

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

TESI DOCTORAL

**TOMOGAMMAGRAFIA DE PERFUSIÓ
MIOCÀRDICA D'ESTRÈS FARMACOLÒGIC EN
L'ESTUDI NO INVASIU DE MALALTIA
CORONÀRIA CRÒNICA ESTABLE.**

**AVALUACIÓ DEL RENDIMENT DIAGNÒSTIC I
PRONÒSTIC A L'ACTUALITAT.**

Autora: Núria Casanovas Marbà

Director: Antonio Martínez Rubio

Tutora: Maria Mercedes Cladellas Capdevila

Programa de doctorat en Medicina.

Departament de Medicina.

Universitat Autònoma de Barcelona.

Barcelona 2023



AGRAÏMENTS

- Al Dr. Antoni Martínez-Rubio com a director de tesi i director de servei. Gràcies per acollir-me en un moment difícil; gràcies per la confiança i el suport en tots aquests anys; i gràcies per insistir-me en acabar d'escriure la tesi, finalment aquí!
- A la Dra. Mercè Cladellas, tutora de la tesi, companya i amiga. Gràcies pel suport.
- Al tribunal de la tesi. Gràcies pel vostre temps i la vostra ajuda.
- A tots els meus mestres, una infinitat per arribar aquí!. Gràcies a ells la medicina i la cardiologia s'han convertit en part de la meva persona.
- Als companys de diferents serveis i hospitals amb qui he coincidit al llarg dels anys, aprenent de tots cada dia!.
- Als companys de Medicina Nuclear, sempre amables i disposats. La seva feina és base imprescindible d'aquest estudi i també en el dia a dia del diagnòstic i maneig dels nostres pacients. I al Fernando Narro, que es va encarregar de la part cardiològica de la majoria dels estudis.
- A tot l'equip de cardiologia del Taulí, alguns ja jubilats, altres acabats d'incorporar. Entre tots intentant millorar l'atenció cardiològica i humana dels nostres pacients.
- A tots els residents del Taulí, des del Marcel i el Pablo que em van ajudar en l'inici de la recollida de dades, al Dani i el Mario que, amb els seus èxits, m'han "obligat" a acabar-la. I a tota la resta que m'han ajudat en la presentació de resultats a diversos congressos i ens han incentivat a tots a ser una mica més "científics".
- Als companys de la Unitat d'Imatge. Gràcies per donar-me temps!
- A la família, als meus pares i als meus avis, tots humils treballadors que amb els seus ensenyaments i el seu suport m'han permès arribar on sóc.
- I als més propers, Antonio, Toni i Quim que, potser m'han entrebancat més que ajudat, però que són la principal motivació per seguir endavant.

ABREVIACIONS

- ASNC: American Society of Nuclear Cardiology
- AVC: Accident Vascular Cerebral
- BBE: Blocatge de Branca Esquerra
- CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades, versión 10
- CZT : Tel·lurur de cadmi i zinc
- DBT: Dobutamina
- ECG: Electrocardiograma
- ESC: European Society of Cardiology
- EVBS: Esperança de Vida en Bona Salut
- EVLD: Esperança de Vida Lliure de Discapacitat
- FC: Freqüència cardíaca
- FE: Fracció d'ejecció
- FFR: Fractional Flow Reserve (reserva fraccional de flux)
- Gy : Gray (unitat de mesura de radiació)
- IAM: Infart Agut de Miocardi
- INE: Institut Nacional d'Estadística
- INOCA: Ischemia with Non Obstructive Coronary Arteries
- IQR: Interquartile range (rang interquartil)
- IVUS: IntraVascular UltraSound (ultrasó intravascular)
- MCi: Millicurie (unitat de mesura de radiació)
- MET: Equivalent metabòlic
- MPOC: Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica
- OCT: Optical Coherence Tomography (tomografia de coherència òptica)
- OMS: Organització Mundial de la Salut
- PET : Positron Emission Tomography (tomografia per emissió de positrons)
- RMC: Ressonància Magnètica Cardíaca
- SCC: Síndrome coronària crònica
- SPECT: Single Photon Emission Computed Tomography
- SSS: Summed stress score
- Sv, mSv : Sievert , miliSievert (unitat de mesura de radiació)
- TAC: Tomografia Axial Computeritzada
- TC: Tronc comú
- WHO: World Health Organization

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1	Les 10 primeres causes de mortalitat al món.....	17
Figura 2	Mapa de mortalitat estandarditzada per edat per malaltia cardiovascular a 2015.....	19
Figura 3	Mortalitat estandarditzada per edat per malaltia cardiovascular a Europa.....	21
Figura 4	Nombre de casos de malaltia coronària hospitalitzats a Espanya entre 1977 i 2010 per sexe.....	23
Figura 5	Evolució anual de la taxa de mortalitat per cardiopatia isquèmica a Espanya entre 1998 i 2018 per grups d'edat.....	24
Figura 6	Escala de risc SCORE cardiovascular per països europeus amb baixa prevalença de cardiopatia isquèmica.....	32
Figura 7	Evolució del número de coronariografies diagnòstiques i intervencionisme coronari a Espanya de 2001 a 2018 (registre nacional de cardiologia intervencionista 2018).....	40
Figura 8	Protocol d'estrès amb Adenosina.....	54
Figura 9	Protocol d'estrès amb Dipiridamol.....	54
Figura 10	Protocol d'estrès amb Regadenoson.....	55
Figura 11	Diagrama de fluxos de pacients inclosos a l'estudi.....	61
Figura 12	Histograma d'edat dels pacients de l'estudi.....	67
Figura 13	Procedència dels pacients de l'estudi.....	68
Figura 14	Metge sol·licitant.....	68
Figura 15	Distribució de fàrmacs utilitzats per l'estrès.....	69
Figura 16	Resultats de la coronariografia.....	73
Figura 17	Mortalitat en el seguiment segons presència i grau d'isquèmia.....	82
Figura 18	Gràfic de supervivència. Mortalitat a l'any. Estratificació per FE.....	86
Figura 19	Gràfic de supervivència. Mortalitat per totes les causes en el seguiment. Estratificació per FE.....	86

Figura 19	Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca en el seguiment. Estratificació per FE.....	87
Figura 20	Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca en el seguiment. Estratificació per FE.....	87
Figura 21	Gràfic de supervivència. Mortalitat per totes les causes en el seguiment. Estratificació segons presència d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT.....	87
Figura 22	Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca en el seguiment. Estratificació segons presència d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT.....	88
Figura 23	Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca. Estratificació per presència de necrosi.....	88
Figura 24	Supervivència en el seguiment segons realització de coronariografia.....	92
Figura 25	Corbes de supervivència segons revascularització.....	94
Figura 26	Mortalitat en el seguiment segons grau d'isquèmia.....	96
Figura 27	Motius per no fer estudi invasiu en pacients amb isquèmia moderada o severa.....	97
Figura 28	Corbes de supervivència de Kaplan-Meier en perfusió normal.....	100
Figura 29	Risc relatiu de càncer atribuïble a la radiació d'una angiografia per TAC.....	133

ÍNDIX DE TAULES

Taula 1	Defuncions segons causa de mort a Espanya (any 2018).....	22
Taula 2	Altes hospitalàries a Espanya per grups de malalties segons classificació CIE10-ES.Any 2019.....	25
Taula 3	Probabilitat pre-test de malaltia coronària obstructiva (guies ESC-SCC 2019).....	43
Taula 4	Modificadors de la probabilitat pre-test basada en gènere i presentació clínica (guies ESC-SCC 2019).....	43
Taula 5	Dosis de fàrmacs vasodilatadors per l'estrès farmacològic.....	54
Taula 6	Característiques clíniques basals dels pacients de l'estudi.....	66
Taula 7	Motiu de sol·licitud de l'SPECT d'estrès farmacològic.....	67
Taula 8	Característiques clíniques basals en funció del protocol d'estrès utilitzat	70
Taula 9	Complicacions de l'SPECT segons el protocol d'estrès utilitzat.....	71
Taula 10	Resultats de l'SPECT.....	72
Taula 11	Causes de mort al primer any de seguiment.....	74
Taula 12	Causes de mort al final del seguiment.....	74
Taula 13	Mortalitat a l'any de seguiment. Resultat de l'SPECT.....	77
Taula 14	Mortalitat a l'any de seguiment. Dades clíniques.....	78
Taula 15	Mortalitat a l'any de seguiment. Anàlisi multivariada.....	78
Taula 16	Mortalitat global en el seguiment. Resultat de l'SPECT.....	79
Taula 17	Mortalitat en el seguiment. Dades clíniques.....	80
Taula 18	Mortalitat global en el seguiment. Anàlisi multivariada.....	81
Taula 19	Comparativa de característiques clíniques i evolució en pacients amb isquèmia lleu i sense isquèmia.....	81
Taula 20	Mortalitat cardíaca en el seguiment. Resultat de l'SPECT.....	83
Taula 21	Mortalitat cardíaca en el seguiment. Dades clíniques.....	84

Taula 22	Mortalitat cardíaca en el seguiment. Anàlisi multivariada.....	84
Taula 23	Característiques clíniques segons realització de coronariografia.....	89
Taula 24	Resultats de l'SPECT segons realització de coronariografia.....	90
Taula 25	Relació entre el resultat de l'SPECT i de la coronariografia.....	91
Taula 26	Severitat i extensió d'isquèmia gammagràfica i relació amb el resultat de la coronariografia.....	91
Taula 27	Mortalitat en el seguiment segons realització de coronariografia.....	92
Taula 28	Supervivència en revascularitzats vs coronariografia sense revascularització.....	93
Taula 29	Supervivència en revascularitzats vs global de no revascularitzats.....	93
Taula 30	Característiques clíniques dels pacients revascularitzats.....	95
Taula 31	Mortalitat segons realització de coronariografia en pacients amb isquèmia moderada o severa a l'SPECT.....	98
Taula 32	Mortalitat segons realització de coronariografia en pacients amb FE<50%.....	98
Taula 33	Característiques clíniques dels pacients sense defectes de perfusió.....	99
Taula 34	Maneig i evolució dels pacients amb estudi de perfusió normal.....	100
Taula 35	Característiques clíniques per gènere.....	102
Taula 36	Característiques gammagràfiques per gènere.....	103
Taula 37	Resultat de coronariografia i mortalitat per gènere.....	103
Taula 38	Sensibilitat i especificitat d'SPECT i ecocardiograma d'estrès farmacològic.....	111
Taula 39	Mortalitat i complicacions cardíques majors segons resultat de l'estudi d'isquèmia en estudis publicats.....	125
Taula 40	Variacions de la dosi efectiva segons protocol d'adquisició del TAC i sexe.....	136
Taula 41	Dosis efectives en proves diagnòstiques i exposició ambiental.....	137

ÍNDEX

RESUM.....	12
ABSTRACT.....	14
1. INTRODUCCIÓ.....	16
1.1. EPIDEMIOLOGIA de la CARDIOPATIA ISQUÈMICA.....	16
1.1.1. Cardiopatia isquèmica al Món.....	17
1.1.2. Cardiopatia isquèmica a Europa.....	20
1.1.3. Cardiopatia isquèmica a Espanya.....	22
1.1.4. Cardiopatia isquèmica a Catalunya.....	26
1.2. DIAGNÒSTIC en SÍNDROME CORONÀRIA CRÒNICA.....	27
1.2.1. Consideracions generals.....	27
1.2.1.1. Anamnesi.....	29
1.2.1.2. Exploració física.....	30
1.2.2. Exploracions complementàries.....	33
1.2.2.1. ECG.....	33
1.2.2.2. Analítica.....	33
1.2.2.3. Ecocardiograma.....	33
1.2.2.4. Prova d'esforç.....	34
1.2.2.5. Proves d'estrès amb imatge.....	35
1.2.2.6. TAC coronari.....	37
1.2.2.7. Coronariografia.....	39
1.2.2.8. Tècniques d'imatge híbrides.....	41
1.2.3. Recomanacions de les guies de pràctica clínica.....	42
1.3. SPECT D'ESTRÈS FARMACOLÒGIC.....	47
1.3.1. Metodologia i indicacions.....	47
1.3.2. Radiofàrmacs	49

1.3.3.	Fàrmacs utilitzats per l'estrès cardíac.....	51
1.3.3.1.	Fàrmacs vasodilatadors.....	51
1.3.3.2.	Dobutamina.....	56
2.	JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI.....	58
3.	HIPÒTESI.....	59
4.	OBJECTIUS.....	60
5.	MATERIAL I MÈTODE.....	61
5.1.	Variables de l'estudi.....	62
5.1.1.	Dades clíniques.....	62
5.1.2.	Prova realitzada.....	62
5.1.3.	Estratègia de maneig.....	62
5.1.4.	Evolució.....	62
5.2.	Protocols d'estrès.....	63
5.3.	Radiofàrmacs	64
5.4.	Interpretació de l'SPECT.....	64
5.5.	Anàlisi estadística.....	65
5.6.	Seguiment.....	65
6.	RESULTATS.....	66
6.1.	Població de l'estudi.....	66
6.1.1.	Característiques clíniques basals.....	66
6.1.2.	Indicació de la prova.....	67
6.1.3.	Procedència del pacient.....	68
6.1.4.	Protocol d'estrès.....	69
6.1.5.	Complicacions de l'estrès.....	70
6.2.	Resultats globals.....	71
6.2.1.	Resultats de l'SPECT.....	71
6.2.2.	Estudis invasius i revascularització.....	72

6.2.3.	Seguiment.....	73
6.2.4.	Resum dels resultats.....	75
6.3.	Objectiu principal: Valor pronòstic de l'SPECT d'estrès farmacològic a l'actualitat.....	76
6.3.1.	Mortalitat a l'any.....	76
6.3.2.	Mortalitat global	78
6.3.3.	Mortalitat per causa cardíaca	82
6.3.4.	Conclusions.....	85
6.4.	Objectius secundaris.....	89
6.4.1.	Relació entre els resultats de l'SPECT i la coronariografia. Efectes de la revascularització en el pronòstic.....	89
6.4.2.	Pronòstic dels pacients identificats d'alt risc per l'SPECT en que no es realitza coronariografia.....	96
6.4.3.	Anàlisi de les característiques clíniques i evolució dels pacients amb estudi de perfusió normal.....	99
6.4.4.	Anàlisi de les característiques diferencials clíniques, gammagràfiques, terapèutiques i d'evolució en les dones de l'estudi.....	101
7.	DISCUSSIÓ.....	104
7.1.	Revisió bibliogràfica.....	104
7.1.1.	Utilitat de l'SPECT d'estrès en la valoració pronòstica.....	104
7.1.1.1.	Valor pronòstic amb estrès físic.....	104
7.1.1.2.	Valor pronòstic amb estrès farmacològic. Diferències amb l'estrès físic.....	106

7.1.1.3.	Valor pronòstic en cardiopatia isquèmica crònica.....	108
7.1.1.4.	Valor pronòstic a llarg termini	109
7.1.2.	Concordança entre resultat de l'SPECT d'estrès i la coronariografia. Comparativa amb altres tècniques de diagnòstic no invasiu.....	111
7.1.2.1.	Limitacions en malaltia multivas	112
7.1.2.2.	Isquèmia significativa sense lesions coronàries.....	116
7.1.3.	Valor pronòstic d'altres tècniques d'imatge d'estrès.....	119
7.1.4.	Efectes de la revascularització en el pronòstic.....	120
7.2.	Comparació amb estudis previs.....	124
7.2.1.	Característiques clíniques	124
7.2.2.	Valor pronòstic de les dades de l'SPECT	126
7.2.3.	Correlació SPECT i coronariografia. Relació de la revascularització amb el pronòstic.....	127
7.2.3.1	Relació entre resultat de l'SPECT i coronariografia.....	127
7.2.3.2.	Discordança entre resultat d'SPECT i coronariografia.....	128

7.2.3.3. Efecte de la revascularització en el pronòstic.....	129
7.2.4. Estudi de perfusió normal.....	130
7.2.5. Diferències entre gèneres.....	130
7.3. Riscos de l'SPECT. Radiacions ionitzants.....	132
7.3.1. Què són les radiacions ionitzants. Com i perquè s'utilitzen. Quin risc té la seva utilització.....	133
7.3.2. Com es mesura la radiació.....	135
7.3.3. Dosis de radiació utilitzades en diagnòstic mèdic. Comparativa amb radiació ambient.....	136
7.3.4. Recomanacions per reduir radiacions a l'àmbit mèdic.....	138
7.3.5. Recomanacions específiques per reduir les radiacions en l'SPECT d'estrès.....	139
7.4. Optimització de les proves diagnòstiques. Entre la infrautilització i l'ús excessiu.....	141
7.5. Limitacions de l'estudi.....	144
8. CONCLUSIONS.....	146
9. LÍNIES DE FUTUR DE LA INVESTIGACIÓ.....	148
10. BIBLIOGRAFIA.....	149

RESUM

La cardiopatia isquèmica és la primera causa de mort a nivell mundial i és causa freqüent d'hospitalitzacions, invalidesa i pèrdua de qualitat de vida. Els importants avenços obtinguts en els darrers anys tant en el diagnòstic com en el tractament i prevenció de la malaltia coronària han aconseguit reduir mortalitat però han incrementat morbiditat i costos.

L'SPECT d'estrès farmacològic és una prova diagnòstica no invasiva utilitzada tant en el diagnòstic com en l'avaluació pronòstica de la malaltia coronària crònica. La seva utilitat ha estat demostrada en múltiples estudis des de la seva implementació a finals dels anys 80. Els canvis produïts en l'assistència sanitària en els últims anys amb major utilització de proves invasives, introducció d'altres tècniques de diagnòstic no invasiu com el TAC i la RMC i el major grau d'exigència de pacients i famílies en quant a diagnòstic i tractament han desplaçat el seu ús cap a un tipus de pacient diferent de l'estudiat en els estudis clàssics de l'SPECT. El pacient actual és un pacient de major edat, amb més antecedents de cardiopatia i revascularització, més comorbiditats i sovint més fragilitat i dependència.

L'objectiu de l'estudi és avaluar si l'SPECT continua sent una eina útil en el diagnòstic i estratificació pronòstica en aquest grup de pacients de característiques clíniques diferents. Les dades de l'estudi, obtingudes a partir de l'anàlisi retrospectiva de 1.214 pacients estudiats amb SPECT d'estrès farmacològic, confirmen la persistència del seu valor pronòstic en aquest grup de pacients d'elevat risc cardiovascular i abundant comorbiditat. Les dues variables que s'associen directament amb la mortalitat en el seguiment són la identificació d'isquèmia de grau moderat o sever i la presència disfunció sistòlica, definida com una fracció d'ejecció per gated-SPECT inferior al 50%. Es corrobora la menor mortalitat a l'any dels pacients amb estudi de perfusió normal, l'increment de mortalitat cardíaca dels pacients amb patró de necrosi a l'SPECT i el major risc dels pacients estudiats amb dobutamina. Els pacients amb isquèmia lleu no tenen major mortalitat que els pacients sense isquèmia.

No s'identifica una relació directa entre el resultat de l'SPECT i el de la coronariografia invasiva ni una clara relació de la revascularització amb el pronòstic. L'anàlisi d'aquesta relació es troba, però, limitada pel baix nombre de pacients estudiats de forma invasiva. Els pacients amb isquèmia moderada o severa que no són estudiats amb coronariografia són els de major risc amb mortalitat superior al 50% en el seguiment. Els motius per la no realització de coronariografia en aquests pacients inclouen des d'una bona resposta a tractament mèdic a l'existència de comorbiditats o negativa del pacient. Finalment, les dones són majoria a l'estudi amb major edat, però menys antecedents de cardiopatia i menor incidència de resultats d'alt risc a l'SPECT, que es tradueix en menor mortalitat a l'any. No s'observen diferències en el percentatge de coronariografies realitzades ni de mortalitat en el seguiment entre gèneres.

ABSTRACT

Ischemic heart disease is the leading cause of death worldwide and is a frequent cause of hospitalizations, disability and loss of quality of life. Significant advances made in recent years in diagnosis, treatment and prevention of coronary artery disease have managed to reduce mortality but have increased morbidity and costs.

Pharmacological stress SPECT is a non-invasive diagnostic test used in both the diagnosis and prognostic evaluation of chronic coronary artery disease. Its utility has been demonstrated in multiple studies since its implementation in the late 1980s. Changes that have occurred in healthcare in recent years, with increased use of invasive tests, the introduction of other non-invasive diagnostic techniques such as CT scans and MRI, and the higher level of demand from patients and families regarding diagnosis and treatment, have shifted their use towards a different type of patient than those studied in classical SPECT studies. The current patient is older, with more frequent history of heart disease and revascularization, more comorbidities, and often more frailty and dependence.

The aim of the study is to evaluate whether SPECT remains a useful tool in the diagnosis and prognostic stratification of this group of patients with different clinical characteristics. The study data, obtained from the retrospective analysis of 1,214 patients studied with pharmacological stress SPECT, confirms the persistence of its prognostic value in this group of high cardiovascular risk patients with significant comorbidity. The two variables directly associated with mortality during follow-up are the identification of moderate or severe ischemia and the presence of systolic dysfunction, defined as an ejection fraction by gated-SPECT lower than 50%. The study also confirms the lower one-year mortality of patients with normal perfusion studies, the increase in cardiac mortality among patients with a pattern of necrosis in SPECT and the higher risk of patients studied with dobutamine. There are no significant differences in mortality rates in patients with mild ischemia compared to patients without ischemia.

There is no direct relationship identified between the result of SPECT and invasive coronary angiography, or a clear relationship between revascularization and prognosis. The analysis of this relationship is limited by the low number of patients studied invasively. Patients with moderate or severe ischemia who are not studied with coronary angiography are identified as the highest risk group with mortality exceeding 50% during follow-up. Reasons for not performing coronary angiography in these patients range from a good response to medical treatment to the existence of comorbidities or patient refusal. Finally, women are the majority in the study, with a higher age but less history of heart disease and a lower incidence of high-risk SPECT results, resulting in lower one-year mortality. No differences are observed in the percentage of coronary angiograms performed or mortality during follow-up between genders.

1. INTRODUCCIÓ

1.1. EPIDEMIOLOGIA DE LA CARDIOPATIA ISQUÈMICA

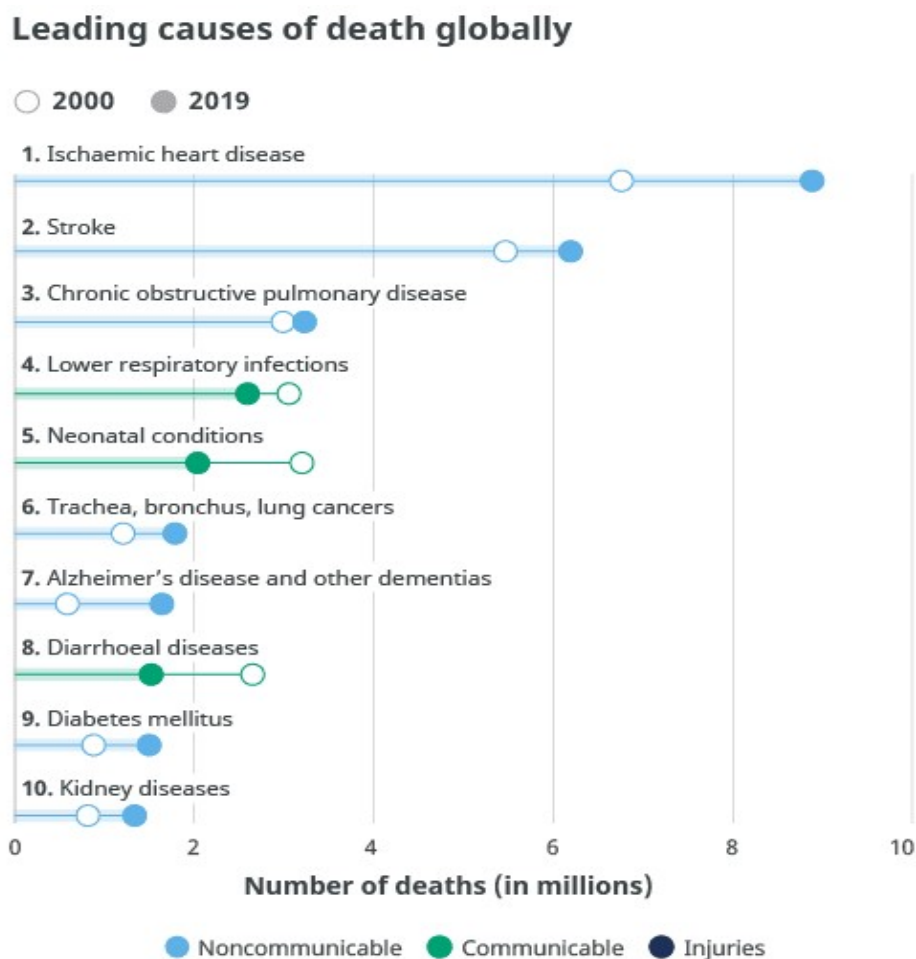
La cardiopatia isquèmica inclou el conjunt de manifestacions clíniques causades per l'aterosclerosi de les artèries coronàries. Es tracta d'una malaltia crònica i progressiva que cursa amb períodes d'instabilització. La instabilització de la malaltia coronària es coneix com a síndrome coronària aguda i es produeix majoritàriament per fenòmens trombòtics associats a trencament ó erosió d'una placa d'ateroma. Es manifesta clínicament amb l'infart agut de miocardi i l'angina inestable. Per contraposició, el període crònic i estable de la malaltia es defineix com a síndrome coronària crònica (SCC), terme que ha substituït al clàssicament utilitzat de cardiopatia isquèmica crònica estable. La SCC¹ inclou diversos escenaris clínics: pacient amb símptomes estables d'angina ó dispnea i sospita de malaltia coronària; pacients amb revascularització prèvia; pacients amb disfunció ventricular ó insuficiència cardíaca i sospita o confirmació de malaltia coronària; pacients diagnosticats d'angina vasospàstica ó malaltia microvascular; i pacients asimptomàtics diagnosticats de malaltia coronària per proves de cribatge.

L'estudi i prevenció de la malaltia arterioescleròtica és de gran rellevància, ja que la cardiopatia isquèmica i l'ictus són la primera causa de mort a nivell mundial. Aquestes malalties s'han mantingut com a primera causa de mort global en els últims 20 anys. Són, així mateix, responsables d'elevat nombre d'hospitalitzacions i invalidesa, pel que tenen elevada repercussió en els plans de salut global i en els costos econòmics.^{2,3}

1.1.1. CARDIOPATIA ISQUÈMICA AL MÓN

La cardiopatia isquèmica és la primera causa de mort a nivell mundial. Segons dades oficials de l'Organització Mundial de la Salut (WHO's Global Health Estimates)⁴, l'any 2019 causà 8,9 milions de morts (el 16% del total) sent la malaltia amb major increment de mortalitat en les sèries des de l'any 2000 (més de 2 milions d'increment). La segueixen de lluny com a segona causa de mort l'accident vascular cerebral amb més de 6 milions (11% de morts mundials) i la malaltia pulmonar obstructiva crònica amb més de 3 milions (6% de morts mundials)⁵ (Figura 1).

Figura 1. Les 10 primeres causes de mortalitat al món⁶



Source: WHO Global Health Estimates.

Les dades de l'OMS evidencien un increment significatiu de la longevitat (6 anys entre l'any 2000 i 2019, de 67 a 73 anys) i les previsions són de continuar creixent. La major longevitat s'associa a increment de discapacitats doncs només una petita part dels anys addicionals de vida es viuen en bon estat de salut. Les malalties que causen discapacitat són les mateixes que causen mortalitat, una de les principals la cardiopatia isquèmica.

Existeixen diferències regionals molt significatives en incidència i mortalitat per malaltia cardiovascular⁶ (figura 2), que s'atribueixen a diferent exposició a factors de risc, variabilitat genètica, i diferent accessibilitat a l'assistència sanitària i tractaments. La cardiopatia isquèmica és la primera causa de mort en països de nivell d'ingressos alt, mig-alt i mig-baix i la tercera en països de baix nivell d'ingressos, per darrera de malalties infeccioses respiratòria i gastrointestinal .

L'índex sociodemogràfic és una mesura recentment desenvolupada, que identifica la situació d'un país ó àrea geogràfica dins de l'espectre del desenvolupament, i que es creu pot ser més sensible per identificar les diferències socioeconòmiques entre països i la seva relació amb la salut. Es determina en funció dels ingressos mitjans per habitant, nivell mig d'estudis i taxes de fertilitat. S'expressa en una escala del 0 a l'1 en la que el zero correspon a nivell d'ingressos més baix, nivell educatiu més baix i taxa de fertilitat més elevada i l'1 als ingressos per càpita més elevats, nivell educatiu més elevat i taxes de mortalitat més baixes. En els últims anys s'ha observat descens de la mortalitat per malaltia cardiovascular només a les zones amb índex socioeconòmic elevat⁷. Aproximadament la meitat del descens s'atribueix a millores en el tractament de la malaltia en fase aguda, incloses les mesures de revascularització precoç, millores en el tractament de la insuficiència cardíaca i implementació de mesures de prevenció secundària. L'altre meitat s'atribueix a millores en la salut global de la població per reducció del tabaquisme, alimentació més saludable, increment d'exercici físic, i millor control d'hipertensió arterial i hipercolesterolèmia^{7,8}. Aquestes dades es troben en part contrarestades per l'envelliment poblacional i l'increment de prevalença d'obesitat i diabetis⁹.

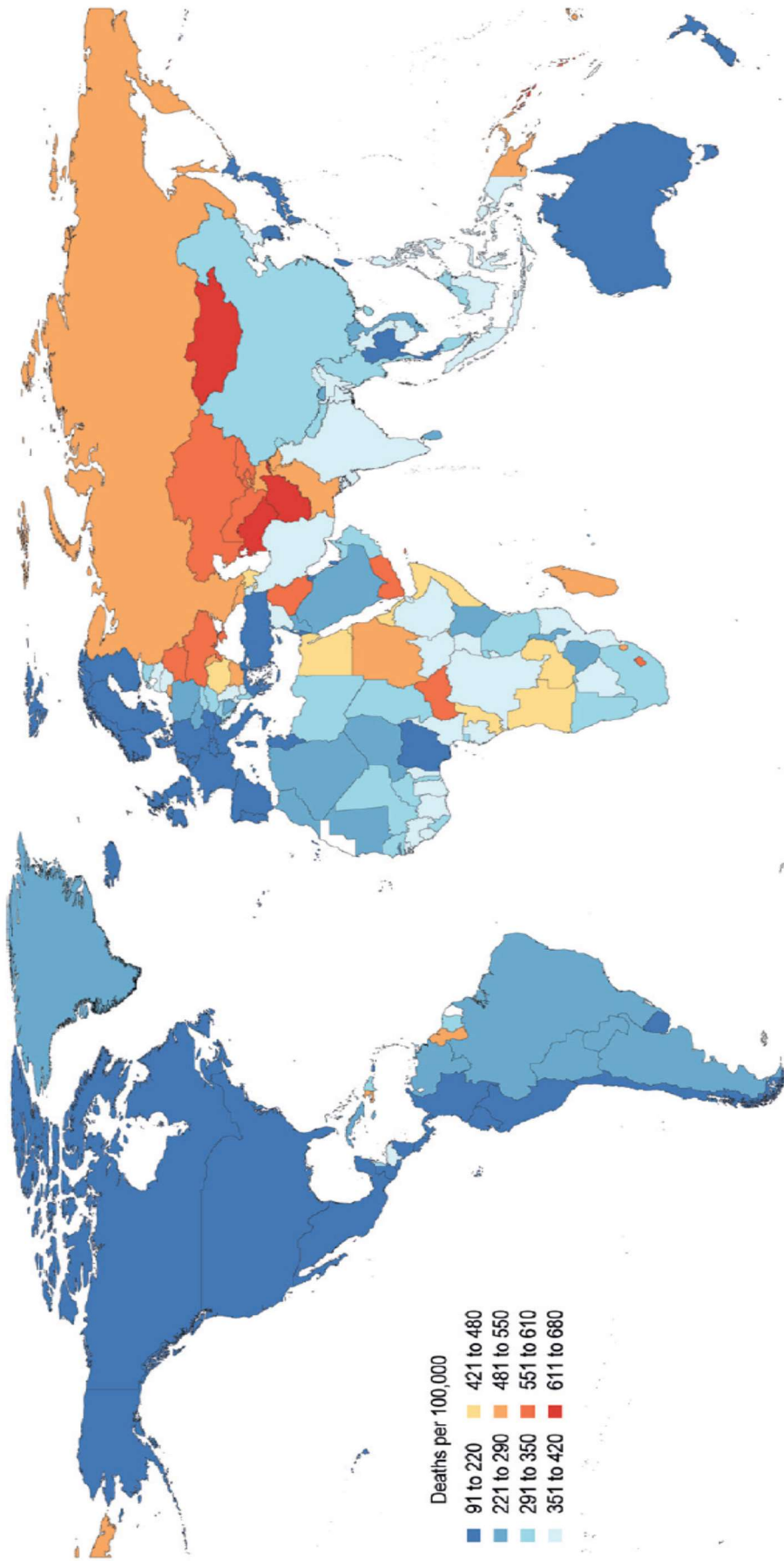


Figura 2: Mapa de mortalitat estandaritzada per edat per malaltia cardiovascular a 2015. ⁷

Als EEUU s'estima una reducció de mortalitat per cardiopatia isquèmica des dels anys setanta d'un 63% en homes i un 60% en dones. S'espera que la mortalitat per cardiopatia isquèmica s'incrementi en els països en desenvolupament (Xina, Índia, Orient Mitjà, Amèrica Llatina i Àfrica) en relació amb canvi d'hàbits i occidentalització: tabaquisme, sedentarisme, canvis en la dieta. La inestabilitat social, política i econòmica té també influència en les dades de salut cardiovascular havent-se objectivat significatiu increment de mortalitat en situacions de crisi econòmica, desastres naturals, guerres i migracions¹⁰. Aquests canvis són menors en països de nivell socioeconòmic elevat amb nivells de protecció social més potents¹¹.

1.1.2. CARDIOPATIA ISQUÈMICA A EUROPA

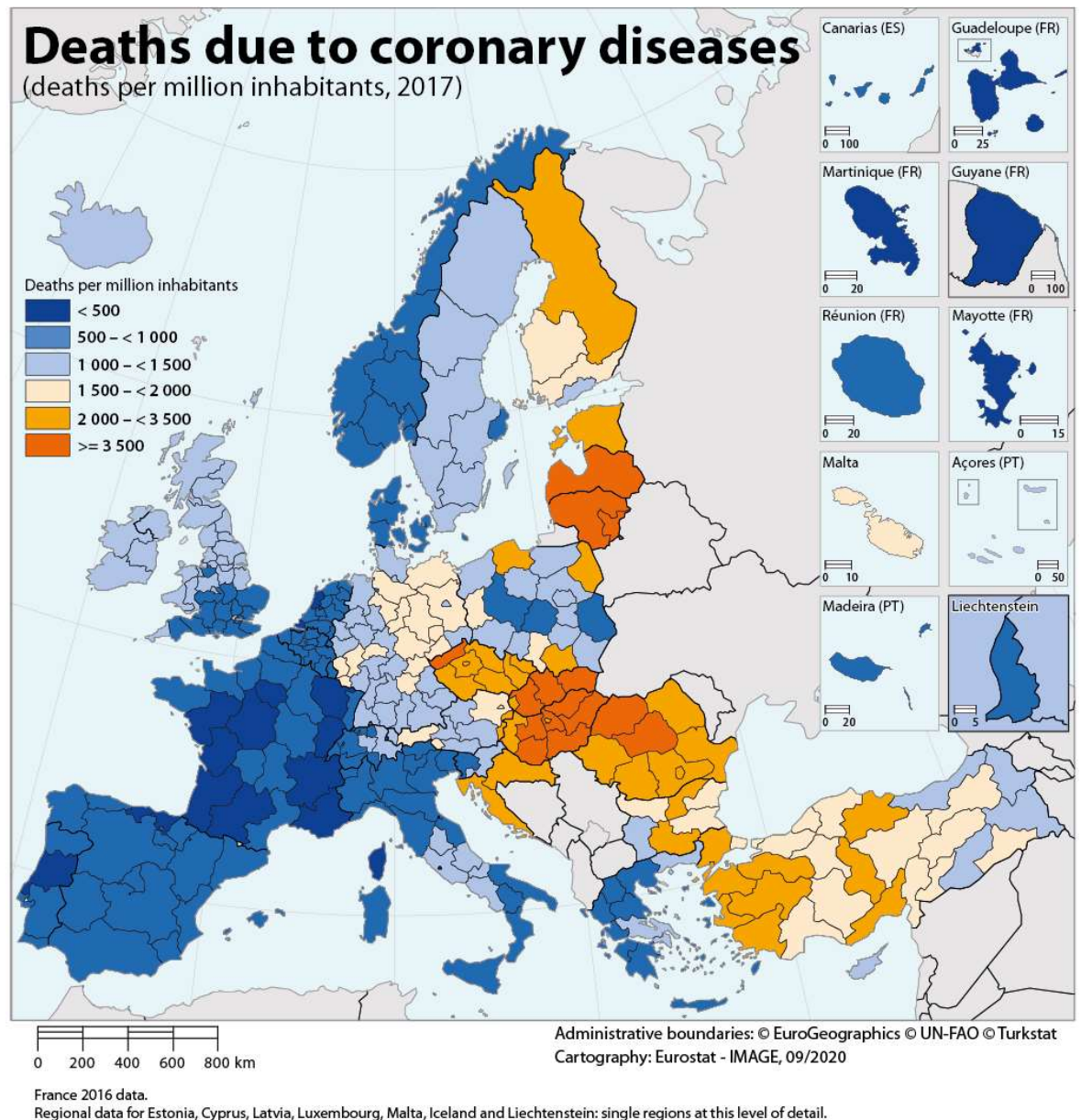
A Europa la mortalitat per malaltia coronària a l'any 2016 va ser del 12% amb una mitjana de 1.194 morts per milió d'habitants, el que va suposar una reducció de mortalitat del 17% respecte l'any 2011. La mortalitat per malaltia coronària va ser superior en homes (1.625 morts per milió d'habitants) que en dones (881 morts per milió d'habitants¹²).

Les diferències de mortalitat per malaltia coronària entre països europeus continuen sent importants (figura 3) amb baixes xifres de mortalitat en països de l'oest, nord i sud d'Europa (mortalitat per milió d'habitants de 466 a França, 550 a Països Baixos i 637 a Espanya), i molt significativament superiors en països del centre i l'est d'Europa (mortalitat per milió d'habitants de 5.362 a Lituània, 3.812 a Hongria i 3.753 a Eslovàquia).

