



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL ESPAÑOL DE MÉXICO

**“VALOR PRONÓSTICO DE LA EVALUACIÓN
DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EVALUADA
CON RESONANCIA MAGNÉTICA Y ESTRÉS
FARMACOLÓGICO. EXPERIENCIA DE 4
AÑOS.”**

TESIS DE POSTGRADO PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. JUAN MANUEL REBULL ISUSI

DIRECTOR DE TESIS:

DR. ENRIQUE ALEXANDER BERRIOS BARCENAS

ASESOR DE TESIS:

DR. JAIME GALINDO URIBE

México, DF.

2015



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

AUTORIZACIÓN DE TESIS

DR. ENRIQUE ALEXANDER BERRIOS BARCENAS (DIRECTOR DE TESIS)

DR . JOSÉ BENITO ÁLVAREZ MOSQUERA (JEFE DE CURSO CARDIOLOGÍA)

DR. JOSE MANUEL ALVAREZ NAVARRO (JEFE DE ENSEÑANZA)

AGRADECIMIENTOS:

A mi madre Pilar por haberme dado la vida, su esfuerzo, sudor, trabajo, y amor incondicional y siempre haber sido el sostén que me ha mantenido con la frente en alto.

A mi hermana Mary Pily por ser una de las personas mas importantes en mi vida, que me ha traído alegrías y enojos, pero que sé que siempre contaré con ella.

A dos de mis más grandes ángeles que me cuidan desde el cielo y a quienes amo con todo el corazón, mi yaya Conchita y mi padre Juan, quienes han vigilado mi camino y han hecho que cuando las cosas no parecen ir bien, siempre una luz aparezca en el camino.

A todos y cada uno de mis amigos, compañeros de trabajo y maestros, quienes han reído y llorado conmigo, quienes han disfrutado conmigo mis días soleados y sufrido mis días de lluvia y sin quienes no sería posible vivir.

A la biología, la fisiología y la medicina quienes han hecho que mi vida tenga sentido, dándome alegría y un fin para vivir.

Al Dr. Enrique Berríos quien me ayudo de manera especial en la elaboración de este, mi primer trabajo de investigación serio y quién ha hecho que surja una inquietud por la investigación clínica.

A mi Hospital sede, el Hospital Español de México, al que quiero con toda mi alma, lugar donde nací, donde vi partir a muchos seres queridos, lugar donde me formé . Sitio en el que he conocido grandes maestros que quiero y respeto con profundo sentimiento y que han ayudado a hacerme mejor médico y mejor ser humano.

En especial mi agradecimiento a los Doctores Álvarez, Viveros, Kiamco, Farías, Chapela, Gutiérrez Bernal , Aello, Maroto, Ivey, quienes cada uno a su manera me han apoyado y hecho ser mejor médico, algunos de ellos siendo más que maestros; ya mis amigos.

Y por último pero no menos importante agradezco en especial a la Dra. Andrea Nieto Niño por su apoyo durante la realización de la tesis y en especial a el Dr. Jaime Galindo Uribe, por su apoyo, confianza y enseñanza durante mi formación como cardiólogo y durante la realización de esta tesis.

ÍNDICE

	Pag.
I. Resumen.....	5
II. Introducción.....	6
III. Marco teórico.....	7
IV. Justificación.....	12
V. Pregunta de investigación.....	12
VI. Objetivos.....	13
VII. Hipótesis.....	13
VIII. Metodología.....	13
IX. Resultados.....	19
X. Discusión.....	25
XI. Conclusiones.....	27
XII. Anexos.....	28
XIII. Bibliografía.....	30

I. RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La evaluación de la perfusión miocárdica en pacientes con sospecha de enfermedad arterial coronaria (EAC) es una práctica ampliamente aceptada y recomendada. En los últimos años, la Resonancia Magnética Cardíaca (RMC) con estrés farmacológico ha demostrado ser un método con mejor desempeño diagnóstico que las herramientas tradicionales (Eco y SPECT), por lo que su uso se considera apropiado. Sin embargo, existe evidencia limitada sobre el valor pronóstico de un resultado positivo de RMC estrés. El objetivo del presente es evaluar el valor pronóstico de un estudio positivo para isquemia evaluado con Resonancia Magnética y estrés farmacológico (dipiridamol) en la predicción de eventos mayores.

MÉTODOS: Se trata de una cohorte histórica, realizada entre enero del 2011 y diciembre del 2014, que incluyó pacientes mayores de 18 años y de cualquier sexo, en el Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, México D.F. A todos se les realizó RMC con estrés (Dipiridamol) y evaluación de perfusión de primer paso. Se realizó seguimiento de 24 meses en búsqueda de un constructo de eventos que incluye muerte, infarto de miocardio no fatal, ictus, rehospitalización por causas cardiovasculares o descompensación de falla cardíaca.

RESULTADOS: Se incluyeron un total de 97 pacientes con edad de 66 ± 13 años, 47 hombres, 80 hipertensos, 46 diabéticos, 55 dislipidémicos, 52 fumadores y 21 con nefropatía crónica. 55% de pacientes presentaban EAC previa. La RMC estrés fue positiva en 33 pacientes y se asoció a mayor proporción de eventos adversos sin alcanzar significancia estadística (54vs31%, $p=0.1$). El desenlace primario se observó en 11 pacientes, y su único predictor significativo fue la FEVI $<55\%$ (OR:5.6, IC95% 1.5,20; $p=0.01$).

CONCLUSIÓN: En una población mexicana de mundo real, con diagnóstico o sospecha de EAC y RMC estrés positiva para isquemia se observa una mayor proporción de eventos adversos cardio-cerebrovasculares de forma no significativa. Se necesita un mayor número de pacientes para aclarar el valor pronóstico real de esta herramienta.

II. INTRODUCCIÓN

La cardiopatía isquémica es un síndrome clínico que se caracteriza por la disminución del aporte de sangre oxigenada al miocardio secundaria a la afección de una o más arterias coronarias, o de la microcirculación coronaria; desde un punto de vista estructural y/o funcional.

La resonancia magnética cardíaca ha sido objeto de investigación en los últimos años, demostrando buen desempeño diagnóstico para detectar enfermedad coronaria, superior a perfusión miocárdica y equiparable al estándar de oro actual, la tomografía por emisión de positrones [1]. En pacientes con un riesgo clínico intermedio para presentar eventos cardíacos, una RMC estrés positiva a isquemia ha probado ser un factor de riesgo independiente para predecir infarto miocárdico, muerte cardíaca [2]. En la actualidad las guías 2013 de uso apropiado de imagen en cardiopatía isquémica consideran una recomendación apropiada a la RMC estrés para el estudio de la cardiopatía isquémica [3].

La mayoría de estudios con RMC utilizan como agente de estrés el Regadenoson y la Adenosina. Existen pocos estudios que han valorado el uso de Dipyridamol, una agente más económico y de mayor disponibilidad. A nuestro conocimiento, no existe evidencia que valide esta herramienta en población mexicana de mundo real.

III. MARCO TEÓRICO

DEFINICIÓN

La enfermedad arterial coronaria se caracteriza por episodios de alteraciones en la demanda o aporte de oxígeno hacia el miocardio, relacionados con isquemia o hipoxia y que muchas veces se inducen por ejercicio, alteraciones emocionales o algún otro estrés inducido y reproducible, aunque en otras ocasiones también puede aparecer de manera súbita [4,5].

