica de la angiotomografía está dada a expensas de revascularización coronaria temprana (<60 días después del estudio) lo que podría representar un sesgo en la información ya que la decisión de revascularizar un paciente estaría

directamente influida por los hallazgos de la angiotomografía y no representar un cambio en la evolución natural de la enfermedad.

En este estudio se pudo determinar que la angiotomografía también muestra utilidad pronóstica cuando se valoran los eventos cardiovasculares mayores pero exclusivamente en los pacientes con puntaje de Duke intermedio con un riesgo 10 veces mayor cuando se encuentra una lesión  $\geq 50\%$  y sin distinción de género.

Cada vez hay más interés en determinar cual es el método más adecuado para la estratificación de los pacientes con riesgo intermedio, si uno funcional o uno anatómico. En este sentido Werkhoven (20) comparó la capacidad pronóstica que tiene la perfusión miocárdica con la angiotomografía coronaria. Se encontró una concordancia de apenas 50% pero a pesar de ello ambos métodos por separado mostraron gran poder pronóstico en el seguimiento. Concluye que los métodos en estudio no parecen ser excluyentes sino por el contrario complementarios, una propuesta que parece ser muy razonable. Es por eso que resulta indispensable comenzar con un método funcional como la prueba de esfuerzo en banda y el puntaje de Duke, que considera dentro de su puntaje la capacidad funcional, un dato que se ha demostrado repetidamente como uno de los factores pronósticos con más peso (21). Posteriormente en los que tengan un puntaje de riesgo intermedio o una prueba de esfuerzo no concluyente se podría realizar una angiotomografía coronaria para definir aun mejor su riesgo de eventos cardiovasculares ya que se ha podido demostrar que la ausencia de una lesión de  $\geq 50\%$  se asocia a un muy buen pronóstico a 5 años. Al mismo tiempo se estarían

disminuyendo las coronariografías innecesarias que en reporte multicéntricos varían entre el 40 y 70% (5-6).

El grupo de mujeres mostró particularidades importantes ya que el puntaje de Duke no mostró capacidad discriminatoria para predecir eventos cardiovasculares, hecho que ya se menciona en estudios previos y lo corroboramos en este (13). Este hecho se podría atribuir a una mayor prevalencia de “Síndrome X” en las mujeres de la cuarta a quinta década, generalmente hipertensas, que presentan un cuadro clínico muy sugestivo de angina y cambios electrocardiográficos de isquemia subendocárdica durante la prueba de esfuerzo, en las que no se encuentran lesiones angiográficas significativas ni alteraciones del engrosamiento por ecocardiografía, diagnosticándose así este síndrome o “angina microvascular”, cuya etiología se ha atribuido a alteraciones de la regulación microvascular (22,23) .

Se ha encontrado que el pronóstico de los portadores del síndrome X es muy bueno a largo plazo, con un riesgo de eventos cardiovasculares similar a la población general (22) y es en ese sentido que la angiotomografía coronaria puede ser muy útil, ya que al ser no invasiva permite descartar con gran certeza lesiones coronarias significativas, asegurando así un buen pronóstico pese a una prueba de esfuerzo y puntaje de Duke alterado, haciendo innecesario un estudio más invasivo o costoso.

El grupo de pacientes con diabetes mellitus mostró 2.6 veces más riesgo de ECV en el seguimiento, con evidencia de lesión multivascolar en el 43% de ellos. El análisis del grado de estenosis por angiotomografía coronaria también pudo predecir eventos cardiovasculares en este grupo de pacientes cuando se toma como punto de corte una estenosis  $\geq 50\%$ . Aunque el tipo de placa no calcificada o parcialmente calcificada mostró una mayor frecuencia de eventos cardiovasculares no se encontró asociación estadística, lo que se atribuye al pequeño número de pacientes diabéticos en este estudio (n55).

### **Limitaciones del estudio**

Este estudio no fue diseñado de forma prospectiva y por lo tanto sus resultados deberán confirmarse en un estudio de estas características.

El grupo incluyó pacientes tanto con sospecha como diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica y por lo tanto en distintos estadios de su enfermedad, sin embargo los pacientes en los que se encontraron lesiones no significativas tuvieron también eventos cardiovasculares en una proporción mayor (5%) que los que no tenían lesiones coronarias, por lo que no podríamos considerarlas como población sana o sin riesgo.

La mayoría de los pacientes tenía también estudio de medicina nuclear con SPECT (80%), lo que de alguna forma influyó en la toma de decisiones por parte de su médico adscrito, quién además contaba con los resultados de la angiotomografía de coronarias por lo que no fue posible su cegamiento. Debido a esto es que se analizaron los eventos cardiovasculares mayores, excluyendo la

revascularización electiva ya que de esta forma se podían controlar de alguna forma la influencia de este sesgo en el desenlace.

## **VII. CONCLUSIONES**

1.- La angiotomografía coronaria es un método no invasivo que permite predecir eventos cardiovasculares cuando se consideran lesiones obstructivas mayores al 50%, con valor pronóstico agregado a la prueba de esfuerzo, especialmente en quienes tienen un puntaje de Duke de riesgo bajo e intermedio.

2.- La capacidad pronóstica de la angiotomografía coronaria va más allá de la determinación del grado de estenosis ya que el número de vasos afectados y la presencia de placas parcialmente calcificadas se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos cardiovasculares.