En els darrers 5 anys s'ha observat una desacceleració en la reducció de mortalitat per cardiopatia isquèmica respecte al que havia passat en els 25 anys previs. S'ha atribuït a que l'efecte de les intervencions fetes per reduir mortalitat (tractament precoç, millor control de factors de risc, reducció de consum de tabac, reducció de greixos a la dieta, increment vegetals, increment d'exercici) han arribat a la màxima difusió entre les persones que se'n podien beneficiar. Els creixents nivells d'obesitat i l'envelliment poblacional contribueixen a

atenuar el benefici de les estratègies descrites. Existeix també la hipòtesi de que altres factors com la contaminació¹³ i el canvi climàtic¹⁴ poden tenir major impacte de l'estimat fins ara en mortalitat cardiovascular.

Figura 3. Mortalitat estandarditzada per edat per malaltia cardiovascular a Europa¹³



1.1.3. CARDIOPATIA ISQUÈMICA A ESPANYA

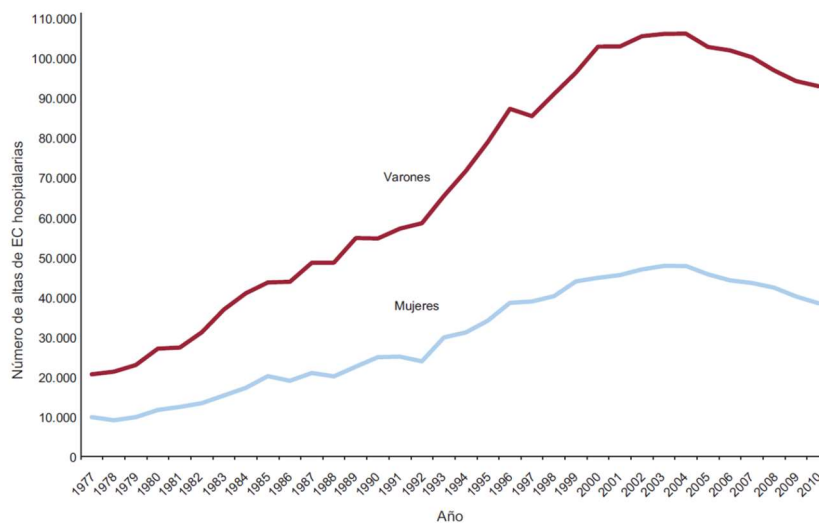
La primera causa de mortalitat a l'estat espanyol segons dades de l'Institut Nacional d'Estadística (INE) de l'any 2018 correspon a les malalties del sistema circulatori amb un 28.3% del total, de les quals la primera causa és la cardiopatia isquèmica amb un total de 31.152 morts¹⁵, el 7.3% del total (taula 1).

Taula 1. Defuncions segons causa de mort més freqüent a Espanya* (any 2018) (adaptat d'INE) (* causes amb pes relatiu superior a l'1.4%)¹⁵

	Total	Homes	Dones
Total de malalties	427.721	216.442	211.279
Malalties isquèmiques del cor	31.152	18.423	12.729
Malaltia cervellvasculars	26.420	11.435	14.985
Càncer de bronquis i pulmons	22.133	17.181	4.952
Demència	21.629	7.144	14.485
Insuficiència cardíaca	19.142	7.266	11.876
Malaltia d'Alzheimer	14.929	4.454	10.475
MPOC	14.607	10.594	4.013
Malaltia hipertensiva	12.496	4.108	8.388
Càncer de còlon	11.265	6.690	4.575
Pneumònia	10.415	5.430	4.985
Diabetis	9.921	4.407	5.514
Càncer de pàncrees	7.132	3.299	3.833
Insuficiència renal	7.120	3.745	3.375
Càncer de mama	6.621	87	6.534
Càncer de pròstata	5.841	5.841	0

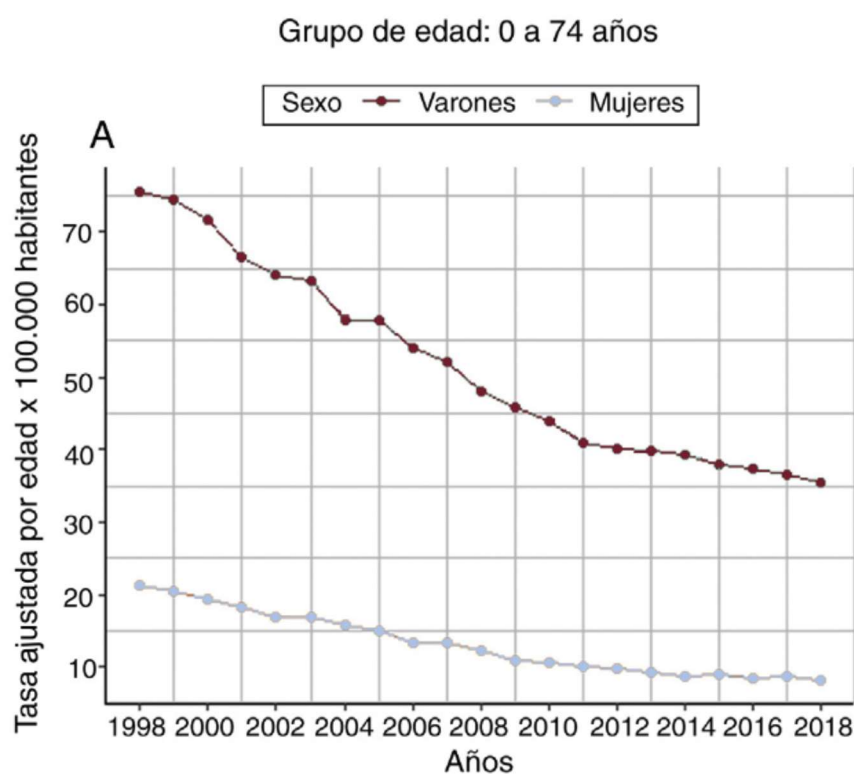
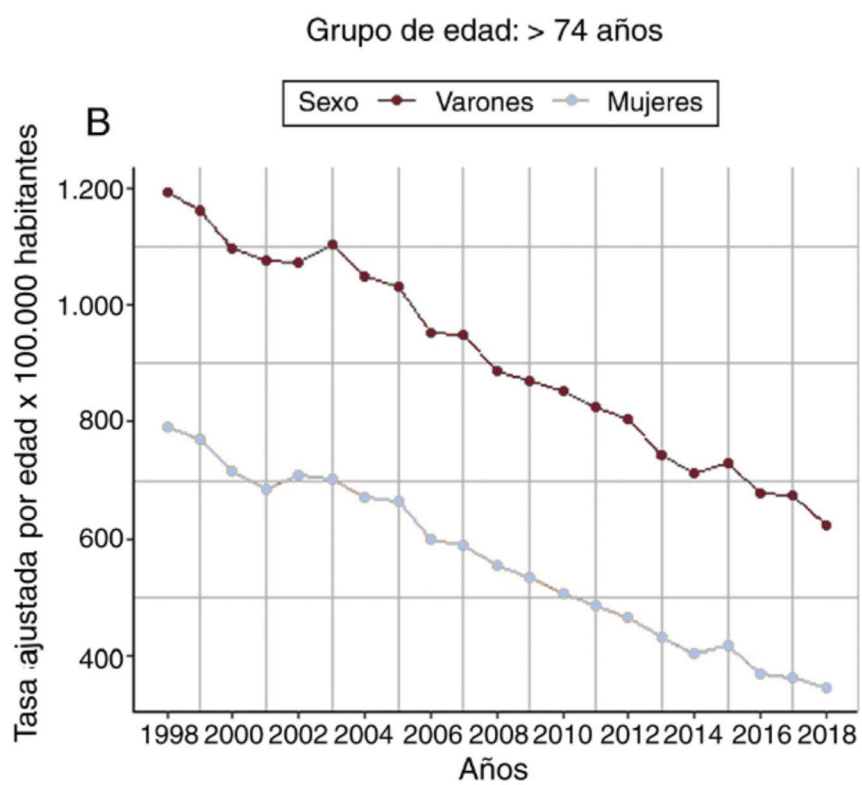
La malaltia cardiovascular és també la causa més freqüent d'ingressos hospitalaris (12.6% del total)¹⁶ (taula 2). El número d'altres per malaltia coronària va tenir un creixement molt important entre els anys 1980 i 2000 amb una tendència actual a la lenta reducció¹⁷.(figura 4)

Figura 4. Nombre de casos de malaltia coronària hospitalitzats a Espanya entre 1977 i 2010 per sexe¹⁸



Una altra manera de valorar la importància de la cardiopatia isquèmica com a causa de mortalitat és l'anàlisi de la mortalitat prematura per cardiopatia isquèmica. En un estudi de 2020¹⁸ s'objectiva un descens generalitzat de la mortalitat prematura per cardiopatia isquèmica a Espanya en el període 1998-2018 superior al 50% en els dos gèneres i per totes les edats. La taxa de mortalitat ajustada per edat per 100.000 habitants en menors de 75 anys fou de 75.5 defuncions/100.000 habitants a 1998 (un total de 11.234 defuncions) i es reduí fins a 35.3/100.000 habitants a 2018 (un total de 7.036 defuncions). En dones es parteix de valors més baixos de mortalitat, però presenten reducció semblant dels valors (de 21.2 a 8.2 defuncions/100.000 habitants). Les reduccions són de quantia similar en majors de 75 anys (figura 5).

Figura 5. Evolució anual de la taxa de mortalitat per cardiopatia isquèmica a Espanya entre 1998 i 2018 per grups d'edat¹⁹



Taula 2. Altes hospitalàries per grups de malalties segons classificació CIE10-ES. Any 2019

(adaptat d'INE)¹⁶

	NÚMERO D'ALTES
TOTAL DE DIAGNÒSTICS	4.873.767
Aparell circulatori	614.302
Aparell digestiu	606.019
Aparell respiratori	600.086
Tumors	466.543
Lesions, enverinaments i altres causes externes	454.661
Embaràs, part i puerperi	413.837
Aparell múscul-esquelètic i teixit connectiu	359.877
Aparell genito-urinari	350.315
Síntomes, signes i troballes anòmales	195.211
Sistema nerviós	121.335
Trastorns mentals i de comportament	117.955
Malalties infeccioses i parasitàries	117.428
Factors que influeixen en l'estat de salut	117.317
Malalties endocrines, nutricionals i metabòliques	88.222
Malalties del període perinatal	59.754
Malalties de la pel li teixit subcutani	56.557
Malalties de la sang i òrgans hematopoètics	44.295
Anomalies congènites	33.583
Malalties dels ulls i annexes	23.530
Malalties de l'oïda i mastoides	22.605
Altes sense diagnòstic	8.332

1.1.4. CARDIOPATIA ISQUÈMICA A CATALUNYA

Segons dades de l'anàlisi de mortalitat de 2017¹⁹, les malalties de l'aparell circulatori són la segona causa de mort a Catalunya (taxa de 229 defuncions per 100.000 habitants, 26.3%), molt a prop de la primera causa de mort que són els tumors (taxa de 231.6 defuncions per 100.000 habitants, 26.6% del total). La cardiopatia isquèmica és la primera causa de mortalitat en el grup de malalties de l'aparell circulatori i responsable principal de les morts prematures en homes (segona causa després del tumor pulmonar) amb estimació de 10.3 anys potencials de vida perduts.

La cardiopatia isquèmica i altres malalties cròniques són també responsables de pèrdua de qualitat de vida. S'estima que la prevalença de malalties cròniques és superior al 50% a partir dels 65 anys i del 70% a partir dels 75 anys. Per avaluar de forma combinada l'esperança de vida (quantitat d'anys de vida) amb la qualitat de vida relacionada amb la salut s'han desenvolupat dos nous indicadors que permeten mesurar l'impacte de les malalties cròniques en la qualitat de vida. Els dos indicadors són l'esperança de vida amb bona salut (EVBS) i l'esperança de vida lliure de discapacitat (EVLD). En dades de 2017 l'esperança de vida a Catalunya és una de les més elevades del món amb 86.2 anys per les dones i 80.7 anys pels homes però amb afectació significativa de la qualitat de vida. La qualitat de vida mesurada amb l'EVBS és de 66.1 anys per les dones i 66.6 per als homes i l'EVLD de 72,1 anys per les dones i 70.4 anys pels homes. El percentatge d'anys viscuts en bona salut és inferior en dones que en homes (76.7% vs 82.5%).

En resum, la malaltia cardiovascular és una malaltia molt prevalent amb elevada mortalitat i morbiditat, que genera elevats costos sanitaris i pèrdua de quantitat i qualitat de vida. Les estratègies de prevenció i tractament s'han mostrat altament efectives a nivell poblacional. El benefici de les diverses estratègies diagnòstiques és variable i depenent de les característiques dels pacients. El desenvolupament d'estratègies diagnòstiques eficients, que permetin identificar els individus d'alt risc de complicacions cardíaques en els que el

tractament mèdic o la revascularització puguin millorar la supervivència és un dels objectius de salut actuals. La integració d'aquestes tècniques en una tipologia de pacient de major complexitat per edat i comorbiditats, dins d'una societat amb baixa tolerància a la incertesa, és un dels reptes de la medicina actual.

1.2. DIAGNÒSTIC EN SÍNDROME CORONÀRIA CRÒNICA

1.2.1. CONSIDERACIONS GENERALS

El diagnòstic de la cardiopatia isquèmica es basa en la combinació d'informació clínica i el resultat de les diverses tècniques diagnòstiques de les que disposem a l'actualitat. Les proves complementàries que s'utilitzen en cada pacient es seleccionen en funció de la forma de presentació clínica i les característiques pròpies del pacient. Les proves utilitzades tenen per objectiu la confirmació diagnòstica de la cardiopatia isquèmica o bé el despistatge de diagnòstics alternatius. En funció de la presentació clínica el diagnòstic de confirmació pot ser molt senzill. Per exemple per electrocardiograma (ECG) en l'IAM amb ascens de l'ST en fase aguda o bé per l'analítica amb troponina elevada en un pacient amb dolor toràcic típic perllongat. En canvi, pot ser molt complex i requerir d'exploracions complexes o invasives com la coronariografia, el TAC coronari o els tests d'estrès combinats amb imatge en d'altres pacients.

La importància d'un bon diagnòstic és fonamental per evitar complicacions cardíaques greus en els pacients erròniament no identificats com a coronaris, però també per evitar l'excés de proves, tractaments i la repercussió psicològica i laboral en casos erròniament diagnosticats com a coronaris.

Les formes aguda i crònica de la cardiopatia isquèmica, malgrat ser degudes majoritàriament a aterosclerosi coronària, són dues entitats completament diferents en

fisiopatologia i pronòstic. Això fa que tant el diagnòstic com el tractament siguin diferents, i que no es puguin descriure de forma conjunta.

En la malaltia aguda el diagnòstic es fonamenta en l'ECG i els marcadors de dany miocàrdic (troponina T i troponina I). L'ecocardiograma corrobora el diagnòstic a l'identificar àrees acinètiques i/o hipocinètiques, i té importància en l'estratificació pronòstica (funció sistòlica global, afectació de ventricle dret, complicacions mecàniques, valvulopaties associades). La coronariografia invasiva està majoritàriament indicada en la malaltia aguda doncs aporta la confirmació diagnòstica, estratifica el risc de complicacions, i ofereix el tractament individualitzat a cada pacient de forma ràpida. En fase aguda està justificada la utilització generalitzada de la coronariografia donat l'elevat risc de complicacions cardíaques, el que compensa de forma significativa el risc de complicacions de la prova. El TAC és d'utilitat per fer el diagnòstic diferencial amb la patologia aòrtica aguda i el tromboembolisme pulmonar en casos dubtosos. A data d'avui, les proves funcionals de detecció d'isquèmia tenen un paper residual en la cardiopatia isquèmica aguda, i s'utilitzen de forma ocasional en la presa de decisions de revascularització, o bé com a guia de la rehabilitació cardíaca o reincorporació laboral.

La cardiopatia isquèmica en fase crònica, amb menor risc de complicacions a curt termini, requereix una estratègia diagnòstica diferent en la que adquireixen un paper diagnòstic fonamental les proves d'isquèmia. La coronariografia invasiva passa en fase crònica a segon pla, i es reserva pels casos seleccionats d'alt risc. El present treball, centrat en el valor diagnòstic i pronòstic de les tècniques de detecció d'isquèmia amb estrès farmacològic, es refereix a la cardiopatia isquèmica crònica, i és a la que a partir d'ara ens referirem.

Les eines de les que disposem pel diagnòstic de la síndrome coronària crònica són: anamnesi, exploració física, proves cardiològiques bàsiques (ECG i ecocardiograma), proves d'estrès (físic o farmacològic) i proves anatòmiques no invasives (TAC coronari) i invasives (coronariografia). Aquestes exploracions poden ser també útils per l'estratificació

del risc de la malaltia i per l'avaluació de símptomes dubtosos en pacients amb malaltia coronària ja coneguda.

1.2.1.1. Anamnesi

El diagnòstic de l'angina de pit continua sent clínic. Per aquest motiu l'anamnesi continua sent imprescindible en el diagnòstic de la malaltia coronària, i per si sola pot fer el diagnòstic d'alta probabilitat. Part fonamental de l'interrogatori correspon a la identificació dels factors de risc, que faran més o menys probable el diagnòstic de cardiopatia isquèmica crònica en un pacient en particular.

Tradicionalment s'han utilitzat les escales de risc cardiovascular en prevenció primària com l'escala de risc de Framingham ó l'escala Score (Systematic COronary Risk Evaluation), que tenen adaptacions per països en funció del nivell de risc cardiovascular i ha estat també validada per la població espanyola²⁰ (figura 6). Aquestes escales estimen el risc de patir malaltia cardiovascular en funció del gènere, l'edat, els valors de colesterol total, tensió arterial sistòlica i tabaquisme. Existeix també una versió online (HeartScore) accessible des de la web de la Societat Europea de Cardiologia²¹.

Els antecedents personals de malaltia ateroscleròtica, ja sigui coronària o de qualsevol altre territori (ictus, vasculopatia perifèrica, insuficiència renal), i els antecedents familiars de cardiopatia isquèmica precoç són els altres factors a tenir en compte, doncs condicionen increment del risc d'aterosclerosi coronària i de major extensió i/o severitat. L'existència de malaltia aterosclerosa en altres territoris confereix un risc global incrementat de complicacions.

Les cinc característiques clíniques principals del dolor coronari són: tipus de dolor, localització, símptomes acompanyants, durada i factors desencadenants. El dolor anginos típic es descriu com a dolor opressiu o pes retroesternal. Formes menys típiques de presentació són un malestar precordial mal especificat o la dispnea. Es localitza típicament a la regió retroesternal amb irradiació a coll, mandíbula, espatlles, esquena, braços i/o

canells. És típica l'associació de símptomes vegetatius (suor freda, mareig, nàusees ó vòmits). La durada del dolor sol ser breu (<10 minuts). Un dolor de molt curta durada (segons) és poc probable que siguin d'origen coronari. Si és de llarga durada i es descarta la síndrome coronària aguda per marcadors i ECG, la probabilitat de que el dolor sigui de causa coronària és igualment baixa. Una altra de les característiques típiques és la relació amb l'exercici, amb símptomes que clàssicament apareixen ó es fan més intensos a l'incrementar el nivell d'exercici i desapareixen amb el repòs. També és típica l'exacerbació dels símptomes després de menjars abundants, a l'inici de l'esforç (angina de primoesforç), o a l'estirar-se (angina de primodecúbit). La nitroglicerina sublingual sol millorar ràpidament els símptomes i, de fet, la falta de resposta a nitroglicerina sublingual fa menys probable el diagnòstic de cardiopatia isquèmica. L'avaluació de tots aquests factors ha de permetre establir la major o menor probabilitat de que els símptomes siguin causats per cardiopatia isquèmica.

Un punt fonamental de l'anamnesi en el pacient amb angina és la identificació dels símptomes de possible inestabilització de la malaltia coronària (dolors en repòs o perllongats, progressió dels símptomes per increment de freqüència o reducció del llindar d'esforç). Aquests pacients han de ser identificats com a probable síndrome coronària aguda i ser avaluats al servei d'urgències per tal de decidir l'estratègia més adequada de tractament donat el potencial risc de complicacions a curt termini.

1.2.1.2. Exploració física

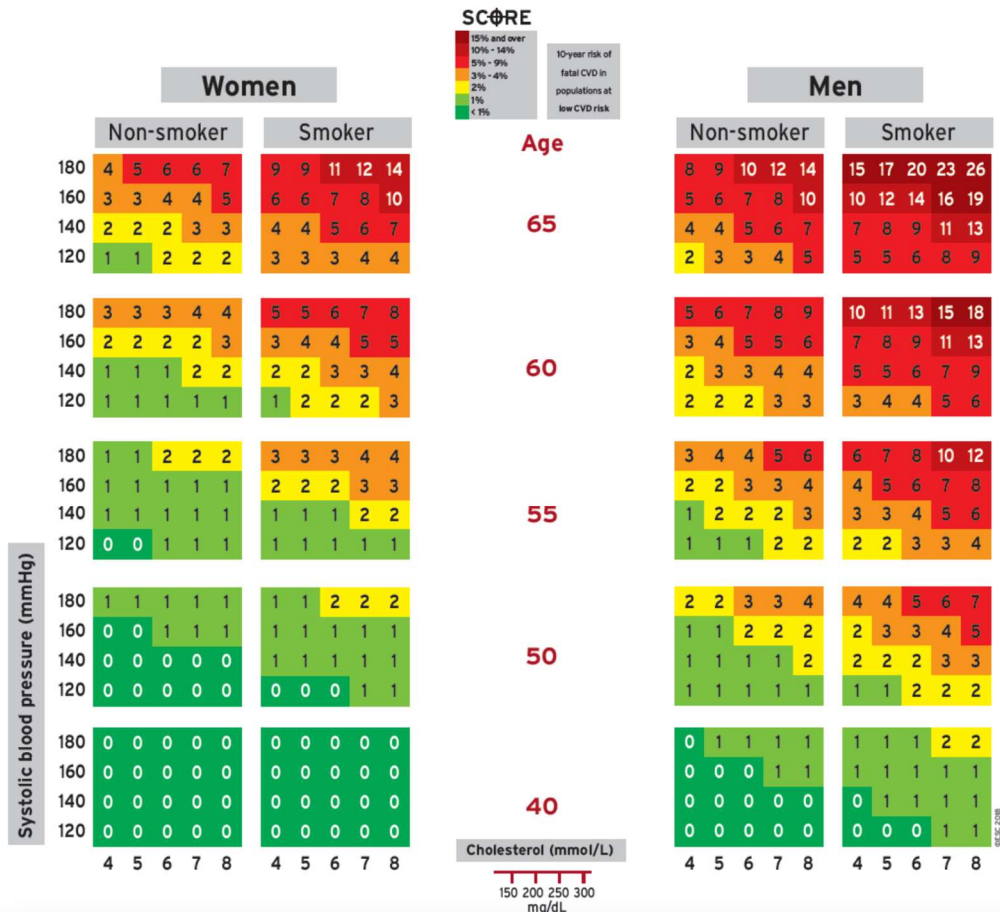
L'exploració física no té capacitat diagnòstica de l'angina, però sí que ens permet fer el diagnòstic diferencial d'altres patologies que poden causar simptomatologia similar a la de la cardiopatia isquèmica com l'estenosi aòrtica, la miocardiopatia hipertròfica obstructiva, les taquiarítmies o la insuficiència cardíaca. L'estenosi aòrtica severa es caracteritza per la presència d'un buf sistòlic rugós que típicament s'irradia a caròtides i esborra el segon to. La miocardiopatia hipertròfica es caracteritza per un buf a mesocardi no irradiat, i que

augmenta significativament amb la maniobra de Valsalva. Les taquiàrímies poden causar simptomatologia anginosa per augment de consum d'oxigen en relació amb la taquicàrdia i aquests símptomes poden aparèixer en pacients amb o sense malaltia coronària de base. La presència de signes d'insuficiència cardíaca a l'exploració física no és típica de l'angina, i pacients amb insuficiència cardíaca sense lesions coronàries poden manifestar clínica indistingible de l'angina. Tenint en compte, però, que la cardiopatia isquèmica és la primera causa d'insuficiència cardíaca en el nostre entorn aquesta pot ser una de les formes de presentació de la cardiopatia isquèmica.

Figura 6. Escala SCORE de risc cardiovascular per països amb baixa prevalença

SCORE - European Low Risk Chart

10 year risk of fatal CVD in low risk regions of Europe by gender, age, systolic blood pressure, total cholesterol and smoking status



How do I use the SCORE charts to assess CVD risk in asymptomatic persons?

1. Use the **low risk charts** in Andorra, Austria, Belgium*, Cyprus, Denmark, Finland, France, Germany, Greece*, Iceland, Ireland, Israel, Italy, Luxembourg, Malta, Monaco, The Netherlands*, Norway, Portugal, San Marino, Slovenia, Spain*, Sweden*, Switzerland and the United Kingdom.

Use the **high risk charts** in other European countries. Of these, some are at **very high risk** and the charts may underestimate risk in these. These include Albania, Algeria, Armenia, Azerbaijan, Belarus, Bulgaria, Egypt, Georgia, Kazakhstan, Kyrgyzstan, Latvia, FYR Macedonia, Moldova, Russian Federation, Syrian Arab Republic, Tajikistan, Turkmenistan, Ukraine and Uzbekistan.

*Updated, re-calibrated charts are now available for Belgium, Germany, Greece, The Netherlands, Spain, Sweden and Poland.

2. Find the cell nearest to the person's age, cholesterol and BP values, bearing in mind that risk will be higher as the person approaches the next age, cholesterol or BP category.

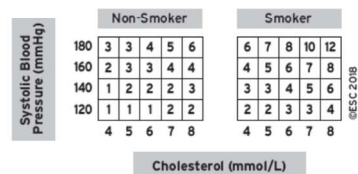
3. Check the qualifiers

4. Establish the total 10 year risk for fatal CVD.

Relative Risk Charts

Note that a low total cardiovascular risk in a young person may conceal a high relative risk; this may be explained to the person by using the relative risk chart. As the person ages, a high relative risk will translate into a high total risk. More intensive lifestyle advice will be needed in such persons. This chart refers to relative risk, not percentage risk, so that a person in the top right corner is at 12 times higher risk than a person in the bottom left corner.

Another approach to explaining risk to younger persons is to use cardiovascular risk age. For example, in the high risk chart, a 40 year old male hypertensive smoker has a risk of 4%, which is the same as a 65 year old with no risk factors, so that his risk age is 65. This can be reduced by reducing his risk factors.



Risk estimation using SCORE: Qualifiers

The charts should be used in the light of the clinician's knowledge and judgement, especially with regard to local conditions.

As with all risk estimation systems, risk will be over-estimated in countries with a falling CVD mortality rate, and under estimated if it is rising.

At any given age, risk appears lower for women than men. However, inspection of the charts shows that their risk is merely deferred by 10 years, with a 60 year old woman resembling a 50 year old man in terms of risk.

Risk may be higher than indicated in the chart in:

- Sedentary or obese subjects, especially those with central obesity
- Those with a strong family history of premature CVD
- Socially deprived individuals and those from some ethnic minorities
- Individuals with diabetes: the SCORE charts should only be used in those with type 1 diabetes without target-organ damage; other diabetic subjects are already at high to very high risk
- Those with low HDL cholesterol* or increased triglyceride, fibrinogen, apoB, Lp(a) levels and perhaps increased high-sensitivity CRP.
- Asymptomatic subjects with evidence of pre-clinical atherosclerosis, for example plaque on ultrasonography.
- Those with moderate to severe chronic kidney disease (GFR <60 mL/min/1.73 m²)

*Note that HDL cholesterol impacts on risk in both sexes, at all ages, and at all level of risk. This effect can be estimated using the electronic version of SCORE, HeartScore, which has been updated to include HDL cholesterol level.

Visit www.heartscore.org
For the interactive version of the SCORE risk charts

Source: European Guidelines on CVD Prevention in Clinical Practice 2016
Eur J Prev Cardiol. 2016 Jul;23(11):NP1-NP96. doi:10.1177/2047487316653709



1.2.2. EXPLORACIONS COMPLEMENTÀRIES

1.2.2.1. ECG de 12 derivacions

L' ECG de 12 derivacions continua sent una eina indispensable en la valoració inicial del pacient amb dolor toràcic. Ens permet identificar pacients amb infart de miocardi transmural previ, ens ajuda en el diagnòstic de sospita de malalties que cursen amb creixement ventricular com la valvulopatia aòrtica ó la miocardiopatia hipertròfica, i permet el diagnòstic d'arrítmies (com la fibril·lació auricular i el flutter auricular) que poden causar símptomes d'angina per excessiva taquicardització a l'esforç.

1.2.2.2. Analítica

L'analítica és important pel coneixement de l'existència i grau de control de factors de risc (diabetis i hipercolesterolèmia), així com per descartar altres patologies com l'anèmia ó l'hipertiroïdisme, que poden cursar amb símptomes d'angina ó dispnea. En situacions d'inestabilització, la determinació dels valors de troponina T o I en sang i els valors de pro-BNP ajuden tant en el diagnòstic com en l'estratificació del risc.

1.2.2.3. Ecocardiograma

L'ecocardiograma ens proporciona informació important sobre l'anatomia i funció cardíaca. És freqüent que l'ecocardiograma del pacient amb cardiopatia isquèmica crònica sigui normal i, per tant, un ecocardiograma normal no descarta el diagnòstic. La presència de disfunció sistòlica o d'alteracions de la motilitat segmentària incrementen la probabilitat diagnòstica. L'ecocardiograma és també l'eina diagnòstica fonamental per descartar altres patologies que cursen amb dolor toràcic ó dispnea: estenosi aòrtica, miocardiopatia

hipertròfica i altres miocardiopaties. No s'ha d'oblidar, però, que aquestes malalties poden coexistir amb la cardiopatia isquèmica. L'ecocardiograma té valor pronòstic demostrat amb reducció de la supervivència en cas de disfunció sistòlica, hipertensió pulmonar o valvulopaties associades.

1.2.2.4. Prova d'esforç

La prova d'esforç o ergometria consisteix en avaluar la resposta d'un individu a l'exercici registrant tensió arterial, freqüència cardíaca, ECG continu i aparició de símptomes. S'utilitzen protocols d'exercici estandarditzat en etapes de 2 ó 3 minuts amb increment progressiu de velocitat i inclinació. Majoritàriament es realitzen en tapis rodant, però també existeixen protocols d'exercici en bicicleta estàtica. El protocol més utilitzat i amb major validació en el diagnòstic de cardiopatia isquèmica és el protocol de Bruce. En pacients amb baixa capacitat funcional, comorbiditats ó edats avançades es poden utilitzar altres protocols de menor intensitat com són el protocol modificat de Bruce i el protocol de Naughton. Es requereix l'assoliment del 85% de la FC màxima teòrica per obtenir sensibilitat diagnòstica suficient.

La prova d'esforç no es pot utilitzar en pacients que no poden realitzar exercici, i el seu rendiment diagnòstic és baix en pacients amb baixa capacitat funcional per qualsevol motiu (vasculopatia perifèrica, pneumopatia, patologia neurològica, patologia osteo-articular i muscular ó d'altres). Tampoc permet el diagnòstic acurat en pacients amb anomalies de l'ECG que no permeten la interpretació dels canvis de l'ST durant l'exercici (blocatge de branca esquerra, ritme de marcapàs, síndrome de Wolff-Parkinson-White, signes d'hipertròfia ventricular important ó alteracions basals de la repolarització).

Per altra banda, la prova d'esforç convencional té conegudes limitacions de sensibilitat i especificitat que cal conèixer per tal d'interpretar adequadament els seus resultats. Inclús en pacients amb bona capacitat funcional existeixen falsos negatius (especialment en

malaltia d'1 vas ó de vasos secundaris), i falsos positius (especialment en poblacions de baixa prevalença i ECG patològic de base).

Per aquests motius, les guies actuals no recomanen la prova d'esforç convencional com a test inicial pel diagnòstic de la malaltia coronària doncs consideren té poder limitat per confirmar ó descartar la malaltia coronària en un pacient en particular. Recomanen la combinació amb tècniques d'imatge (ecocardiograma, gammagrafia, ressonància magnètica) per incrementar el valor diagnòstic, i només justifiquen el seu ús en cas de no disposar de tècniques d'imatge i sent sempre molt conscient de les seves limitacions.

Malgrat això, la prova d'esforç convencional aporta informació complementària de gran utilitat clínica més enllà dels canvis ECG : tolerància a l'esforç, aparició d'arrítmies, resposta de tensió arterial i freqüència cardíaca a l'esforç, que ens poden ajudar en l'avaluació dels símptomes i optimització de tractament. La quantitat d'exercici en la prova d'esforç es relaciona directament amb el pronòstic havent-se demostrat que la màxima capacitat d'exercici mesurada en equivalents metabòlics (MET) és el predictor més potent del risc de mort tant en individus sans com amb malaltia cardiovascular. Cada increment en 1 MET en capacitat d'esforç confereix fins a un 12% de millora en supervivència²². També s'ha demostrat la seva utilitat per estratificar el risc en pacients amb calcificacions coronàries per TAC²³.

1.2.2.5. Proves d'estrès amb imatge

Les proves funcionals no invasives consisteixen en la provocació d'isquèmia miocàrdica a través de l'exercici físic ó bé amb l'ús de fàrmacs. Hi ha dos tipus de fàrmacs utilitzats per l'estrès: la Dobutamina que augmenta el consum d'oxigen del miocardi per increment de freqüència cardíaca i tensió arterial; i el vasodilatadors (Adenosina, Dipiridamol, Regadenoson) que alteren l'equilibri de perfusió entre territoris per vasodilatació competitiva. En l'SPECT, el PET i la RMC de perfusió s'identifica isquèmia quan s'observa

reducció de la perfusió miocàrdica amb l'estrès. En l'ecocardiograma la isquèmia s'identifica per hipocinèsia o acinèsia dels territoris afectats. Els tests funcionals tenen alta especificitat diagnòstica doncs identifiquen estenosis que limiten el flux coronari. En comparació amb els tests anatòmics, però, no són capaços de detectar estadis inicials (no obstructius) de la malaltia.

Les proves funcionals s'utilitzen pel diagnòstic de cardiopatia isquèmica en pacients amb símptomes suggestius. Però també en el pacient amb malaltia coronària coneguda per l'avaluació de símptomes dubtosos; per localitzar el territori isquèmic en pacients amb malaltia multivas; i per detectar viabilitat miocàrdica en oclusions cròniques. Les proves funcionals d'imatge milloren el rendiment diagnòstic de la prova d'esforç convencional. L'elecció d'una o altra tècnica depèn de les característiques del pacient, però també de la disponibilitat de la tècnica en cada centre. Totes les proves tenen limitacions que cal conèixer per tal de triar-les adequadament i interpretar correctament els resultats.

La població amb dificultats per l'estrès físic representa un percentatge en augment progressiu en el conjunt de proves funcionals cardíques a l'actualitat. S'atribueix fonamentalment a l'increment de pacients d'edat avançada i amb comorbiditats importants, però també a la relativa reducció de l'ús de les proves funcionals en pacients joves i sense comorbiditats en que l'estrès físic seria l'indicat, substituïdes sovint per l'ús directe de proves invasives.

L'ecocardiograma té com a principal limitació la dificultat d'interpretació de les imatges, que requereix de bona finestra ecocardiogràfica i d'experiència específica en la seva interpretació. L'estrès es pot realitzar amb exercici físic o amb fàrmacs, el més freqüentment utilitzat la dobutamina.

L'SPECT d'estrès amb exercici físic és de gran utilitat per incrementar el rendiment diagnòstic en pacients amb capacitat de fer esforç físic, i suma informació a l'obtinguda en la prova d'esforç convencional.

L'SPECT d'estrès farmacològic és el motiu del treball actual i s'exposarà detingudament a l'apartat específic de descripció de la metodologia de l'estudi.

La RMC d'estrès permet estudiar la perfusió miocàrdica basal i post-estrès farmacològic amb vasodilatadors i identificar els segments isquèmics (aquells que tenen perfusió normal en situació basal i reduïda a l'estrès). El grau d'hipoperfusió es classifica en funció de l'extensió dels defectes. La captació tardana de gadolini permet identificar les zones necròtiques. La RMC no es pot utilitzar en portadors de pròtesis mecàniques de qualsevol localització o en cas de claustrofòbia.

La tomografia per emissió de positrons (PET) és una tècnica més costosa i de menor disponibilitat, que és poc utilitzada en el nostre entorn en el diagnòstic i seguiment de la cardiopatia isquèmica. L'estudi d'imatge de perfusió miocàrdica amb PET permet obtenir una mesura acurada de la perfusió miocàrdica, flux coronari i funció sistòlica en estrès i en repòs²⁴. Per l'estudi de perfusió miocàrdica poden utilitzar-se diversos traçadors, els més freqüents el Rubidi-82 i l'N-13-amoni. La quantificació de les imatges de perfusió amb PET té un alt rendiment pel diagnòstic de malaltia coronària obstructiva amb baixes dosis de radiació. Comparat amb l'SPECT té major sensibilitat i especificitat diagnòstica utilitzant menors dosis de radiació i en menor temps. Les mesures quantitatives del flux miocàrdic amb PET permeten identificar estadis inicials de l'aterosclerosi i disfunció microvascular, i identificar reducció balancejada del flux en les tres artèries principals. La interpretació és similar a la de l'SPECT amb absència d'aterosclerosi coronària fisiològicament significativa en cas de perfusió miocàrdica normal en les imatges d'estrès, aterosclerosi significativa en cas de perfusió anormal a les imatges d'estrès, i necrosi en cas de persistència del defecte de perfusió en les imatges de repòs.

1.2.2.6. TAC coronari

La tomografia computeritzada per detectors múltiples sincronitzada amb l'ECG permet la visualització de forma no invasiva de la llum i la paret de les artèries coronàries utilitzant agents de contrast radiològic. Permet obtenir una reconstrucció tridimensional de l'arbre coronari, i estudiar amb fiabilitat els segments proximals i mitjos de les artèries coronàries

amb bona correlació amb la coronariografia. També identifica amb bona resolució els empelts coronaris i les malformacions coronàries. La TC de coronàries té alta sensibilitat en el diagnòstic de malaltia obstructiva però no permet establir la importància funcional d'una lesió coronària en particular. Una de les seves principals limitacions és la quantificació de les lesions en artèries molt calcificades. El desenvolupament tecnològic ha anat permetent millorar algunes d'aquestes limitacions, per exemple amb el desenvolupament de tècniques per valorar la reserva de flux coronari de forma no invasiva²⁵ i software específic per reduir les limitacions per presència de calci²⁶. Les millores en la rapidesa d'adquisició, reducció d'irradiació i innovacions tècniques fan que en molts entorns actualment es consideri la tècnica d'elecció per l'avaluació del dolor toràcic.