La enfermedad arterial coronaria puede presentarse como síndromes estables tal como sucede en la angina crónica estable o como inestables tal como los síndromes coronarios agudos que se componen de la angina inestable, del infarto con y sin elevación del segmento ST o la muerte súbita.

EPIDEMIOLOGÍA

La enfermedad arterial coronaria es multifacética y es difícil establecer estadísticas cien por ciento confiables por las definiciones establecidas en cada estudio. Sin embargo se sabe que la enfermedad cardiovascular es la causa número uno a nivel mundial de muerte, causando 17.3 millones de muertes al año, este número se espera que se eleve a más de 23.6 millones para el 2030 según cifras de la American Heart Association [6].

En el 2008, las muertes cardiovasculares representaban el 30% de todas las muertes a nivel mundial, siendo el 80% en países en vías de desarrollo. De estas muertes cardiovasculares, 1/3 de estas son causadas por enfermedad arterial coronaria, eventos vasculares cerebrales o algunas otras enfermedades cardiovasculares [6].

De manera vital es necesario entender que las enfermedades cardiovasculares causan más muertes que todas las formas de cáncer combinadas. Y estas causan de manera directa e indirecta, cuando menos en Estados Unidos el gasto de 320.1 billones de dólares anuales, generando altos costos en la salud pública así como disminución en la productividad laboral [6].

La prevalencia de la angina aumenta con la edad en ambos sexos. De el 5 al 7% en mujeres de 45 a 65 años de edad a 10 a 12% en mujeres a los 65 a 85 años; al igual que en el hombre de 4 a 7% en los de 45 a 64 años de edad a 12 a 14% en los de 65 a 84 años de edad [5,7].

Entre los factores que contribuyen al aumento en la incidencia de esta enfermedad se encuentran el aumento en la prevalencia global de padecimientos como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y el síndrome metabólico, además de un incremento en los factores de riesgo cardiovascular en población joven [8,9].

En México, datos procedentes de la Dirección General de Epidemiología dependiente de la Secretaría de Salud así como el Sistema Nacional de Información en Salud hasta el año 2008 señalan a la cardiopatía isquémica como la segunda causa de mortalidad general, así como al dividir las causas de mortalidad en mujeres y en hombres (sólo detrás de la diabetes mellitus en dichos datos estadísticos) además de establecerla como la tercera causa de mortalidad en edad económicamente productiva (de 15 a 64 años) [10].

La cardiopatía isquémica crónica constituye la forma de presentación más frecuente de la enfermedad arterial coronaria, siendo en las instituciones tanto públicas como privadas de el país una de las primeras causas de solicitud de atención médica cardiológica. A pesar de los tratamientos modernos, las tasas de muerte, infarto al miocardio y readmisiones de los pacientes que presentan síndromes coronarios agudos siguen siendo altas.

FACTORES DE RIESGO

Los factores de riesgo convencionales para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria son la hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, vida sedentaria, obesidad, el tabaquismo y la historia familiar de cardiopatía isquémica a edad tempranas [12-16]. Sin embargo la detección y tratamiento oportuno de estos factores de riesgo puede reducir el riesgo.

DIAGNÓSTICO:

Existen múltiples modalidades para la evaluación de la cardiopatía isquémica tales como la prueba de esfuerzo convencional con banda sin fin, la medicina nuclear, la ecocardiografía de estrés, la tomografía axial computada, la tomografía por emisión de positrones y la resonancia magnética con estrés (18). El desempeño de cada una de estas está íntimamente relacionado a la probabilidad pre prueba, que se define según la edad, el sexo y las características clínicas de presentación de el paciente, englobándose en 4 subgrupos: probabilidad pre-prueba Alta (>90%), Intermedia (10 y 90%), Baja (5 a 10%) Muy baja (menor al 5%) [3].

Tradicionalmente se define "Angina" según 3 presentaciones: *Angina típica*: Malestar o dolor retroesternal que se 1) provoca por ejercicio, o estrés emocional y que 2) mejora con reposo o uso de nitratos; *Angina atípica*: Dolor o malestar retroesternal que no cumple con 1 de las características de la angina típica; *Dolor precordial no anginoso*: Dolor o malestar que cumple 1 ó no cumple ninguna de las características de la angina típica. En la tabla 1A se muestra la clasificación tradicional de probabilidad preprueba.

TABLA 1A:

Años	Sexo	Angina Típica	Angina Atípica	No anginoso	Asintomático
30-39	M	Intermedio	Intermedio	Bajo	Muy bajo
	F	Intermedio	Muy bajo	Muy Bajo	Muy bajo
40-49	M	Alto	Intermedio	Intermedio	Bajo
	F	Intermedio	Bajo	Muy bajo	Muy bajo
50-59	M	Alto	Intermedio	Intermedio	Bajo
	F	Intermedio	Intermedio	Bajo	Muy bajo
60-69	M	Alto	Intermedio	Intermedio	Bajo
	F	Alto	Intermedio	Intermedio	Bajo

M (Masculino), F (Femenino)

La RMC con estrés farmacológico es una herramienta útil para la valoración de la cardiopatía isquémica. En las guías de el 2014 de la detección y valoración de riesgo por imagen multimodal (ver tabla 1B) se clasifica como apropiada en los pacientes sintomáticos cuando existe una probabilidad pre prueba intermedia para enfermedad arterial coronaria, con un electrocardiograma no interpretable o cuando no se puede realizar ejercicio; también cuando hay una probabilidad preprueba alta con EKG interpretable y pueda realizar o no ejercicio [3].

TABLA 1B:

Paciente sintomático							
Indicación	Prueba de esfuerzo con EKG	MN E	ECOS	IRM S	SC	TAC	CATE
1 Baja probabilidad de EAD, EKG, no interpretable y posible ejercicio	A	R	M	R	R	R	R
2 Baja probabilidad de EAD, EKG, no interpretable o no puede realizar ejercicio	0	A	A	M	R	M	R
3 Probabilidad intermedia, EKG, no interpretable y posible ejercicio	A	A	A	M	R	M	R
4 Probabilidad intermedia, EKG, no interpretable o no puede realizar ejercicio	0	A	A	A	R	A	M
5 Alta probabilidad de EAD, EKG, no interpretable y posible ejercicio	M	A	A	A	R	M	A
6 Alta probabilidad de EAD, EKG, no interpretable o no puede realizar ejercicio	0	A	A	A	R	M	A

EKG: Electrocardiograma, MNE (Medicina nuclear con estrés), ECOS (ecocardiograma con estrés), IRMS (Imagen resonancia magnética con estrés), SC (Score de Calcio), TAC (Angiotomografía de coronarias), CATE (Coronariografía invasiva) . A (Apropiada), M (Puede ser apropiada) , R (Raramente apropiada) , 0 (no aplicable), EAD (enfermedad arterial coronaria)