3.- Es posible que la angiotomografía coronaria sea un buen método discriminatorio, independiente al puntaje de Duke, en el grupo de mujeres ya que este último no mostró tener capacidad pronóstica en este grupo.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Diamond, GA, Forrester, JS, *N Engl J Med* 1979; 300:1350; and from Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al, *N Engl J Med* 1979; 301:230.
- 2.- Fay Y. Lin, MD, MSc, Suzanne E. Zentko, MD, James K. Min, MD, Prognostic Value of Cardiac CT Angiography, *Cardiol Clin* 27 (2009) 573–585
- 3.- Forslund, L, Hjemdahl, P, Held, C, et al. Prognostic implications of results from exercise testing in patients with chronic stable angina pectoris treated with metoprolol or verapamil. A report from the Angina Prognosis Study In Stockholm (APSYS). *Eur Heart J* 2000; 21:901.
- 4.- Shaw, LJ, Peterson, ED, Shaw, LK, et al. Use of a prognostic treadmill score in identifying diagnostic coronary disease subgroups. *Circulation* 1998; 98:1622.
- 5.- Patel MR, Peterson ED, Dai D, et al. Low diagnostic yield of elective coronary angiography. *N Engl J Med* 2010; 362:886–95
- 6.- Hachamovitch et al, Exercise Myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease, Incremental prognostic value and use in risk stratification, *Circulation* (1996) 93 (5)
- 7.- Marwick, TH, Case, C, Vasey, C, et al. Prediction of mortality by exercise echocardiography: a strategy for combination with the Duke treadmill score. *Circulation* 2001; 103:2566.
- 8.- Gorka Bastarrika, Coronary CT Angiography: Applications *Radiol Clin N Am* 47 (2009) 91–107
- 9- Gabija Pundziute, Prognostic Value of Multislice Computed Tomography Coronary Angiography in Patients With Known or Suspected Coronary Artery Disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007;49;62-70
- 10.- Javier Llorca, Análisis de supervivencia en presencia de riesgos competitivos: estimadores de la probabilidad de suceso, *Gac Sanit* 2004;18(5):391-7.
- 11.- Sharon E. Straus, Medicina basada en la evidencia, como ejercer y enseñar la MBE, Tercera edición, Madrid España, Elsevier (2006)
- 12.- Matthew P. Ostrom, Mortality Incidence and the severity of coronary atherosclerosis assessed by computed tomography angiography, *J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 52, No. 16, 2008*
- 13.- Alexander, KP, Shaw, LJ, DeLong, ER, et al. Value of exercise treadmill testing in women. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32:1657.
- 14.- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*, 1995;92:657–71.
- 15.- Marco A. S. cordeiro, atherosclerotic plaque characterization by multidetector row computed tomography angiography, *J. Am. Coll. Cardiol. Vol. 47, No. 8 Suppl C*
- 16.- Szilard Voros, Coronary atherosclerosis imaging by coronary CT angiography: Current status, correlation with Intravascular interrogation and Meta-Analysis, *JACC Cardiovascular Imaging Vol 4, No. 5, 2011.*
- 17.- Sadako Motoyama Computed Tomographic Angiography Characteristics of Atherosclerotic Plaques Subsequently Resulting in Acute Coronary Syndrome, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009;54;49-57

18.- Eugene Braunwald Noninvasive Detection of Vulnerable Coronary Plaques: Locking the Barn Door Before the Horse Is Stolen, *J. Am. Coll. Cardiol.*. 2009;54;58-59

19.- Annachiara Aldrovandi Evaluation of Coronary Atherosclerosis by Multislice Computed Tomography in Patients With Acute Myocardial Infarction and Without Significant Coronary Artery Stenosis : A Comparative Study With Quantitative Coronary Angiography, *Circ Cardiovasc Imaging* 2008;1;205-211

20.- Werkhoven Jacob M. Prognostic value of multislice computed tomography and gated single-photon emission computed tomography in patients with suspected coronary artery disease, *J. Am. Coll. Cardiol.* Vol. 53, No. 7, 2009

21.- Myers, J, Prakash, M, Froelicher, V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002; 346:793

22.- Gaetano Antonio Lanza and Filippo Crea, Primary Coronary Microvascular Dysfunction : Clinical Presentation, Pathophysiology, and Management, *Circulation* 2010, 121:2317-2325

23.- Richard O. Microvascular Angina and the continuing dilemma of chest pain with normal coronary angiograms, *J. Am. Coll. Cardiol. gy* Vol. 54, No. 10, 2009

## IX. ANEXO #1

Probabilidad preprueba en base a valoración clínica

<b>Edad</b>	<b>Dolor no anginoso</b>		<b>Dolor atípico</b>		<b>Angina típica</b>	
	hombres	mujeres	hombres	mujeres	Hombres	mujeres
30-39	4	2	34	12	76	26
40-49	13	3	51	22	87	55
50-59	20	7	65	31	93	73
60-69	27	14	72	51	94	86

Combined data from Diamond, GA, Forrester, JS, *N Engl J Med* 1979; 300:1350; and from Weiner, DA, Ryan, TJ, McCabe, CH, et al, *N Engl J Med* 1979; 301:230.