L'estudi SCOT-HEART (Scottish Computed Tomography of the HEART)²⁷ demostrà reducció de mort ó IAM no fatal en un seguiment a 5 anys de pacients atesos als serveis d'urgències per dolor toràcic avaluats per TAC en comparació amb els estudiats de forma convencional (clínica i test d'isquèmia). L'alta sensibilitat del TAC coronari resultà en increment del diagnòstic de malaltia coronària (especialment malaltia no obstructiva) respecte els pacients estudiats de forma convencional. L'anàlisi de les dades suggereix als autors que l'ús del TAC de coronàries va incrementar l'ús d'estratègies de prevenció secundària en pacients amb ateromatosis no obstructiva, i que aquesta pot ser la causa de milloria de resultats en aquest grup. En concret, el percentatge d'ús d'antiagregants i estatines fou tres vegades superior en el grup amb malaltia coronària identificada per TAC malgrat idèntic risc cardiovascular a 10 anys segons els scores de risc. El TAC es postula en aquests casos com a medicina de precisió, que permet identificar el tractament més apropiat per cada pacient: revascularització, estratègies de prevenció secundària o sense indicació de tractament específic.

El registre CONFIRM²⁸ ha corroborat recentment el valor pronòstic de l'score de calci com a marcador de risc. L'estudi demostra risc de complicacions cardiovasculars creixents amb l'increment de l'score de calci, i equipara el risc dels pacients amb score de calci superior

a 300 amb el dels pacients amb malaltia coronària crònica establerta. Amb aquests resultats defensen l'estratègia de prevenció secundària en aquests pacients.

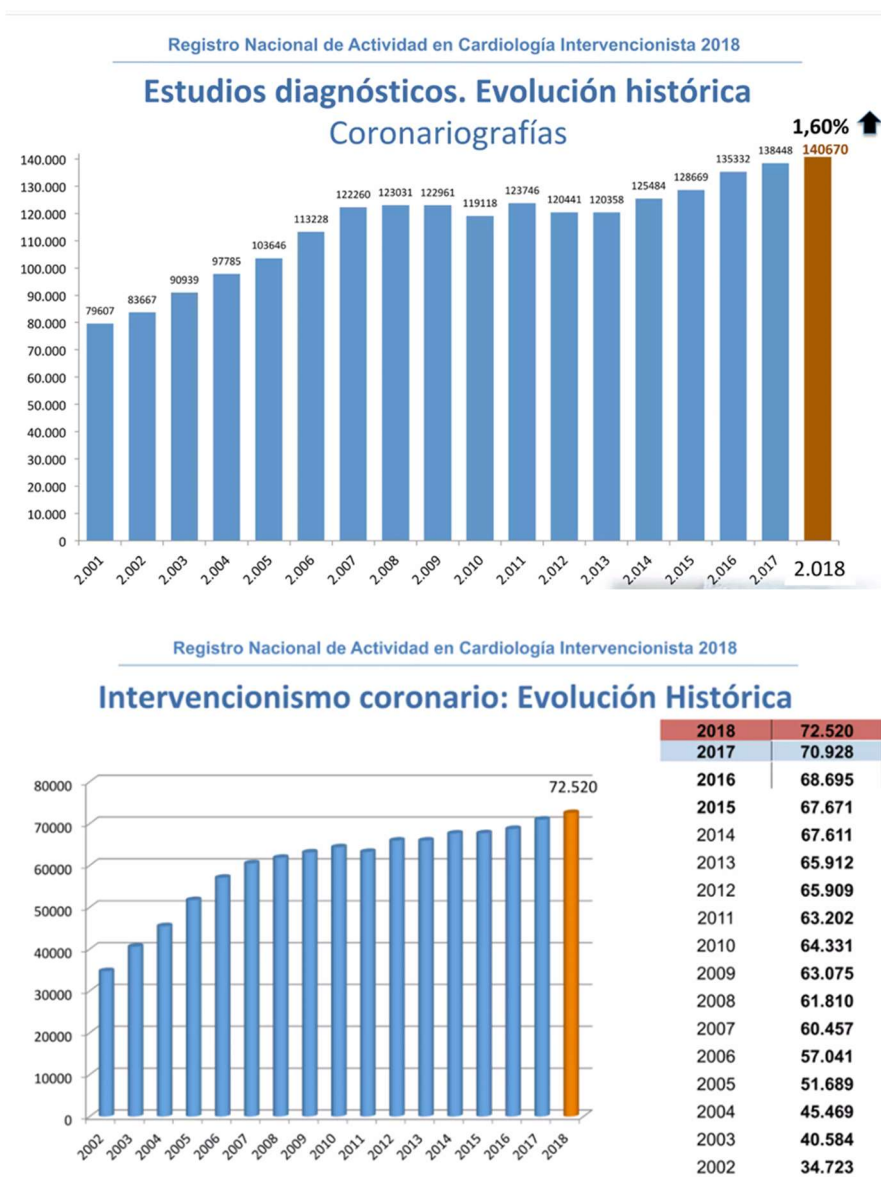
1.2.2.7. Coronariografia

La coronariografia invasiva es considera el patró d'or pel diagnòstic de cardiopatia isquèmica. El seu ús ha incrementat de forma molt significativa en els últims anys, tant pels avenços tecnològics que permeten reduir el risc de complicacions com per una major disponibilitat generalitzada de la coronariografia. Les complicacions s'han reduït gràcies a múltiples factors: generalització de la via d'accés radial, utilització de catèters més fins i flexibles, milloria d'aparells radiològics, utilització de nous mitjans de contrast menys nefrotòxics, reducció de la quantitat de contrast necessari pel diagnòstic i milloria tècnica dels stents entre d'altres. La major disponibilitat s'ha aconseguit per ampliació del nombre de sales i d'horaris en els centres prèviament existents, obertura de sales en altres hospitals, reorganització dels centres amb zones d'observació sense ingrés que permeten mantenir l'activitat malgrat la mancança crònica de llits d'hospitalització, etc. L'aplicació de noves tècniques com l'ultrasó intravascular (IVUS), la tomografia de coherència òptica (OCT) i les tècniques de càlcul de la reserva de flux han permès una milloria en la certesa diagnòstica i en els resultats. El gran avantatge respecte a d'altres tècniques és la seva vessant terapèutica. Les possibilitats de tractament també s'han incrementat significativament degut a les millories tècniques, i a data d'avui es poden tractar lesions de tronc comú, oclusions cròniques, lesions calcificades o malaltia multivas que no eren abordables fa només uns pocs anys.

Les dades del registre d'activitat de la Secció d'Hemodinàmica i Cardiologia Intervencionista de la Societat Espanyola de Cardiologia²⁹ (figura 7), corroboren aquest creixement tant del número de coronariografies diagnòstiques com de l'intervencionisme coronari.

De forma concomitant s'ha observat una reducció en els percentatges de revascularització per absència de malaltia coronària obstructiva a la coronariografia diagnòstica. Per exemple, en un estudi de Patel³⁰ publicat a 2.010 amb dades de prop de 400.000 pacients sense malaltia coronària prèvia s'observà que només el 37.6% dels pacients cateteritzats de forma electiva per sospita de malaltia coronària tenien, efectivament, malaltia obstructiva.

Figura 7. Evolució del número de coronariografies diagnòstiques i intervencionisme coronari a Espanya de 2001 a 2018³⁰ (Registre nacional de cardiologia intervencionista)



1.2.2.8. Tècniques híbrides

Es coneixen com a tècniques híbrides aquelles que fusionen la informació obtinguda mitjançant dos tipus de tècniques de diagnòstic per tal d'incrementar el seu valor diagnòstic³¹. En cardiopatia isquèmica es refereix a proves que combinen l'estudi de l'anatomia coronària (que avalua la presència, extensió i severitat de la malaltia, fonamentalment amb el TAC coronari) i l'estudi funcional (estudi de la importància hemodinàmica de les lesions i la funció miocàrdica, en que s'hi inclouen les diferents modalitats d'inducció d'isquèmia). Les tècniques més utilitzades són les que fusionen les imatges de la coronariografia no invasiva per TAC amb la perfusió miocàrdica obtinguda per PET, SPECT o RMC. També es troben en desenvolupament tècniques combinades de TAC coronari i ecocardiografia 3D d'estrès amb strain. Aquests abordatges híbrids han de permetre una millor identificació de la malaltia i facilitar les decisions terapèutiques. En aquest sentit, l'estudi EVINCI³², que estudià pacients amb símptomes sospitosos de malaltia coronària estable i risc intermig de cardiopatia isquèmica en que es va realitzar angiografia coronària per TAC i un test d'isquèmia, mostrà que al fer la imatge híbrida es reassignava l'artèria coronària responsable en un 20% dels casos en comparació amb la utilització de models estandarditzats de segmentació miocàrdica. Un altre estudi³³ més recent combinant TAC coronari i SPECT ha demostrat milloria significativa de sensibilitat, especificitat i precisió diagnòstica amb tècniques híbrides (95%, 75% i 84%) respecte les dues tècniques per separat. Permet també una millor avaluació de les lesions severament calcificades en les que el TAC mostra limitacions importants.

Tot i així, es requereixen més estudis per determinar la utilitat clínica d'aquestes tècniques per millorar els resultats dels pacients

1.2.3. RECOMANACIONS A LES GUIES DE PRÀCTICA CLÍNICA

Les guies europees més recents de diagnòstic i tractament de la síndrome coronària crònica (2019)³⁴ introdueixen el concepte de procés diagnòstic en la malaltia coronària crònica. Recomanen fer una avaluació seqüencial del pacient amb dolor toràcic per tal d'arribar a un diagnòstic de sospita. El procés s'inicia amb l'avaluació de comorbiditats, seguit de l'avaluació del risc pre-test de malaltia, realització de proves no invasives només en pacients de risc intermedi i finalitza amb la presa de decisions en funció del risc estimat. El primer pas, que és una de les característiques diferencials d'aquesta guia, és l'èmfasi en l'avaluació prèvia de comorbiditats i qualitat de vida del pacient. Amb aquest cas es pretén evitar la realització de proves no invasives complexes en pacients en que no es consideri raonable o factible la revascularització o en que aquesta no aporti benefici clínic significatiu^{35,36}. Desaconsellen també en aquests pacients la realització de proves de confirmació o despistatge, i recomanen l'acceptació d'un cert grau d'incertesa diagnòstica amb inici de tractament mèdic empíric i prioritització del control dels símptomes. Aquesta recomanació pretén reduir el nombre de proves fútils, que no condueixen a canvis en l'actitud terapèutica.

El següent pas recomanat en el pacient no exclòs per comorbiditats és l'estimació de la probabilitat clínica de malaltia. S'introdueixen en aquestes guies unes noves taules de probabilitat pre-test de malaltia coronària basades en dades actualitzades de prevalença (taula 3). Les taules valoren el risc de malaltia coronària només en funció de l'edat, el gènere i el tipus de símptomes, i no inclouen els factors de risc cardiovascular clàssics que es consideren complementaris per l'avaluació del risc (taula 4).

Taula 3. Probabilitat pre-test de malaltia coronària obstructiva (guies ESC-SCC 2019)³⁵.

Ressaltats els pacient amb probabilitat intermèdia de malaltia (5-15%) en que la realització de proves no invasives de diagnòstic estaria indicada segons les guies.

Edat	Angina típica		Angina atípica		Dolor no anginos		Díspnea	
	Homes	Dones	Homes	Dones	Homes	Dones	Homes	Dones
30-39	3%	5%	4%	3%	1%	1%	0%	3%
40-49	22%	10%	10%	6%	3%	2%	12%	3%
50-59	32%	13%	17%	6%	11%	3%	20%	9%
60-69	44%	16%	26%	11%	22%	6%	27%	14%
>70	52%	27%	34%	19%	24%	10%	32%	12%

Taula 4. Modificadors de la probabilitat pre-test basada en edat, gènere i presentació clínica (guies ESC-SCC 2019)³⁵

Disminueixen la probabilitat	Incrementen la probabilitat
<ul style="list-style-type: none"> • Prova d'esforç negativa • Absència de calci coronari per TAC (score Agatston de zero) 	<ul style="list-style-type: none"> • Presència de factors de risc cardiovascular clàssics: hipertensió arterial, diabetis, hipercolesterolèmia, tabaquisme, història familiar • Alteracions de l'ECG en repòs: presència d'ones Q, alteracions de l'ST ó l'ona T suggestius d'isquèmia • Alteracions de l'ecocardiograma suggestives de malaltia coronària • Prova d'esforç patològica • Presència de calci coronari per TAC

Només els pacients identificats com de risc intermedi (risc estimat per les taules de probabilitat pre-test entre el 5 i el 15%) tindrien indicació de realització de proves

diagnòstiques no invasives per tal de poder-los reclassificar en nivell de risc alt o baix i actuar en conseqüència.

El motiu per insistir en evitar la realització de proves no invasives en pacients de risc baix o molt elevat és el coneixement de que l'habilitat diagnòstica de qualsevol de les proves de que disposem depèn de la prevalença de malaltia en la població estudiada³⁷. L'habilitat diagnòstica d'una prova s'entén com la probabilitat de que un pacient tingui malaltia si el test és patològic o de que no la tingui si el test és negatiu. Quan la probabilitat pretest de tenir malaltia és alta, s'haurien d'estudiar molts pacients per identificar els pocs que no tenen malaltia i un test negatiu rarament podrà excloure la malaltia (valor predictiu negatiu baix). Quan la probabilitat pretest és baixa, un test negatiu descarta la malaltia però un test positiu és més probable que sigui un fals positiu (valor predictiu positiu baix). Per aquest motiu, en pacients en els extrems de la probabilitat de malaltia (probabilitat pre-test <5% ó superior a 15%) les guies actuals consideren raonable evitar les proves diagnòstiques no invasives i assumir que el pacient té o no té malaltia coronària basant-se exclusivament en la informació clínica. En pacients amb símptomes sospitosos però baixa probabilitat pretest es recomana descartar altres causes de dolor toràcic. En pacients identificats d'alt risc es recomana l'inici de tractament mèdic de prevenció secundària i l'avaluació invasiva si es considera indicat.

El següent pas en l'avaluació dels pacients de risc intermedi seria la realització de proves diagnòstiques que ens ajudin a reclassificar el risc. La selecció del test no invasiu depèn de les característiques del pacient, l'expertesa local i el grau de disponibilitat del diferents tipus de proves. En pacients amb símptomes freqüents en repòs cal sospitar el vasospasme i utilitzar proves específiques per la seva confirmació diagnòstica.

Cada tipus de test diagnòstic no invasiu té el seu rang de situacions en què la utilitat diagnòstica serà màxima. Per exemple, el TAC coronari és el preferit en pacients de baixa probabilitat pre-test i sense diagnòstic previ de cardiopatia isquèmica en que és alta la probabilitat d'obtenir imatges de qualitat. En canvi, el rendiment diagnòstic sol ser baix en pacients amb un ritme irregular i ràpid (fibril·lació auricular) i antecedent de calcificacions

coronàries. En pacients amb cardiopatia coneguda se solen preferir els tests d'isquèmia per identificar les lesions clínicament significatives. Tant l'ecocardiograma com l'SPECT de perfusió es poden fer amb exercici, el que aportarà informació complementària valuosa per les decisions clíniques. Una descripció més detallada dels diferents tipus de proves diagnòstiques s'ha fet a l'apartat previ.

L'ergometria convencional no es recomana actualment com a test inicial en el diagnòstic de cardiopatia isquèmica doncs es considera té una capacitat limitada per confirmar o descartar malaltia coronària obstructiva. En el seu lloc les guies recomanen fermament l'ús de tests diagnòstics d'imatge i limiten la seva utilització a situacions en que no hi ha disponibilitat de proves d'imatge i sent conscients de les seves limitacions com a prova diagnòstica. Aquesta és una modificació que s'ha afegit a les últimes guies després de revisar estudis clínics aleatoritzats que comparen els efectes de l'estratègia diagnòstica basada en l'ergometria convencional amb els tests amb imatge en els resultats clínics. Aquests estudis han demostrat que l'addició del TAC coronari o un test d'isquèmia amb imatge³⁸ milloren el rendiment diagnòstic. En concret, observen reducció significativa de les proves no concloents, optimització dels tractaments preventius i de l'intervencionisme i potencial reducció del risc d'IAM. Alguns estudis observacionals, però, no han pogut demostrar aquests beneficis en pacients de la vida real³⁹. Malgrat aquestes dades, es reconeix el valor clínic complementari de la prova d'esforç a l'aportar informació addicional d'utilitat en la valoració dels símptomes i el pronòstic: reproducció dels símptomes, valoració de la tolerància a l'exercici, identificació d'arrítmies a l'esforç i resposta de tensió arterial a l'esforç.

La coronariografia invasiva es contempla com a mètode diagnòstic en casos de test no invasiu no concloent i alta sospita de malaltia coronària. També es considera indicada en pacients d'alt risc de malaltia coronària i insuficient resposta a tractament mèdic, i en els casos en que l'avaluació no invasiva suggereix alt risc de complicacions. Es considera alt risc si s'estima mortalitat cardíaca superior al 3% a l'any. En l'SPECT es defineix com a presència d'isquèmia en >10% del miocardi de ventricle esquerre i en l'ecocardiograma

d'estrès amb la presència de més de 3 segments amb hipo o acinèsia induïda per l'estrès. En aquests pacients es recomana la coronariografia i revascularització com a mitjà per millorar el curs natural de la malaltia. De cara a la revascularització, s'emfatitza la utilitat de l'avaluació funcional invasiva amb reserva fraccional de flux (FFR) prèvia a la revascularització que es recomana sempre que sigui possible, especialment en lesions obstructives d'entre el 50 i 90% i en la malaltia multivas. L'FFR permet establir el significat funcional de les lesions i evitar revascularitzacions innecessàries. La combinació de coronariografia invasiva amb FFR ha demostrat que modifica l'estratègia de maneig (revascularització o no) en entre un 30 i 50% dels pacients en que es realitza una coronariografia electiva⁴⁰.

1.3. SPECT D'ESTRÈS FARMACOLÒGIC

1.3.1. METODOLOGIA I INDICACIONS

L'SPECT ó tomografia per emissió de fotó únic s'utilitza en cardiologia per l'estudi de la perfusió miocàrdica. Utilitza radiofàrmacs que s'administren per via endovenosa i són captats pel miocardi en diferent intensitat segons el flux sanguini, de manera que la captació del traçador és reflex de la perfusió miocàrdica. Els radiofàrmacs són àtoms inestables que emeten l'energia excedent en forma de fotons gamma. La gammacàmera detecta la radiació emesa pel radiofàrmac dipositat al miocardi, i el processament de la informació permet obtenir imatges tomogràfiques de la captació del traçador en les diferents regions del ventricle esquerre. S'obtenen talls en tres eixos (eix curt, eix llarg vertical i eix llarg horitzontal) i mapes polars de 17 segments. La quantificació es realitza per segments amb una escala de perfusió de quatre punts en que el zero correspon a perfusió normal i el quatre a absència de perfusió. La sincronització de l'adquisició de les imatges amb l'ECG (gated-SPECT) millora la qualitat de l'estudi i permet la quantificació de la funció sistòlica. Habitualment s'avalua la perfusió miocàrdica en repòs i després d'estrès físic ó farmacològic. La comparació de les imatges en esforç i en repòs permet identificar defectes de perfusió fixes (tant en estrès com en repòs) que corresponen a zones de necrosi i defectes de perfusió reversibles (presents en l'estrès i absents en el repòs) que corresponen a zones d'isquèmia. L'extensió dels defectes dona informació de l'extensió de la malaltia⁴¹.

L'SPECT és una de les proves de primera elecció pel diagnòstic de cardiopatia isquèmica doncs incrementa la sensibilitat i especificitat de la prova d'esforç convencional i permet l'avaluació d'isquèmia en pacients amb baixa capacitat funcional o impossibilitat per l'exercici amb la utilització de fàrmacs estressors. Les proves combinades amb fàrmacs i exercici lleuger són una bona alternativa, ja que l'exercici redueix els efectes secundaris dels fàrmacs i millora la qualitat de les imatges. Les proves d'estrès farmacològic són

d'especial utilitat en els pacients d'edats avançades i amb comorbiditats que sovint es presenten amb clínica no clara. En aquests casos ajuda a reclassificar els pacients i identificar aquells que poden obtenir major benefici de les exploracions invasives, tenint en compte que per les seves característiques clíniques (fragilitat, insuficiència renal, dificultat d'accés vascular, major risc d'embolisme cerebral) té major risc de complicacions de l'estudi amb coronariografia invasiva.

Les indicacions clàssiques dels test d'estrès són:

- Diagnòstic de pacients amb dolor toràcic sense canvis elèctrics ni ascens de marcadors de necrosi miocàrdica.
- Estratificació del risc de pacients amb malaltia coronària coneguda
- Avaluació de pacients d'alt risc de malaltia coronària (diabètics, malaltia vascular perifèrica, malaltia vascular cerebral, insuficiència renal)

Es recomana que l'estrès sigui farmacològic en cas de:

- Impossibilitat de fer exercici físic degut a limitacions de causa no cardíaca: malaltia pulmonar, arteriopatia perifèrica, malalties múscul-esquelètiques, malalties neurològiques.
- Alteracions de l'ECG basal com ara blocatge de branca esquerra, estimulació per marcapàs i síndrome de Wolf-Parkinson-White.

1.3.2. RADIOFÀRMACS UTILITZATS

En diagnòstic cardíac s'utilitzen actualment tres tipus de radiofàrmacs: Tal·li 201 i dos compostos tecneciats (Tc-99m sestamibi i Tc-99m tetrofosmin)⁴². El tecneci no és per si mateix traçador del flux miocàrdic, pel que cal que s'uneixi a una altra molècula que li confereix aquesta propietat (s'utilitzen el MIBI i la tetrofosmina). El tal·li és per si mateix un traçador de flux pel que no necessita unir-se a una altra molècula

El tal·li-201 es comporta com un anàleg del potassi. Entra i surt de la cèl·lula a través de la bomba de Na-K ATPasa i es distribueix de forma proporcional al flux. Té vida mitjana llarga i s'elimina per via renal. La qualitat de les imatges es veu limitada per la impossibilitat d'utilitzar dosis altes degut a la seva llarga vida mitjana i excés de radiació. En condicions de perfusió miocàrdica normal un 85% del Tali-201 és extret pel miòcit durant el primer pas i assoleix la màxima concentració en el miòcit entre els 18 i 25 minuts de la injecció. En territoris amb el flux reduït la concentració màxima s'assoleix més tardanament. El tal·li s'uneix a la cèl·lula miocàrdica de forma reversible de manera que una vegada assolida la màxima concentració intracel·lular, s'inicia el procés de redistribució amb sortida del tal·li a l'espai vascular amb un temps mig d'aclariment miocàrdic d'unes 2 hores. Aquesta propietat és la que permet realitzar estudis de viabilitat. El tal·li actualment està pràcticament en desús a Europa. Té importància històrica per haver estat el primer radiofàrmac utilitzat.

El tecneci-99m té varies característiques que el fan més segur i més fàcil d'utilitzar que el tal·li i és l'habitualment utilitzat a l'actualitat. Té vida mitjana curta (període de semidesintegració de 6 hores) i permet obtenir imatges de bona qualitat amb baixes dosis (es degrada ràpidament en altres compostos menys radioactius). Amb els productes tecneciats s'obtenen imatges de millor qualitat que són més fàcils d'interpretar, i permet l'estudi sincronitzat amb l'ECG per estudi de funció ventricular i engruiximent dels diferents segments miocàrdics. Els traçadors de perfusió són molècules amb afinitat pel miocardi que es marquen amb el tecneci-99m. Els dos productes utilitzats són el MIBI (metoxi-

isobutil-isonitril) i la tetrofosmina. El ^{99m}Tc -MIBI i el ^{99m}Tc -Tetrofosmina són compostos lipofílics que no s'uneixen a les proteïnes del plasma i s'incorporen a les cèl·lules per difusió passiva de forma proporcional al flux sanguini. Un altre dels avantatges del productes tecneciats és la possibilitat d'emmagatzemament als serveis de Medicina Nuclear en generadors de molibdè-99 (isòtop pare) de vida mitjana més llarga (66 hores) que permet el funcionament de les unitats amb una entrega setmanal. A partir del molibdè s'obté l'isòtop fill (Tc-99) que s'utilitza diàriament per les exploracions.

Els compostos tecneciats amb sestamibi i tetrofosmin són de característiques molt similars el que permet utilitzar els mateixos protocols de temps d'adquisició i ajustos de la gammacàmera. En condicions de viabilitat cel·lular es retenen a la mitocòndria i tenen mínima redistribució, el que permet demorar l'obtenció d'imatges entre 60 i 90 minuts. Es metabolitzen per via hepàtica, s'excreten per tub digestiu i tenen vida mitjana de 6 hores. Aquests compostos permeten l'adquisició de les imatges d'estrès i de repòs en un mateix dia (protocol curt) en que s'administra una primera dosi de 8-10 mCi de traçador i una segona dosi de 20-25 mCi. La diferència en la quantitat de radiació emesa s'ha de corregir adaptant els temps d'adquisició i els filtres de reconstrucció de la imatge tomogràfica. Quan les dues parts de l'exploració es realitzen en dies diferents les dues dosis són iguals (15-20mCi) així com el procediment d'adquisició i el processat de les imatges. La detecció amb la gammacàmera es realitza entre els 30 i 90 minuts de l'administració de la dosi i és recomanable la ingesta de greixos per afavorir l'eliminació hepatobiliar del traçador i disminuir la seva interferència en la lectura de les imatges.

1.3.3. FÀRMACS UTILITZATS PER L'ESTRÈS CARDÍAC

Els fàrmacs utilitzats per l'estrès farmacològic són de dos tipus: els vasodilatadors i la dobutamina. La dobutamina és un agonista adrenèrgic amb efecte inotrop i cronotrop positiu. Els vasodilatadors que s'utilitzen pels estudis d'estrès són dipiridamol, adenosina i regadenoson. L'estrès amb dobutamina provoca isquèmia per increment del consum d'oxigen miocàrdic, mecanisme semblant a la isquèmia produïda per l'exercici. Els vasodilatadors provoquen increment de perfusió en territoris irrigats per artèries sanes amb capacitat de vasodilatació, i exagereu la perfusió reduïda en territoris irrigats per artèries obstruïdes i sense capacitat de dilatació i d'augment de perfusió. L'ús d'un o altre fàrmac depèn del centre i de les característiques del pacient. Els vasodilatadors es considera tenen perfil de risc més favorable pel que sovint es reserva la dobutamina a pacients amb contraindicacions pels vasodilatadors.

Els protocols de realització de procediments de medicina nuclear en cardiologia han estat recentment actualitzats per la Societat Americana de Cardiologia Nuclear (ASNC)⁴³, i recullen les guies d'administració de fàrmacs, principals indicacions, contraindicacions i efectes secundaris.

1.3.3.1. Fàrmacs vasodilatadors

Els tres fàrmacs vasodilatadors utilitzats actualment en el diagnòstic de cardiopatia isquèmica són : dipiridamol, adenosina i regadenoson.

Les principals contraindicacions de l'SPECT d'estrès amb vasodilatadors són:

- Història de broncospasme
- Hipotensió arterial basal (TAS<90mmHg). El risc d'hipotensió greu és major en pacients amb hipovolèmia, estenosi valvular aòrtica, malaltia de tronc comú i estenosi carotídia.
- Hipertensió arterial (TAS>200 mmHg ó TAD>110 mmHg)

- Síndrome coronària aguda

Contraindicacions relatives:

- Bradicàrdia sinusal marcada (FC<40x')
- Blocatge auriculo-ventricular de segon ó tercer grau
- Estenosi aòrtica severa
- Antecedents d'epilèpsia

Els vasodilatadors actuen per activació dels receptors d'adenosina. Hi ha tres tipus de receptors:

- Receptors A_1 . la seva activació provoca bradicàrdia i pot fer blocatge auriculo-ventricular
- Receptors A_{2A} : la seva activació provoca vasodilatació coronària
- Receptors A_{2B} : la seva activació provoca vasodilatació perifèrica i broncospasme
- Receptors A_3 : la seva activació provoca broncospasme

Adenosina i regadenoson provoquen vasodilatació coronària per activació directe dels receptors A_{2A} . L'adenosina activa també els receptors A_1 , A_{2B} i A_3 , que són responsables dels efectes secundaris. El dipiridamol és un vasodilatador coronari d'acció indirecte que inhibeix la fosfodiesterasa que degrada l'adenosina, provocant d'aquesta manera increment dels nivells tissulars d'adenosina. El regadenoson té alta afinitat pel receptor A_{2A} de l'adenosina pel que produeix els mateixos efectes sobre vasodilatació coronària i increment del flux coronari amb teòrica reducció dels seus efectes secundaris.

Les metilxantines (cafeïna i teofil·lina) són inhibidors competitius dels receptors d'adenosina (bloquegen el receptor sense activar-lo), pel que la seva presència en sang redueix els efectes de tots els vasodilatadors coronaris. És per això que s'ha d'evitar el consum de substàncies que contenen metilxantines (cafè, te, begudes energètiques, xocolata) en les 24 hores prèvies a la prova. L'aminofil·lina (precursor de la teofil·lina) s'utilitza com a agent reversor dels vasodilatadors coronaris en cas d'efectes secundaris.

Les característiques farmacocinètiques són diferents per cada fàrmac i per això el protocol d'administració és diferent per cadascun d'ells. L'adenosina provoca vasodilatació de les arterioles coronàries de forma directa amb increment del flux coronari d'unes 4 vegades. El pic de vasodilatació després de l'administració d'adenosina es produeix entre 1 i 2 minuts des de l'inici d'infusió. La vida mitjana de l'adenosina és d'uns 10 segons pel que requereix administració amb bomba de perfusió contínua. El dipiridamol provoca increment del flux coronari d'entre 4 i 7 vegades el basal. La hiperèmia provocada pel dipiridamol es manté durant més de 50 minuts. El pic de vasodilatació després de l'administració de dipiridamol es produeix de mitjana als 6.5 minuts de l'inici de la infusió. El regadenoson assoleix màxima concentració i màxim efecte vasodilatador entre 1 i 4 minuts post-injecció i té màxim efecte durant 2-4 minuts. Persisteix en dosis baixes a l'organisme fins a 2 hores post-administració. Els efectes hemodinàmics dels tres vasodilatadors són similars amb lleu increment de freqüència cardíaca i lleu reducció de tensió arterial en la majoria de pacients.

Protocols d'administració dels fàrmacs estressors:

- **Adenosina** : s'administra en perfusió contínua durant 6 minuts. S'injecta el radiofàrmac als 3 minuts d'inici de la perfusió.
- **Dipiridamol**: s'administra en bolus lent durant 4 minuts. El radiofàrmac s'injecta als 3 minuts de finalitzar l'administració de dipiridamol.
- **Regadenoson**: s'administra en bolus ràpid (10 segons) seguit de bolus de sèrum fisiològic. El radiofàrmac s'administra entre 10 i 20 segons després del sèrum salí.

Les dosis de cada fàrmac per l'estrès farmacològic es recullen a la taula 5. El Regadenoson té dosi única independent del pes. Amb tots els fàrmacs es pot associar exercici de baixa intensitat. Les figures 8, 9 i 10 il·lustren les pautes d'administració de cadascun dels fàrmacs vasodilatadors i el radiofàrmac.

Taula 5. Dosis de fàrmacs vasodilatadors per l'estrès farmacològic⁴⁴

Pes	Dipiridamol	Adenosina	Regadenoson
Dosi estàndard	0.56mg/Kg	140mcg/Kg/min	0.4 mg
50 Kg	28mg	7mg/min	0.4 mg
75 Kg	42mg	10.5mg/min	0.4 mg
100 Kg	56mg	14mg/min	0.4 mg
125 Kg	70 mg	17.5mg/min	0.4 mg

Figura 8. Protocol d'estrès amb adenosina⁴⁴

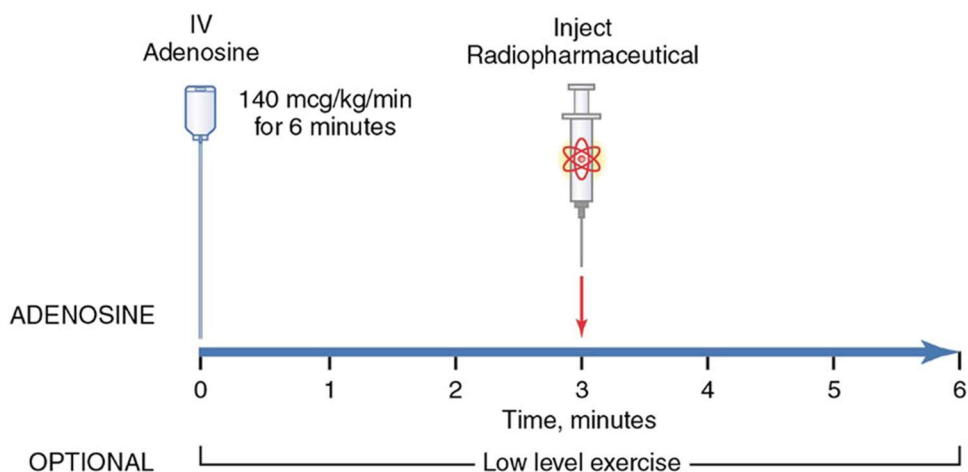


Figura 9. Protocol d'estrès amb Dipiridamol⁴⁴

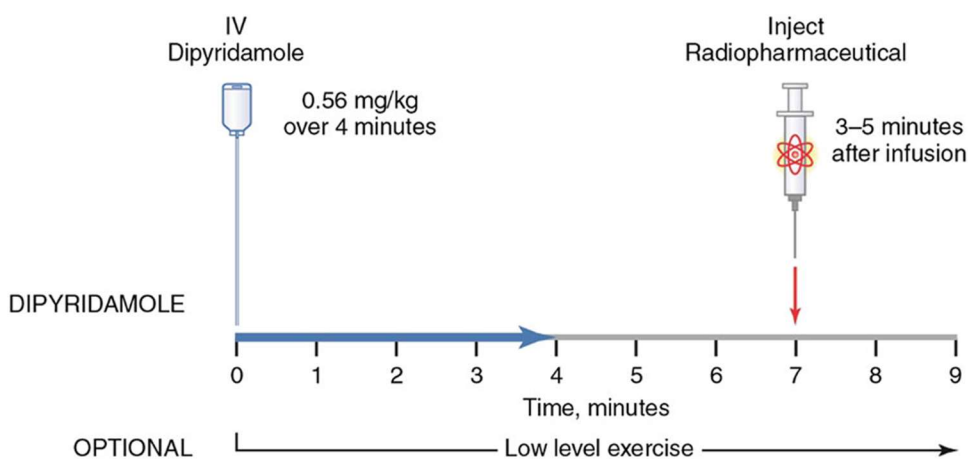
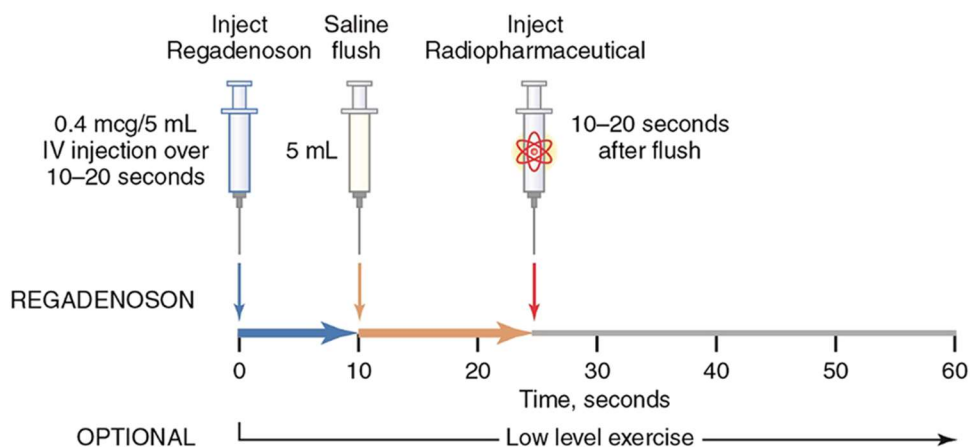


Figura 10. Protocol d'estrès amb Regadenoson⁴⁴



Tots aquests fàrmacs s'han d'utilitzar amb precaució en pacients amb història d'hiperreactivitat bronquial ó malaltia pulmonar obstructiva crònica greu. S'ha de disposar d'aminofil·lina com a tractament del broncospasme causat per aquests fàrmacs, que s'ha d'administrar almenys un minut després de l'administració del radiofàrmac. En pacients amb història d'hiperreactivitat bronquial es recomana l'ús de dobutamina. El regadenoson és més selectiu pel receptor A_{2A} pel que el risc teòric de broncospasme és menor. Diversos estudis han demostrat la seguretat de l'ús de regadenoson en pacients amb malaltia pulmonar avançada^{44,45}. El regadenoson havia estat poc utilitzat fins ara per qüestions de preu però mostra molts avantatges (reducció de complicacions, estalvi de temps, simplicitat d'administració, reducció del risc d'errors de dosificació al no requerir ajustament de dosi per pes, edat ó funció renal) que el fan el fàrmac del futur.

Qualsevol dels tres fàrmacs pot utilitzar-se combinat amb exercici lleu. Per dipiridamol i adenosina es recomana continuar l'exercici fins dos minuts després d'injectar el traçador. El regadenoson es pot administrar tant al pic de l'esforç com després de reduir el nivell d'esforç ó en la fase de recuperació, sense variacions significatives en els resultats obtinguts, el que permet reconvertir estudi d'esforç insuficient en estudi mixte incrementant el valor diagnòstic de la prova. L'exercici redueix els efectes secundaris de l'administració

dels vasodilatadors i també millora la qualitat de les imatges perquè redueix la captació intestinal i hepàtica, que és freqüent en l'estrès farmacològic.

Els efectes secundaris amb l'administració de vasodilatadors són freqüents, havent-se descrit en fins el 50% dels pacients amb dipiridamol i en el 80% amb adenosina. L'avantatge de l'adenosina és que té vida mitjana molt curta pel que els efectes secundaris són ràpidament reversibles. Els efectes secundaris descrits amb dipiridamol inclouen: dolor toràctic (20%), cefalea (12%), mareig (12%), extrasistòlia ventricular (5%), nàusees (5%), hipotensió (5%), envermelliment facial (3%) i bloqueig auriculo-ventricular (<2%). Amb adenosina s'ha descrit fins a un 8% d'incidència de bloqueig auriculo-ventricular. Els efectes secundaris descrits amb l'administració de regadenoson són similars: dispnea (25%), cefalea (29%), envermelliment facial (17%), molèstia precordial/dolor toràctic (27%), nàusees, molèstia abdominal (6%).