El principio de RMC se basa en la inducción de estrés mediante el uso de vasodilatadores como adenosina, dipiridamol o regadenosom. El estudio se realiza con ayuno de 6 horas, sin sedación y apneas repetidas. Se inicia con la adquisición de imágenes localizadoras en secuencias de T1. Posteriormente, en base a los localizadores, de forma manual se generan los planos cardiacos en 2, 3, 4 cámaras y ejes cortos desde la base hasta el ápex y se adquieren imágenes de cine con secuencias SSFP. El siguiente paso es la administración parenteral de dipiridamol a dosis de 56 mg/Kg de peso durante 4 minutos, bajo monitoreo de signos vitales. En el minuto 7 se inyecta medio de contraste a base de Gadolinio a dosis de 0.1mmol/Kg de peso, para adquirir imágenes de perfusión de primer paso en estrés. Un defecto de perfusión en estrés se define como un área hipointensa que corresponde a una zona de distribución coronaria. Debido a la vida media del dipiridamol, es necesario revertir su efecto con aminofilina 10 mg intravenosos, para finalmente reinyectar Gadolinio a la misma dosis y adquirir imágenes de perfusión de primer paso en reposo. La presencia de un defecto de perfusión en estrés aunado a imágenes en reposo normales corresponden a isquemia miocárdica. Un defecto de perfusión en estrés y reposo corresponde a infarto crónico. Otra forma de evaluar la perfusión es mediante la adquisición de secuencias de cine SSFP en reposo y estrés, detectando las alteraciones de la movilidad segmentaria en ambas fases. Sin embargo, este último se considera un método con menor desempeño diagnóstico que la perfusión de primer paso, por lo que no se realiza de forma rutinaria.

El desempeño diagnóstico de la RMC estrés ha sido demostrado en varios estudios, y sus resultados se engloban en la revisión sistemática de Jaarsman y col. publicado en 2012 con más de 17,000 pacientes. La RMC estrés fue reportada en 37 estudios, con una sensibilidad global de 88% y especificidad global de 76%, con área bajo la curva de 0.90. En términos generales, la RMC mostró mejor desempeño diagnóstico que la perfusión miocárdica por SPECT, y un desempeño similar a la tomografía por emisión de positrones [1].

En la actualidad existen múltiples estudios para la evaluación pronóstica de la resonancia magnética cardiaca con estrés, utilizando adenosina y dobutamina [2], sin embargo existen muy pocos que evalúen la utilidad de el dipiridamol como agente farmacológico [2,25,26].

Los estudios mas grandes que se han realizado con este agente farmacológico son en 2007 con el Dr. Vicente Bodi con 420 pacientes de manera prospectiva la valoración de alteraciones de la contractilidad de manera basal, alteraciones de la contractilidad con el fármaco de estrés, déficit de perfusión y realce tardío con gadolínico. El 24% de los pacientes tenían antecedente de infarto de miocardio. Se hizo seguimiento a 420 días en donde se presentaron 41 eventos cardiovasculares mayores incluyendo 9 muertes, 14 infartos no fatales y 18 readmisiones por angina inestable. Tanto las alteraciones de movilidad en reposo y estrés, como la perfusión de primer paso y el realce tardío mostraron mayor prevalencia en los pacientes con eventos acumulados de forma significativa, sin embargo, al realizar análisis multivariado solamente las alteraciones de movilidad inducidas demostró

predecir la incidencia de eventos acumulados de forma significativa (HR:1.15, IC95% 1.06-1.24), además de los antecedentes de diabetes e hipertensión [23].

También en el 2012, Bodi et al. [24] reportó 1,722 pacientes con dolor precordial y sospecha de enfermedad arterial coronaria, con seguimiento a 308 días, de manera prospectiva y multicéntrica; en los que se observaron 4% de eventos cardiovasculares mayores (36 muertes, 25 infartos no fatales), reproduciendo los mismo resultados del 2007.

A nuestro conocimiento, no existen estudios que utilicen la RMC con dipiridamol en población mexicana.

IV. JUSTIFICACIÓN

La cardiopatía isquémica es una entidad clínica que tiene una repercusión considerable a nivel de salud pública con consecuencias tanto a nivel de calidad de vida, complicaciones asociadas eventos adversos cardiovasculares y cerebrovasculares mayores así como a nivel económico en los sistemas de salud de manera global en la actualidad difícil de ignorar. En la gran mayoría de los casos es una entidad que puede ser tratada de manera efectiva mediante intervenciones farmacológicas o invasivas antes de que se presenten complicaciones potencialmente mortales o incapacitantes.

El Instituto Nacional de Nutrición cuenta con una gran población de pacientes que al menos presentan factores de riesgo cardiovascular y muchos de ellos con sospecha ó diagnostico confirmado de enfermedad arterial coronaria.

En relación al uso de la imagen de resonancia magnética con dipiridamol en este grupo de pacientes, en los últimos años esta se ha sumado como un método diagnóstico confiable en esta patología, evidenciado con un volumen de literatura médica cada vez mayor. Por lo anterior, se realizará un análisis para describir la experiencia de este instituto en el uso de dicho procedimiento diagnóstico además de analizar si el mismo tienen algún papel en predecir eventos cardiovasculares y cerebrovasculares adversos mayores (MACCE) en la población de pacientes estudiada además de determinar si existe un riesgo independiente, en base a los resultados de la IRM farmacológica con dipiridamol.

V. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN:

Por todo lo anterior nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuál es el valor pronóstico de un estudio positivo para isquemia evaluado con Resonancia Magnética y estrés farmacológico (dipiridamol) en la predicción de Eventos Cardio cerebro vasculares mayores?

VI. OBJETIVOS

Objetivo Primario:

Evaluar el valor pronóstico de un estudio positivo para isquemia evaluado con resonancia magnética cardiaca y estrés farmacológico (dipiridamol) en la predicción de MACCE.

Objetivos Secundarios:

- Comparar el valor pronóstico de los resultados de un resultado positivo de un estudio de RMC y estrés farmacológico (dipiridamol) en los pacientes con antecedente de enfermedad arterial coronaria versus pacientes sin antecedente de enfermedad arterial coronaria y con sospecha de la misma.
- Describir la prevalencia de factores de riesgo tradicionales de un instituto nacional de salud de tercer nivel en el uso de la imagen de RMC con estrés farmacológico con dipiridamol en la población de estudio.

VII. HIPÓTESIS

Hipótesis alterna:

Un resultado positivo para isquemia evaluado con resonancia magnética cardiaca y estrés farmacológico (dipiridamol) predice la aparición de MACCE a 4 años.

Hipótesis nula:

Un resultado positivo para isquemia evaluado con Resonancia Magnética y estrés farmacológico (dipiridamol) no predice la aparición de MACCE a 4 años.

VIII. METODOLOGÍA

Tipo de Estudio: Es un estudio de cohorte histórica, observacional, retrospectiva, retrolectiva.

Universo de estudio: Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años, ambulatorios a los que se les realizó imagen de RMC con dipiridamol por sospecha o evaluación de cardiopatía isquémica.

Población de estudio: Pacientes de ambos sexos, mayores de 18 años ,

ambulatorios a los que se les realizó imagen de resonancia magnética cardiaca con estrés farmacológico (dipiridamol) por sospecha o evaluación de cardiopatía isquémica en el Instituto Nacional de Nutrición; México, Distrito Federal entre el 1o de enero del 2011 al 30 Diciembre del 2014.

Muestreo: Se realizó un muestreo no probabilístico secuencial . No se realizó un cálculo de muestra ya que es un estudio retrospectivo, y se incluyeron todos los estudios disponibles.

CRITERIOS DE SELECCIÓN:

CRITERIOS DE INCLUSIÓN:

- Pacientes de ambos sexos.
- Mayores de dieciocho años.
- Seguimiento como paciente ambulatorio.
- Paciente sintomáticos con sospecha de enfermedad arterial coronaria obstructiva:
 - Los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica serán aquellos con historia de dolor precordial opresivo de intensidad variable con o sin irradiaciones características y/o equivalentes anginosos, entre ellos disnea, fatiga, síncope, etc.
 - Los pacientes con cardiopatía isquémica documentada serán aquellos en lo que se encuentre documentado en el expediente de este instituto historia de angina crónica estable; infarto agudo al miocardio o angina inestable previa con o sin revascularización percutánea o quirúrgica previa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:

- Pacientes con enfermedad valvular, pericárdica u aórtica grave diagnosticada durante su seguimiento.
- Pacientes que se les diagnostique neoplasia con sobrevida menor a 12 meses en su seguimiento.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN:

- Pacientes cuyo expediente clínico este incompleto o extraviado.
- Pacientes en los cuales no se pueda completar el seguimiento y documentar la presencia de un evento cardiovascular o cerebrovascular mayor, aún mediante contacto de manera telefónica en caso de no presentar seguimiento en el instituto por más de 6 meses.

MATERIALES Y METODOS:

A) Recolección de datos:

Se revisaron los expedientes de los pacientes a los que se les realizó imagen de resonancia magnética cardiaca con estrés farmacológico con dipiridamol que cumplieran las características y los criterios de inclusión y exclusión del estudio. De los expedientes se obtuvieron los datos clínicos, demográficos y de laboratorio.

B) Variables a estudiar:

Las variables clínicas fueron definidas de acuerdo a la escala de riesgo Framingham. Además el número total de factores de riesgo cardiaco fueron determinados por la presencia de los siguientes: hipertensión arterial, hiperlipoproteinemia, diabetes mellitus, edad (mujeres > 55, hombres > 45), tabaquismo previo o actual, historia de enfermedad coronaria (infarto al miocardio previo o enfermedad coronaria) e historia familiar de cardiopatía isquémica.

Se tomaron en cuenta los estudios realizados dentro de la semana previa a la realización del estudio de resonancia magnética. Además se obtuvieron los datos necesarios de los reportes oficiales de los estudios de resonancia magnética de los pacientes incluidos en este estudio durante el periodo de tiempo señalado.

En base a lo anterior, las variables integradas para la realización del presente estudio fueron las siguientes:

VARIABLES DEMOGRAFICAS:

1. Edad, expresada en años.
2. Genero, referido como masculino o femenino.
3. Tabaquismo, definido por la OMS como consumo de uno o más cigarrillos diariamente durante el último mes, que se expresara como presente o ausente.
4. Diabetes mellitus tipo 2 en base a los criterios diagnósticos vigentes propuestos por la American Diabetes Association (ADA) ; definida como ausente o presente.
5. Hipertensión arterial sistémica en base a los criterios establecidos en el JNC VII ; caracterizada como ausente o presente.
6. Dislipidemia (hipercolesterolemia e hipoalfalipoproteinemia) , se expresará como ausente o presente.
7. Insuficiencia renal crónica partiendo desde una depuración de creatinina menor a 60 mL/min en base a la clasificación KDOQI (KDOQI III en adelante); se expresara como ausente o presente.

8. Escala de riesgo Framingham, calculada en base a los factores clínicos que presentaba el paciente al momento del estudio de resonancia magnética. Así como escala ASCVD o de las 5 Cohortes.
9. Historia previa de enfermedad arterial coronaria (infarto agudo al miocardio o revascularización percutánea o quirúrgica previa), categorizada como ausente o presente.
10. Historia familiar de cardiopatía isquémica (infarto agudo al miocardio o necesidad de revascularización percutánea o quirúrgica), categorizada como ausente o presente.
11. Tiempo de seguimiento, expresado en número de días posteriores al estudio de resonancia magnética.

VARIABLES CLÍNICAS:

1. Presencia de eventos de arritmias potencialmente fatales durante el seguimiento (taquicardia ventricular, fibrilación ventricular, bloqueo auriculoventriculares de alto grado) posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
2. Fecha del episodio de arritmia potencialmente fatal.
3. Presencia de un evento de síndrome coronario agudo durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
4. Fecha del episodio de nuevo síndrome coronario agudo.
5. Presencia de evento de desarrollo de falla cardíaca o deterioro de clase funcional en insuficiencia cardíaca preexistente que requiera hospitalización durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
6. Fecha de hospitalización por insuficiencia cardíaca descompensada.
7. Necesidad de revascularización percutánea o quirúrgica urgente durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética, definido como ausente o presente.
8. Fecha de revascularización.
9. Desarrollo de evento vascular cerebral durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
10. Fecha del evento cerebral vascular.
11. Muerte súbita cardíaca durante el seguimiento posterior al estudio de resonancia magnética definido como ausente o presente.
12. Fecha de la muerte súbita cardíaca.
13. Uso de betabloqueadores, caracterizado como ausente o presente.
14. Uso de fármacos antagonistas de receptores de calcio, caracterizado como presente o ausente.
15. Uso de fármacos inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, caracterizado como presente o ausente.
16. Uso de ácido acetilsalicílico caracterizado como ausente o presente.
17. Uso de fármacos antagonistas de los receptores de aldosterona, caracterizado como ausente o presente.

18. Uso del fármaco antiagregante clopidogrel, caracterizado como ausente o presente.
19. Uso de fármacos de la familia de las estatinas, caracterizado como ausente o presente.
20. Por otra parte, se obtuvieron todas las causas de muerte y hospitalización de acuerdo a eventos cerebrales y cardiovasculares mayores adversos, ó MACCE por su acrónimo en inglés (major adverse cardiovascular and cerebrovascular events): angina inestable, infarto agudo al miocardio no fatal, necesidad de angioplastia percutánea ó quirúrgica urgente; recambio valvular de emergencia, aparición o deterioro funcional en insuficiencia cardiaca congestiva, muerte cardiaca y evento vascular cerebral) como puntos de desenlace clínico. Muerte súbita cardiaca fue definida como muerte por cualquier causa cardiaca (arritmia letal, infarto al miocardio o falla de bomba) ó muerte súbita cardiaca que ocurrió sin ninguna otra explicación; infarto al miocardio fue definido en base en consensos internacionales y la definición universal del mismo ya citada, al igual que el resto de los eventos definidos en conjunto como MACCE durante la realización de este estudio.

VARIABLES DE LABORATORIO:

1. Niveles de colesterol sérico total expresados de forma numérica en mg/dL.
2. Niveles de colesterol LDL sérico expresados de forma numérica en mg/dL.
3. Niveles de colesterol HDL sérico expresados de forma numérica en mg/dL.
4. Niveles de triglicéridos séricos expresados de forma numérica en mg/dL.
5. Nivel de creatinina sérica expresado de forma numérica en mg/dL.

VARIABLES ASOCIADAS AL ESTUDIO DE RMC FARMACOLÓGICA:

1. Fecha del estudio de resonancia magnética con Dipyridamol.
2. Resultado del estudio, expresado como positivo para isquemia miocárdica o negativo a la misma.
3. Alteraciones de la contracción ventricular inducibles con estrés farmacológico se expresará como presente o ausente.
4. Alteraciones de la perfusión miocárdica después de una fase tardía con gadolinio de más de 25% de la pared se expresará como presente o ausente.
5. Alteraciones de la contracción ventricular en reposo sin estrés farmacológico se expresará como ausente o presente.
6. Frecuencia cardiaca al inicio del estudio, expresada de forma numérica en latidos por minuto.
7. Fracción de eyección del ventrículo izquierda expresada de forma numérica en porcentaje.
8. Índice cardiaco medido durante el estudio de resonancia magnética expresado de forma numérica.
9. Volumen telesistólico del ventrículo izquierdo medido durante el estudio de resonancia magnética expresado de forma numérica.