1.3.3.2. Dobutamina

La dobutamina estimula directament els receptors β_1 i β_2 adrenèrgics causant increment de freqüència cardíaca, pressió arterial i contractilitat miocàrdica. Els efectes són dependents de dosi i similars a l'efecte de l'exercici sobre el cor.

La dobutamina s'administra en perfusió contínua en dosis creixents iniciant a 5 microg/Kg/min i incrementant la dosi cada 3 minuts (10-20-30 i màxim 40mcg/Kg/min) fins assolir el 85% de la freqüència cardíaca (FC) màxima teòrica. El radiofàrmac s'injecta en el pic de freqüència cardíaca i s'ha de continuar la perfusió de dobutamina a mateixa dosi durant 1 minut després de l'administració del radiofàrmac. En cas de no assolir el 85% de la FC màxima teòrica s'hauria d'administrar dosi d'atropina de 0.5 a 2mg per ser considerada una prova conclouent.

Els efectes secundaris més freqüents són palpitations (29%), dolor toràctic (31%), cefalea (14%), envermelliment facial (14%), dispnea (14%) i arrítmies supraventriculars ó

ventriculars (8-10%). En cas d'efectes secundaris greus es pot administrar beta-blocador endovenós (metoprolol 5mg ó esmolol 0.5mg/Kg) en absència de contraindicacions.

La dobutamina és habitualment un fàrmac de segona elecció i es recomana només en pacients que no poden fer exercici i tenen contraindicacions per vasodilatadors coronaris, sobretot per broncospasme. Per aquest motiu es disposa de menys dades i menor evidència científica de la seva utilitat tant a nivell diagnòstic com pronòstic.

Les principals contraindicacions són: presència d'obstrucció de tracte de sortida de ventricle esquerre dinàmica ó fixe (miocardiopatia hipertròfica i estenosi aòrtica), taquiarítmies supraventriculars amb freqüència cardíaca no controlada, hipertensió arterial no controlada, història de taquicàrdia ventricular, dissecció aòrtica ó al·lèrgia a la dobutamina. Són contraindicacions relatives el tractament beta-blocador i l'ECG no interpretable (BBE ó ritme de marcapàs). El tractament beta-blocador perquè atenua la resposta a la dobutamina i redueix el rendiment diagnòstic de la prova. I l'ECG no interpretable perquè impossibilita la monitorització de canvis elèctrics durant la infusió de dobutamina i dificulta la interpretació les alteracions de perfusió septal en taquicàrdia. És recomanable disposar d'un ecocardiograma previ a la realització de la prova per descartar l'existència d'obstrucció de tracte de sortida, que poc provocar complicacions greus amb dosis altes de dobutamina.

2. JUSTIFICACIÓ DE L'ESTUDI

La cardiopatia isquèmica és la primera causa de mort a nivell mundial, així com una de les principals causes d'hospitalitzacions i discapacitat. Conseqüentment és responsable d'un elevat cost econòmic global. El diagnòstic i tractament precoç de la cardiopatia isquèmica, junt amb l'optimització del control dels factors de risc, és fonamental per reduir la seva incidència i repercussió sobre mortalitat, hospitalitzacions, qualitat de vida i costos econòmics.

La tomogammagrafia de perfusió miocàrdica d'estrès és una tècnica no invasiva àmpliament validada pel diagnòstic i estratificació pronòstica de la malaltia coronària crònica estable, amb més de 40 anys d'història i abundant evidència científica. L'objectiu de l'SPECT cardíac d'estrès és la identificació de forma no invasiva dels pacients amb o sense símptomes cardíacs que presenten major risc cardiovascular. L'SPECT cardíac d'estrès farmacològic permet fer aquesta avaluació en pacients amb capacitat d'esforç limitada, que són pacients d'especial complexitat tant en el diagnòstic com en la presa de decisions terapèutiques.

El perfil dels pacients actualment estudiats amb SPECT d'estrès és diferent al dels estudis clàssics⁴⁶. Per una banda, han disminuït els pacients de menor risc per major utilització de tècniques invasives i noves tècniques de diagnòstic no invasiu (TAC, RMC, PET) en aquests pacients. Per altra banda, s'ha incrementat el percentatge de pacients de major risc per edat, antecedents de cardiopatia i revascularització i comorbiditats, que no es van incloure en els estudis inicials. Aquesta és una població en augment degut a l'increment de supervivència dels pacients amb comorbiditats greus, l'envelliment poblacional, i als canvis en les expectatives de salut de la població general a l'actualitat. Aquestes diferències en la població d'estudi incideixen en el valor diagnòstic i pronòstic de l'SPECT, i introdueixen el dubte sobre la seva utilitat en el context actual.

L'estudi se centra en l'SPECT cardíac d'estrès farmacològic, i pretén reavaluar el seu rendiment diagnòstic en el nostre entorn en aquest nou context (major prevalença de pacients fràgils, amb revascularitzacions prèvies múltiples i comorbiditats greus). L'objectiu de l'estudi és conèixer quins pacients són actualment remesos per SPECT d'estrès farmacològic, els resultats obtinguts i la relació d'aquests amb el pronòstic a curt i mig termini. El supòsit és que en els pacients amb isquèmia a l'SPECT més habitualment es farà coronariografia i revascularització, i que aquesta última condicionarà una millora en la supervivència.

3. HIPÒTESI

L'SPECT d'estrès farmacològic segueix sent una eina imprescindible en el diagnòstic i valoració pronòstica de la cardiopatia isquèmica en els pacients que no poden fer esforç físic suficient i el seu ús té repercussió pronòstica positiva. La hipòtesi és que manté el seu valor diagnòstic i pronòstic malgrat els canvis experimentats en els darrers anys en la disponibilitat d'altres tècniques diagnòstiques i en les característiques clíniques dels pacients en que s'utilitza.

4. OBJECTIUS DE L'ESTUDI

Objectiu principal: Demostrar que l'SPECT d'estrès farmacològic continua sent una eina útil en l'estratificació pronòstica dels pacients amb sospita de cardiopatia isquèmica a l'actualitat. Per respondre la pregunta s'analitzaran les dades de l'SPECT d'estrès que es relacionen amb la mortalitat a l'any i en el seguiment a mig termini.

El objectius secundaris de l'estudi són:

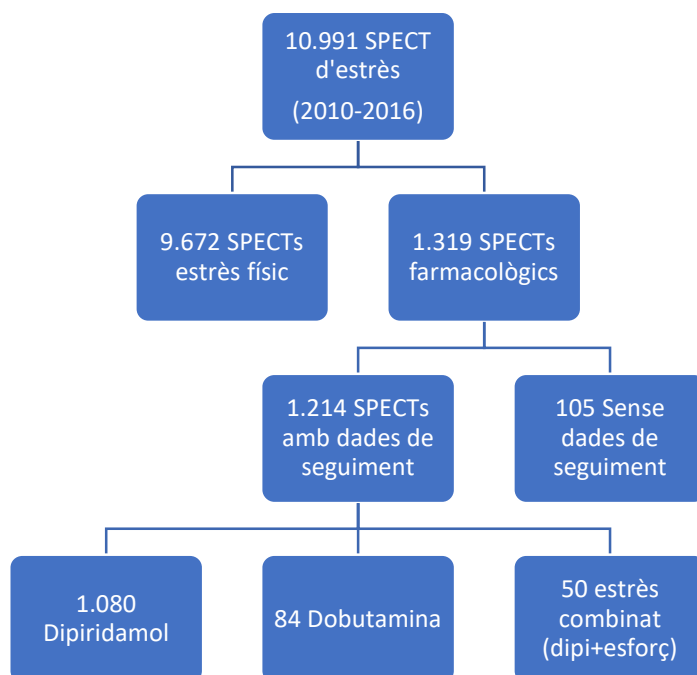
- Analitzar la relació existent entre els resultats de l'SPECT i la coronariografia. I els efectes de la revascularització en el pronòstic.
- Analitzar l'evolució dels pacients identificats d'alt risc en l'SPECT en que no es realitza coronariografia
- Analitzar les característiques clíniques i evolució dels pacients amb estudi de perfusió normal.
- Analitzar les característiques diferencials clíniques, gammagràfiques, terapèutiques i d'evolució de les dones en l'estudi .

5. MATERIAL I MÈTODE

Estudi retrospectiu de tots els SPECTs cardíacs d'estrès farmacològic realitzats durant els anys 2010 a 2016 a l'Hospital Universitari Parc Taulí de Sabadell.

Durant el període de l'estudi es realitzaren 1.319 SPECTs d'estrès farmacològic, que representen el 12% del total d'SPECTs d'estrès realitzats. S'analitzaren les dades de les 1.214 proves en les que es va poder fer seguiment. La distribució del tipus d'estrès farmacològic utilitzat fou : 1.080 proves realitzades amb Dipiridamol (89%), 84 proves realitzades amb Dobutamina (7%) i 50 proves combinades amb Dipiridamol i exercici de baixa intensitat (4%). El diagrama de fluxos dels pacients inclosos a l'estudi es recull a la figura 11.

Figura 11. Diagrama de fluxos de pacients inclosos a l'estudi.



5.1. VARIABLES DE L'ESTUDI

Es recolliren de forma sistemàtica:

5.1.1. DADES CLÍNIQUES

Edat, factors de risc cardiovascular (hipertensió arterial, diabetis, dislipèmia, vasculopatia perifèrica ó accident vascular cerebral, tabaquisme, cardiopatia prèvia), indicació de la prova (dolor toràcic, dispnea, anomalies de l'ECG ó l'ecocardiograma, estudi preoperatori), metge sol·licitant (cardiòleg, metge de família o metges d'altres especialitats) i procedència del pacient (hospitalització, urgències ó àmbit ambulatori)

5.1.2. DADES REFERENTS A LA PROVA REALITZADA

Fàrmac utilitzat (dipiridamol, dobutamina, esforç lleuger combinat amb dipiridamol), dosi de fàrmac utilitzat (dipiridamol) ó percentatge d'assoliment de freqüència cardíaca (dobutamina), resultat clínic (positiu, negatiu ó dubtós), ECG (positiu, negatiu, no interpretable ó dubtós) i gammagràfic (isquèmia, necrosi, isquèmia i necrosi, perfusió normal o miocardiopatia) i complicacions de la prova.

5.1.3. ESTRATÈGIA DE MANEIG CLÍNIC POSTERIOR A LA PROVA

Percentatge de pacients als que es realitza estudi invasiu, percentatge de pacients revascularitzats, percentatge de pacients sense lesions angiogràfiques.

5.1.4. DADES REFERENTS A L'EVOLUCIÓ DEL PACIENT

Mort cardíaca i mort per qualsevol causa a l'any de la prova i al final del seguiment.

5.2. PROTOCOLS D'ESTRÈS

El test d'estrès fou supervisat per un cardiòleg que fou el qui va decidir el tipus d'estrès i el fàrmac a utilitzar. El fàrmac utilitzat de preferència per l'estrès fou el Dipiridamol donada la seva major simplicitat d'ús, menor requeriment de temps i menor risc teòric de complicacions. En aquell moment no disposàvem de Regadenoson que simplifica encara més el procediment i redueix el risc de complicacions.

El protocol d'estrès utilitzat seguí les recomanacions de les guies actuals. En el grup Dipiridamol s'administrà una dosi total de 0.56mg/Kg en infusió lenta durant 4 minuts i s'injectà el radiofàrmac als 3 minuts de finalitzar la infusió de Dipiridamol. En els pacients en que es va combinar amb exercici físic van caminar per la cinta a ritme lent des del final de la infusió del dipiridamol fins 1 minut després de l'administració del radiofàrmac. En cas d'efectes secundaris persistents del dipiridamol s'utilitzà aminofil·lina intravenosa administrada a partir del primer minut després de l'administració del radiofàrmac.

La dobutamina s'administrà en bomba de perfusió contínua a dosi inicial de 5 micrograms/Kg/minut amb increment de dosi cada 3 minuts fins assolir el 85% de la freqüència cardíaca (FC) màxima teòrica. La FC màxima teòrica es defineix com el valor resultant de restar l'edat del pacient a 220. Els increments de la velocitat de perfusió de dobutamina foren de 10 micrograms/Kg/min cada 3 minuts fins a un màxim de 40 micrograms/Kg/minut. En cas de no assolir la FC submàxima amb la infusió de Dobutamina es recomanava l'administració d'un bolus d'atropina d'1 mg. El radiofàrmac s'administrà en el moment d'assolir la freqüència cardíaca submàxima (el 85% de la FC màxima teòrica) mantenint la perfusió de dobutamina a la mateixa velocitat fins 1 minut després de la injecció del radiofàrmac, moment en que se suspenia.

5.3. RADIOFÀRMACS

Els radiofàrmacs utilitzats foren sempre productes tecneciats: ^{99m}Tc -MIBI ó ^{99m}Tc -Tetrofosmina. L'activitat injectada fou de 20mCi en esforç i en repòs en els protocols en dos dies, i de 10 ó 20mCi seguida de 20 ó 30mCi en funció de la superfície corporal en estudis amb estrès i repòs en el mateix dia.

5.4. INTERPRETACIÓ DE L'SPECT

Els estudis s'analitzaren de forma visual i semi-quantitativa per metges especialistes en medicina nuclear. S'identificaren com a isquèmia els defectes de perfusió a l'estrès reversibles en repòs i com a necrosi els defectes fixos, presents tant a l'esforç com en repòs. S'utilitzà el gated-SPECT (imatges de perfusió sincronitzades amb l'ECG) per descartar fenòmens d'atenuació. Es quantificà la fracció d'ejecció en repòs i/o en esforç en el 97% dels estudis. L'extensió dels defectes de reperfusió es definí segons territoris coronaris: septal, anterior i apical (territori de descendent anterior), inferior (territori de coronària dreta) ó lateral (territori d'artèria circumflexa).

S'adquiriren imatges de perfusió miocàrdica post-estrès i en repòs en tots els casos excepte en un pacient que va fer ascens de l'ST durant l'administració de dipiridamol i al que s'indicà coronariografia urgent.

5.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA

Les variables quantitatives es presenten com a mitjana i desviació estàndard i es comparen amb la prova de la t d'Student. Les variables categòriques s'expressen en número i percentatge i es comparen amb la prova de la khi quadrat. S'estableix un nivell de significació de 0.05 bilateral per totes les proves estadístiques. Per l'anàlisi de supervivència s'ha utilitzat el mètode de Kaplan-Meier i per comparar la supervivència entre grups la prova de log-rank.

Per l'anàlisi multivariant s'ha utilitzat el mètode de regressió logística binària obtenint valors d'odds ratio (OR) i interval de confiança del 95%. Les variables utilitzades per l'anàlisi multivariant han estat les variables que mostraren significació estadística a l'anàlisi univariant i/o les considerades d'interès clínic.

L'anàlisi estadística s'ha realitzat amb el programa IBM® SPSS® Statistics versió 27 (2020).

5.6. SEGUIMENT

Els pacients se segueixen una mediana de 38 mesos (rang interquartil 15-59 mesos). Es revisaren i registraren les coronariografies realitzades en els 6 mesos posteriors al test d'estrès i el percentatge de revascularitzacions. Es registrà la mortalitat global i de causa cardíaca mitjançant revisió de les històries clíniques. La data final del seguiment correspon a la data de l'últim contacte amb el sistema sanitari en el moment de la revisió.

6. RESULTATS

6.1. POBLACIÓ DE L'ESTUDI

S'inclouen 1.214 pacients als que es realitzà SPECT d'estrès farmacològic a l'Hospital Universitari Parc Taulí entre els anys 2010 i 2016 i dels que s'ha pogut completar el seguiment clínic.

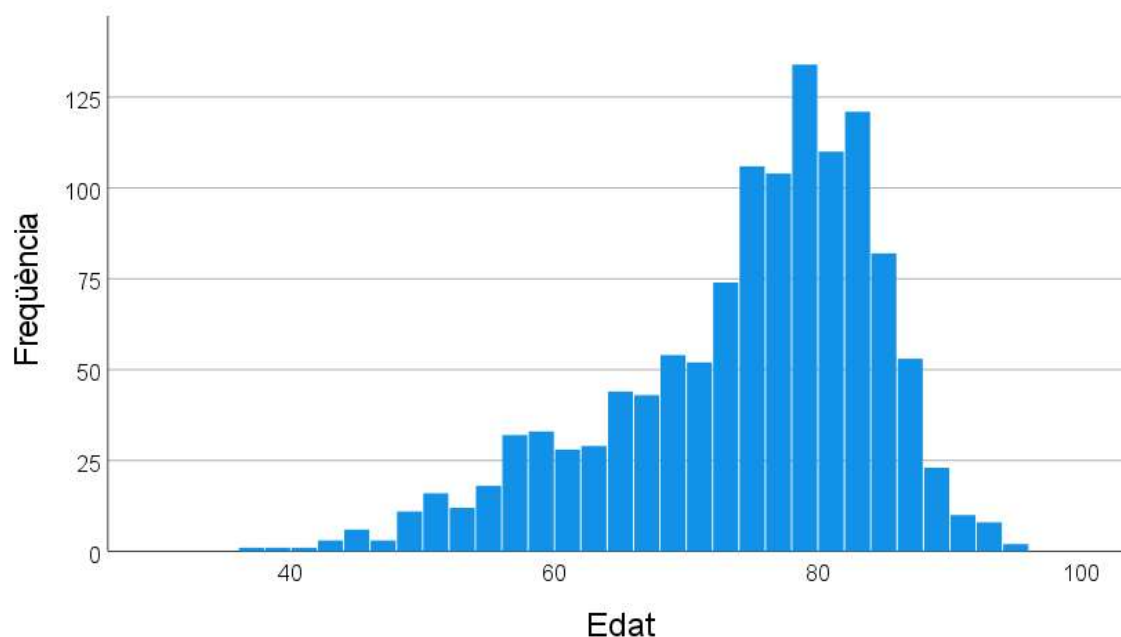
6.1.1. CARACTERÍSTIQUES CLÍNIQUES BASALS

L'edat mitjana dels pacients de l'estudi fou de 74 anys amb predomini de pacients amb edats compreses entre els 76 i 84 anys (figura 12, histograma de freqüències d'edat). Predominaren les dones (675 dones, 55% del total de pacients) i s'observà elevada prevalença de factors de risc convencional: 86% d'hipertensió, 51% de diabetis i 60% de dislipèmia. El 38% de pacients tenien malaltia coronària prèvia coneguda i el 44% antecedents de vasculopatia perifèrica ó accident vascular cerebral. Les característiques basals dels pacients de l'estudi es recullen a la taula 6.

Taula 6. Característiques clíniques basals

Número d'estudis	1214
Dones	55.6%
Edat	74±10 anys
Hipertensió arterial	86.7%
Diabetis	51%
Hipercolesterolèmia	60.3%
Cardiopatia isquèmica coneguda prèvia	38.1%
Vasculopatia perifèrica i/o ictus	44.3%

Figura 12. Histograma d'edat dels pacients de l'estudi



6.1.2. INDICACIÓ DE LA PROVA

El motiu més freqüent de realització de la prova fou el dolor toràcic amb un 55% dels casos, seguit de l'estudi de dispnea o insuficiència cardíaca amb un 10%, i l'estudi de troballes patològiques de l'ECG ó l'ecocardiograma amb un altre 10%. Les altres indicacions d'estudi per ordre de freqüència foren seguiment de cardiopatia isquèmica crònica (7.4%), localització d'isquèmia (7%) i avaluació del risc quirúrgic (4%). Els motius per la realització de la prova es recullen a la taula 7

Taula 7. Motiu de sol·licitud de l'SPECT d'estrès farmacològic

Dolor toràcic	54.9%
Estudi de dispnea o insuficiència cardíaca	10.1%
ECG i/o ecocardiograma patològic	9.8%
Seguiment de cardiopatia isquèmica	7.4%
Localització d'isquèmia	7%
Valoració de risc quirúrgic	4%

6.1.3. PROCEDÈNCIA DEL PACIENT

La major part de les proves (67%) es realitzaren en pacients ambulatoris, seguit de pacients hospitalitzats (29%) i pacients procedents del servei d'urgències (4%). Les proves foren majoritàriament sol·licitades per cardòlegs (64%), seguit d'altres especialistes de l'hospital (23%), metges de família (9%) i metges d'urgències (4%). Les dades de procedència dels pacients de l'estudi i metges sol·licitants es recullen a les figures 13 i 14.

Figura 13. Procedència dels pacients

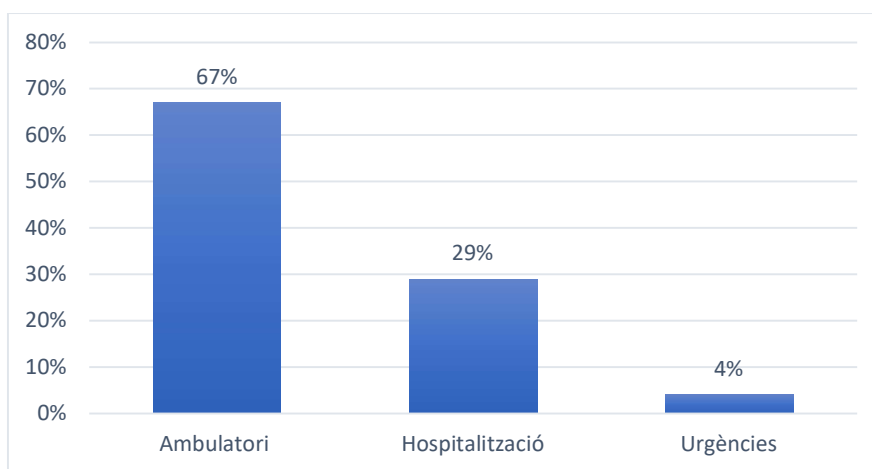
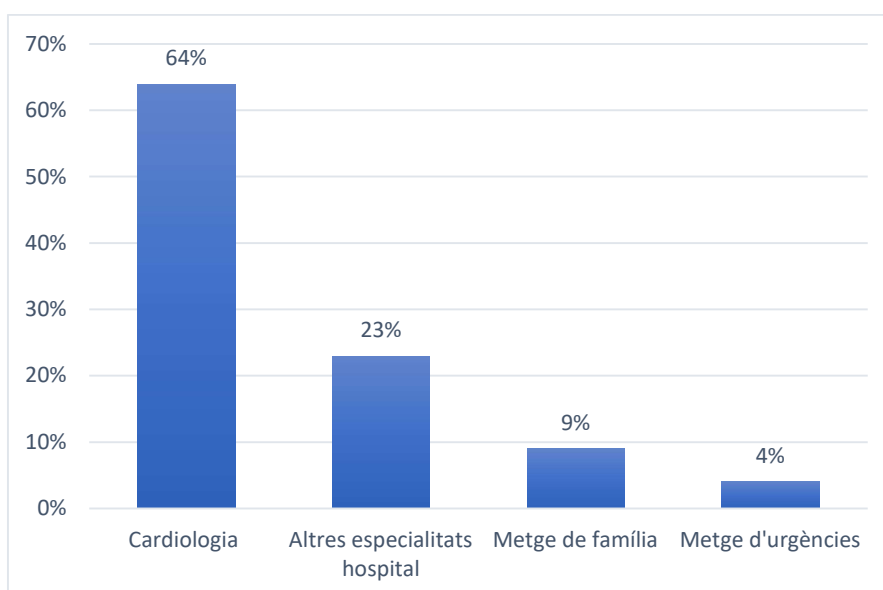


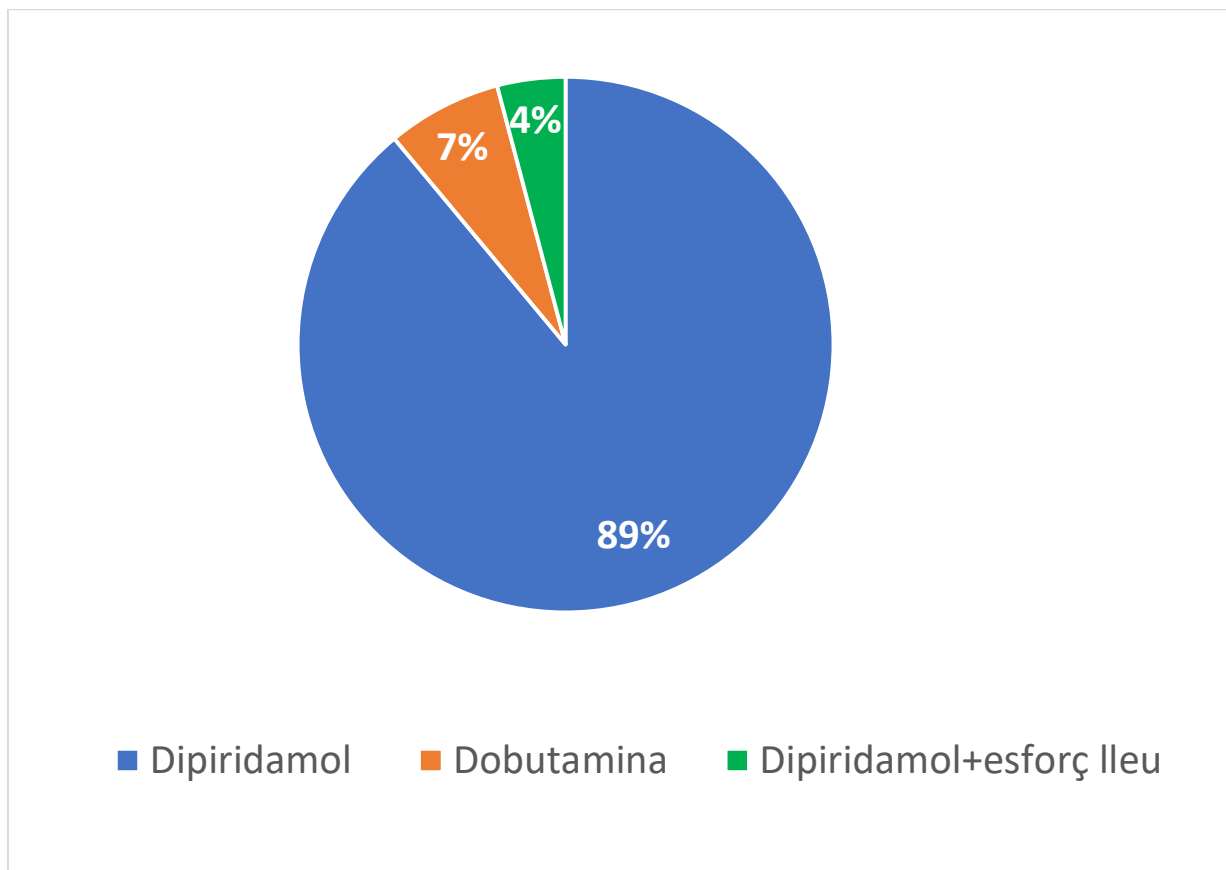
Figura 14. Metge sol·licitant



6.1.4. PROTOCOLS D'ESTRÈS

El fàrmac més freqüentment utilitzat per l'estrès fou el Dipiridamol (1080 proves, 89% del total). La Dobutamina s'utilitzà exclusivament en els malalts amb contraindicació per l'administració de Dipiridamol, que van ser 84 pacients (el 6.9% del total). La causa més habitual de contraindicació a l'administració de Dipiridamol foren els antecedents de pneumopatia amb hiperactivitat bronquial. En un petit percentatge de pacients (50 pacients, 4.1% del total) s'utilitzà un protocol combinat amb administració de dipiridamol seguida d'exercici lleuger en cinta. La dosi mitjana de dipiridamol administrada fou de 41mg. En el grup de Dobutamina s'assolí la freqüència cardíaca objectiu (85% de la FC màxima teòrica) en només un 50% dels casos.

Figura 15. Distribució de fàrmacs utilitzats per l'estrès



Les característiques clíniques basals dels pacients difereixen en funció del protocol d'estrès utilitzat. Els pacients estudiats amb estrès combinat eren més joves i tenien menys antecedents de vasculopatia perifèrica. El percentatge de dones era menor en els estudiats amb dobutamina o estrès combinat. No s'observaren diferències significatives en la prevalença de factors de risc. Les característiques basals en funció del protocol d'estrès utilitzat es recullen a la taula 8.

Taula 8. Característiques basals en funció del protocol d'estrès utilitzat

	Dipiridamol	Dobutamina	Dipi+esforç	p
n	1080	84	50	
Edat	74±10	74±8	69±10*	0.001*
Edat≥80 anys	34.5%	31%	20%	ns
Dones	57.4%	39.3%	44%	0.001
Hipertensió	87.2%	82.1%	82%	ns
Diabetis	51.6%	51.8%	48%	ns
Dislipèmia	65.5%	60%	63.8%	ns
Cardiopatia isquèmica	38.6%	36.1%	38.8%	ns
Vasculopatia perifèrica	45.8%	34%	27.8%	0.033

6.1.5. COMPLICACIONS DE L'ESTUDI D'ESTRÈS

Les complicacions de l'estudi d'estrès van ser relativament freqüents (22% amb dipiridamol) majoritàriament lleus. Només s'identificaren dues complicacions greus, una pacient que va fer ascens de l'ST amb l'administració de dipiridamol i va requerir coronariografia urgent i revascularització, i una pacient d'edat avançada que va fer focalitat neurològica transitòria i requerí atenció a urgències. La complicació més freqüent fou hipotensió que es presentà en un 20% dels estudis amb dipiridamol, un 8% dels estudis amb dobutamina i només en el 4% dels estudis combinats. Les arrítmies, en canvi, foren més freqüents amb dobutamina (7%) i amb esforç (6%) i infreqüents amb el dipiridamol (1.2%). El protocol d'estrès combinat (dipiridamol i esforç lleuger) fou el que va tenir menor

percentatge global de complicacions (12%). Les complicacions identificades segons el protocol d'estrès utilitzat es resumeixen a la taula 9. `

Taula 9. Complicacions de l'SPECT segons protocol d'estrès utilitzat

	Dipiridamol	Dobutamina	Dipi+esforç
n	1080	84	50
Hipotensió	20.4%	8.3%	4%
Arítmies	1.2%	7.2%	6%
Altres	0.7%	4.7%	2%
Sense complicacions	77.7%	79.8%	88%

6.2. RESULTATS GLOBALS

6.2.1. RESULTATS DE L'SPECT

L'SPECT s'informà com a negatiu clínic en un 96% dels casos i negatiu electrocardiogràfic en el 92% dels casos. Un 6% de les proves s'informaren com a no interpretables per alteracions de l'ECG basal (marcapàs ó blocatge de branca esquerra) i menys del 2% com a positives.

La gammagrafia de perfusió fou negativa (perfusió normal en estrès i repòs) en el 46% de pacients. Un 40.6% dels estudis mostraren isquèmia amb o sense necrosi associada i un 10% necrosi aïllada. Un 3% dels estudis mostraren un patró de captació heterogeni suggestiu de miocardiopatia. La fracció d'ejecció de ventricle esquerra mesurada mitjançant gated-SPECT fou de mitjana del 58.8% amb el 75% de pacients amb fracció d'ejecció superior al 50%.

La major part dels estudis amb isquèmia ó necrosi afectaven a un sol territori coronari (67%), seguit de l'afectació de 2 territoris coronaris (31%) i fou infreqüent l'afectació dels tres territoris coronaris (2%). En el grup d'estudis amb isquèmia aquesta era lleu en un 67% dels casos, moderada en el 27% i severa en el 6%. En quan a combinació d'extensió i

severitat de la isquèmia fou predominant l'afectació amb isquèmia lleu d'1 territori (77%), seguit d'isquèmia lleu de més d'1 territori (10%), isquèmia moderada o severa de més d'1 territori (7%) i isquèmia moderada o severa d'1 territori (6%). Les dades dels resultats de l'SPECT es recullen a la taula 10.

Taula 10. Resultats de l'SPECT

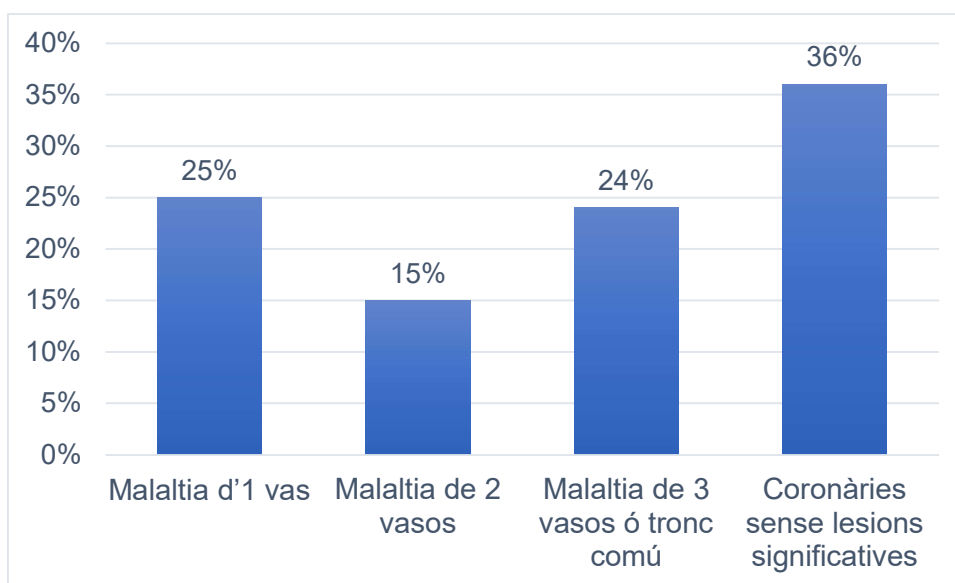
Clínica	Negatiu		Positiu	
	96%		4%	
ECG	Negatiu		No interpretable	Positiu
	92%		6%	2%
Gammagrafia	Normal	Isq ± necrosi	Necrosi no isq	Miocardiopatia
	46%	40.6%	10%	3%
Territoris afectats	1 territori		2 territoris	3 territoris
	67%		31%	2%
Severitat isquèmia	Lleu		Moderada	Severa
	67%		27%	6%
Extensió i severitat	Lleu 1 ter.	Lleu >1 ter.	Mod-sev 1 ter	Mod-sev >1 ter
	77%	10%	6%	7%

6.2.2. ESTUDIS INVASIUS I REVASCULARITZACIÓ

Es realitzà coronariografia diagnòstica durant els 6 mesos posteriors a la realització de l'SPECT d'estrès en només un 15% dels pacients (178 pacients). Es trobà malaltia coronària significativa en el 64% de les coronariografies realitzades: 25% dels casos tenien malaltia coronària d'un vas, 15% malaltia de dos vasos i un 24% malaltia coronària de tronc comú i/o tres vasos. Un 36% de les coronariografies realitzades (64 pacients) mostraren artèries coronàries sense lesions angiogràfiques significatives. Es realitzà revascularització en 84 pacients, el 47% del total de coronariografies realitzades. La revascularització va ser majoritàriament de forma percutània (92% del total de revascularitzacions). Només 7

pacients van rebre revascularització quirúrgica. Els resultats de la coronariografia es recullen a la figura 16.

Figura 16. Resultats de la coronariografia



6.2.3. SEGUIMENT

La mortalitat a l'any de la realització de la prova fou d'un 5.5% (67 pacients) majoritàriament per causa cardíaca (52.2%). Les principals causes cardíques de mort foren la mort sobtada (18 pacients, 27%) i la insuficiència cardíaca (15 pacients, 22.4%). Només s'identificà l'infart com a causa de mort en el primer any en un pacient. La mortalitat en el seguiment fou elevada arribant al 26.5% (322 pacients) en un seguiment mitjà de tres anys.

A partir de l'any de seguiment continuen sent principals causes de mortalitat la insuficiència cardíaca (23%) i mort sobtada (15%) però amb major percentatge de morts de causa infecciosa (16%) i neoplàsies (15%). S'identifiquen de nou només 5 casos de mort per IAM que correspon al 2% del total. La tercera causa més freqüent de mort no cardíaca fou la patologia neurològica (accident vascular cerebral isquèmic o hemorràgic). Les taules 11 i 12 recullen les causes de mort a l'any i al final del seguiment.

Taula 11. Causes de mort al primer any de seguiment

Mort cardíaca			52%
	Mort sobtada	27%	
	Insuficiència cardíaca	22%	
	IAM	1.5%	
	Altres causes cardíques	1.5%	
Mort no cardíaca			48%
	Neoplàsies	12%	
	Infeccions	12%	
	AVC (isquèmic ó hemorràgic)	6%	
	Altres	18%	

Taula 12. Causes de mort al final del seguiment

Mort de causa cardíaca			41%
	Mort sobtada	15%	
	Insuficiència cardíaca	23%	
	IAM	2%	
	Altres causes cardíques	1%	
Mort de causa no cardíaca			59%
	Neoplàsies	15%	
	Infeccions	16%	
	AVC (isquèmic ó hemorràgic)	8%	
	Altres	20%	

6.2.4. RESUM DELS RESULTATS

Els pacients estudiats amb SPECT d'estrès farmacològic en el nostre entorn són pacients d'edat avançada (edat mitjana de 74 anys però predomini d'edats entre 76 i 84 anys), més freqüentment dones (55%) i amb elevada prevalença de factors de risc cardiovascular clàssics (diabetis 51%, hipertensió arterial 86%, hipercolesterolèmia 60%, vasculopatia perifèrica o AVC 44%) i antecedents de cardiopatia isquèmica (38%). El fàrmac majoritàriament utilitzat per l'estrès és el dipiridamol (89%) i el principal motiu per la sol·licitud de la prova és el dolor toràcic (55%) seguit de l'estudi de dispnea o insuficiència cardíaca (10%). Les proves són demanades principalment per cardiòlegs (64%) i més freqüentment des de l'àmbit ambulatori (67%). La complicació més freqüent de la prova és la hipotensió arterial habitualment lleu i recuperada amb mesures posturals o aminofil·lina endovenosa. Més d'un 50% de les proves realitzades durant el període de l'estudi foren patològiques (40.6% d'estudis demostraren isquèmia, 10% necrosi i un 3% patró heterogeni suggestiu de miocardiopatia). El 25% dels pacients tenien fracció d'ejecció per gated-SPECT inferior al 50%. Malgrat aquestes dades de mal pronòstic en elevat nombre de pacients, només un 15% dels pacients foren estudiats amb coronariografia durant els 6 mesos posteriors a la realització de l'SPECT. Es trobà malaltia coronària significativa en el 64% de les coronariografies realitzades (el 10% del total de pacients) i es van revascularitzar el 47% dels pacients als que es realitzà coronariografia (el 7% del total de pacients estudiats amb SPECT), majoritàriament de forma percutània (92%). La mortalitat a l'any de realització de la prova fou del 5.5% i majoritàriament per causa cardíaca (52%). Les principals causes de mort cardíaca foren mort sobtada (27%) i insuficiència cardíaca (22%). La mortalitat en el seguiment fou elevada (26.5%) amb la insuficiència cardíaca com a principal causa de mort (23%) seguida de les infeccions (16%), mort sobtada (15%) i neoplàsies (15%).