C) Análisis Estadístico:

Se determinó normalidad de distribución de las variables numéricas con prueba de Kolmogorov Smirnov. Las variables numéricas se resumen en media y desviación estándar o mediana y rango intercuartílico, según su distribución. Las variables categóricas se resumen en frecuencia y porcentaje. Se realizó análisis bivariado dependiendo de la presencia o no de MACCE: las variables numéricas se analizaron con t de Student o U de Mann-Whitney, según su distribución; las variables categóricas se analizaron con ji cuadrado o prueba exacta de Fisher, según valores esperados. Se realizó análisis de supervivencia bivariado con curvas de Kaplan Meier, analizando las diferencias de supervivencias con prueba de Log Rank de Mantel y Cox. De encontrar variables con diferencias significativas, se realizará análisis multivariado con riesgos proporcionales de Cox. Se considera una $p < 0.05$ a dos colas como significativa. Todos los análisis se realizaron en el paquete informático de SPSS v21.

D) Ética:

Se verificó que todo paciente contara con consentimiento informado para la realización de el estudio de resonancia magnética cardiaca con dipiridamol. La metodología y el estudio fue enviado a comité de Ética de el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán siendo aprobado con el numero CAR-1406-14/16-1 .

IX. RESULTADOS

Se incluyeron un total de 97 pacientes, con edad media de 66 ± 13 años, 48% de sexo masculino, con prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en la siguiente distribución: diabetes, 47%; hipertensión arterial, 82%; dislipidemia, 56%; tabaquismo, 53%. Un total de 53 pacientes presentaban antecedente de enfermedad arterial coronaria (EAC). En cuanto al perfil lipídico, la media de colesterol fue 176 ± 40 mg/dl, con mediana de triglicéridos de 144 mg/dl. Los tratamientos farmacológicos más prevalentes fueron el uso de betabloqueador, ASA y estatina. El resto de características se presentan en el cuadro 1.

CUADRO 1. CARACTERÍSTICAS GENERALES

Característica	Valor (n=97)
Edad (años)	66.6±13.2
Sexo masculino (n, %)	47 (48.5%)
Tabaquismo	52 (53.6%)
Diabetes mellitus	46 (47.4%)
Insuficiencia cardiaca	17 (17.5%)
Hipertensión arterial	80 (82.5%)
Dislipidemia	55 (56.7%)
Hipotiroidismo	17 (17.5%)
Autoinmunidad	15 (15.5%)
Insuficiencia Renal Crónica	21 (21.6%)
EAC previa	53 (54.6%)
Historia familiar EAC	38 (39.2%)
Framingham	0.25 (0.13, 0.41)
Colesterol (mg/dl)	176±40
LDLc (mg/dl)	104±40
HDLc (mg/dl)	46±14
Triglicéridos (mg/dl)	144 (117, 191)
Creatinina sérica (mg/dl)	1 (1, 1)
Betabloqueador	53 (54.6%)
Calcioantagonista	26 (26.8%)
IECA	25 (25.8%)
ARA-II	25 (25.8%)
ASA	47 (48.5%)
Clopidogrel	18 (18.6%)
Diurético	20 (20.6%)
Estatina	49 (50.5%)
EAC: Enfermedad arterial coronaria, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de angiotensina, ASA: Ácido acetil salicílico.	

En cuantos a características de la RMC estrés, la FEVI media al inicio del estudio fue $63.5\pm 14\%$, y 33 fueron positivos para isquemia por RMC. Es de notar que un poco mas de un tercio (37%) presentaban alteraciones de movilidad en reposo, lo que habla de pacientes de mayor riesgo cardiovascular. Los estudios de gammagrama fue realizado a 38 pacientes, con inducción de isquemia en 45% de los casos. Resto de características del estudio se presentan en el cuadro 2.

CUADRO 2. CARACTERÍSTICA DE ESTUDIOS

Característica	Valor
FC basal (lpm)	73.8±15.3
FEVI (%)	63.5±14.1
IC	3 (3, 4)
Alteraciones movilidad en reposo	36 (37.1%)
Alteraciones de movilidad inducidas	33 (34%)
Alteraciones de perfusión inducidas	32 (33%)
Estudio (+) para isquemia	33 (34%)
Eco estrés positivo (n=30)	3 (10%)
Gammagrama positivo (n=38)	17 (44.7%)
FC: Frecuencia cardiaca basal, FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo izquierdo, IC: Insuficiencia Cardiaca, lpm: latidos por minuto.	

En el cuadro 3 se presentan los diferentes desenlaces, observándose mortalidad solo en 3% de la población. El evento mas frecuente fue la hospitalización. El resto de desenlaces se presentan en el cuadro 3.

CUADRO 3. DESENLACES

Evento	Frecuencia (%)
Arritmias fatales	1 (1%)
Nuevo SICA	5 (5.2%)
Rehospitalización	10 (10.3%)
Descompensación de ICC	1 (1%)
Revascularización de urgencias	0
EVC	1 (1%)
Muerte	3 (3.1%)
Eventos acumulados (MACE)	11 (11.3%)
SICA: Síndrome isquémico coronario agudo, ICC: Insuficiencia cardiaca aguda, EVC: Evento vascular cerebral, MACE: Eventos cardio cerebro vasculares mayores.	

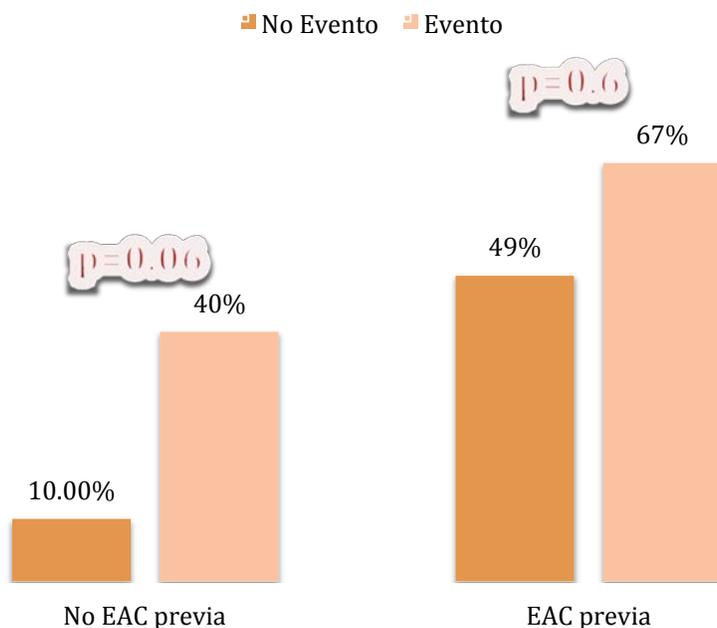
En el cuadro 4 se presentan las características entre los pacientes sin y con eventos . Como se puede observar, las características sociodemográficas y los factores de riesgo no son diferentes entre los grupos, y por lo tanto no presentan relación directa con el desenlace. Los pacientes que presentaron eventos

presentaban menor FEVI de forma significativa (65vs53%, $p<0.05$), y mayor uso de clopidogrel. Los pacientes con RMC estrés positiva para isquemia presentaron mayor proporción de eventos sin lograr significancia estadística (31vs54%, $p=0.17$).

CUADRO 4. CARACTERÍSTICAS SEGÚN EVENTOS ACUMULADOS

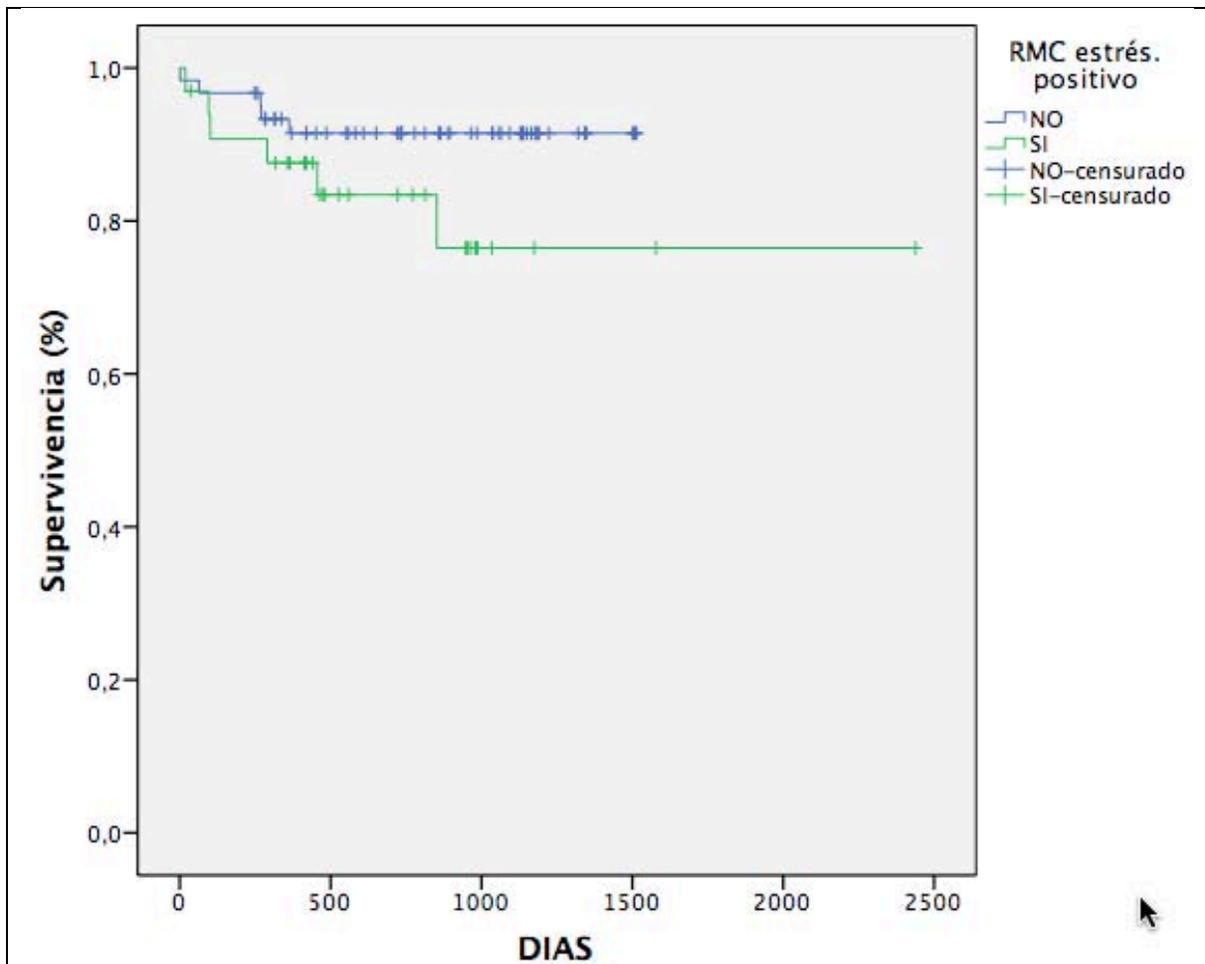
Características	No eventos (n=86)	Eventos (n=11)	p
Edad (años)	66.2±13	69.5±14	0.43
Sexo masculino	42 (49.4%)	5 (45.5%)	0.80
Tabaquismo	47 (54.7%)	5 (45.5%)	0.56
Diabetes mellitus	42 (48.8%)	4 (36.4%)	0.43
Insuficiencia cardiaca	16 (18.6%)	1 (9.1%)	0.68*
Hipertensión arterial	71 (82.6%)	9 (81.8%)	1.00*
Dislipidemia	46 (53.5%)	9 (81.8%)	0.11*
Hipotiroidismo	16 (18.6%)	1 (9.1%)	0.68*
Autoinmunidad	13 (15.3%)	2 (18.2%)	0.68*
Insuficiencia Renal Crónica	19 (22.1%)	2 (18.2%)	1.00*
EAD previa	47 (54.7%)	6 (54.5%)	1.00*
Historia familiar EAD	34 (39.5%)	4 (36.4%)	1.00*
Framingham	0.23 (0.12, 0.4)	0.4 (0.18, 0.6)	0.19
Colesterol (mg/dl)	165 (143, 210)	185 (150, 195)	0.76
LDLc (mg/dl)	104.9±38	96.9±52	0.55
HDLc (mg/dl)	46.8±13	46.3±23	0.92
Triglicéridos (mg/dl)	141 (117, 185)	172 (127, 236)	0.24
Creatinina sérica (mg/dl)	1 (1, 1)	1 (1, 1)	1.00
Betabloqueador	47 (54.7%)	6 (54.6%)	1.00*
Calcioantagonista	22 (25.6%)	4 (36.4%)	0.47*
IECA	20 (23.3%)	5 (45.5%)	0.14*
ARA-II	22 (25.6%)	3 (27.3%)	1.00*
ASA	40 (46.5%)	7 (63.6%)	0.28
Clopidogrel	13 (15.1%)	5 (45.5%)	0.02*
Diurético	18 (20.9%)	2 (18.2%)	1.00*
Estatina	43 (50%)	6 (54.6%)	0.77
FEVI (%)	64.8±13	53.8±18	0.01
IC	3 (3, 4)	3 (2, 4)	0.21
Alteraciones movilidad en reposo	29 (33.7%)	7 (63.6%)	0.09*
Alteraciones de movilidad inducidas	28 (32.6%)	5 (45.5%)	0.50*
Alteraciones de perfusión inducidas	26 (30.2%)	6 (54.5%)	0.17*
Estudio (+) para isquemia	27 (31.4%)	6 (54.5%)	0.17*
<ul style="list-style-type: none"> • Prueba de Fisher. <p>EAD: Enfermedad arterial coronaria, IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina, ARA-II: Antagonista del receptor de angiotensina, ASA: Ácido acetil salicílico. FEVI: Fracción de Expulsión del Ventrículo izquierdo, IC: Insuficiencia Cardiaca.</p>			

Eventos en pacientes con RMC perfusión (+) de acuerdo a antecedente de EAC



Los pacientes sin EAC conocida que presentaron un estudio de RMC estrés positiva presentaron una proporción mayor de eventos sin alcanzar significancia estadística (40 vs 10%, $p=0.06$). En los pacientes con EAC conocida, la RMC estrés positiva presentó un desempeño pronóstico inferior.