6.3.OBJECTIU PRINCIPAL: VALOR PRONÒSTIC DE L'SPECT

L'objectiu principal de l'estudi fou determinar si l'SPECT d'estrès farmacològic continua sent una eina útil en l'estratificació pronòstica dels pacients amb sospita de cardiopatia isquèmica a l'actualitat. Per respondre la pregunta s'analitzà la relació entre les dades obtingudes amb l'SPECT d'estrès farmacològic i la mortalitat a l'any i en el seguiment, global i per causa cardíaca.

Les variables d'interès analitzades a partir de l'SPECT foren: tipus d'estrès utilitzat, resultat clínic, resultat elèctric, presència d'isquèmia lleu, presència d'isquèmia de grau moderat o sever, presència d'isquèmia en més d'un territori coronari, presència de necrosi en algun territori coronari, estudi de perfusió normal i fracció d'ejecció per gated-SPECT inferior al 50%.

6.3.1. MORTALITAT A L'ANY

Els factors identificats com a predictors de mortalitat a l'any a l'anàlisi univariada foren: positivitat clínica de la prova d'esforç (9% vs 3.7%, $p=0.035$), $FE < 50\%$ (40.9% vs 21.4%, $p < 0.001$), presència de necrosi (23.9% vs 9.2%, $p < 0.001$), estudi d'estrès realitzat amb dobutamina (14.9% vs 6.5%, $p=0.008$) i afectació de més d'un territori coronari (26.9% vs 16.2%, $p=0.024$). L'estudi de perfusió normal s'identificà com a factor protector de mortalitat al primer any (25.4% vs 47.5%, $p < 0.001$). No s'identificaren com a relacionats amb el pronòstic el resultat elèctric de la prova, la realització d'estrès amb dipiridamol o combinat dipiridamol-exercici de baixa intensitat ni la identificació d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT (taula 13).

Taula 13. Mortalitat a l'any de seguiment. Resultat de l'SPECT

	Morts 1er any (n=67)	Supervivents 1er any (n=1147)	p
Positiva clínica	9%	3.7%	0.035
Positiva ECG	3%	1.6%	0.584
Estrès amb DIP	83.6%	89.3%	0.148
Estrès amb DBT	14.9%	6.5%	0.008
Estrès combinat	1.5%	4.3%	0.266
FE<50%	40.9%	21.4%	<0.001
Isq moderada o severa	20.9%	13%	0.065
Necrosi	23.9%	9.2%	<0.001
Isq en >1 territori	26.9%	16.2%	0.024
Perfusió normal	25.4%	47.5%	<0.001

Les variables clíniques identificades a l'anàlisi univariada com a predictors de mortalitat a l'any van ser: edat major de 80 anys (55.2% vs 32.4%, $p<0.001$), sexe masculí (61.2% vs 43.4%, $p=0.004$) i antecedent de vasculopatia perifèrica o AVC (68.1% vs 42.8%, $p<0.001$). No s'identificaren com a relacionats amb la mortalitat a l'any a l'estudi univariat els antecedents d'hipertensió arterial, diabetis ó dislipèmia. Tampoc l'antecedent de cardiopatia isquèmica, el motiu de la realització de la prova ó el sol·licitant de la prova (taula 14).

A l'anàlisi multivariada es van mantenir com a predictors de mortalitat la fracció d'ejecció <50% amb OR 2.835 (IC 95%, 1.373-5.854, $p=0.0051$), l'estrès amb dobutamina amb OR 2.312 (IC 95% 1.0108-4.828, $p=0.026$), l'edat major de 80 anys amb OR 2.555 (IC 95% 1.252-5.214, $p=0.010$) i el sexe masculí amb OR 4.845 (IC 95% 2.035-11.536, $p<0.001$). L'estudi de perfusió normal es va mantenir com a factor protector amb OR 0.498 (IC95% 0.272-0.912, $p=0.024$). Les dades de l'anàlisi multivariada es recullen a la taula 15.

Taula 14. Mortalitat a l'any de seguiment. Dades clíniques

	Mort 1er any (n=67)	No mort 1r any (n=1147)	p
>80 anys	55.2%	32.4%	<0.001
Homes	61.2%	43.4%	0.004
HTA	88.1%	86.6%	0.728
Diabetis	56.7%	51.1%	0.375
Dislipèmia	67.7%	64.8%	0.643
Ant C.Isqu	46.3%	37.9%	0.173
VP/AVC	68.1%	42.8%	0.001
Indicat per dolor toràcic	62.7%	59.4%	0.302
Indicat per dispnea	11.9%	10%	0.612
Sol·licitat per cardiologia	57.1%	64.3%	0.309

Taula 15. Mortalitat a l'any de seguiment. Anàlisi multivariada

Variable	OR	Interval confiança (95%)	p
FE<50%	2.835	1.373-5.854	0.005
Estrès amb DBT	2.312	1.108-4.828	0.026
Perfusió normal	1.532	1.064-2.207	0.022
Edat >80 anys	2.555	1.252-5.214	0.010
Sexe masculí	4.845	2.035-11.536	<0.001

6.3.2. MORTALITAT GLOBAL EN EL SEGUIMENT

Les variables de l'SPECT identificades com a relacionades amb la mortalitat en el seguiment a l'anàlisi univariada foren: valor de fracció d'ejecció inferior al 50% (9.5% vs 22.1%, p<0.001), presència d'isquèmia moderada o severa (42.6% vs 23.8%, p<0.001), presència d'isquèmia en més d'un territori coronari (41.7% vs 23.5%, p<0.001), presència de necrosi (38% vs 25.3%, p=0.003) i estrès realitzat amb dobutamina (35.7% vs 25.8%, p=0.048). S'observà menor mortalitat quan l'estudi de perfusió era normal (19.6% vs

32.5%, $p < 0.001$) i quan s'utilitza l'estrès combinat amb dipiridamol i exercici lleuger (14% vs 27.1%, $p = 0.040$). No s'identificaren com a relacionats amb el pronòstic el resultat clínic o electrocardiogràfic de la prova ni la utilització de dipiridamol com a fàrmac estressor. (Taula 16)

Taula 16. Mortalitat global en el seguiment. Resultat de l'SPECT

	Mort seguiment (n=322)	Supervivent (n=892)	p
Positiva clínica	4.7%	3.8%	0.508
Positiva ECG	2.5%	1.3%	0.249
Estrès amb DIP	88.5%	89.1%	0.762
Estrès amb DBT	9.3%	6.1%	0.048
Estrès combinat	2.2%	4.8%	0.040
FE<50%	34.2%	18.4%	<0.001
Isq moderada o severa	21.7%	10.5%	<0.001
Necrosi	14.3%	8.4%	0.003
Isq en >1 territori	26.4%	13.4%	<0.001
Perfusió normal	34.2%	50.7%	<0.001

Les variables clíniques identificades a l'anàlisi univariada com a relacionades amb la mortalitat per totes les causes en el seguiment van ser: edat major de 80 anys (36.7% vs 21.4%, $p < 0.001$), hipertensió arterial (27.6% vs 19.8%, $p = 0.036$), diabetis (32% vs 21.1%, $p < 0.001$), antecedent de cardiopatia isquèmica (30.3% vs 23.9%, $p = 0.014$) i de vasculopatia perifèrica o AVC (33.3% vs 18.1%, $p < 0.001$) i la indicació per estudi de dispnea (41.3% vs 25%, $p < 0.001$). S'identificaren com a factors protectors la indicació per dolor toràcic (23.5% vs 31.5%, $p = 0.002$) i la sol·licitud des del servei de cardiologia (24.1% vs 33.8%, $p = 0.001$). No s'identificaren com a relacionades amb el pronòstic el sexe, l'antecedent de dislipèmia i l'estudi sol·licitat per ECG o ecocardiograma patològics. (taula 17)

Taula 17. Mortalitat en el seguiment. Dades clíniques

	Mort en el seguiment (n=322)	No mort en seguiment (n=892)	p
>80 anys	46.6%	29%	<0.001
Homes	47.8%	43.2%	0.149
HTA	90.1%	85.4%	0.036
Diabetis	61.7%	47.7%	<0.001
Dislipèmia	64.3%	65.2%	0.782
Ant C.Isqu	44.2%	36.3%	0.014
VP/AVC	59.4%	39.3%	<0.001
Indicat per dolor toràcic	52.4%	62.2%	0.002
Indicat per dispnea	15.7%	8.1%	<0.001
Demanat cardiologia	55.8%	67%	0.001

A l'anàlisi multivariada es van mantenir com a significativament relacionades amb la mortalitat global en el seguiment la fracció d'ejecció inferior al 50% amb OR 1.791 (IC 95% 1.139-2.816, p=0.012), la presència d'isquèmia moderada o severa amb OR 2.781 (IC 95% 1.677-4.612, p<0.001), l'edat major de 80 anys amb OR 2.104 (IC 95% 1.367-3.239, p<0.001), l'antecedent de diabetis amb OR 1.512 (IC95%, 0.999-2.289, p=0.05) i l'antecedent de vasculopatia perifèrica amb OR 1.799 (IC 95% 1.193-2.715, p=0.005). L'estudi de perfusió normal, la presència de necrosi, l'afectació de més d'1 territori coronari, l'estudi realitzat amb dobutamina i el factor protector de l'estrès combinat d'esforç i dipiridamol van deixar de ser estadísticament significatives a l'anàlisi multivariada. Les dades de l'anàlisi multivariada es recullen a la taula 18.

Com a dada interessant a destacar dels resultats, la presència d'isquèmia lleu a la gammagrafia no es mostrà relacionada amb el pronòstic, que no fou significament diferent al dels pacients amb estudi de perfusió normal.

Taula 18. Mortalitat global en el seguiment. Anàlisi multivariada

Variable	OR	Interval confiança (95%)	p
FE<50%	1.791	1.139-2.816	0.012
Isq moderada o severa	2.781	1.677-4.612	<0.001
Edat>80 anys	2.104	1.367-3.239	<0.001
Diabetis	1.512	0.999-2.289	0.05
VP o AVC	1.799	1.193-2.715	0.005

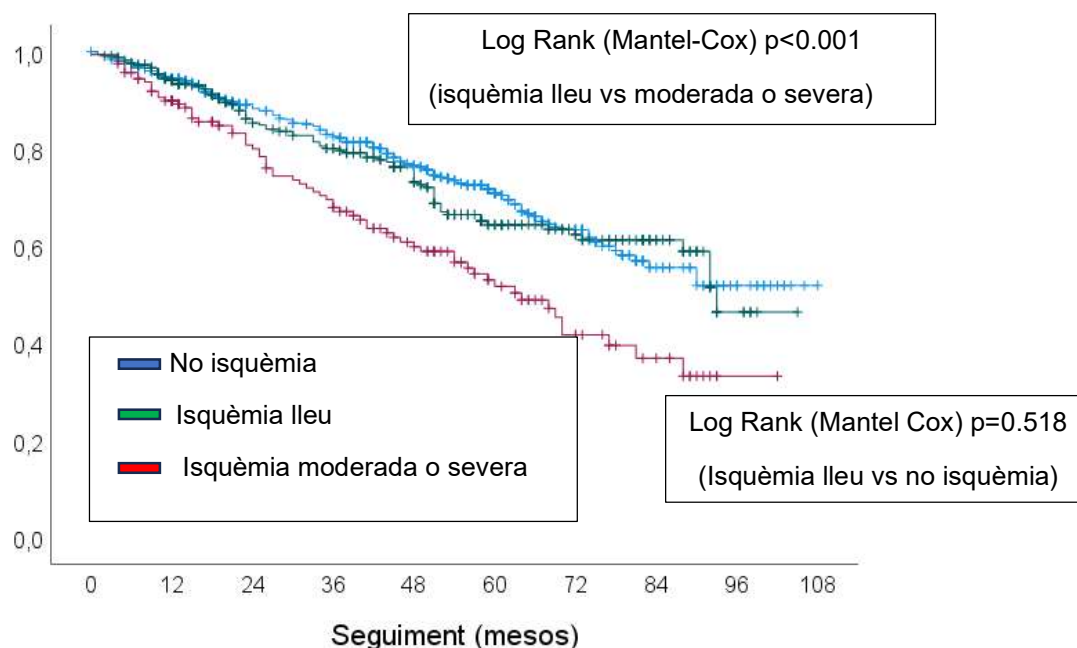
Taula 19. Comparativa de característiques clíniques i evolució entre pacients amb isquèmia lleu i sense isquèmia

	Sense isquèmia	Isquèmia lleu	p
n	711	334	
Edat	74.2	73.7	0.450
Edat≥80anys	35.1%	32.5%	0.431
Dones	66.7%	50.4%	<0.001
HTA	85%	86.6%	0.525
DM	46.1%	52.6%	0.064
Dislipèmia	61.1%	64.1%	0.387
Cardiopatia isq prèvia	22.9%	48.2%	<0.001
VP/AVC	37.2%	46.3%	0.031
FE<50%	20.1%	22.8%	0.338
Feta coronariografia	2.5%	17.6%	<0.001
Revascularització	2.1%	7.2%	<0.001
Mort al primer any	4.9%	5.4%	0.749
Mort en el seguiment	22.5%	26.6%	0.143
Mort cardíaca	9%	9.3%	0.883

La taula 19 mostra les característiques clíniques diferencials entre els pacients amb isquèmia lleu o sense isquèmia. S'observa major presència de dones i menys antecedents de cardiopatia isquèmica en el grup sense isquèmia i més freqüent coronariografia i revascularització en els pacients amb isquèmia lleu. No s'observen diferències significatives entre els dos grups en mortalitat a l'any ni en la mortalitat global ni per causa

cardíaca en el seguiment. La figura 17 mostra com es superposen les corbes de supervivència en pacients amb isquèmia lleu o sense isquèmia i com són significativament diferents a la dels pacients amb isquèmia moderada o severa.

Figura 17. Mortalitat en el seguiment segons presència i grau d'isquèmia



6.3.3. MORTALITAT PER CAUSA CARDÍACA EN EL SEGUIMENT

Les variables de l'SPECT relacionades de forma significativa amb el risc de mort per causa cardíaca en el seguiment a l'anàlisi univariada foren: fracció d'ejecció $< 50\%$ (20.7% vs 7.7%, $p < 0.001$), identificació d'isquèmia moderada o severa (22.2% vs 9.1%, $p < 0.001$), presència de necrosi (21.5% vs 9.8%, $p < 0.001$) i afectació de més d'1 territori coronari (21.6% vs 8.8%, $p < 0.001$). S'identificà l'estudi de perfusió normal com a protector (6.2% vs 15%, $p < 0.001$). No s'identificaren com a relacionats amb la mort de causa cardíaca el resultat clínic i electrocardiogràfic i el tipus d'estrès utilitzat. Les dades es recullen a la taula 20.

Les variables clíniques identificades a l'anàlisi univariada com a relacionades amb la mortalitat per causa cardíaca en el seguiment van ser: edat major de 80 anys (14.2% vs 9.3%, $p=0.010$), antecedent de diabetis (14.4% vs 7.4%, $p<0.001$), antecedent de cardiopatia isquèmica (16.2% vs 7.7%, $p<0.001$), antecedent de vasculopatia perifèrica (16.1% vs 6.2%, $p<0.001$) i indicació per dispnea (18.2% vs 10.3%, $p=0.009$). S'identificaren com a factors protectors el gènere femení (9% vs 13.4%, $p=0.017$) i la indicació per dolor toràcic (9% vs 14.3%, $p=0.004$). No s'identificaren com a associats a mortalitat de causa cardíaca els antecedents d'hipertensió arterial i dislipèmia, la sol·licitud realitzada per cardiologia ni la indicació per ECG o ecocardiograma patològic (taula 21).

Taula 20. Mortalitat cardíaca en el seguiment. Resultat de l'SPECT

	Mort cardíaca (n=133)	No mort cardíaca (n=1081)	p
Positiva clínica	3.8%	4.1%	0.864
Positiva ECG	3%	1.5%	0.131
Estrès amb DIP	91%	88.7%	0.432
Estrès amb DBT	7.5%	6.8%	0.773
Estrès combinat	1.5%	4.4%	0.108
FE<50%	44%	20%	<0.001
Isq moderada o severa	27.5%	11.7%	<0.001
Necrosi	19.5%	8.8%	<0.001
Isq en >1 territori	33.1%	14.8%	<0.001
Perfusió normal	26.3%	48.8%	<0.001

A l'anàlisi multivariada es van mantenir com a variables predictores la FE<50% amb OR 2.752 (IC 95% 1.637-4.629, $p<0.001$), la presència d'isquèmia moderada o severa amb OR 3.664 (IC 95% 2.126-6.314, $p<0.001$), la presència de necrosi amb OR 2.188 (IC95% 1.231-3.889, $p=0.008$), l'edat superior a 80 anys amb OR 2.245 (IC 95% 1.337-3.770, $p=0.002$), l'antecedent de cardiopatia isquèmica amb OR 2.038 (IC 95% 1.215-3.418,

p=0.007), l'antecedent vasculopatia perifèrica o AVC amb OR 2.303 (IC 95% 1.347-3.939, p=0.002) i l'antecedent de diabetis amb OR 2.038 (IC 95% 1.215-3.418, p=0.022). Les dades de l'anàlisi multivariada es recullen a la taula 22.

Taula 21. . Mortalitat cardíaca en el seguiment. Dades clíniques

	Mort cardíaca (n=133)	No mort cardíaca (n=1081)	p
>80 anys	43.6%	32.5%	0.010
Homes	54.1%	43.2%	0.017
HTA	91%	86.1%	0.120
Diabetis	67.4%	49.5%	<0.001
Dislipèmia	71.7%	64.2%	0.106
Ant C.Isqu	56.8%	36.1%	<0.001
VP/AVC	67.4%	41.5%	<0.001
Indicat per dolor toràcic	48.1%	61%	0.004
Indicat per dispnea	16.5%	9.3%	0.009
Sol·licitat per cardiologia	55.9%	65%	0.059

Taula 22. Mortalitat cardíaca en el seguiment. Anàlisi multivariada

Variable	OR	Interval confiança (95%)	p
FE<50%	2.752	1.637-4.629	<0.001
Isq moderada o severa	3.664	2.126-6.314	<0.001
Presència de necrosi	2.188	1.231-3.889	0.008
Edat>80 anys	2.245	1.337-3.770	0.002
Card. Isquèmica prèvia	2.038	1.215-3.418	0.007
VP ó AVC	2.303	1.347-3.939	0.002
Diabetis	2.038	1.215-3.418	0.022

6.3.4. CONCLUSIONS

Les dades de l'SPECT que es demostren relacionades amb la mortalitat a l'any i en seguiment són les següents:

- La presència de disfunció sistòlica (FE<50%) es relaciona amb increment de mortalitat a l'any (OR 2.835) i en el seguiment tant global (OR 1.791) com per causa cardíaca (OR 2.752). És a dir, la mortalitat es duplica en presència de disfunció sistòlica.
- La identificació d'isquèmia moderada o severa es relaciona amb increment de mortalitat en el seguiment tant global (OR 2.781) com per causa cardíaca (OR 3.664).
- L'estudi de perfusió normal es relaciona amb reducció de la mortalitat a la meitat a l'any de la realització de la prova (OR 0.498).
- La presència de necrosi es relaciona amb increment de mortalitat per causa cardíaca en el seguiment (OR 2.188).
- La realització de l'estrès amb dobutamina es relaciona amb increment de mortalitat a l'any del seguiment (OR 2.312).
- La presència d'isquèmia lleu a la gammagrafia no modifica el pronòstic.

Es mostren a continuació les gràfiques de supervivència de les variables de l'SPECT que s'han identificat com a relacionades amb el pronòstic.

Figura 18. Gràfic de supervivència. Mortalitat a l'any. Estratificació per FE

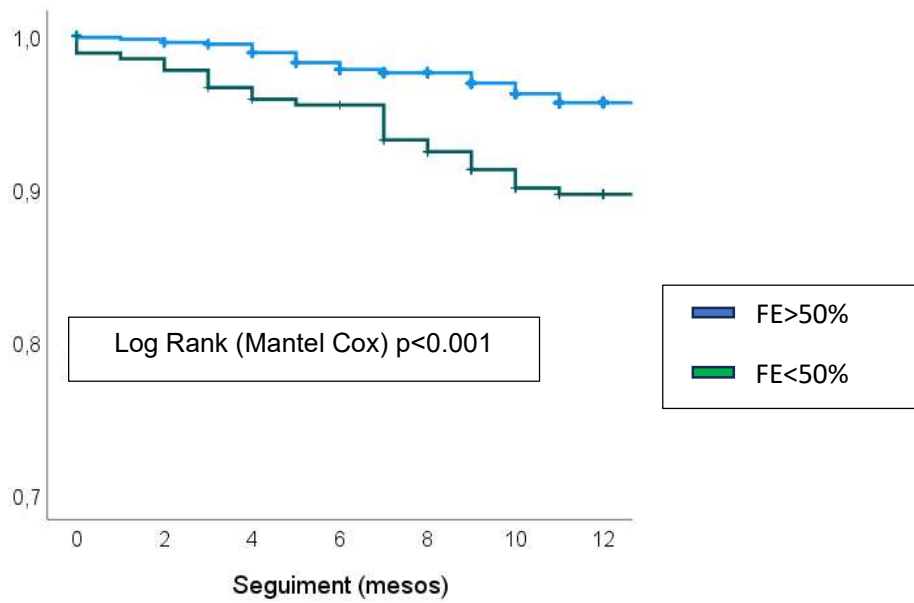


Figura 19. Gràfic de supervivència. Mortalitat per totes les causes en el seguiment.

Estratificació per FE.

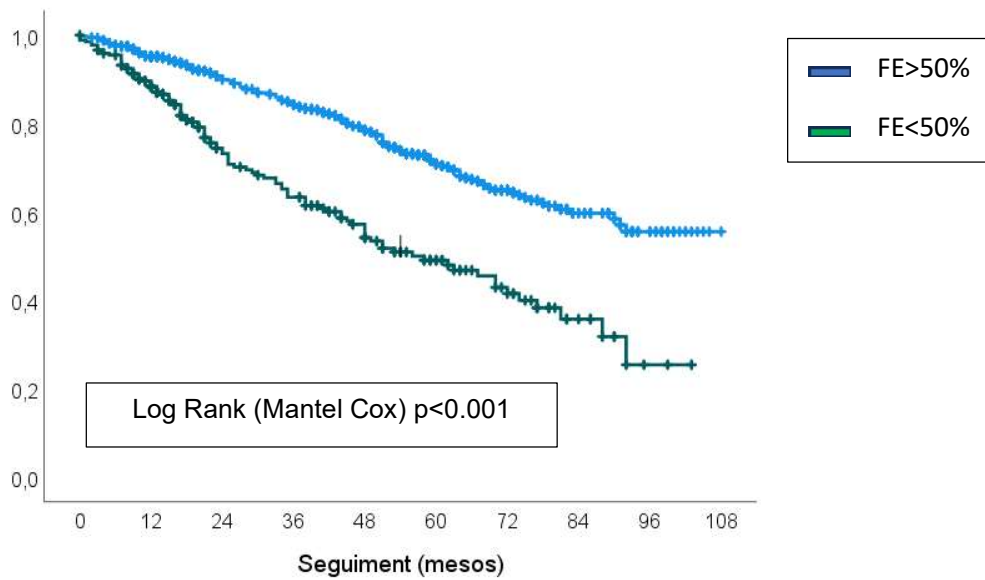


Figura 20. Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca en el seguiment.

Estratificació per FE.

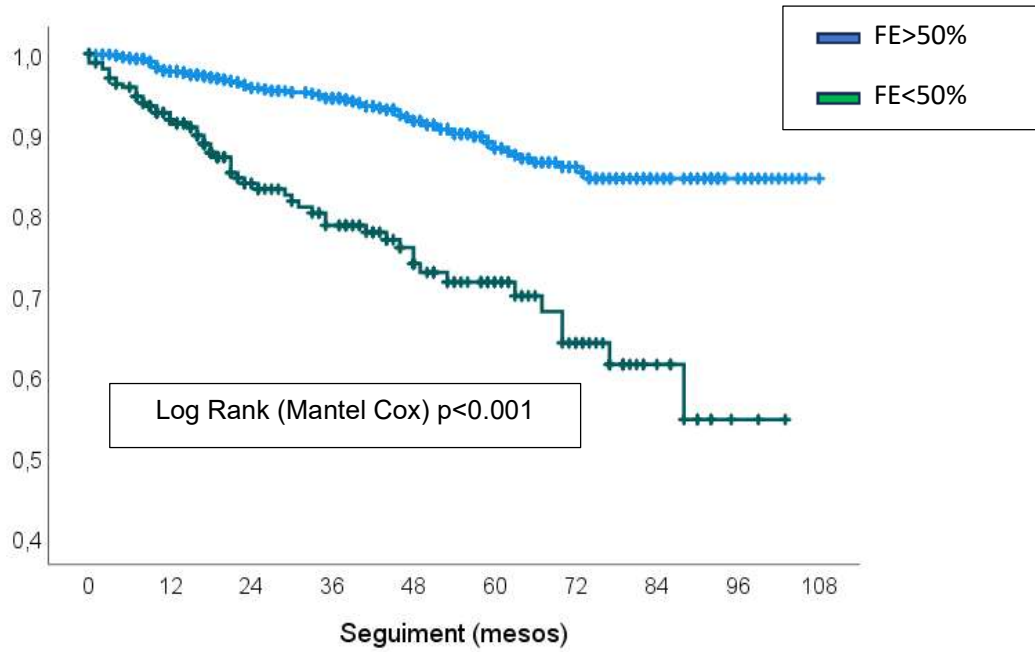


Figura 21. Gràfic supervivència. Mortalitat per totes les causes en el seguiment.

Estratificació segons presència d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT.

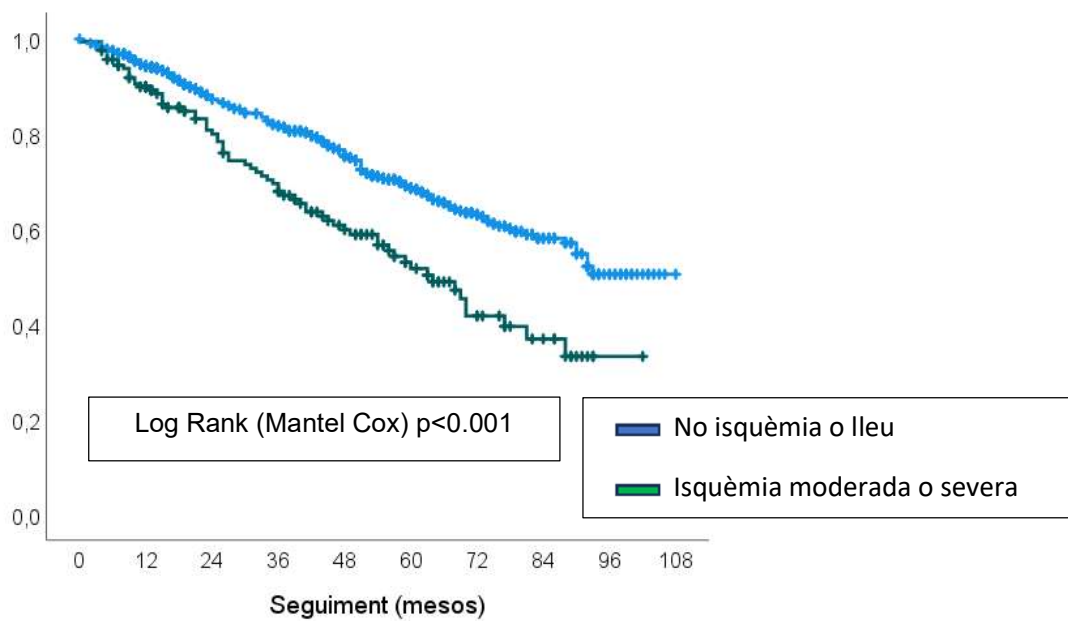


Figura 22. Gràfic supervivència. Mortalitat per causa cardíaca en el seguiment.

Estratificació segons presència d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT

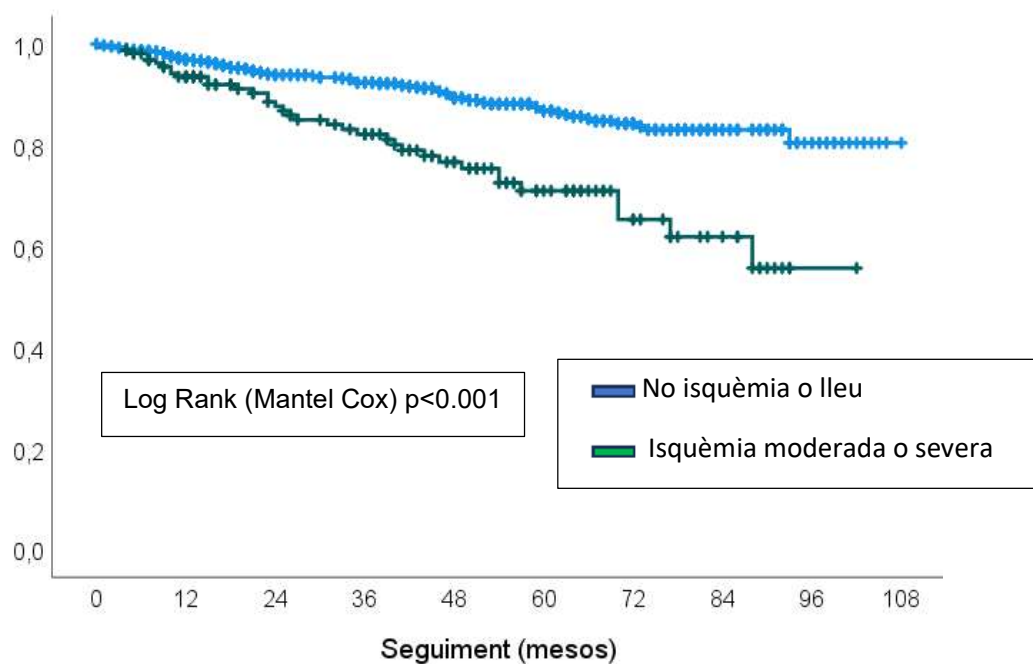
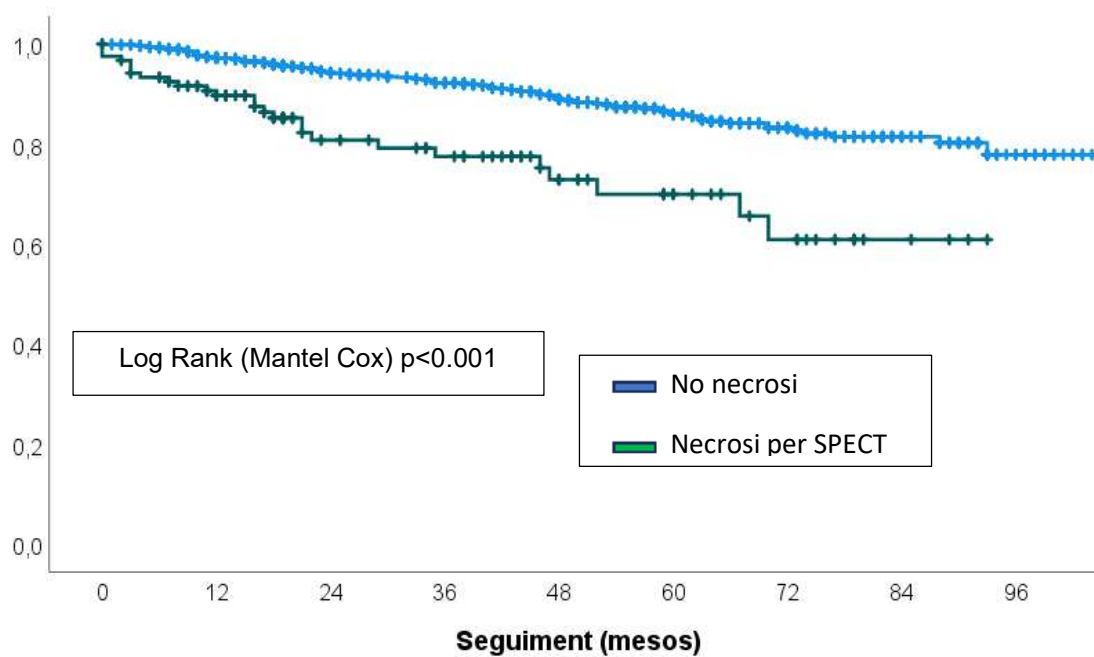


Figura 23. Gràfic de supervivència. Mortalitat per causa cardíaca. Estratificació per presència de necrosi.



6.4. OBJECTIUS SECUNDARIS

6.4.1. SPECT, CORONARIOGRAFIA I REVASCULARITZACIÓ.

Un dels objectius secundaris de l'estudi fou analitzar la relació existent entre els resultats de l'SPECT i la coronariografia i també els efectes de la revascularització en el pronòstic.

Prop del 15% dels pacients de l'estudi (178 pacients) van ser estudiats amb coronariografia en els 6 mesos posteriors a l'SPECT. Aquests pacients eren més joves (72 vs 74 anys, $p=0.011$, 24% vs 35% de majors de 80 anys, $p=0.004$) i tenien major prevalença de factors de risc cardiovascular (HTA 92.7% vs 85.6%, $p=0.010$; diabetis 58.2% vs 50.3%, $p=0.052$; dislipèmia 72% vs 63.8%, $p=0.044$) i més antecedents de vasculopatia perifèrica o AVC (53.8% vs 42.7%, $p=0.024$). Les característiques clíniques diferencials es recullen a la taula 23.

Taula 23. Característiques clíniques segons realització de coronariografia

	Feta coronariografia	No feta coronariografia	p
n	178	1036	
Edat	72.2±10	74.3±10	0.011
Edat≥80 anys	24.2%	35.3%	0.004
Dones	55.1%	55.7%	ns
HTA	92.7%	85.6%	0.010
Diabetis	58.2%	50.3%	0.052
Dislipèmia	72%	63.8%	0.044
Cardiopatia isq prèvia	43.5%	37.5%	ns
VP/AVC	53.8%	42.7%	0.024

Els resultats de l'SPECT dels pacients en que es va fer coronariografia mostraren més freqüentment isquèmia moderada o severa (51.4% vs 6.9%, $p<0.001$), afectació de més d'un territori coronari (43.5% vs 12.3%, $p<0.001$) i prevalença de disfunció sistòlica (35.1%

vs 20.4%, $p < 0.001$). Els resultats es mostren a la taula 24 i són congruents amb les recomanacions clíniques actuals.

Taula 24. Resultats de l'SPECT segons realització de coronariografia

	Feta coronariografia	No feta coronariografia	p
n	178	1036	
Isquèmia moderada ó severa	51.4%	6.9%	<0.001
Sense isquèmia	16.9%	66.7%	<0.001
Afectació de més d'1 territori	43.5%	12.3%	<0.001
FE<50%	35.1%	20.4%	<0.001

Les possibilitats de fer una bona correlació entre el resultat de l'SPECT i el resultat de la coronariografia es veuen limitades pel baix nombre de coronariografies realitzades i el biaix de selecció inherent a l'estudi observacional. En aquest context, el grau de correlació entre els resultats de la gammagrafia i el resultat de la coronariografia fou baix. Les taules 25 i 26 recullen els resultats de l'SPECT en els pacients en que es va fer coronariografia segons la presència i severitat de malaltia coronària identificada. Crida especialment l'atenció l'elevat percentatge de pacients sense lesions coronàries significatives (36%) tenint en compte la indicació restrictiva de coronariografia en els pacients de l'estudi. Aquests pacients, però, tenien isquèmia moderada o severa a l'SPECT en quasi el 47% dels casos i isquèmia en més d'un territori coronari en el 40.6% dels casos. L'altre dada a destacar és l'estudi de perfusió normal en petit percentatge de pacients que tenien malaltia coronària greu (3 pacients amb malaltia de TC o 3 vasos (7%), 1 pacient amb malaltia de 2 vasos (4%), 5 pacients amb malaltia d'1 vas (11%).

Taula 25. Relació entre el resultat de l'SPECT i de la coronariografia.

	Isq moderada o severa	Perfusió normal	Necrosi aïllada	FE<50%	Afectació >1 territori
TC o tres vasos (n=42)	54.8% (n=23)	7.1% (n=3)	4.8% (n=2)	47.6% (n=20)	61.9% (n=26)
2 vasos (n=27)	59% (n=16)	3.7% (n=1)	11% (n=3)	33% (n=9)	44.4% (n=12)
1 vas (n=44)	50% (n=22)	11.4% (n=5)	2.3% (n=1)	34.1% (n=15)	29.5% (n=13)
Sense lesions significatives (n=64)	46.9% (n=30)	6.3% (n=4)	4.7% (n=3)	26.6% (n=17)	40.6% (n=26)

Taula 26. Severitat i extensió d'isquèmia gammagràfica i relació amb resultat de la coronariografia.

	Lleu 1 territori	Lleu >1 territori	Mod/sev 1 territori	Mod/sev >1 territori
TC o 3 vasos	23.8%	21.4%	14.3%	40.5%
2 vasos	29.6%	11.1%	25.9%	33.3%
1 vas	38.6%	9.1%	29.5%	20.5%
No significatives	40.6%	12.5%	18.8%	28.1%

Malgrat la falta de correlació directa entre el resultat de l'SPECT i de la coronariografia les dades presenten certa congruència pel que fa a tendències:

- La presència d'isquèmia en més d'un territori coronari fou més freqüent en malaltia de tronc comú o tres vasos (61.9%) que en malaltia de dos vasos (44.4%) i malaltia d'1 vas (29.5%).
- La presència d'isquèmia en un sol territori coronari fou més freqüent en malaltia d'un vas (68.1%) que en malaltia de dos vasos (55.5%) i en malaltia de tronc comú o tres vasos (38.1%).