En la gráfica 2 se muestra la curva de Kaplan Meier de la cohorte total, observándose que los pacientes con RMC estrés negativa para isquemia presentan pronóstico favorable (supervivencia libre de eventos a 7 años de 91%). El grupo con estudio positivo para isquemia presentan supervivencia libre de eventos de 76%, sin alcanzar significancia estadística entre ambas. Es decir, 1 de cada 4 presentaran eventos cardio-cerebrovasculares a 7 años.



GRÁFICA 2. Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos en la población total. (Valor de P de Log Rank=0.14)

Finalmente, al analizar solamente a los pacientes sin EAC previa que presentan una RMC estrés positiva para isquemia, solo el 55% presentaran supervivencia libre de eventos, comparado con 83% en los pacientes con antecedente de EAC. Ver gráfica 3 y 4.

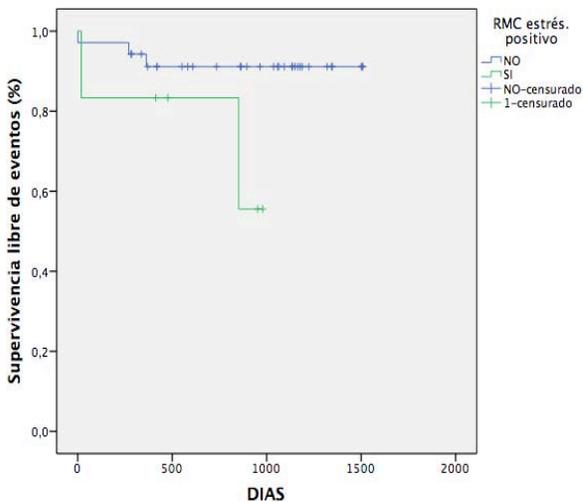


GRÁFICO 3. Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos según resultado de estudio, en pacientes sin EAC previa. (Valor de P de Log Rank=0.08)

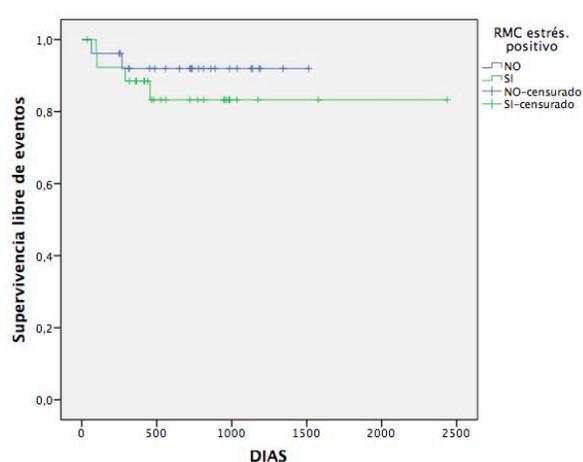


GRÁFICO 4. Kaplan Meier de supervivencia libre de eventos según resultado de estudio, en pacientes con EAC previa. (Valor de P de Log Rank=0.08)

X. DISCUSIÓN

El presente estudio es a nuestro entender, el primer estudio que evalúa el desempeño pronóstico de la RMC estrés con dipiridamol en población mexicana.

Las características basales de los pacientes representan de manera general, una población de el mundo real , en la que la edad media de la población fue de 66 años y se encontró una prevalencia de factores de riesgo muy similar a la encontrada en una de las más grandes cohortes mexicanas publicadas (RENASICA II) [27]. Como se puede observar la prevalencia y los factores de riesgo cardiovascular son muy similares, con algunas diferencias que explicaremos mas adelante.

En nuestro estudio se observó la edad media de 66 ± 13 años con un porcentaje de mujeres en el estudio de 51.5% y que se presentaba diabetes mellitus en el 47%; hipertensión arterial, 82%; dislipidemia, 56%; tabaquismo, 53%. Un total de 53 pacientes presentaban antecedente de enfermedad arterial coronaria (EAC).

En los estudios de Bodi et al [23,24,28], se evaluaron a pacientes con una edad promedio de 64 ± 11 años y en que los factores de riesgo observados fueron hipertensión en el 50% de la población, dislipidemia en el 44%, tabaquismo en 15% y enfermedad arterial coronaria previa en el 23% de la población; esta es una población sajona, la cual difiere de nuestra población en la que aunque la edad de realización de el estudio es similar, nuestra población tiene mayor prevalencia de factores de riesgo cardiovascular confiriendo un riesgo mayor.

Por otro lado en el registro RENASICA II , en el que se incluyeron 4555 pacientes latinoamericanos, la edad media es de 62 ± 12 años, 77% de los pacientes de sexo masculino así como presencia de diabetes mellitus en el 43%, tabaquismo en el 66%, falla cardiaca en el 3%, dislipidemia e hipertensión en el 26 y 50% respectivamente, así como antecedente de cardiopatía isquemia en el 23% y angina en el 33%; y comparando nuestra población con el registro RENASICA II, se observa que contamos con un mayor porcentaje de mujeres, y la prevalencia de factores de riesgo muy similares con diabetes, dislipidemia y tabaquismo comparables, sin embargo en la población de nuestra cohorte se observó mayor antecedente de enfermedad arterial coronaria, mayor presencia de dislipidemia así como de hipertensión, generando una población con mayor riesgo y prevalencia de enfermedad cardiovascular[27].

En este estudio, la alta prevalencia de hipertensión hace que sea válido también incluir los eventos vasculares cerebrales en los desenlace.

Cuando se analizó la RMC se observó que más de 1/3 de la población presentaba ya alteraciones de la movilidad en reposo, lo cual habla de pacientes con antecedente de enfermedad arterial coronaria previa y con alteraciones basales, lo cual incrementa el riesgo cardiovascular en esta parte de la población estudiada lo

que debería de generar un mejor desempeño diagnóstico y pronóstico tal como se observó en el meta-análisis de Jaarsma et al [1].

En cuanto a los desenlaces observamos que los eventos MACCE se presentaron en el 11.3% de la población, con mortalidad de 3.1%. En el estudio publicado por Bodi et al [23] se observó una prevalencia de MACE de 9.7%, comparable con lo encontrado en nuestra población. Sin embargo, al presentar una población de mayor riesgo cardiovascular, esperábamos una mayor incidencia de eventos, lo que podría explicarse al corto seguimiento y la muestra limitada; se ha observado en múltiples estudios que para valorar los resultados en la actualidad de los tratamientos cardiovasculares así como el valor pronóstico de distintos estudios es necesario seguimientos a largo plazo, en muchas ocasiones a más de 10 años.

Cuando comparamos las características de los pacientes con y sin eventos se puede observar que ambos grupos son homogéneos entre sí, por lo que las características basales de ambos grupos no demostrarían diferencia o relación directa con el desenlace. Sin embargo es importante hacer notar que los pacientes que presentaron eventos presentaban menor FEVI de forma significativa (65 vs 53%, $p < 0.05$), y mayor uso de clopidogrel. La fracción de expulsión reducida ya ha sido demostrada en estudios previos como uno de los principales factores pronósticos en la población. Sin embargo el mayor uso de clopidogrel en el grupo con MACCE podría deberse a una mayor tasa de angioplastia con uso de stent, sin embargo esta información así como el uso de tratamientos complementarios escapa a el alcance de este estudio ya que es un dato no recolectado.