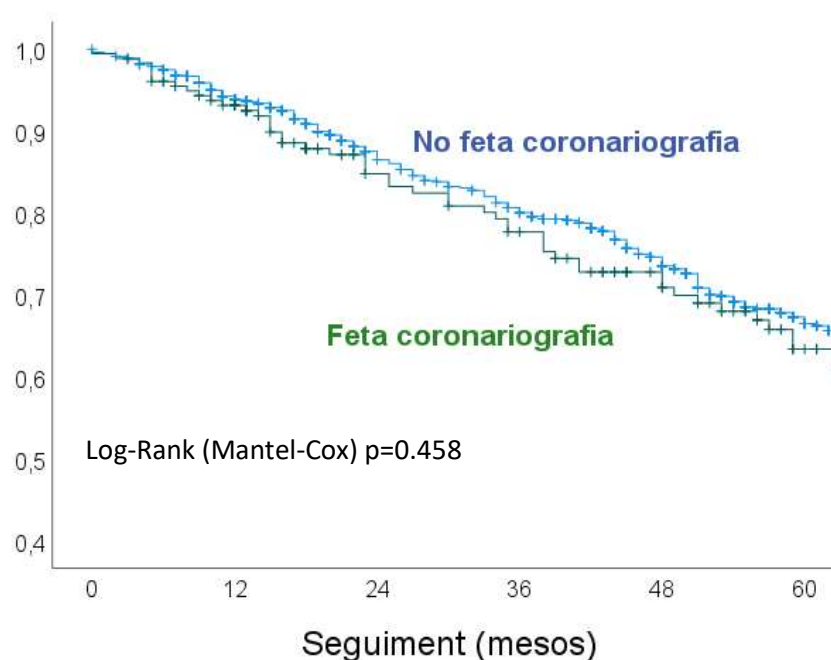
- El percentatge de pacients amb disfunció sistòlica (FE<50%) fou superior en malaltia de tronc comú (47.6%) que en malaltia d'un o dos vasos (34%).

En quan a pronòstic, no s'observaren diferències significatives en mortalitat global a curt i mig termini en funció de la realització de coronariografia. La mortalitat per causa cardíaca fou superior en els pacients als que es va fer coronariografia (58.9% vs 37.3%, p=0.003, taula 27 i figura 24).

Taula 27. Mortalitat en el seguiment segons realització de coronariografia

	Feta coronariografia	No feta coronariografia	p
n	178	1036	
Mort primer any	6.7%	5.3%	ns
Mort seguiment	30.9%	25.8%	ns
Mort cardíaca	58.9%	37.3%	0.003

Figura 24. Supervivència en el seguiment segons realització de coronariografia.



Número en risc	Basal	12m	24 m	36 m	48 m	60 m
Coronariografia	178	149	108	96	74	49
No coronariografia	1035	837	584	523	396	238

La revascularització no suposa una reducció de la mortalitat en el seguiment tant si comparem els pacients revascularitzats amb els pacients en que es va fer coronariografia i no es van revascularitzar com si els comparem amb el global de pacients de l'estudi (taules 28 i 29 i figura 25). De fet, la revascularització s'associa a increment de mortalitat global en el seguiment (40% vs 22.6%, p=0.012 i 40.5% vs 25.5%, p=0.003) i de mortalitat per causa cardíaca (25.9% vs 11.8%, p=0.016 i 25.9% vs 9.8%, p<0.001). La mortalitat a l'any del seguiment no mostra diferències estadísticament significatives malgrat diferències percentuals elevades (9.4% vs 4.3% i 5.2%).

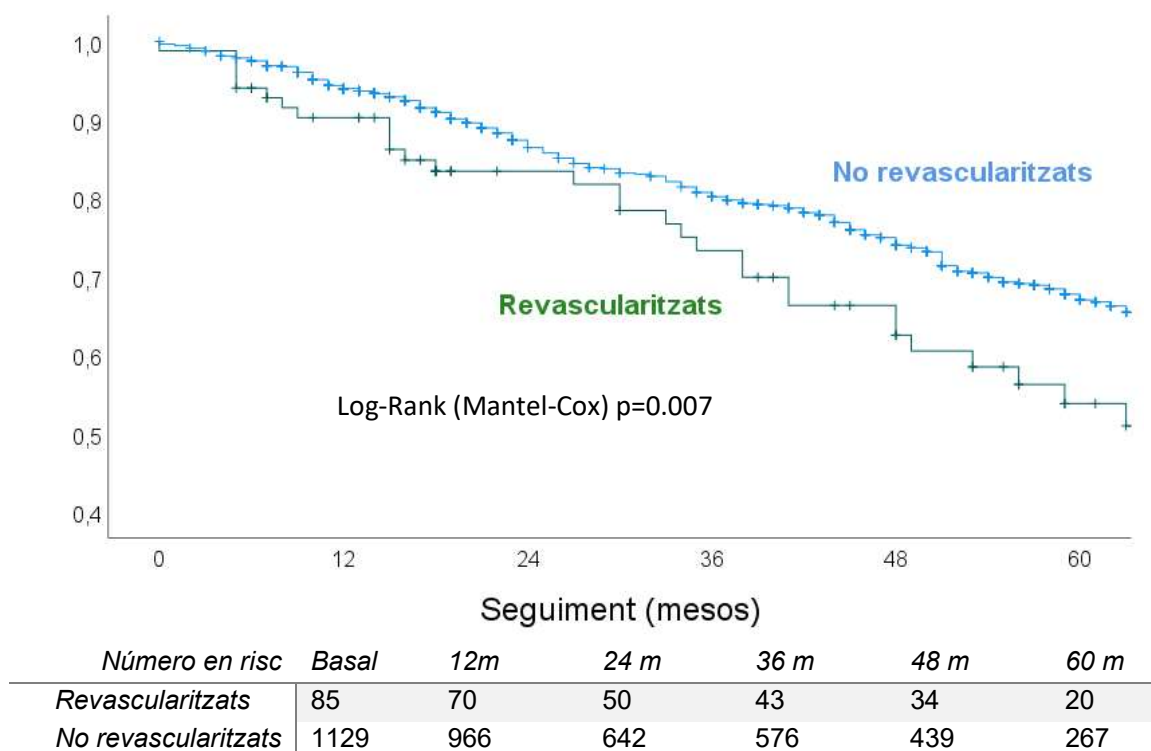
Taula 28. Supervivència en revascularitzats vs coronariografia sense revascularització.

	Revascularitzats	Feta coro/No revascularitzats	p
n	85	93	
Mort primer any	9.4%	4.3%	ns
Mort seguiment	40%	22.6%	0.012
Mort cardíaca	25.9%	11.8%	0.016

Taula 29. Supervivència en revascularitzats vs global de no revascularitzats

	Revascularitzats	No revascularitzats	p
n	85	1129	
Mort primer any	9.5%	5.2%	ns
Mort seguiment	40.5%	25.5%	0.003
Mort cardíaca	25.9%	9.8%	<0.001

Figura 25. Corbes de supervivència segons revascularització



L'explicació d'aquesta mala relació entre revascularització i pronòstic cal buscar-la en les diferències en les característiques clíniques basals i el resultat de l'SPECT. Els pacient revascularitzats presenten major prevalença de diabetis (64.3% vs 50.2%, p=0.015), dislipèmia (78.7% vs 64%, p=0.010), més antecedents de cardiopatia isquèmica (57.1% vs 37%, p<0.001) i de vasculopatia perifèrica (57.4% vs 43.3%, p=0.044) i més freqüent presència d'isquèmia moderada o severa (53.6% vs 10.4%, p<0.001), afectació de més d'1 territori coronari (45.2% vs 14.7%, p<0.001) i disfunció sistòlica (38.6% vs 21.3% de FE<50%, p<0.001) i menys freqüent estudi de perfusió normal (10.6% vs 49%, p<0.001). És a dir, s'observa significatiu acúmulo de factors de mal pronòstic en els pacients revascularitzats. Els resultats complets es recullen a la taula 30.

Taula 30. Característiques clíniques dels pacients revascularitzats

	Revascularitzats	No revascularitzats	p
n	85	1129	
Edat	73.3±10.8	74±10	ns
Edat≥80 anys	34.5%	33.6%	ns
Dones	45.2%	56.4%	0.048
HTA	92.9%	86.2%	ns
Diabetis	64.3%	50.5%	0.015
Dislipèmia	78.7%	64%	0.010
Cardiopatia isquèmica	57.1%	37%	<0.001
VP/AVC	57.4%	43.3%	0.044
Isquèmia moderada o severa	53.6%	10.4%	<0.001
Perfusió normal	10.6%	49%	<0.001
Afectació de més d'1 territori	45.2%	14.7%	<0.001
FE<50%	38.6%	21.3%	<0.001

En resum, els pacients als que es realitza SPECT d'estrès farmacològic i després coronariografia són pacients més joves però amb més criteris de risc de la seva cardiopatia per major prevalença de factors de risc, disfunció sistòlica, isquèmia moderada o severa i afectació de més d'un territori coronari a l'SPECT. La mortalitat és similar al del global de pacients de l'estudi tant a curt com a mig termini però amb més mortalitat per causa cardíaca.

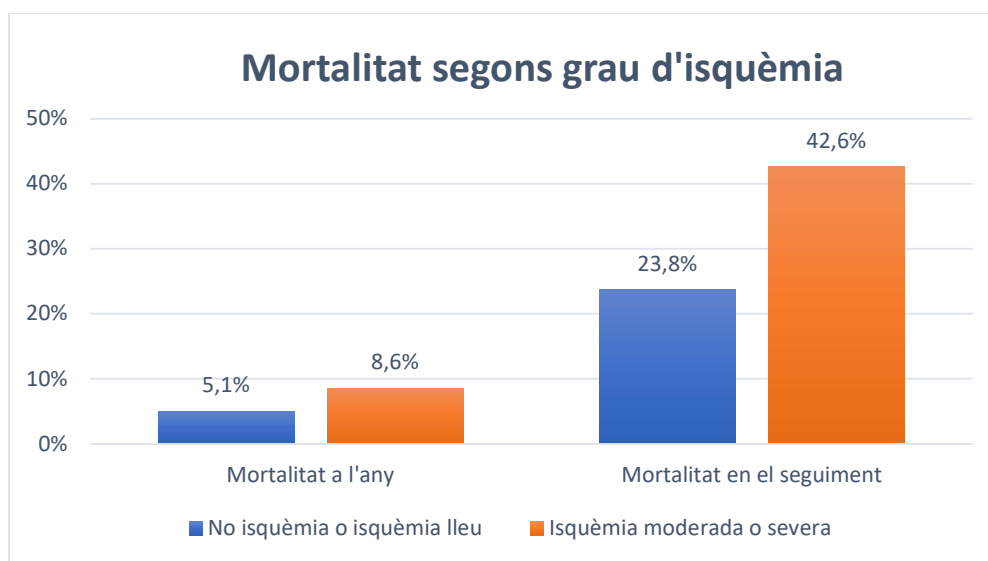
El petit grup de pacients revascularitzats (7% del total) són encara de major risc amb major freqüència de malaltia coronària coneguda, major severitat i extensió d'isquèmia i més freqüent disfunció sistòlica. La mortalitat en el seguiment és significativament superior a la dels pacients no revascularitzats amb predomini de la mort per causa cardíaca entre els revascularitzats.

6.4.2. PRONÒSTIC EN ALT RISC SENSE CORONARIOGRAFIA

Un altre dels objectius secundaris de l'estudi fou analitzar l'evolució dels pacients identificats d'alt risc en l'SPECT en que no es realitzà coronariografia.

La indicació fonamental de l'SPECT d'estrès és la selecció dels pacients de major risc de complicacions que es puguin beneficiar de l'avaluació invasiva de l'anatomia coronària i eventual revascularització. Estudis previs han demostrat que la identificació d'isquèmia significativa i disfunció sistòlica per SPECT es relacionen amb pitjor pronòstic. Com a mostra il·lustrativa, la distribució de mortalitat a l'any i al final del seguiment en funció del grau d'isquèmia es mostren a la figura 26.

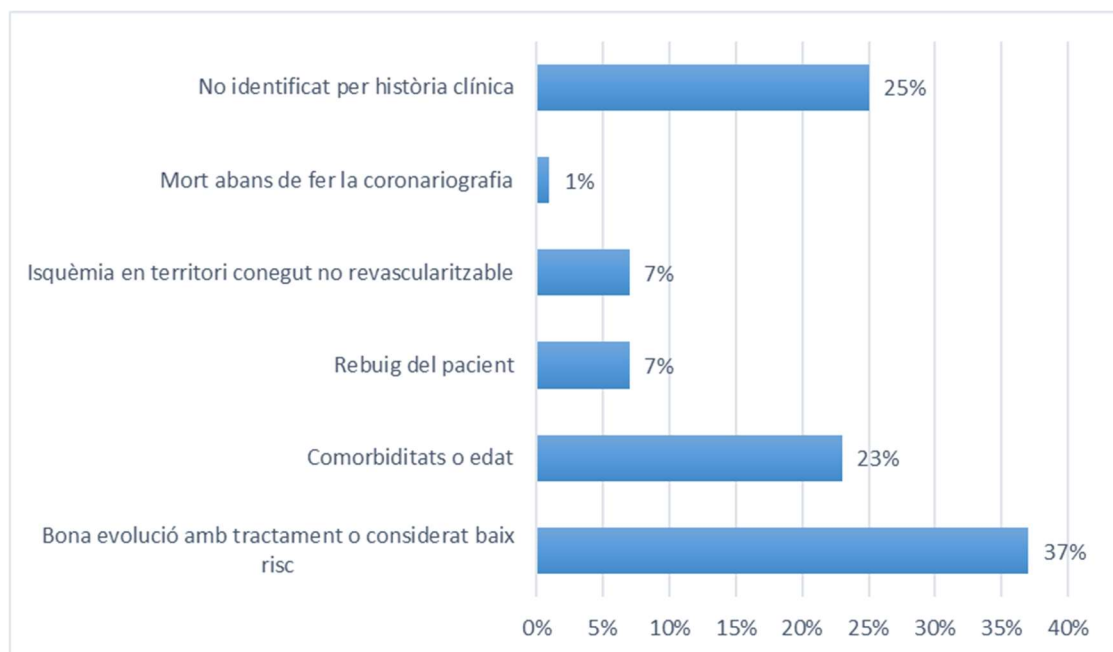
Figura 26. Mortalitat segons grau d'isquèmia



A l'analitzar el resultat de l'estudi vam identificar, però, un elevat percentatge de pacients amb resultats de l'SPECT amb criteris d'alt risc en els que no es completava l'estudi amb coronariografia invasiva i revascularització. En concret, en un 44% dels pacients en que la gammagrafia mostrà isquèmia moderada ó severa (71 pacients) no es realitzà coronariografia. El percentatge de pacients amb FE<50% que no foren estudiats amb coronariografia fou encara superior (el 77%, 205 pacients).

Les causes registrades com a motiu de no realitzar coronariografia invasiva en pacients amb isquèmia moderada o severa a l'SPECT van ser: una bona evolució clínica amb tractament mèdic (37%), la presència de comorbiditats importants ó edat avançada (23%), la negativa del pacient (7%) i la identificació d'isquèmia en un territori conegut no revascularitzable (7%). Un pacient va morir abans de fer-se la coronariografia sol·licitada. En el 25% restant no quedà ben detallat a la història clínica el motiu de no realització de la coronariografia. Els motius de no realització d'estudi invasiu en isquèmia moderada ó severa es recullen a la figura 27.

Figura 27. Motius per no estudi invasiu en pacients amb isquèmia moderada ó severa



La no realització de coronariografia en pacients amb isquèmia moderada o severa es relacionà significativament amb un increment de mortalitat global (59.2% vs 29.7%, $p < 0.001$) i de causa cardíaca (32.4% vs 14.3%, $p = 0.006$). Els resultats es mostren a la taula 31. Aquesta relació no s'identificà en pacients amb $FE < 50\%$ (taula 32).

Taula 31. Mortalitat segons realització de coronariografia en pacients amb identificació d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT

	Feta coronariografia	No feta coronariografia	p
n	91	71	
Mort primer any	6.6% (6p)	11.3% (8p)	0.293
Mort seguiment	29.7% (29p)	59.2% (42p)	<0.001
Mort cardíaca	14.3% (13p)	32.4% (23p)	0.006

Taula 32. Mortalitat segons realització de coronariografia en pacients amb FE<50%

	Feta coronariografia	No feta coronariografia	p
n	61	205	
Mort primer any	6.6%	11.2%	ns
Mort seguiment	42.6%	38.5%	ns
Mort cardíaca	29.5%	18%	0.052

En conclusió, un percentatge significatiu dels pacients amb criteris d'alt risc a l'SPECT no foren estudiats amb coronariografia invasiva. Els motius principalment identificats com a causa de no completar l'estudi foren la bona evolució clínica i la presència de comorbiditats importants o edat avançada. La no realització de coronariografia en pacients amb isquèmia moderada o severa s'associà a increment de mortalitat global i per causa cardíaca en el seguiment. En canvi, la realització de coronariografia no modificà la mortalitat en els pacients amb FE<50%.

6.4.3. ESTUDI DE PERFUSIÓ NORMAL.

El tercer objectiu secundari de l'estudi fou analitzar les característiques clíniques i evolució dels pacients amb estudi de perfusió normal.

Un 46% dels pacients de l'estudi tenien gammagrafia de perfusió d'estrès normal. Aquests pacients eren més freqüentment dones amb menys antecedents de cardiopatia isquèmica, vasculopatia perifèrica i diabetis però semblant edat i prevalença d'hipertensió arterial (taula 33).

Taula 33. Característiques clíniques dels pacients sense defectes de perfusió

	Perfusió normal	Perfusió patològica (isquèmia i/o necrosi)	p
n	562	652	
Edat	74.2±10.4	73.8±9.8	ns
Edat≥80anys	35.1%	32.5%	ns
Dones	66.5%	46.2%	<0.001
HTA	85%	88%	ns
DM	46.2%	56%	0.001
Dislipèmia	61%	68.4%	0.009
Cardiopatia isq prèvia	22.8%	51.8%	<0.001
VP/AVC	37.2%	50.3%	<0.001

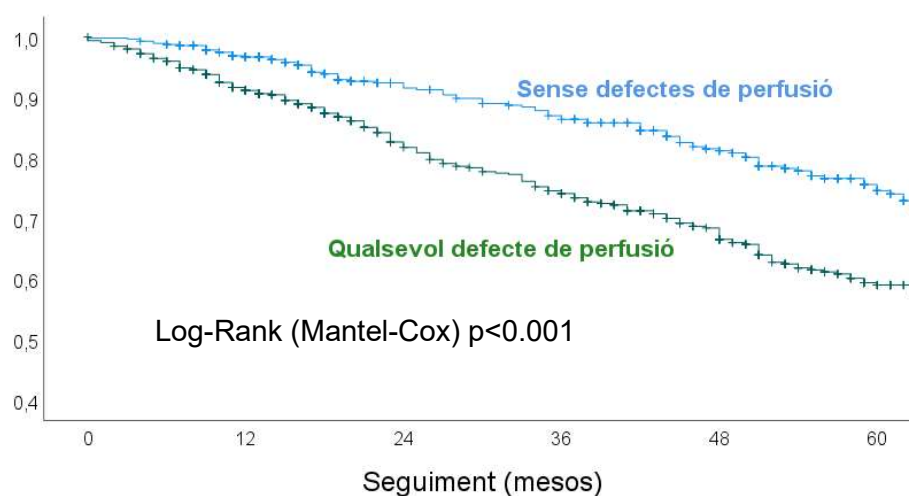
En comparació amb la resta de població de l'estudi es van fer significativament menys coronariografies (2.5% vs 25.2%, $p<0.001$) i menys revascularitzacions (1.4% vs 11.7%, $p<0.001$). També la mortalitat a l'any (3% vs 7.7%, $p<0.001$), la mortalitat en el seguiment (19.6% vs 32.5%, $p<0.001$) i el percentatge de mortalitat per causa cardíaca (31.5% vs 46%, $p=0.012$) foren significativament més baixes en el grup de perfusió normal (taula 34).

Taula 34. Maneig i evolució dels pacients amb estudi de perfusió normal

	Perfusió normal	Perfusió patològica	p
n	562	652	
Feta coronariografia	2.5%	25.2%	<0.001
Malaltia coronària significativa	1.8%	16%	<0.001
Revascularització	1.4%	11.7%	<0.001
Mort a 1er any	3%	7.7%	<0.001
Mort en el seguiment	19.6%	32.5%	<0.001
Mort cardíaca	31.5%	46%	0.012

La figura 28 mostra les corbes de supervivència dels pacients amb perfusió normal en comparació amb els pacients amb qualsevol tipus d'alteració de la perfusió. La supervivència és significativament superior en els pacients amb estudi de perfusió normal.

Figura 28. Corbes de supervivència de Kaplan-Meier en perfusió normal



Número en risc	Basal	12m	24 m	36 m	48 m	60 m
Perfusió normal	561	465	324	297	231	138
Qualsevol defecte de perfusió	651	521	368	322	239	149

Dels pocs pacients als que es va fer coronariografia (14 pacients del total de 562 pacients amb estudi de perfusió normal) es va trobar malaltia coronària significativa en 10 pacients (3 pacients amb malaltia de tronc comú o tres vasos, 1 pacient amb malaltia de dos vasos i 6 pacients amb malaltia d'1 vas) i es van revascularitzar el 57% de pacients als que es va

fer coronariografia. La identificació d'aquests casos posa de manifest la possibilitat d'existència, repetidament descrita a la literatura, de falsos negatius en l'SPECT d'estrès. Tot i així, el bon pronòstic global dels pacients amb estudi de perfusió normal descarta, a priori, un elevat percentatge de pacients de risc no identificats per l'SPECT.

En resum, un SPECT d'estrès farmacològic sense defectes de perfusió confereix un pronòstic a curt i mig termini bo, amb mortalitat significativament inferior en el seguiment que la resta de resultats. Malgrat això, un estudi de perfusió d'estrès normal no equival a absència de malaltia coronària i no descarta de forma absoluta la presència de malaltia coronària greu i necessitat de revascularització.

6.4.4. L'SPECT D'ESTRÈS FARMACOLÒGIC EN LES DONES

Aprofitant el nombre elevat de dones a l'estudi, característica poc habitual en els estudis de cardiopatia isquèmica, es va considerar d'interès analitzar les característiques diferencials clíniques, gammagràfiques, terapèutiques i d'evolució de les dones en l'estudi. Es van incloure 675 dones a l'estudi (el 55% del total de participants). L'edat mitjana (76 vs 71 anys, $p < 0.001$) i el percentatge de pacients de més de 80 anys (38.8% vs 27.3%, $p < 0.001$) fou significativament superior en les dones. No s'observaren diferències significatives en la prevalença de diabetis i dislipèmia però sí en la d'hipertensió, que fou significativament superior en les dones (91% vs 81%, $p < 0.001$). Les dones menys freqüentment tenien antecedents de cardiopatia isquèmica (29% vs 50%, $p < 0.001$) i de vasculopatia perifèrica o AVC (30% vs 60%, $p < 0.001$). Les característiques clíniques dels pacients de l'estudi en funció del sexe es recullen a la taula 35.

L'estrès amb dipiridamol fou el més freqüentment utilitzat en els dos grups però ho va ser més predominantment en les dones (91.9% vs 85.3%, $p < 0.001$) per menor utilització de dobutamina (4.9% vs 9.5%, $p = 0.002$). Fou més freqüent en dones la presència de gammagrafia normal (55% vs 35%, $p < 0.001$) i, conseqüentment, s'observà menor

percentatge d'estudis amb necrosi (4% vs 17%, $p<0.001$) ó isquèmia (37.5% vs 44.5%, $p=0.013$). La presència d'isquèmia en més d'1 territori (13.1% vs 21.5%, $p<0.001$) o de disfunció sistòlica (12% vs 35.5%, $p<0.001$) fou també inferior en dones (taula 36).

Taula 35. Característiques clíniques per gènere

	Dones	Homes	p
n	675 (55.6%)	539 (44.4%)	
Edat	76.35±8.4	71±11.1	<0.001
Edat > o igual 80 anys	38.8%	27.3%	<0.001
HTA	90.8%	81.4%	<0.001
DM	50.7%	52.4%	ns
Dislipèmia	63.8%	66.5%	ns
Cardiopatia isq prèvia	29.2%	49.8%	<0.001
VP/AVC	30.4%	59.7%	<0.001

El nombre de coronariografies realitzades fou similar en dones i homes (14.5% vs 14.8%, ns) però el nombre de revascularitzacions inferior (5.6% vs 8.5%, $p=0.048$) per major percentatge de coronàries sense lesions significatives a les dones (7% vs 3.3%, $p=0.005$). No s'observaren diferències en mortalitat a llarg termini (25% vs 28.6%) però sí en la mortalitat a l'any que fou menor en les dones (4% vs 7.6%, $p=0.004$). Tot i que el percentatge de morts per causa cardíaca fou superior en homes (46% vs 36%), aquesta diferència no fou estadísticament significativa. Les dades de la coronariografia i evolució en funció del sexe es recullen a la taula 37.

En resum, les dones foren predominants entre els pacients de l'estudi amb edat significativament superior i menys antecedents de cardiopatia isquèmica i vasculopatia perifèrica. S'observà menor prevalença de qualsevol dels criteris gammagràfics de risc: menys isquèmia, menys necrosi i menor percentatge de pacients amb disfunció sistòlica.

Es realitzà estudi invasiu en percentatge similar de pacients però menys procediments de revascularització en les dones degut a que es trobà menys malaltia coronària significativa. La mortalitat durant el primer any de l'estudi fou significativament inferior en les dones però no mostrà diferències en el seguiment a llarg termini.

Taula 36. Característiques gammagràfiques per gènere

	Dones	Homes	p
n	675	539	
Dipiridamol	91.9%	85.3%	<0.001
Dobutamina	4.9%	9.5%	0.002
Dipiridamol + esforç	3.3%	5.2%	0.092
Isquèmia moderada ó severa a la GGF	12.6%	14.4%	ns
Afectació de més d'1 territori	13.1%	21.5%	<0.001
Algun grau d'isquèmia	37.5%	44.5%	0.013
Perfusió normal	55.4%	34.9%	<0.001
Necrosi a la GGF	4.3%	17.1%	<0.001
FE<50%	12%	35.5%	<0.001

Taula 37. Resultat de coronariografia i mortalitat per gènere

	Dones	Homes	
Feta coronariografia	14.5%	14.8%	ns
TC o tres vasos	2.4%	4.8%	0.020
Malaltia coronària significativa	7.4%	11.9%	0.008
Coronàries sense lesions significatives	7%	3.3%	0.005
Revascularització	5.6%	8.5%	0.048
Mort al 1er any	3.9%	7.6%	0.004
Mort en el seguiment	24.9%	28.6%	ns
Mort per causa cardíaca	36.3%	46.2%	0.072

7. DISCUSSIÓ

La discussió de l'estudi s'organitza en quatre apartats: revisió bibliogràfica de la utilitat de l'SPECT en el diagnòstic de cardiopatia isquèmica, comparativa de les dades del nostre estudi amb les d'altres estudis publicats en síndrome coronària crònica, descripció dels riscos associats a l'SPECT per l'ús de radiacions ionitzants i un apartat final de reflexió sobre l'optimització de proves diagnòstiques en medicina. S'inclouen en apartat final les limitacions de l'estudi.

7.1. REVISIÓ BIBLIOGRÀFICA

La revisió bibliogràfica s'organitza en quatre apartats: utilitat de l'SPECT en la valoració pronòstica del pacient amb cardiopatia isquèmica; comparativa de resultats de l'SPECT amb els resultats de la coronariografia i altres tècniques de diagnòstic no invasiu; valoració pronòstica amb altres tècniques d'imatge; i efectes de la revascularització en el pronòstic.

7.1.1. UTILITAT DE L'SPECT D'ESTRÈS EN LA VALORACIÓ PRONÒSTICA

Les primeres referències respecte a la utilitat pronòstica de l'SPECT d'estrès en l'estudi del dolor toràcic es remunten als anys 80^{47,48,49}. En aquests primers estudis el radiofàrmac utilitzat fou el TI-201. Posteriorment s'introduïren en la pràctica clínica els productes tecniciats que demostraren habilitat diagnòstica equivalent al tal·li⁵⁰ amb major facilitat d'utilització i menor risc d'irradiació. El valor pronòstic de l'SPECT ha estat demostrat en diversos estudis i en diferents situacions: exercici físic, estrès farmacològic (vasodilatadors i dobutamina), pacients amb i sense antecedents de cardiopatia isquèmica i en estudis de seguiment a curt, mig i llarg termini.

7.1.1.1. Valor pronòstic amb estrès físic

A l'any 1996 el grup de Hachamovitch⁵¹ a Los Angeles demostrà en un estudi amb 2.200 pacients sense antecedents de cardiopatia isquèmica que els pacients amb SPECT

d'esforç sense defectes de perfusió tenien una incidència molt baixa (0.3%) de complicacions cardíaques majors en el seguiment (infart agut de miocardi i mort cardíaca). Els risc de complicacions s'incrementava significativament si la gammagrafia era lleument patològica (4.7%) ó molt patològica (10%). El número de cateterismes cardíacs (1%, 17% i 42%) i de revascularitzacions realitzades als 60 dies (<1%, 7% i 24%) també es relacionà amb el resultat de la gammagrafia. Aquests resultats es mantien després d'estratificar els grups pel resultat clínic i elèctric de la prova d'esforç, probabilitat pretest de malaltia coronària, símptomes que motivaven la prova, edat i gènere. En aquest estudi demostraren que els pacients amb gammagrafia normal podien ser tractats sense intervencionisme de forma segura. El benefici es demostrà especialment en pacients de risc intermedi (un 55% del total de pacients) en els que la gammagrafia va permetre re-estratificar el risc de forma segura (risc baix en absència d'isquèmia, risc moderat si la gammagrafia era lleument patològica i risc alt si la gammagrafia era molt patològica).

Un estudi més recent publicat pel grup de Vall d'Hebron a 2016⁵² corroborà el valor pronòstic de l'SPECT d'esforç i la seva utilitat en l'estratificació del risc en funció de les dades clíniques, elèctriques i gammagràfiques de la prova. Van incloure 3.579 pacients sense malaltia coronària coneguda i edat mitjana de 63 anys. Dividiren els pacients en 5 grups en funció de l'aparició o no de dolor toràcic a l'esforç, aparició ó no de canvis a l'electrocardiograma i presència o no d'isquèmia a la gammagrafia:

- Grup 1 : 1902 pacients sense dolor toràcic ni canvis elèctrics a la prova d'esforç i sense isquèmia gammagràfica.
- Grup 2: 456 pacients amb canvis elèctrics a l'esforç sense dolor toràcic ni isquèmia gammagràfica.
- Grup 3 : 594 pacients amb isquèmia a la gammagrafia però sense dolor toràcic ni canvis elèctrics a l'esforç.
- Grup 4 : 444 pacients amb dolor toràcic a la prova d'esforç però gammagrafia negativa.

- Grup 5 : pacients amb dolor toràcic i isquèmia gammagràfica.

En un seguiment a 5 anys el nombre de complicacions cardíaques majors (mort cardíaca i IAM no fatal) fou significativament superior en els grups del 2 al 5 ($p < 0.001$) comparat amb el grup de pacients amb prova clínica, elèctrica i gammagràficament negativa. S'observà tendència a l'increment de complicacions cardíaques en els pacients amb isquèmia silent (grups 2 i 3) en relació amb els grups d'isquèmia simptomàtica (grups 4 i 5). Aquest resultat es considerarà possiblement influenciat per major estratègia invasiva en pacients simptomàtics però també per ser el fenomen d'isquèmia silent més freqüent en diabètics (34.6% vs 28.1%, $p = 0.001$). El pronòstic dels pacients amb prova d'esforç positiva i gammagrafia positiva fou significativament pitjor que en pacients amb resultat patològic de només un dels dos components (HR: 1.7, $p = 0.026$).

7.1.1.2. Valor pronòstic amb estrès farmacològic. Diferències amb estrès físic

Un segon estudi del grup de Hachamovitch⁵³ de l'any 1.997 demostrà que els estudis d'estrès farmacològic amb vasodilatadors tenien valor pronòstic similar als realitzats amb esforç físic. Es van incloure 1.159 pacients estudiats amb SPECT d'estrès amb adenosina. En el seguiment a 2 anys es produïren 120 complicacions cardíaques majors (11%), 72 morts cardíaques i 57 infarts de miocardi. Observaren baix risc de complicacions cardíaques en pacients amb SPECT normal i un increment de complicacions a mida que els resultats de la gammagrafia eren més patològics. En pacients amb gammagrafia normal el risc de mort cardíaca a l'any era del 0.9% comparat amb el 7.4% anual dels pacients amb gammagrafia amb isquèmia severa. Destacaren la major incidència global de complicacions cardíaques en comparació amb els pacients estudiats amb estrès físic.

Diversos estudis demostren també la utilitat pronòstica de l'SPECT d'estrès amb dobutamina. Per exemple, l'estudi de Calnon⁵⁴ en que revisaren l'evolució clínica de 308 pacients sotmesos a SPECT d'estrès amb dobutamina i objectivaren una taxa de complicacions cardíaques majors del 5.8% anual, major si el resultat de l'estudi era

patològic (10% per any) que si l'estudi era normal (2.3% per any) i significativament superior a les taxes de complicacions cardíaques descrites en els estudis amb SPECT d'esforç. La presència de canvis de l'ST i defectes de perfusió identificà el grup de pacients de pitjor pronòstic amb mortalitat anual del 7.9% i d'IAM no fatal del 13.2%. Van concloure que els pacients remesos per estudi de perfusió amb DBT corresponien a una població d'alt risc i que l'estudi amb SPECT permetia fer re-estratificació pronòstica dins d'aquest grup d'alt risc.

Les diferències en el pronòstic dels pacients estudiats amb esforç o estrès farmacològic fou corroborada per un metanàlisi publicat a 2004⁵⁵ en que s'analitzaren les diferències en pronòstic observades a l'SPECT d'esforç en comparació amb els pacients estudiats amb SPECT farmacològic. Recollí dades de 14.918 pacients inclosos en 24 estudis. Van excloure estudis post-infart, post-revascularització o d'avaluació del risc pre-operatori. El percentatge de complicacions cardíaques majors (mort cardíaca i infart) fou significativament superior en l'estrès farmacològic que en els estudis d'esforç, tant si el resultat era normal (1.78% vs 0.65%) com si era patològic (9.98% vs 4.3%). L'anàlisi de subgrups confirmà que tant la mort cardíaca com l'IAM no fatal eren significativament més freqüents en els pacients sotmesos a tests farmacològics i ho relacionaren amb major prevalença de factors de risc de mal pronòstic en aquests pacients. En aquesta revisió, el millor predictor individual de risc per esdeveniments cardíacs fou la capacitat d'esforç. La conclusió final de l'estudi fou que l'habilitat per estratificar el risc de l'SPECT d'estrès és similar amb estrès físic o farmacològic. Els pacients als que es realitza el test farmacològic tenen, però, major risc de base i pitjor evolució, inclús si l'SPECT és normal.

Altre estudi incidint en aquestes diferències és l'estudi de Rozanski⁵⁶ publicat a 2010 en que inclou 6.069 pacients amb resultat negatiu de l'SPECT d'esforç o farmacològic seguits durant una mitjana de 10 anys. Analitzaren cohorts aparellades per edat, gènere, símptomes i factors de risc. S'observà que els pacients en que s'havia fet l'estudi amb adenosina tenien mortalitat del doble del grup d'exercici (3.9 vs 1.6% anual, $p < 0.0001$) i

que aquestes diferències persistien en tots els grups d'edat. A la cohort d'exercici s'observà que la mortalitat era inversament proporcional a la durada de l'exercici amb mortalitat comparable a la de l'estrès farmacològic en els pacients que feien menys de 3 minuts d'esforç. Conclouen que entre els pacients amb SPECT d'estrès normal, aquells en que l'estrès es fa amb adenosina presenten mortalitat significativament superior a l'observada en pacients amb bona capacitat d'exercici, però comparable als que tenen baixa capacitat funcional. Un anàlisi posterior del mateix grup insisteix en el major risc dels pacients estudiats amb estrès farmacològic en qualsevol dels resultats de l'SPECT (perfusió normal, isquèmia lleu i isquèmia moderada o severa)⁵⁷.

Una altra manera d'analitzar el valor pronòstic de l'SPECT d'estrès és utilitzant el temps de garantia de la prova. El temps de garantia de l'SPECT es defineix com el període durant el qual els pacients es mantenen a risc baix (<1% de complicacions cardíaques a l'any) després d'un SPECT d'estrès negatiu. Un estudi del grup de Vall d'Hebron⁵⁸ publicat l'any 2015 analitza 2.922 pacients consecutius, 2.051 pacients amb SPECT d'esforç, 461 amb esforç submàxim i dipiridamol, i 410 amb dipiridamol. En un seguiment mitjà de 5 anys observaren temps de garantia decreixent segons si l'estudi era fet amb esforç, dipiridamol combinat amb esforç lleuger, o dipiridamol, tant per mortalitat total (13.5 mesos per esforç, 9.6 mesos per dipiridamol i esforç lleuger, i 8 mesos per dipiridamol) com pel combinat de mort cardíaca o IAM (34.8, 20.5 i 8.2 mesos, respectivament). Aquestes dades concorden amb les prèvies que demostren major risc dels pacients avaluats amb estrès farmacològic. Els altres condicionants que redueixen el període de garantia d'un SPECT normal en aquest estudi són l'edat, el gènere masculí, l'antecedent de diabetis o malaltia coronària coneguda i la fracció d'ejecció baixa per gated-SPECT.

7.1.1.3. Valor pronòstic en cardiopatia isquèmica crònica

L'SPECT d'estrès és també d'utilitat en l'avaluació pronòstica de pacients amb malaltia coronària ja coneguda. En un estudi de d'Schepis a 2013⁵⁹ s'avaluaren els resultats de 472

pacients amb malaltia multivas i revascularització prèvia (290 intervencionisme percutani, 182 cirurgia) als que es realitzà SPECT d'exercici ó amb dipiridamol per avaluació d'isquèmia. En un seguiment mitjà de 3 anys es produïren 37 complicacions majors, 15 morts cardíaques (3%) i 22 infarts (5%). En l'anàlisi multivariada foren predictors de complicacions cardíaques l'antecedent d'IAM ó diabetis i la presència d'isquèmia moderada ó severa o disfunció sistòlica per SPECT. La supervivència a 4 anys fou del 97.9% pels pacients amb SPECT normal, del 87.3% pels pacients amb SPECT amb isquèmia lleu i del 82.1% en pacients amb isquèmia moderada ó severa. Observen doncs, que una gammagrafia normal confereix excel·lent pronòstic i risc de complicacions menor a l'1% a l'any també en pacients amb malaltia coronària confirmada i revascularitzada prèviament. La presència d'isquèmia moderada ó severa i FE<35% post-estrès identifica els pacients de major risc. Conclouen que en pacients amb revascularització prèvia l'SPECT d'estrès aporta també informació pronòstica per la predicció de complicacions cardíaques.