Cuando comparamos a los pacientes sin EAC conocida que presentaron un estudio de RMC estrés positiva se observó una proporción mayor de eventos, lamentablemente sin alcanzar significancia estadística (40 vs 10%, $p = 0.06$). Esto da pie a poder pensar que la RMC de estrés con dipiridamol en pacientes sin enfermedad arterial crónica conocida, puede ser pronostica de eventos cardiovasculares mayores a futuro. En los estudios de Bodi et al [23,24,28], se observó que tanto las alteraciones de movilidad inducidas, como los defectos de primer paso y el realce tardío presentaban significancia estadística en los análisis univariados, y fueron analizados como variables numéricas (número de segmentos) . Debido a no alcanzar significancia estadística, no fue posible desarrollar un modelo multivariado en nuestra población.

Los pacientes que tienen una RMC con estrés negativa para isquemia tienen una supervivencia libre de enfermedad de 91%, lo cual representa un pronóstico favorable y habla sobre el valor de este estudio a pesar de una alta prevalencia de factores de riesgo cardiovascular. El resultado de un estudio de estrés con resonancia magnética y dipiridamol negativo conlleva a un excelente pronóstico, inclusive en aquellos con enfermedad arterial coronaria previa conocida.

Las fortalezas de nuestro estudio son la población incluida de origen mexicano y la prevalencia mayor de factores de riesgo lo cual discrepa de poblaciones sajonas, esta última incluida en la mayoría de los reportes. La mayor prevalencia de

factores de riesgo en mexicanos confiere un riesgo diferente, por lo que se necesitan estudios que validen los resultados en otras poblaciones.

Las limitaciones de el estudio son la “n” alcanzada y el seguimiento a corto plazo, se requeriría de un mayor tiempo de seguimiento para observar resultados con una mejor significancia estadística; por lo menos 10 años de seguimiento.

XI. CONCLUSIONES

En pacientes con diagnóstico o sospecha de enfermedad arterial coronaria y resonancia magnética cardiaca estrés positiva se observa una mayor proporción de eventos adversos cardio-cerebrovasculares de forma no significativa sin embargo se observa una correlación entre la fracción de expulsión menor a 50% y eventos desenlace; y principalmente en aquellos pacientes sin antecedente de enfermedad arterial coronaria conocida. Se necesita un mayor número de pacientes para aclarar el valor pronóstico real de esta herramienta.

XII. ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Grupo de Variables	Variables
Identificación	Nombre
	Registro
Demográficas	Edad
	Genero
	Tabaquismo
	Diabetes Mellitus
	Insuficiencia Cardiaca
	Hipertensión Arterial
	Dislipidemia
	Insuficiencia Renal Crónica
	Hipotiroidismo
	Autoinmunidad
	Riesgo Framingham
	Historia Personal de EAD
	Historia Familiar de EAC
Seguimiento	
Clínicas	Arritmia
	Fecha Arritmia
	SICA
	Fecha de SICA
	Deterioro ICC

	Fecha ICC
	Revascularización
	Fecha de Revascularización
	EVC
	Fecha EVC
	Muerte súbita
	Fecha Muerte súbita
	Uso de Beta bloqueadores
	Uso de antagonistas de canal de calcio
	Uso de IECA
	USO de ARA
	Uso de Aspirina
	Uso de Clopidogrel
	Usos de Estatina
Laboratorio	Colesterol Total
	Colesterol LDL
	Colesterol HDL
	Triglicéridos
	Creatinina
IRM	Alteraciones de contractilidad
	Alteraciones inducibles de perfusión
	FEVI
	Índice Cardíaco
	IVTSVI

XIII.BIBLIOGRAFÍA

1. Jaarsma C, Leiner T, Bekkers S, et al. Diagnostic Performance of Noninvasive Myocardial Perfusion Imaging Using Single-Photon Emission Computed Tomography, Cardiac Magnetic Resonance, and Positron Emission Tomography Imaging for the Detection of Obstructive Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis *J. Am. Coll. Cardiol.* 2012;59:1719-1728
2. Lipinski M, McVey C, Berger J, et al. Prognostic value of stress cardiac magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2013 Aug 27;62(9):826-38
3. 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, American Heart Association, American Society of Echocardiography, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, and Society of Thoracic Surgeons. *J Card Fail.* 2014 Feb;20(2):65-90
4. Fihn SD, 2014 ACC/AHA/AATS/PCNA/SCAI/STS Focused Update of the Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, and the American Association for Thoracic Surgery, Preventive Cardiovascular Nurses Association, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol.* 2014 Jul 18. pii: S0735-1097(14)04510-0.
5. Gilles M, et al . 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease . *European Heart Journal* (2013) 34, 2949–3003
6. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, et al. 2015 update: a report from the American Heart Association [published online ahead of print December 17, 2014]. *Circulation.* doi: 10.1161/CIR.000000000000152.
7. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases.* Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
8. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P. [Guidelines on the management of stable angina pectoris. Executive summary]. *Rev Esp Cardiol.* 2006; 59: 919-70.
9. Management of stable angina pectoris. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 1997; 18: 394-413.
10. Datos obtenidos de <http://www.sinais.salud.gob.mx/mortalidad/index.html>
11. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736–2742.
12. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;322:1700 – 1707.
13. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735–1739.
14. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of

- the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012;33: 1635 – 1701.
15. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011;107:145 – 150.
 16. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013;111:1081 – 1086.
 17. Korosoglou G, Elhmidi Y, Steen H, et al. Prognostic value of high-dose dobutamine stress magnetic resonance imaging in 1,493 consecutive patients: assessment of myocardial wall motion and perfusion. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1225–1234.
 18. Jahnke C, Nagel E, Gebker R, et al. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests: adenosine stress perfusion and dobutamine stress wall motion imaging. *Circulation* 2007;115:1769 – 1776.
 19. Kannel WB, Feinleib M. Natural history of angina pectoris in the Framingham study. Prognosis and survival. *Am J Cardiol.* 1972; 29: 154-63.
 20. Mack M. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):323-32
 21. Kones R, Rumana U. Stable ischemic heart disease. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):333-51
 22. Miller TD, Askew JW, Anavekar NS. Noninvasive stress testing for coronary artery disease. *Cardiol Clin.* 2014 Aug;32(3):387-404.
 23. Bodi et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Sep 18;50(12):1174-9
 24. Bodi et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology.* 2012 Jan;262(1):91-100
 25. Chattranukulchai P. Diagnostic accuracy of combined dipyridamole stress perfusion and delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance imaging for detection of coronary artery disease. *Asian Biomedicine Vol 4 No. 1 February 2010; 19-25*
 26. Husser O. Prognostic value of myocardial ischemia and necrosis in depressed left ventricular function: a multicenter stress cardiac magnetic resonance registry. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Sep;67(9):693-700.
 27. RENASICA II Investigators Risk Factors, Therapeutic Approaches, and In-Hospital Outcomes in Mexicans With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction: The RENASICA II Multicenter Registry *Clin. Cardiol.* (in press)
 28. Bodi, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade . *Heart* 2009;95:49–55. doi:10.1136/hrt.2007.139683