7.1.1.4. Valor pronòstic de l'SPECT d'estrès a llarg termini

Varis estudis han demostrat que la informació aportada per l'SPECT d'estrès té valor pronòstic a llarg termini. L'estudi de Boiten⁶⁰ publicat a 2012 va incloure a 655 pacients consecutius en que es realitzà SPECT d'estrès i analitzà el valor pronòstic a 10 anys. Es van excloure de l'anàlisi els pacients revascularitzats en els primers 60 dies post-SPECT i presentaren dades dels 638 pacients amb seguiment complet a 10 anys. Un 54% dels pacients (344) tenien SPECT anormal, 186 pacients (29%) només defectes fixes (necrosi) i 158 pacients (25%) tenien defectes reversibles (isquèmia). En un seguiment mitjà d'11±3 anys s'observà mortalitat per totes les causes del 27% (174 pacients), IAM no fatal en 76 (12%) i revascularització tardana en 194 (30% dels pacients). Els pacients amb SPECT normal tenien supervivència a 10 anys sense complicacions cardíaques al voltant del 60% respecte el 40% en els pacients amb SPECT patològic, diferència que resultà estadísticament significativa. Conclouen que SPECT d'estrès aporta informació pronòstica

addicional a dades clíniques per la predicció de complicacions cardíques majors també a llarg termini.

Un altre estudi publicat a 2018 per Roest⁶¹ corrobora el valor pronòstic a llarg termini de l'SPECT d'estrès amb dobutamina. Va incloure 247 pacients amb una edat mitjana de 71 anys. L'SPECT fou patològic en el 57% dels pacients (el 30% amb defectes de perfusió reversibles). Utilitzen una escala semi-quantitativa dels valors de l'SPECT, l'score SSS (summed stress score) que classifica els resultats en funció d'extensió i severitat dels defectes de perfusió. En un seguiment mitjà de 14 anys, 168 pacients (68%) havien mort, dels quals 56 (23%) de causa cardíaca i 19 pacients (18%) van patir un IAM no fatal. L'anàlisi multivariada demostrà que la presència de defectes reversibles i l'score SSS eren potents predictors de complicacions cardíques i mortalitat per totes les causes també a llarg termini.

En resum, nombrosos estudis confirmen que el resultat patològic de l'SPECT d'estrès identifica un grup de pacients de major risc amb increment de complicacions cardíques posteriors. La capacitat d'estratificar en manté independentment del tipus d'estrès utilitzat (esforç físic, vasodilatadors o dobutamina) i aporta informació pronòstica a curt, mig i llarg termini. Els pacients seleccionats per estrès farmacològic tenen pitjor supervivència que els seleccionats per esforç, inclús amb un estudi de perfusió negatiu. Aquesta diferència es considera associada a major risc basal dels pacients estudiats amb estrès farmacològic. Una gammagrafia de perfusió d'estrès normal, en canvi, confereix un bon pronòstic, especialment si s'ha realitzat una bona quantitat d'esforç físic. El valor pronòstic d'un SPECT negatiu es manté a llarg termini encara que aquest temps de garantia és menor en l'SPECT farmacològic.

7.1.2. CONCORDANÇA ENTRE RESULTAT DE L'SPECT D'ESTRÈS I LA CORONARIOGRAFIA. COMPARATIVA AMB ALTRES TÈCNiques DE DIAGNÒSTIC NO INVASIU.

Diversos estudis han analitzat la sensibilitat i especificitat diagnòstica de l'SPECT d'estrès comparada amb la coronariografia invasiva, que és considerada el "gold standard" en el diagnòstic de la cardiopatia isquèmica. En aquests estudis es compara l'SPECT d'estrès amb altres tècniques diagnòstiques no invasives a la recerca de la prova amb la millor correlació amb les dades de l'estudi invasiu. Són menys freqüents els estudis que comparen directament els resultats de l'SPECT amb els de la coronariografia.

Un metanàlisi de 2001⁶² comparà els resultats de les proves d'estrès farmacològic en funció de si la tècnica d'imatge era l'SPECT o l'ecocardiograma. Es van incloure 82 estudis publicats entre 1.975 i 1.999 de pacients als que es realitzà SPECT o ecocardiograma amb dobutamina, dipiridamol ó adenosina i als quals també es va fer coronariografia. Globalment observaren que els estudis amb SPECT eren més sensibles però menys específics que l'ecocardiograma d'estrès. La màxima sensibilitat la van obtenir amb l'SPECT amb fàrmacs vasodilatadors (89%) i la màxima especificitat amb l'ecocardiograma amb vasodilatadors (93%). La millor precisió diagnòstica es va obtenir amb l'ecocardiograma amb dobutamina (sensibilitat 80% i especificitat del 84%). Les dades completes es recullen a la taula 38.

Taula 38: Sensibilitat i especificitat d'SPECT i ecocardiograma d'estrès farmacològic⁶².

	Sensibilitat	Especificitat
SPECT Dipyridamol	89%	65%
Eco-Dipyridamol	70%	93%
Eco-Dobutamina	80%	84%
SPECT- Dobutamina	82%	75%

Elhendy et al⁶³ a l'any 2000 publicaren un estudi amb 124 pacients amb capacitat d'exercici limitada i sospita de cardiopatia isquèmica als que se'ls practicà l'SPECT-Dobutamina i coronariografia. Es detectaren anomalies de la perfusió coronària (defectes fixes ó reversibles) en 70 dels 88 pacients amb malaltia coronària (sensibilitat 79.5%) i en 10 dels 36 pacients sense malaltia coronària (especificitat 72%). Observaren major sensibilitat en pacients amb malaltia multivas que en malaltia d'1 vas (88 vs 63%, $p < 0.05$) i defectes de perfusió més extensos en malaltia multivas. Dades semblants es van obtenir en un metanàlisi⁶⁴ de 1.014 pacients de 20 estudis amb SPECT-DBT també publicat a l'any 2000. Obtenen sensibilitat, especificitat i precisió diagnòstica del 88, 74 i 84% respectivament. La sensibilitat incrementa en funció de l'extensió de la malaltia: 84% per malaltia d'1 vas, 95% per malaltia de dos vasos i 100% per malaltia de tres vasos. La menor sensibilitat diagnòstica s'obté per la malaltia aïllada de l'artèria circumflexa (50%), seguit de descendent anterior (68%) i coronària dreta (88%). Descriuen un 10% de tests no diagnòstics per resposta hemodinàmica insuficient o bé per efectes secundaris que obliguen a aturar la prova.

Hi ha dues situacions descrites en la literatura amb significativa discordança entre el resultat de l'SPECT i la coronariografia que són: l'SPECT amb isquèmia lleu o sense isquèmia en la malaltia multivas i els pacients amb identificació d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT que no tenen lesions coronàries significatives a la coronariografia.

7.1.2.1. SPECT amb isquèmia lleu o sense isquèmia en malaltia multivas

Un tema recurrent a la literatura és la limitació de l'SPECT en el diagnòstic de la malaltia multivas. Entre els possibles mecanismes d'infraestimació de la magnitud de la isquèmia l'explicació més freqüentment suggerida és que en la malaltia multivas existeix reducció de la perfusió miocàrdica similar en tots els territoris coronaris pel que no es visualitzarien diferències de perfusió entre territoris en situació d'estrès.

Un dels primers estudis que la descriuen es va publicar a 2007⁶⁵ i recull 1.864 pacients amb SPECT als quals es va fer coronariografia en els primers tres mesos post-SPECT. Trobaren un 7% de pacients (101 pacients) amb malaltia de tronc comú. Només un 56% d'aquests pacients tenien defectes de perfusió de més del 10% del miocardi. Cap dels pacients identificats amb malaltia de tronc comú (TC) tenia, però, un SPECT completament normal. Un 83% dels pacients tenien altres troballes patològiques que permetien sospitar malaltia greu: fracció d'ejecció baixa, defecte de perfusió en més d'1 territori, captació pulmonar o dilatació isquèmica transitòria de ventricle esquerre. La resta de pacients tenien defectes de perfusió lleus o altres alteracions no concloents. La principal limitació de l'estudi, reconeguda pels autors, és el biaix de derivació doncs assumeixen que la principal causa per fer una coronariografia i revascularització en pacients amb SPECT previ és l'extensió d'isquèmia a l'SPECT. Consideren que no poden descartar que una proporció significativa de pacients amb malaltia de TC tinguessin SPECT sense defectes de perfusió i no es fes coronariografia i que, per tant, la sensibilitat diagnòstica de l'SPECT en la malaltia de TC estigui possiblement sobreestimada en la seva sèrie.

Incidint en la importància de valorar paràmetres funcionals i no només isquèmia, l'estudi de Lima⁶⁶ analitza els resultats de l'SPECT en pacients amb malaltia de tres vasos i conclou que l'incloure paràmetres de funció ventricular a l'estudi habitual de perfusió miocàrdica incrementa el valor diagnòstic de l'SPECT en malaltia de tres vasos.

Un estudi posterior, publicat a 2012⁶⁷ i dirigit a avaluar la importància dels canvis elèctrics durant l'administració de vasodilatadors, identifica un subgrup de 622 pacients als que es va fer coronariografia en els 90 dies posteriors a l'SPECT. La població global de l'estudi era de 5.665 pacients als que es realitzà SPECT d'estrès amb vasodilatadors entre 1995 i 2009. No es detallen els resultats de la coronariografia però destaquen que observen elevada incidència de malaltia coronària (30-40%) en pacients amb gammagrafia normal, fet que atribueixen a l'existència d'un biaix de derivació al seu estudi, però que no analitzen

en major profunditat. Pel que fa a l'objectiu principal de l'estudi conclouen que els canvis elèctrics només tenen valor diagnòstic quan s'associen a defectes de perfusió.

Un estudi exploratori més recent sobre la relació entre resultat de l'SPECT i l'anatomia coronària i que incideix de nou en els falsos negatius de l'SPECT a la malaltia multivas va ser publicat a 2015 pel grup de Vall d'Hebron⁶⁸. Recull 46 pacients en que es va fer SPECT seguit de coronariografia invasiva. Com a part de l'estudi van fer TAC coronari per comparar dades de les tres tècniques i obtenir imatges híbrides d'anatomia per TAC i funció per SPECT. Tots els pacients tenien algun grau d'isquèmia a l'SPECT i tots els pacients tenien lesions coronàries significatives a la coronariografia. Analitzaren la utilitat de les dues tècniques no invasives per separat al comparar-les amb la coronariografia invasiva pel diagnòstic de malaltia multivas, detecció del vas culpable i maneig terapèutic. Respecte al diagnòstic de malaltia multivas constataren que el 63% de pacients tenien malaltia multivas a la coronariografia invasiva, i que aquesta va ser diagnosticada en només un 48.2% de pacients amb SPECT i en un 82.7% de pacients amb angio-TAC. Dels 17 pacients amb malaltia d'un vas a la coronariografia l'SPECT va detectar defectes reversibles de perfusió en 2 o més territoris en 5 pacients (el 29.4%) i el TAC estenosis de més del 50% en 2 o més vasos també en el 29.4% dels casos. La concordança entre SPECT i coronariografia en la identificació del vas culpable va ser del 73% i entre el TAC i la coronariografia del 77%. El grau de concordança va ser màxim per les lesions a territori de descendent anterior amb les dues tècniques. En resum, l'SPECT mostrarà bona concordança en la identificació del vas culpable però limitacions en el diagnòstic de malaltia multivas.

Els estudis de reserva fraccional de flux (FFR) i les tècniques d'imatge intracoronària (IVUS i OCT) han demostrat el valor limitat de l'angiografia en la identificació de les lesions que realment provoquen isquèmia, el que contribueix també a la manca de correlació entre l'SPECT i la coronariografia.

A l'estudi DEFER⁶⁹ (Deferral versus Performance of Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty in Patients Without Documented Ischaemia) es valida per primera vegada el

valor de la reserva fraccional de flux (FFR) com a valor pronòstic de la revascularització. Inclouen 325 pacients en que estava planificat fer revascularització percutània per estenosi coronària de més del 50% però que no tenien isquèmia documentada amb altres tècniques. Estableixen valor de tall de significació $FFR < 0.75$. Es van randomitzar els pacients a estratègia de revascularització directe o estratègia diferida. Els pacients del grup revascularització es van tractar independentment del valor de FFR. En el grup d'estratègia diferida es van revascularitzar els pacients amb valor d'FFR inferior a 0.75 i no es van revascularitzar els pacients amb $FFR > 0.75$. S'estableixen tres grups de pacients: pacients amb $FFR > 0.75$ revascularitzats (grup d'intervencionisme, 90 pacients), pacients amb $FFR > 0.75$ no revascularitzats d'inici (grup diferit, 91 pacients) i el grup de pacients amb $FFR < 0.75$ que es van revascularitzar (grup de referència, 144 pacients). La supervivència sense esdeveniments adversos va ser semblant entre el grup d'intervencionisme i el grup diferit (92% vs 89% als 12 mesos i 89% vs 83% als 2 anys) però va ser significativament inferior en el grup de referència (80% a 12 mesos i 78% a 2 anys). El percentatge de pacients sense angina va ser semblant en el grup diferit i el grup angioplàstia (49% vs 50% als 12 mesos i 70% vs 51% als 2 anys). Els resultats de l'estudi indiquen que un elevat nombre de pacients remesos per revascularització percutània sense prova prèvia que objectivi isquèmia tenen lesions no significatives si s'utilitza el valor de FFR. La revascularització d'aquests pacients no redueix el risc d'esdeveniments cardíacs adversos, ni redueix l'ús de fàrmacs antiarítmics ni millora la classe funcional per angina en comparació amb el tractament mèdic. En canvi, en pacients amb estenosi coronària i un $FFR (< 0,75)$, que indica significació hemodinàmica, la revascularització va resultar en milloria significativa i duradora de la classe funcional.

Posteriorment l'estudi FAME⁷⁰ (Fractional Flow Reserve Versus Angiography for Multivessel Evaluation) revalorà la utilitat de la mesura del FFR per identificar les lesions significatives. Es van incloure 1005 pacients amb malaltia coronària multivas que es van aleatoritzar a implant d'stent guiat per angiografia únicament, o revascularització guiada

per FFR i angiografia. Abans de la randomització s'identificaren les lesions que requeririen angioplàstia en base a l'aspecte angiogràfic. Els pacients assignats a estratègia guiada per angiografia van rebre revascularització percutània amb stents. En el grup de pacients assignats a revascularització guiada per FFR es van revascularitzar les lesions identificades només si el valor d'FFR era inferior o igual a 0.80. L'objectiu primari va ser el percentatge de mort, IAM no fatal i repetició de la revascularització a l'any. El nombre de lesions per pacient era similar en els dos grups: 2.7 ± 0.9 en el grup d'angiografia i 2.8 ± 1.0 en el grup guiat per FFR ($P=0.34$). El nombre d'stents per pacient va ser de 2.7 ± 1.2 i 1.9 ± 1.3 , respectivament ($P<0.001$). El percentatge d'esdeveniments adversos a l'any va ser del 18.3% (91 pacients) en el grup guiat per angiografia i del 13.2% (67 pacients) en el grup guiat per FFR ($P=0.02$). El 70% de pacients del grup d'angiografia no tenien angina en el seguiment a l'any, comparat amb el 81% de pacients en el grup guiat per FFR ($P=0.20$). Conclouen que la mesura sistemàtica de l'FFR en pacients amb malaltia multivas remesos per revascularització percutània redueix significativament les complicacions cardiovasculars a l'any (mort, IAM no fatal i nova revascularització) malgrat significativa reducció del número d'stents implantats.

7.1.2.2. Pacients amb isquèmia moderada o severa a l'SPECT que no tenen malaltia coronària significativa a la coronariografia.

Dades recentment publicades de l'estudi ISCHEMIA⁷¹ identifiquen un 21% de pacients inicialment inclosos a l'estudi (tenien isquèmia moderada o severa en un test d'isquèmia no invasiu validat en laboratori central) que no van poder ser aleatoritzats perquè no tenien lesions coronàries significatives al TAC. Aquest grup de pacients amb isquèmia però sense lesions coronàries significatives es coneixen com INOCA (ischemia with non obstructive coronary arteries). Els pacients de l'estudi ISCHEMIA amb INOCA eren més joves, més freqüentment dones i amb menys antecedents d'hipertensió arterial o diabetis. La proporció de participants amb INOCA segons el tipus d'estrès utilitzat va ser superior en

l'ecocardiograma d'estrès (20.4%) que amb imatge nuclear (7.9%) i RMC d'estrès (8%). Aquesta diferència, força cridanera, l'atribueixen a una possible millor especificitat dels estudis de perfusió i la major variabilitat d'interpretació en l'ecocardiograma però també a les característiques clíniques diferents dels pacients remesos a estudi amb ecocardiograma d'estrès (més dones i pacients més joves amb menys factors de risc que tenen major prevalença d'INOCA).

Les causes descrites com a possibles responsables de la presència d'isquèmia significativa en el test no invasiu malgrat absència de lesions coronàries significatives a la coronariografia^{72,73} o el TAC són :

- Disfunció microvascular.
- Reducció de reserva coronària.
- Vasospasme (d'artèries epicàrdiques o de microvasculatura).
- Presència d'estenosis coronàries no correctament visualitzades a la coronariografia: lesions ostials de branques secundàries, branques atrapades per stents, plaques dubtoses o al límit de la significació que es demostren significatives per FFR, plaques intermèdies que es demostren significatives per imatge intravascular (IVUS o OCT).

L'estudi CIAO-ISCHEMIA⁷⁴ incideix en la variabilitat en el temps del resultat de la prova i dels símptomes en el seguiment de pacients amb isquèmia sense lesions coronàries significatives (INOCA). L'estudi inclou els pacients pre-avaluats per l'estudi ISCHEMIA per ecocardiograma d'estrès positiu que no van poder ser randomitzats per absència de lesions coronàries significatives en el TAC. Els comparen amb el grup de pacients avaluats amb ecocardiograma d'estrès que sí que tenien lesions obstructives i s'analitza l'evolució clínica i ecocardiogràfica a l'any. L'end-point combinat de mort, IAM o hospitalització per insuficiència cardíaca o angina inestable fou menor en pacients sense lesions obstructives (2.06% vs 6.15%). Identificaren similar nombre de segments isquèemics a l'ecocardiograma

d'estrès i similar freqüència d'angina però millor qualitat de vida en pacients sense malaltia coronària obstructiva. Els símptomes d'angina van millorar en 43% dels pacients i empitjorar en el 14% i l'ecocardiograma d'estrès es va normalitzar en el 50% de pacients INOCA a l'any de seguiment. Ho atribueixen a la variabilitat temporal dels mecanismes implicats (nivell d'activitat, disfunció diastòlica, estrès de paret miocàrdica, activitat del sistema nerviós autònom, sensibilitat específica al dolor, anèmia, etc) que poden estar influenciats per millores en estil de vida i tractaments.

En resum, en estudis publicats que relacionen resultat de l'SPECT amb anatomia coronària s'observa elevada sensibilitat de la tècnica amb un nivell d'especificitat relativament baix (però comparable als valors obtinguts amb l'ecocardiograma d'estrès farmacològic). La correlació entre el resultat de l'SPECT i la coronariografia és variable i, malgrat ser més sensible en malaltia multivas, no és infreqüent la identificació de malaltia multivas en pacients amb perfusió d'estrès normal o que tenen només isquèmia lleu. En aquests casos cal fer atenció a d'altres troballes de mal pronòstic de l'SPECT com són dilatació del ventricle esquerre a l'estrès o disfunció sistòlica. La identificació d'isquèmia sense lesions coronàries significatives s'explica per mecanismes alternatius d'isquèmia com el vasospasme i la disfunció microvascular. El coneixement d'aquestes limitacions és important per una correcta interpretació dels resultats i per minimitzar els errors en la pràctica clínica.

7.1.3. UTILITAT D'ALTRES TÈCNiques D'IMATGE D'ESTRÈS EN L'ESTRATIFICACIÓ PRONÒSTICA

La majoria dels estudis més actuals que exploren la relació entre grau d'isquèmia a l'estudi no invasiu i pronòstic estan fets amb ressonància magnètica cardíaca (RMC) d'estrès i mostren resultats en la mateixa línia que amb l'SPECT d'estrès.

Un estudi del grup de Navarra publicat a 2020 en que van fer RMC d'estrès⁷⁵ a 110 pacients majors de 70 anys demostrà que la presència d'isquèmia induïble en 3 ó més de 17 segments augmentava la probabilitat de noves complicacions isquèmiques en més de 3 vegades independentment del nivell de risc cardiovascular previ, gènere o presència de necrosi identificada amb el realç tardà de gadolini. El 40.9% de proves va ser positiva per isquèmia però les diferències en complicacions s'observaren només a partir d'isquèmia en 3 o més segments. Malgrat les limitacions de ser un estudi observacional i amb baix nombre de pacients observaren que el grau d'isquèmia detectada per RMC d'estrès és un factor predictor d'esdeveniments i independent d'altres factors de risc (antecedents d'infart, realç tardà de gadolini, edat, risc cardiovascular i gènere).

Un altre estudi molt més ambiciós amb RM cardíaca d'estrès del grup de l'Hospital Clínic de València⁷⁶ demostrà que en una població no seleccionada de 6.389 pacients amb malaltia coronària coneguda ó sospitada en que es practicà RMC d'estrès la presència de major càrrega isquèmica s'associa a major risc de mortalitat. L'edat mitjana dels pacients de l'estudi fou de 65 anys amb un 38% de dones. Durant un seguiment mitjà de 6 anys el risc de complicacions cardíques augmentà progressivament des del 8% en els pacients amb 0 ó 1 segment amb isquèmia fins al 27% en pacients amb càrrega d'isquèmia gran (9 segments). Aquesta associació és mantenia després d'ajustar per factors predictors de risc potents com l'edat, gènere, diabetis, tabaquisme i fracció d'ejecció. Els resultats de la RMC d'estrès que s'associaren a mortalitat van ser: dilatació de ventricle esquerre, disfunció ventricular esquerre, extensió d'isquèmia i extensió de territori necròtic (captació tardana de gadolini). La presència de realç tardà s'associà de forma potent amb la mortalitat per totes les causes a l'anàlisi no ajustada però no va ser predictor independent. Suggereix

que en la població de l'estudi, que majoritàriament tenien fracció d'ejecció preservada i s'estudiaven per dolor toràcic, el que realment marcava el pronòstic era la presència d'isquèmia residual. Conclouen que els seus resultats ajuden a reforçar el concepte que la detecció d'isquèmia miocàrdica utilitzant RMC d'estrès amb vasodilatadors aporta informació sòlida i quantitativa que permet categoritzar el risc de mort per totes les causes. Aquest mateix grup explora la utilitat pronòstica de la RMC⁷⁷ d'estrès amb vasodilatadors en pacients majors de 70 anys en un altre estudi en el que s'inclouen 2.496 pacients amb edat mitjana de 76 anys, 52% d'homes, 33% de diabètics i 73% d'hipertensos. La mortalitat en seguiment mitjà de 4.5 anys va ser del 17.2% i s'incrementà en paral·lel amb l'augment de càrrega isquèmica (número de segments isquèmics) que es demostrà relacionada de forma independent amb el risc de mort. Identificaren un punt de tall de 5 segments per definir isquèmia extensa que es relaciona amb major mortalitat en tots els grups d'edat (també en els majors de 80 anys). Conclouen que la càrrega isquèmica analitzada amb RMC d'estrès amb vasodilatadors permet predir el risc de mortalitat per totes les causes en pacients d'edat avançada amb síndrome coronària crònica coneguda o sospitada.

En resum, les dades de pronòstic associat a severitat d'isquèmia obtingudes amb estudis més recents amb RMC d'estrès són força concordants amb les obtingudes amb els estudis més clàssics amb SPECT i afiancen els resultats previs obtinguts.

7.1.4. EFECTE DE LA REVASCULARITZACIÓ EN EL PRONÒSTIC

Nombrosos estudis observacionals han demostrat relació de la revascularització amb milloria del pronòstic en pacients amb isquèmia significativa avaluada tant amb SPECT com amb RMC d'estrès.

L'estudi amb SPECT d'estrès de 2003 de Hachamovitch⁷⁸ analitzà la relació entre la isquèmia per SPECT (quantificada en funció de severitat i extensió) i la mortalitat. Utilitzaren l'score SSS (summed stress score) amb un model de 20 segments en que es

puntua la perfusió per SPECT entre el 0 (perfusió normal), 1 (dubtosa), 2 (defecte de perfusió moderat), 3 (defecte de perfusió sever) i 4 (sense perfusió). D'aquesta manera obtenen un valor (l'score SSS) que permet mesurar extensió i severitat de la isquèmia i permet fer comparacions entre pacients. Es calcula el percentatge d'isquèmia com la diferència entre l'score en repòs i post-estrès. L'anàlisi multivariada demostrà que la presència de defectes reversibles i l'score SSS eren potents predictors de complicacions cardíaques i mortalitat per totes les causes. En aquest estudi identificaren que els pacients amb més del 10% d'isquèmia miocàrdica tenien major mortalitat i que la revascularització precoç reduïa la mortalitat en aquest subgrup de pacients. Aquest estudi és el que introdueix el valor del 10% d'isquèmia a l'SPECT com a indicació de coronariografia i revascularització.

En un segon estudi de Hachamovitch⁷⁹ publicat a 2011 corroboren la relació entre percentatge de miocardi isquèmic per SPECT i pronòstic a curt i llarg termini, també en pacients amb cardiopatia isquèmica prèvia. Observen que el benefici de la revascularització és menor en els pacients amb necrosi extensa i ho associen a major risc dels procediments de revascularització i menor fiabilitat de la quantificació d'isquèmia en els pacients amb disfunció sistòlica.

Un altre estudi observacional més recent d'un grup italià⁸⁰ publicat a 2016 amb dades de proves realitzades entre 2001 i 2010 es centra en el benefici de la revascularització guiada per SPECT d'estrès en un grup de 2.157 pacients amb sospita de cardiopatia isquèmica o amb cardiopatia isquèmica coneguda en que es volia fer estratificació del risc. Es tracta d'un grup de pacients joves (mitjana d'edat de 61 anys) amb predomini de l'exercici físic com a forma d'estrès i baixa mortalitat (5.7% a 10 anys). Es revascularitzaren el 10% de pacients de l'estudi i identificaren benefici de la revascularització en el pronòstic, especialment en els pacients amb més isquèmia i en els pacients amb disfunció sistòlica.

L'estudi de Rozanski⁸¹ publicat a 2022 avalua l'evolució de 43.443 pacients estudiats amb SPECT d'estrès en funció de si van ser revascularitzats precoçment i fa seguiment a 11

anys. Identifiquen milloria de la supervivència amb la revascularització en pacients amb FE<45% si s'identifica isquèmia moderada (>8%) o severa (>15%). En pacients amb FE>45% la revascularització només millora el pronòstic si s'identifica isquèmia severa (>15%).

També els estudis amb RMC d'estrès han incidit en l'anàlisi del benefici de la revascularització en el pronòstic. A l'estudi de Marcos-Garcés⁷⁶ es van fer 587 procediments de revascularització (9% dels pacients de l'estudi). Defineixen isquèmia extensa com la presència de defectes de perfusió a l'estrès en més de 5 segments i isquèmia no extensa en els que tenen 5 ó menys segments isquèmics. En un seguiment a 6 anys observen una millora de la supervivència dels pacients amb isquèmia extensa que són revascularitzats (mortalitat de 10 vs 24%, p=0.02) però, en canvi, un increment de mortalitat en els pacients amb isquèmia no extensa que es revascularitzen (16% vs 10%, p=0.01). En el global de pacients no troben relació entre revascularització i millora de supervivència. Ho atribueixen a que la major part dels pacients de l'estudi no tenen isquèmia ó és lleu i que en aquests casos no es pot esperar milloria de la supervivència amb la revascularització, que pot tenir efecte negatiu sobre el pronòstic en casos d'intervencions de risc ó complexes.

En canvi, els estudis randomitzats, el més recent l'estudi ISCHEMIA però prèviament també l'estudi COURAGE, no han pogut demostrar el benefici de la revascularització en el pronòstic. L'estudi ISCHEMIA⁸² va incloure 5.179 pacients amb malaltia coronària crònica estable en que s'identificà isquèmia moderada o severa en test d'estrès amb imatge o isquèmia severa a la prova d'esforç convencional que es randomitzaren a revascularització o estratègia inicial conservadora. L'edat mitjana dels pacients de l'estudi fou de 64 anys amb elevat percentatge de diabètics (42%). Eren criteris d'exclusió de l'estudi la inestabilització recent, l'existència de malaltia coronària significativa de tronc comú identificada per TAC, la presència de disfunció sistòlica severa (FE<35%), la clínica d'insuficiència cardíaca avançada i la insuficiència renal avançada (FG<30ml/min/1.73m²).

En el seguiment a 6 mesos i a 5 anys no s'observaren diferències significatives en l'end-point combinat de mort cardiovascular, IAM no fatal o hospitalització per causa cardíaca (angina, insuficiència cardíaca o mort sobtada recuperada). De fet, en els primers 2 anys post-randomització el número d'esdeveniments cardiovasculars fou superior en el grup d'intervencionisme degut a l'increment d'infarts post-procediment, que es comptabilitzaren però en que no quedà clar el seu efecte deleteri. L'estudi COURAGE⁸³, publicat a 2007, ja havia comparat maneig invasiu versus tractament mèdic òptim en 2.287 pacients amb malaltia coronària crònica estable i no objectivà diferències en la incidències de complicacions cardiovasculars entre els dos grups en un seguiment de 4.6 anys (19% vs 18.5%, $p=0.62$).

En resum, les dades respecte el benefici de la revascularització en el pronòstic són discordants. Estudis observacionals demostren benefici de la revascularització en els pacients de major risc amb isquèmia extensa analitzada per qualsevol de les tècniques no invasives d'estudi cardíac. En canvi, els estudis randomitzats no aconsegueixen demostrar milloria de pronòstic amb la revascularització malgrat intentar seleccionar pacients d'alt risc. Aquestes discordances es considera poden ser explicables, almenys en part, per l'exclusió de pacients de risc més elevat en els estudis randomitzats (malaltia de tronc comú, inestabilització, disfunció sistòlica, clínica d'insuficiència cardíaca) que són els que més es beneficien de la revascularització. La demostració d'aquesta dada amb estudis randomitzats no sembla actualment possible per la dificultat d'incloure pacients d'aquestes característiques per criteris ètics.

7.2. COMPARACIÓ AMB ESTUDIS PREVIS

7.2.1. CARACTERÍSTIQUES CLÍNiques.

Els pacients del nostre estudi tenen mortalitat elevada a l'any (5.5%) i en el seguiment (26.5% en seguiment mitjà de 38 mesos). Aquest valors són molt superiors al 8.5% de mortalitat observada als 5 anys de seguiment del registre CLARIFY⁸⁴ i dels valors de mortalitat de l'1 i 1.7% a l'any i del 4.3% als 3 anys de l'estudi ISCHEMIA⁸⁵.

El registre CLARIFY⁸⁶ recull informació de factors de risc cardiovascular i pronòstic en pacients amb cardiopatia isquèmica crònica estable. Inclou dades de 32.703 pacients d'arreu del món i exclou els pacients amb inestabilització recent o qualsevol patologia que limiti l'esperança de vida a 5 anys. Els pacients d'aquest registre són més joves (edat mitjana de 64 anys, 10 anys menys que els del nostre estudi) i menys freqüentment diabètics (29% vs 51%). La prevalença de cardiopatia isquèmica és superior ja que tots els pacients inclosos tenien malaltia coronària prèvia. A l'estudi ISCHEMIA les característiques basals dels pacients són també de menor risc: edat mitjana de 64 anys i menor prevalença de factors de risc (42% de diabetis, 73% d'hipertensió arterial, 20% de cardiopatia isquèmica prèvia i 10% de vasculopatia perifèrica prèvia). A més a més a l'estudi ISCHEMIA es van excloure específicament pacients de major risc per comorbiditats cardiovasculars com són disfunció sistòlica, insuficiència cardíaca, insuficiència renal avançada i malaltia de tronc comú.

Pel que fa als estudis amb SPECT farmacològic mostren poblacions de major risc que s'assemblen més a les del nostre estudi. L'estudi de Hachamovitch⁵³ amb SPECT farmacològic descriu mortalitat 6.7% a 2 anys en pacients amb edat mitjana de 71 anys, 55% d'hipertensos, 26% de diabètics, 32% d'antecedent d'IAM. L'estudi amb SPECT amb Dobutamina de Calnon⁵⁴ mostra mortalitat del 5% als 2 anys en un grup de pacients molt més joves (62 anys de mitjana) també amb alta prevalença de factors de risc.

Taula 39. Mortalitat i complicacions cardíagues majors segons resultat de l'estudi d'isquèmia en estudis publicats

AUTOR	Tipus estrès	n	Temps seguiment	Complicacions test baix risc	Complicacions test alt risc
Hachamovitch (1996) ⁵¹	Esforç físic	2113	566±142 dies	Complic. majors 0.3%	Complic. majors 10%
Vall d'Hebron(2016) ⁵²	Esforç físic	3579	5 anys	Complic. majors 2.3% Mort 1.8%	Complic. majors 8.2% Mort 5.5%
Hachamovitch (1.997) ⁵³	Adenosina	1.079	1 any	Complic. majors 1.6% Mort 0.9%	Complic. majors 10.6% Mort 7.4%
Calnon (2001) ⁵⁴	Dobutamina	308	1 any	Complic. majors 2.3% Mort 0.7%	Complic. majors 10% Mort 5%
Metanàlisi Navare ⁵⁵ -exercici (2004)	Esforç	9.930	1 any	Complic. majors 0.65%	Complic. majors 4.3%
Metanàlisi Navare ⁵⁵ -fàrmacs (2004)	Farmacològic	4.988	1 any	Complic. majors 1.78%	Complic. majors 9.98%
Rozanski ⁵⁶ -exercici (2010)	Esforç	4.557	10 anys	Mort 1,6% 1er any 16.1% seguiment	-----
Rozanski ⁵⁶ -adenosina (2010)	Adenosina	1.512	10 anys	Mort 3.9% 1er any 34% seguiment	-----
RMC estrès València ⁷⁶ (2020)	Vasodilatador	6.389	5.75 anys	Mort 8.5% seguiment (5 anys)	Mort 27.2% seguiment (5 anys)
RMC estrès València >70anys ⁷⁷ (2021)	Vasodilatador	2.496	4.58 anys	Mort 2.6% anual	Mort 6.4% anual
Taulí (2023)	Dipiridamol	1.319	3 anys	Mort 3% 1er any Mort 19.6% seguiment	Mort 7.7% 1er any Mort 32.5% seguiment

Les xifres de mortalitat observades en els estudis amb RMC d'estrès publicats més recentment pel grup de l'Hospital Clínic de València són també inferiors amb mortalitat de l'11% als 5 anys en el grup de pacients més joves⁷⁵ i mortalitat del 17% als 4.5 anys en l'estudi de majors de 70 anys⁷⁶. Les característiques basals dels pacients d'aquest últim estudi són una mica més comparables amb els pacients del nostre estudi amb edat similar (76 vs 74 anys) però menor prevalença de factors de risc: diabetis (33% vs 51%), hipertensió arterial (73% vs 86.7%), dislipèmia (57% vs 60.3%) i similars antecedents de cardiopatia isquèmica. La taula 39 recull les dades de mortalitat i complicacions cardíaques majors en diversos estudis publicats en funció del resultat del test d'isquèmia.

En resum, els pacients del nostre estudi tenen elevat perfil de risc per major edat i prevalença de factors de risc que es tradueix en major mortalitat en el seguiment. Respecte el registre CLARIFY i l'estudi ISCHEMIA s'hi afegeix l'exclusió en aquests de pacients amb característiques clíniques de major risc.

7.2.2. VALOR PRONÒSTIC DE LES DADES DE L'SPECT.

Els resultats del nostre estudi són concordants amb les dades prèviament publicades tant amb SPECT com amb RMC d'estrès. La identificació d'isquèmia moderada o severa es relaciona amb increment de mortalitat global en el seguiment (OR 2.054, IC 95% 1.402-3.008, $p < 0.001$) i per causa cardíaca (OR 3.382, IC 95% 2.133-5.360, $p < 0.001$). La mortalitat a l'any no es demostra estadísticament relacionada amb la presència d'isquèmia significativa tot i tenir diferències numèriques importants (8.6% vs 5.1%), possiblement pel relatiu baix nombre d'esdeveniments a l'any. Aquesta relació entre severitat de la isquèmia i pronòstic ha estat prèviament descrita tant en estudis amb SPECT^{46,48} com amb RMC d'estrès^{72,73}. En tots els casos es demostra que quan major és el grau d'isquèmia demostrada major és la mortalitat en el seguiment.

L'altra dada que demostra l'estudi és la relació de la fracció d'ejecció de ventricle esquerre amb el pronòstic. En el nostre estudi s'identifica que la presència de FE<50% a l'SPECT es relaciona amb increment de mortalitat a l'any (OR 2.076, IC 95% 1.195-3.606, p=0.01), increment de mortalitat global en el seguiment (OR 2.019, IC 95% 1.481-2.753, p<0.001) i mortalitat per causa cardíaca en el seguiment (OR 2.298, IC95% 1.488-3.549, p<0.001). El valor de FE no és motiu d'anàlisi en la majoria d'estudis publicats en relació a pronòstic de l'SPECT i només a l'estudi d'Schepis⁵⁹ es descriu increment de mortalitat en casos de FE post-estrès inferior al 35%. En el nostre estudi vàrem utilitzar un valor de tall de FE<50% per incrementar el nombre de pacients analitzats, doncs hi havia molt pocs pacients amb FE<35 o 40%. És una dada cridanera que aquest valor, que no és molt llunyà del valor de normalitat, s'associï tant clarament amb el pronòstic en el nostre estudi.

En conclusió, podem afirmar que els resultats del nostre estudi són concordants amb dades prèvies publicades i que corrobora que el valor pronòstic de l'SPECT és aplicable a una població de major risc com la del nostre estudi.

7.2.3. CORRELACIÓ ENTRE RESULTATS D'SPECT I CORONARIOGRAFIA. RELACIÓ DE LA REVASCULARITZACIÓ AMB EL PRONÒSTIC.

7.2.3.1. Relació entre resultat de l'SPECT i coronariografia

No és possible establir una relació directe entre el resultat de l'SPECT i el de la coronariografia degut al baix nombre de coronariografies realitzades (177 coronariografies, 15% del total de pacients). Tampoc a la literatura existeixen estudis publicats que permetin establir aquesta relació donat que són fonamentalment estudis observacionals amb baix nombre de coronariografies en que s'avalua el pronòstic en funció del resultat de l'SPECT. De fet, no consta el percentatge ni resultat de les coronariografies en la majoria dels estudis. Només en els estudis que se centren en la modificació del pronòstic amb la

revascularització consta el percentatge de revascularitzacions realitzades. Per exemple, en els estudis de Hachamovitch que serveixen per definir el benefici de la revascularització en funció de l'extensió d'isquèmia el percentatge de revascularització és del 6% a l'estudi de 2003⁷⁸ i del 9% a l'estudi de 2011⁷⁹. En RMC d'estrès el grup de València descriu un 9% de revascularitzacions a l'estudi de 2020⁷⁶ i del 9.9% a l'estudi publicat a 2022 en pacients majors de 70 anys⁷⁷. El percentatge de revascularitzacions en el nostre estudi és baix (7%, 85 pacients) però no tant allunyat del d'altres estudis de similars característiques.

7.2.3.2. Discordança entre resultat d'SPECT i coronariografia

Com en altres estudis publicats, s'identifiquen algunes dades significativament discordants entre resultat de l'SPECT i la coronariografia. Corresponen a pacients amb SPECT de perfusió d'estrès normal en que es demostra malaltia coronària i pacients amb SPECT de perfusió d'estrès amb isquèmia moderada o severa en els que no s'identifica malaltia coronària significativa.

Dins del petit grup de pacients amb SPECT de perfusió normal en que es va fer coronariografia (2.5%) es trobà malaltia coronària significativa en 9 de 14 pacients i tots van ser revascularitzats. La majoria (6 pacients) tenien malaltia d'1 vas, un pacient tenia malaltia de 2 vasos, dos pacients malaltia de 3 vasos i un pacient malaltia de tronc comú. Aquesta és una limitació coneguda de l'SPECT descrita en estudis previs^{65,66} que s'ha atribuït a la hipoperfusió relativa de tots els territoris coronaris en malaltia coronària difusa. Aquest fet, però, no explicaria els resultats dels pacients del nostre estudi, ja que majoritàriament tenien malaltia d'un o dos vasos (7 pacients, 50% de les coronariografies) i només tres pacients tenien malaltia de tronc comú o tres vasos. És a dir, que almenys en petit percentatge hauríem de parlar de falsos negatius. Les dades de pronòstic en el global dels 562 pacients amb perfusió d'estrès normal són, però, concordants amb els estudis

previs que relacionen perfusió d'estrès normal amb millor pronòstic a curt termini i descartarien una significativa pèrdua de diagnòstics d'alt risc (malaltia de TC i tres vasos). Per altra banda, s'identificaren 30 pacients en que l'SPECT d'estrès havia mostrat isquèmia moderada o severa en que no s'identificaren lesions coronàries significatives a la coronariografia. Aquesta dada, que a priori en podria fer desconfiar del valor de l'SPECT per la identificació de malaltia coronària, és concordant amb dades recentment publicades de l'estudi ISCHEMIA⁷¹. En aquest estudi, identifiquen fins un 21% de pacients amb isquèmia moderada o severa al test d'isquèmia (ecocardiograma, SPECT, PET i RMC d'estrès) que no tenen malaltia coronària significativa per TAC. A partir d'aquestes dades descriuen l'existència d'una nova síndrome que anomenen INOCA (isquèmia sense lesions coronàries significatives) que s'atribueix a altres mecanismes causants d'isquèmia com la disfunció microvascular o el vasospasme.

7.2.3.3. Efecte de la revascularització en el pronòstic.

En el nostre estudi, el petit percentatge de pacients revascularitzats (7%) va tenir mortalitat en el seguiment significativament superior a la dels pacients no revascularitzats (40.5% vs 25.5%, $p=0.003$) i fou predominantment per causa cardíaca (62.9% vs 38.4%, $p=0.005$). El motiu sembla ser el major perfil de risc dels pacients revascularitzats. En el grup de pacients amb isquèmia moderada o severa tampoc no s'observà benefici de la revascularització en mortalitat a l'any (11.1% vs 7.7%, $p=ns$) ni en el seguiment (37.8% vs 44.4%, $p=ns$), possiblement perquè un terç dels pacients no tenien lesions coronàries significatives, no van ser revascularitzats i són un subgrup de bon pronòstic que contribueix a millorar el pronòstic global dels no revascularitzats. Contràriament, la mortalitat es duplica en els pacients amb isquèmia moderada o severa als que no es fa coronariografia (59 vs 30%, $p<0.001$). L'explicació d'aquestes dades creiem es troba en un marcat biaix de selecció per

la coronariografia amb probable major comorbiditat dels pacients no estudiats de forma invasiva que incrementa el risc de mortalitat global i per causa cardíaca.

Les dades del nostre estudi no estarien doncs en consonància amb les dades observacionals publicades prèviament i probablement estan relacionades amb la inclusió de pacients amb comorbiditats greus i el baix nombre de revascularitzacions realitzades.

7.2.4. ESTUDI DE PERFUSIÓ NORMAL

Un estudi de perfusió normal es relaciona amb significativa reducció de la mortalitat a l'any (OR 0.498, IC95% 0.272-0.912, $p=0.024$) en el nostre estudi. Aquesta dada és concordant amb múltiples estudis previs^{52,53,54,87} que descriuen repetidament la relació d'un estudi de perfusió normal amb bon pronòstic. Com s'ha comentat prèviament, però, tenir un SPECT de perfusió sense isquèmia no equival a absència de malaltia coronària.

En el seguiment s'observen també diferències numèriques importants en mortalitat global (19.6% vs 32.5%) i de causa cardíaca (6.2% vs 15%) en pacients amb perfusió normal respecte el global de pacients. Aquestes diferències però, no s'identifiquen com a significatives a l'anàlisi multivariada. Aquesta dada és explicable, tal i com es descriu a l'estudi de Vall d'Hebron⁵⁸, pel temps de garantia baix (8 mesos en aquest estudi) d'un SPECT farmacològic normal.

7.2.5. DIFERÈNCIES ENTRE GÈNERES

Diversos estudis han demostrat que el valor diagnòstic⁸⁸ i pronòstic^{89,90} de l'SPECT és igualment aplicable en homes i dones. La Societat Americana de Medicina Nuclear va publicar a 2017 un document de consens sobre les particularitats i recomanacions específiques en les dones pel diagnòstic de cardiopatia isquèmica crònica amb medicina

nuclear⁹¹ incloent indicacions específiques per la selecció de pacients, importància del diagnòstic precís i recomanacions per reduir la radiació.

En el nostre estudi predominen les dones (55.6%) que tenen major edat (76 vs 71 anys, $p < 0.001$) i globalment menys factors de risc, menys resultat patològic de l'SPECT (menys isquèmia significativa, menor percentatge de pacients amb FE<50%, més estudis de perfusió normal) i menor mortalitat a l'any. Es fan igual percentatge de coronariografies encara que menys revascularitzacions. El percentatge de dones incloses en estudis amb SPECT d'estrès sol ser més baix en estudis amb esforç físic (35-40%) i més proper al 50% en els estudis farmacològics. També en els estudis més recents amb RMC d'estrès predominen els homes però menys en el grup de majors de 70 anys (52%) que en l'estudi global (62%).

Els motius que poden explicar el predomini de les dones en el nostre estudi són el fet de ser un estudi amb estrès farmacològic i l'edat avançada dels pacients (en el grup de majors de 80 anys les dones són el 64% dels pacients).

El fet de predominar l'estudi no invasiu en dones és concordant amb les recomanacions actuals de proves diagnòstiques en la sospita de cardiopatia isquèmica crònica. Les dones cauen més freqüentment en franges de probabilitat pre-test intermèdia en que està justificada una avaluació no invasiva prèvia a la coronariografia i eventual revascularització.

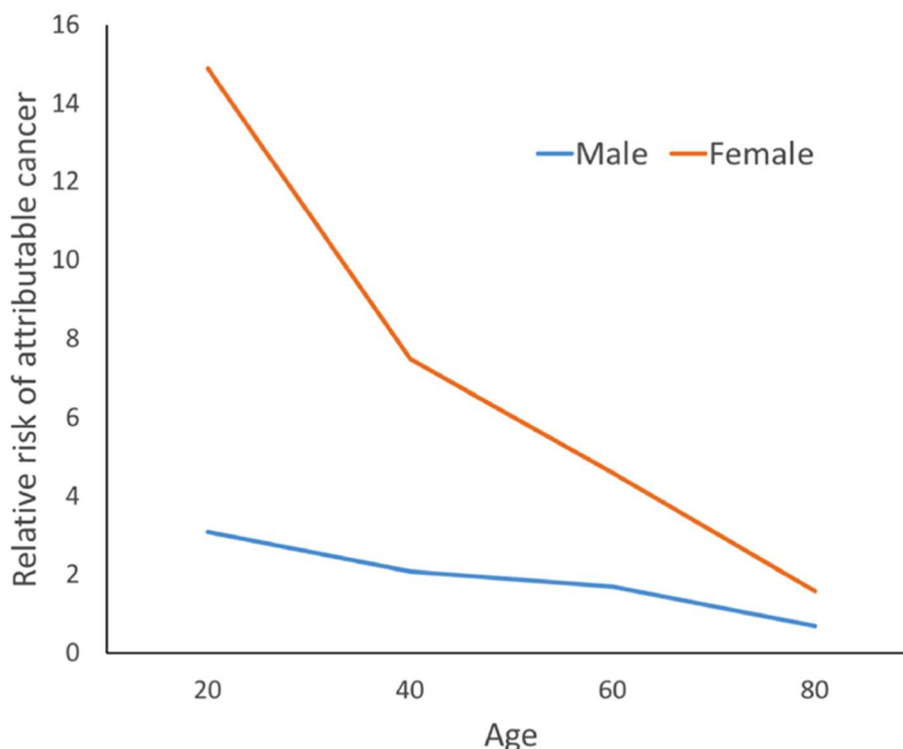
Així doncs, els resultats de l'estudi recolzarien l'absència de biaix de gènere en la població de l'estudi i per extensió a l'activitat clínica habitual en el nostre àmbit.

7.3. RISCOS DE L'SPECT. RADIACIONS IONITZANTS

Un dels principals inconvenients de l'SPECT com a tècnica de valoració diagnòstica i/o pronòstica en els pacients amb sospita de cardiopatia isquèmica és la utilització de radiacions ionitzants. Aquest factor és especialment important en joves, dones i en pacients que han rebut múltiples exploracions radiològiques i suposa un important desavantatge respecte l'ecocardiograma i la RM cardíaca d'estrès.

L'exposició a radiacions ionitzants en diagnòstic mèdic és un problema de salut pública que afecta tant a pacients com a professionals. Es calcula que la meitat de la radiació a la que està exposada la població dels EEUU és radiació mèdica⁹² i que fins el 40% d'aquesta exposició correspon a procediments cardíacs inclosos procediments de diagnòstic per la imatge i cardiologia intervencionista. Els valors de radiació mèdica han incrementat significativament en els últims anys i es calcula, per exemple, que el nombre de TACs practicats als EEUU s'ha quadruplicat en 20 anys i la tendència és similar en la majoria de països europeus. S'estima que el 0.59% dels càncers al Regne Unit a 2010 foren causats per exposició a radiació mèdica⁹³. Diversos estudis epidemiològics a gran escala suggereixen que nivells baixos de radiació (50mSv de dosi efectiva), comparables als que reben molts pacients amb cardiopatia, s'associen a lleu increment del risc de càncer. Aquest risc és major en els joves i en les dones i com major és la dosi de radiació administrada. La figura 29 mostra el risc relatiu de càncer atribuïble a angiografia per TAC a diferents edats i il·lustra de forma gràfica perquè s'haurien d'evitar proves radiològiques no justificades especialment en dones joves.

Figura 29. Risc relatiu de càncer atribuïble a la radiació d'una angiografia per TAC⁹⁴



L'observació d'aquest increment significatiu i generalitzat de l'exposició a radiació associada a procediments mèdics ha fet créixer la preocupació pels riscos associats a la radiació mèdica i ha estimulat la recerca de mesures per reduir o minimitzar l'exposició a radiacions ionitzants en imatge cardiovascular. A continuació repassem alguns conceptes bàsics al respecte de les radiacions ionitzants d'interès per entendre millor els seus efectes i les possibilitats de reduir l'exposició⁹⁴.

7.3.1. QUÈ SÓN LES RADIACIONS IONITZANTS. COM I PERQUÈ S'UTILITZEN. QUIN RISC TÉ LA SEVA UTILITZACIÓ.

Les radiacions ionitzants són radiacions electromagnètiques amb suficient energia per extreure electrons de la seva òrbita. S'utilitzen en medicina per obtenir informació anatòmica o funcional del pacient en funció del patró de radiació observat. En diagnòstic mèdic s'utilitzen dos tipus de radiacions ionitzants: els raig X i els raig gamma. Els raigs X

són emesos pels electrons que envolten el nucli i els raig gamma són emesos pel nucli dels àtoms.

Els efectes negatius de les radiacions es classifiquen en dos tipus:

- Efectes estocàstics: causats per mutacions induïdes per les radiacions a l'atzar. No depenen dels nivells de radiació assolits i poden ser causa de neoplàsies. No tenen valor llindar i es poden produir amb dosis baixes de radiació. La probabilitat d'aparició, però no la seva severitat, incrementa a mida que augmenta la dosi absorbida. Si s'afecten les cèl·lules germinals poden provocar trastorns hereditaris. Existeixen mecanismes interns de reparació de l'ADN que mitiguen els efectes de la radiació.
- Efectes determinístics: són aquells que es produeixen només quan es superen determinats nivells de radiació i corresponen a fenòmens de mort cel·lular induïda per les radiacions. Un exemple serien els efectes sobre la pell de la radioteràpia. És rar que es superin aquests valors en exploracions diagnòstiques habituals.

El coneixement dels efectes determinístics de la radiació a dosis elevades prové d'estudis epidemiològics (supervivents d'explosió d'armes atòmiques, accidents de radiació) i de models animals. Les dades que es poden obtenir d'aquests estudis són, però, limitades ja que inclouen diferents tipus de radiació, variabilitat de dosis absorbides i variabilitat del temps d'exposició. L'efecte negatiu de les radiacions a dosis baixes com les que s'utilitzen en diagnòstic mèdic (<100 mSv) és difícil de demostrar. Es requeriria alt volum de pacients i llarg temps de seguiment ja que el temps de latència entre l'exposició a la radiació i el desenvolupament de neoplàsies pot ser molt perllongat (es calcula entre 2 i 5 anys per les neoplàsies hematològiques i entre 10 i 20 anys per les neoplàsies sòlides). Estudis d'aquesta magnitud són difícilment abordables a l'actualitat.

7.3.2. COM ES MESURA LA RADIACIÓ

La radiació electromagnètica es classifica segons l'amplitud d'ona, freqüència i energia. Hi ha diferents maneres de quantificar els nivells de radiacions ionitzants rebuts pels pacients en procediments mèdics:

- Dosi absorbida: es la concentració d'energia dipositada en un teixit per la radiació. La unitat utilitzada és el Gray (Gy, equivalent a Joules/Kg)
 - Dosi absorbida ponderada per tipus de radiació : la unitat utilitzada és el Sievert (Sv), el factor de ponderació és d'1 tant pels raigs X com pels raig gamma.
 - Dosi absorbida ponderada per tipus de teixit que rep la radiació: en que la dosi es calcula en funció del teixit exposat
- Dosi efectiva: es defineix com la suma de les dosis ponderades equivalents en tots els òrgans exposats. El seu càlcul és complex i segons la metodologia pot presentar variacions de fins el 40%. És la dada que s'utilitza per valorar el risc de càncer d'una exploració determinada.
- Dosi acumulada de radiació: És la dosi de radiació rebuda en els diversos procediments d'imatge al llarg de la vida. Tot i que la recomanació és de portar registre individualitzat per pacients (assumint percentatges d'error elevats), a la pràctica s'utilitza com a mesura poblacional estimada. S'utilitza per fer estimacions globals de l'ús de radiacions ionitzants en diagnòstic mèdic, implementar mesures per reduir-ne l'ús i analitzar els resultats d'aquestes mesures en el global de la població.

La taula 40 mostra exemple de la dosi efectiva en els diferents tipus de protocol d'angiografia coronària per TAC segons gènere, sincronització amb ECG i si inclou o no estudi de l'aorta. La dosi efectiva de radiació és major en dones, quan l'adquisició no es sincronitza amb l'ECG i si l'estudi inclou l'aorta⁹⁵. L'adquisició de les imatges de forma

sincronitzada amb l'ECG és una de les formes de reduir la radiació administrada. Per exemple, un estudi no sincronitzat en una dona incloent aorta té una dosi efectiva de 29 mSv i un estudi sincronitzat només de coronàries en un home té una dosi efectiva més de 3 vegades inferior (9mSv).

Taula 40. Variacions de la dosi efectiva segons protocol d'adquisició del TAC i sexe⁹⁵

Gènere	Sincronització. ECG	Aorta	Dosi efectiva (mSv)
Dona	No	No	21
Home	No	No	15
Dona	Si	No	14
Home	Si	No	9
Dona	No	Si	29
Home	No	Si	23
Dona	Si	Si	19
Home	Si	Si	15

7.3.3. DOSIS DE RADIACIÓ UTILITZADES EN DIAGNÒSTIC MÈDIC. COMPARATIVA AMB RADIACIÓ AMBIENT.

La quantitat de radiació que reben els pacient per procediments individuals d'imatge cardíaca incloent raigs X ó medicina nuclear varia en funció de la modalitat i el protocol específic utilitzat. La taula 41 mostra les dosis efectives rebudes calculades per diferents proves diagnòstiques cardiològiques i permet comparar-la amb altres tipus de proves i fonts d'exposició ambiental⁹⁴.

Taula 41. Dosis efectives en proves diagnòstiques i exposició ambiental⁹⁴

Font			Dosi efectiva habitual (mSv)
Exposició no mèdica	Scanner d'aeroport		0.0008
	Vol Hèlsinki-Nova York		0.05
	Treballador d'indústria minera ó nuclear (1 any)		2
	Radiació de fons (anual)		2.4
	Límit anual per treballadors amb radiació (Europa)		20
	Límit vital per treballadors (Alemanya)		400
Imatge mèdica (no cardíaca)	Rx de tòrax		0.02
	Mamografia		0.7
	TAC cranial		2
	TAC abdominal		10
SPECT	^{99m} Tc-sestamibi	Només estrès (dosi completa)	10
		Estrès/repòs mitja dosi	6
		Estrès/repòs dosi completa	13
	^{99m} Tc-Tetrofosmin	Estrès/repòs mitja dosi	6
		Estrès/repòs dosi completa	11
	²⁰¹ Tali	Estrès/repòs mitja dosi	10,4
Estrès/repòs dosi completa		21	
TC cardíac	Score de calci		1-3
	Angiografia per TC		2-5
	TC pre-TAVI (tòrax, abdomen, pelvis)		5-50
Cateterització cardíaca	Cateterisme diagnòstic		7
	Intervencionisme coronari percutani		2-20
	TAVI transfemoral		33-100
	EEF diagnòstic		0.1-3
	Ablació d'arítmia		1-25
PET (repòs ó esforç)	¹³ N-Amoni		2
	¹⁵ O-aigua		2
	⁸² Rubidi		3
	¹⁸ F-Fluorodeoxiglucosa		5
	¹⁸ F- Fluorur de sodi		4

Com es pot comprovar la radiació efectiva rebuda per les diferents tècniques diagnòstiques en cardiologia és significativament elevada, motiu pel qual cal ser-ne conscient i evitar-ne l'ús innecessari. Per exemple, la dosi efectiva per un SPECT amb productes tecneciats oscil·la entre 6 i 13mSv que és semblant a la dosi efectiva d'un TAC abdominal i superior a un cateterisme diagnòstic. Els procediments invasius d'intervencionisme coronari, ablació d'arítmies i procediments valvulars percutanis poden arribar a significar dosis molt elevades de radiació. Els nivells de radiació del PET són baixos però també ho és la seva disponibilitat.

7.3.4. RECOMANACIONS PER REDUIR LES RADIACIONS EN L'ÀMBIT MÈDIC

El sistema internacional de protecció radiològica té dos principis fonamentals que apliquen a totes les fonts de radiació:

- Justificació: qualsevol decisió que afecta a una situació d'exposició a la radiació, sigui per introducció d'una nova font de radiació o per increment d'una exposició existent, ha de tenir major benefici que perjudici i assolir suficient benefici individual o social que compensi els danys que causa. És a dir, cal sempre assegurar que els beneficis de l'exposició a la radiació superen els riscos.
- Optimització: la probabilitat d'exposició a la radiació, el número d'individus exposats i la magnitud de les dosis administrades s'han de mantenir tant baixes com raonablement possibles sense malmetre la precisió diagnòstica. El manteniment de la màxima qualitat d'imatge amb la mínima radiació forma part fonamental del manteniment de la qualitat de l'atenció mèdica.

Com s'apliquen a la pràctica els principis de justificació i optimització de les radiacions?

Les societats científiques publiquen guies clíniques i recomanacions d'ús adequat de les diverses proves diagnòstiques, que són la referència per avaluar la justificació de cada prova en els diferents escenaris clínics. Aquests documents ajuden a identificar els pacients amb major probabilitat d'obtenir benefici de les proves, en els que el risc associat a la prova és clarament superat pel benefici que se'n deriva. I al contrari, els pacients en els que els riscos de la prova superen als beneficis esperats per la mateixa i en els que no estaria justificada. Per exemple, el risc de mort a 10 anys per malaltia cardiovascular d'un home de 50-60 anys amb més d'un factor de risc d'aterosclerosi és de l'1%. A aquesta edat, l'increment de risc de càncer per la radiació associat a imatge cardíaca de dosi baixa és de 0.2 per 1000 (el 0.2% del risc de mort cardiovascular a 10 anys). En aquest cas, si l'estudi d'imatge evités el 0.2% de morts per malaltia cardiovascular estaria justificat l'ús de la prova perquè contraresta sobradament el risc de radiació. En dones el risc cardiovascular és

menor i el risc de la radiació major pel que el benefici en general serà menor. En la població amb símptomes i factors de risc, el risc de malaltia cardiovascular és considerablement més elevat i per tant més fàcil d'assolir un benefici amb la utilització de proves diagnòstiques. La manera més senzilla de saber que amb una prova complim el principi de justificació és utilitzar els tests d'imatge només en pacients amb indicacions acceptades per les guies.

L'optimització de la radiació per totes les modalitats d'imatge inclou l'ús de les tècniques ajustades a cada pacient, millores tècniques en els equips d'imatge, software de processament i formació específica de protecció radiològica pels operadors. Els equips de protecció personal són importants per minimitzar l'exposició ocupacional.

7.3.5. RECOMANACIONS ESPECÍFIQUES PER REDUIR LES RADIACIONS EN L'SPECT D'ESTRÈS

Les tècniques d'imatge nuclear són la forma més comú d'imatge cardíaca encara a data d'avui a nivell mundial, tot i que amb diferències importants entre països. Als EEUU la cardiologia nuclear era responsable del 26% de l'exposició radiològica per causa mèdica a l'any 2006. Les dades d'utilització a Europa són menors amb entre 500 i 3000 estudis per milió d'habitants a 2005, significativament inferior a l'estimació de 31.000 estudis per milió estimats als EEUU.

En un intent d'optimitzar l'ús dels tests d'isquèmia, vàries societats científiques han desenvolupat els criteris d'ús apropiat de l'SPECT cardíac per tal de guiar els metges en la seva utilització i evitar indicacions sense evidència científica així com els excessos en l'ús de radiació mèdica. Els tests de medicina nuclear amb indicacions inapropiades ofereixen poc valor clínic afegit a l'hora que incrementen els costos i l'exposició a la radiació. Els percentatges de proves de medicina nuclear inapropiades varien àmpliament segons els estudis de menys del 10% fins al 45%. Malgrat les iniciatives desenvolupades per implementar l'ús de les guies d'ús apropiat sovint aquestes iniciatives han resultat poc

exitoses⁹⁶. En l'estudi de Doukky⁹⁷ de 2013 un 45.5% dels SPECTs d'estrès, corresponents a 688 pacients, foren classificats com inapropiats. El resultat patològic de l'SPECT fou predictiu de mort, infart i revascularització en el grup de pacients amb indicació apropiada però no ho va ser en el grup de pacients amb indicació inapropiada. És a dir, que el grau d'indicació de l'SPECT aporta valor pronòstic incremental a les dades de perfusió cardíaca i fracció d'ejecció.

Un recent estudi publicat a l'European Heart Journal of Cardiovascular Imaging ha revisat el cost-efectivitat de l'SPECT en diverses situacions a l'entorn comunitari i confirma que l'SPECT és cost-efectiu quan s'utilitza en el grup d'indicacions apropiades i perd efectivitat en l'estratificació del risc a mida que es redueix el nivell d'indicació⁹⁸.

La Societat Americana de Cardiologia Nuclear ha elaborat unes recomanacions per reduir l'exposició a la radiació en imatge de perfusió miocàrdica amb l'objectiu d'assolir irradiació de $\leq 9\text{mSv}$ en almenys el 50% dels estudis⁹⁹. Les estratègies que proposen són:

- Seguir les guies d'ús apropiat per seleccionar els pacients en que es realitza SPECT.
- No utilitzar en pacients asimptomàtics a no ser que tinguin marcadors d'alt risc d'esdeveniments coronaris.
- No utilitzar en pacients de baix risc d'esdeveniments coronaris.
- No utilitzar com a seguiment de rutina en pacients asimptomàtics.
- No utilitzar en preoperatoris per estratificació del risc de cirurgies no cardíques de risc baix ó intermedi.
- Considerar modalitats alternatives amb semblant precisió diagnòstica sense radiació en pacients joves.
- Considerar utilitzar l'SPECT en pacients en que té major utilitat clínica: risc intermedi de malaltia coronària, recerca d'informació pronòstica o de maneig i pacients amb símptomes inexplicats o persistents.
- Evitar repetir les proves.

- Evitar l'ús de protocols amb Tali.
- Utilitzar protocols de només estrès (o primer estrès) en pacients sense infart previ i probabilitat baixa ó moderada de malaltia coronària.
- Reduir l'activitat injectada (mCi) al mínim necessari per obtenir imatge de qualitat
- Utilitzar menor activitat nuclear en pacients amb superfície corporal petita. En pacients amb superfície corporal gran perllongar el temps d'adquisició enlloc d'augmentar la dosi de radiofàrmac.
- Hidratació abundant després de la imatge i micció precoç.
- Utilitzar eines de software modernes amb algorismes de reconstrucció avançada que permeten reduir temps d'adquisició i reduir les dosis de radiofàrmac.
- Utilitzar gammacàmeres d'última generació que permeten reduir el temps d'adquisició i les dosis de radiofàrmac (sistemes multidetectors, detectors d'estat sòlid CZT, col·limadors d'alta sensibilitat ó específics per imatge cardíaca).

7.4. OPTIMITZACIÓ DE LES PROVES DIAGNÒSTIQUES. ENTRE LA INFRAUTILITZACIÓ I L'ÚS EXCESSIU.

Una de les observacions de l'estudi és la constatació de que sovint el resultat de l'SPECT no s'utilitza per guiar el maneig clínic del pacient, és a dir, pacients amb criteris de risc pel resultat de l'SPECT no són estudiats amb coronariografia. Davant d'aquesta situació el dubte que sorgeix és si ens trobem davant una infrautilització de l'estratègia invasiva en pacients de risc o bé davant un excés d'utilització de les proves no invasives en pacients no tributaris de maneig invasiu.

7.4.1. INFRAUTILITZACIÓ DE L'ESTRATÈGIA INVASIVA

En el registre de motius per no fer coronariografia en pacients de risc consta com a causa més freqüent la bona evolució clínic amb tractament mèdic en el 37% dels casos. Vist els resultats de l'estudi, aquesta seria una decisió no fonamentada i aniria a favor d'una

inadequada identificació de l'elevat risc que comporta un SPECT d'estrès farmacològic amb isquèmia moderada o severa. Aquest factor seria especialment important en un grup de pacients amb baix nivell d'activitat física que necessàriament limita l'aparició de símptomes. Només la identificació d'isquèmia en un territori conegut no revascularitzable (7%) i el pacient que va morir abans de poder-se fer la coronariografia serien motius realment justificats d'entre el registrats per no fer coronariografia. Hi ha un grup de pacients no menyspreable (25%) en que no queda registrada de forma clara a la història clínica el motiu de no fer coronariografia, dels que no se'n pot fer una valoració acurada.

7.4.2. SOBREUTILITZACIÓ DE PROVES NO INVASIVES

Entrarien en aquest apartat el grup de pacients en que no es fa coronariografia per presència de comorbiditats importants ó edat avançada (23%) i els casos de negativa del pacient (7%). És en aquests casos en que pren sentit la recomanació de les actuals guies de maneig de la síndrome coronària crònica de no fer estadiatge de la malaltia si no es té previst fer estudi invasiu i evitar la futilitat de les proves diagnòstiques. No es pot avaluar amb les dades de l'estudi la possible sobreutilització global de l'SPECT.

Es defineix com a sobreutilització de la medicina la realització de proves i tractaments sense una base mèdica suficient o quan el benefici del tractament no és superior als seus riscos. Altres termes relacionats inclouen el sobrediagnòstic (diagnòstic de condicions que no causaran mai símptomes o dany en la vida del pacient) i el sobretractament¹⁰⁰. S'estima que el grau de sobreús de la medicina varia entre el 10 i el 30% de tots els actes mèdics, depenent de la definició i dels mètodes utilitzats. Es defineixen com a pràctiques mèdiques de baix valor afegit aquelles que o bé són inefectives ó són més costoses que altres opcions amb efectes similars. Identificar i eliminar les pràctiques mèdiques de baix valor afegit ajudaria a reduir costos i millorar la qualitat assistencial. S'introdueix també el concepte de "medical reversal" com el grup de pràctiques mèdiques de baix valor que s'han identificat

a través d'assajos clínics aleatoritzats i han demostrat no ser millors que els estàndards de tractament previs. Una revisió publicada a 2019¹⁰¹ de tres revistes mèdiques de prestigi (JAMA, Lancet i NEJM) troben freqüents “medical reversals” en varietat d'especialitats mèdiques, tipus de dispositius, procediments ó pràctiques clíniques.

La preocupació pel sobreús en medicina creix i es reflecteix en l'increment d'estudis publicats al respecte. Hi ha diversos factors que contribueixen al sobreús, alguns relacionats amb els pacients i altres amb metges i sistema sanitari i inclouen factors intrínsecs (creences de metges i pacients) i factors extrínsecs¹⁰². En general, les expectatives de pacients i metges sobre la utilitat de les proves diagnòstiques i tractaments és optimista i una de les raons de l'increment del seu ús. En un estudi de revisió del JAMA de 2017¹⁰³ en que es revisen 48 articles conclouen que els metges tenim expectatives inaccurades respecte als beneficis i danys de tractaments, procediments diagnòstics i proves d'screening amb més freqüent sobreestimació dels beneficis i infraestimació dels danys que a l'inrevés. L'estudi de Morgan de 2017¹⁰⁴ incideix en l'excessiva confiança en tècniques d'imatge d'alta tecnologia que resulta en elevat nombre de proves innecessàries que condueixen a sobrediagnosi i increment del risc d'efectes adversos. Qüestionen l'entrada d'aquestes tecnologies sense estudis de resultats per guiar el seu ús apropiat

En els recents anys s'han posat en marxa diferents iniciatives per tal de racionalitzar l'ús de les proves diagnòstiques i terapèutiques per mantenir un equilibri favorable entre el sobrediagnòstic i el manteniment de l'equitat. Les iniciatives “Choosing Wisely” als EEUU mantenen un llistat de pràctiques mèdiques de baix valor afegit que s'haurien de limitar. S'inclouen entre aquestes iniciatives els llistats de criteris d'ús apropiat per diverses proves diagnòstiques. En relació amb les noves proves es suggereix la necessitat de canvis en la forma d'autoritzar nous procediments per protegir els pacients de noves tecnologies amb resultats de salut no demostrats. I es reclama una actitud més crítica dels metges davant la introducció de nous procediments¹⁰⁵ esperant a una definició clara del benefici i evidència forta i no esbiaixada de la seva utilitat.

7.5. LIMITACIONS DE L'ESTUDI

L'estudi presenta diverses limitacions que s'han de tenir en compte a l'analitzar els resultats i que limiten la seva aplicabilitat.

El disseny observacional i retrospectiu de l'estudi és una de les seves principals limitacions.

Les dades i conclusions obtingudes s'han d'analitzar en aquest context i reconèixer la presència de biaixos de selecció importants. La pròpia selecció dels pacients per SPECT d'estrès farmacològic identifica un grup de pacients amb característiques clíniques d'alt risc. El número de variables recollides fou limitat i es van triar dades de més fàcil categorització i identificació per la història clínica per optimitzar la recollida de dades i evitar un excés de valors perduts. El fet de no disposar d'escales de valoració de la dependència i de l'estat cognitiu i fragilitat ens ha impedit analitzar la seva importància en les decisions clíniques, important perquè són factors molt probablement implicats en la limitació terapèutica en aquests pacients.

La mortalitat global fou la variable principal de l'estudi, utilitzada per la seva fàcil identificació i categorització. Altres variables com la milloria de símptomes, reingressos per síndrome coronària aguda o procediments de revascularització més enllà dels 6 mesos de la prova no s'han analitzat per la dificultat de tenir dades retrospectives fiables però podrien haver ajudat a tenir una visió més global del rendiment diagnòstic de la prova. Així mateix, no disposem de dades d'optimització i compliment del tractament farmacològic, dieta i exercici com a factors modificadors de l'evolució de la malaltia.

Un altre factor a tenir en compte ha estat que s'ha allargat el període entre l'SPECT i la coronariografia, dels habituals tres mesos utilitzats en estudis similars a un període de sis mesos utilitzat en el nostre estudi per tal d'evitar els efectes limitants de les llistes d'espera de visites i coronariografia en el nostre entorn i incrementar el nombre d'estudis.

En quan als resultats de l'SPECT la principal limitació és la informació del resultat de forma qualitativa per categories tant en severitat (lleu, moderada i severa) com en extensió (un,

dos o tres territoris coronaris). Aquesta forma de mesura és més subjectiva i limita la capacitat de comparació i categorització respecte a les escales quantitatives però té l'avantatge de ser la utilitzada habitualment en la pràctica clínica en el nostre entorn i permetre una més fàcil aplicabilitat dels resultats.

El baix nombre de coronariografies i revascularització realitzats després d'un SPECT d'estrès farmacològic ens ha impedit fer una valoració fiable de sensibilitat i especificitat de l'SPECT per identificació de malaltia coronària. Tampoc permet avaluar de forma fiable l'efecte de la revascularització en la mortalitat.

Les dades són aplicables a estudis d'estrès realitzats amb dipiridamol que fou el fàrmac majoritàriament utilitzat per l'estudi i en el tipus de pacients inclosos en el nostre estudi, bàsicament només pacients amb impossibilitat d'altres formes d'estrès, que s'associen a major comorbiditat i risc cardiovascular.

8. CONCLUSIONS

1. L'SPECT d'estrès farmacològic continua sent una eina útil en l'estratificació pronòstica de pacients d'alt risc cardiovascular amb sospita de malaltia coronària crònica i limitació funcional a l'exercici. Els resultats relacionats amb el pronòstic són la disfunció sistòlica i la presència d'isquèmia moderada o severa a la gammagrafia. La presència de disfunció sistòlica, definida com FE<50%, duplica la mortalitat a l'any i en el seguiment tant globalment com per causa cardíaca. La identificació d'isquèmia moderada o severa triplica la mortalitat en el seguiment, tant global com per causa cardíaca. La presència d'isquèmia lleu identifica un grup de pacients de millor pronòstic, no significativament diferent al dels pacients sense isquèmia gammagràfica. L'estudi permet concloure que malgrat els canvis en el maneig terapèutic de la síndrome coronària crònica i en el perfil de pacients estudiats, l'SPECT d'estrès continua aportant valuosa informació addicional que ens permet destriar els pacients que es poden beneficiar més de l'estratègia invasiva. Els resultats en l'avaluació pronòstica són semblants als d'altres proves no invasives (RMC d'estrès i TAC de coronàries) que tenen menor disponibilitat en el nostre entorn.
2. No s'identifica correlació directa entre els resultat de l'SPECT i la coronariografia. El baix nombre de coronariografies realitzades, però, en limita la seva validació. Són especialment cridaners els casos identificats de malaltia coronària significativa malgrat SPECT d'estrès normal i d'absència de malaltia coronària malgrat identificació d'isquèmia moderada o severa a l'SPECT. Aquest casos, que no són els resultats predominants, han estat prèviament descrits a la literatura i es relacionen amb la limitació dels estudis d'isquèmia en la identificació de malaltia coronària però també amb mecanismes d'isquèmia diferents a l'estenosi d'artèries coronàries epicàrdiques. Aquestes limitacions, però, no eliminen la seva habilitat d'estratificació pronòstica.

3. Els pacients amb isquèmia moderada o severa a l'SPECT en que no es fa coronariografia són els pacients amb major mortalitat de l'estudi (mortalitat del 59% en el seguiment mitjà a tres anys). Els motius per la no realització de coronariografia en els pacients d'aquest grup són diversos, des de presència de comorbiditats importants o edat avançada a milloria clínica o negativa del pacient. La decisió basada en l'observació de milloria clínica es demostra una opció inadequada perquè no limita el mal pronòstic dels pacients. Els pacients identificats d'alt risc que no són estudiats amb coronariografia per edat o comorbiditats corresponen al grup de pacients en que les noves guies recomanen no fer valoració pronòstica amb proves no invasives sinó es consideren tributaris de maneig invasiu.
4. L'estudi de perfusió d'estrès normal (sense isquèmia, necrosi ni alteracions suggestives de miocardiopatia), identifica un grup de pacients de menor risc malgrat pertànyer a població d'alt risc per factors de risc i edat. L'efecte beneficiós sobre el pronòstic és, però, limitat en el temps. S'associa a reducció de la mortalitat a la meitat a l'any de la realització de la prova però no s'associa a reducció significativa de la mortalitat en el seguiment. L'SPECT d'estrès sense defectes de perfusió no descarta l'existència de malaltia coronària
5. No s'identifica biaix de gènere significatiu en el maneig dels pacients de l'estudi. Les dones de l'estudi són més grans i més hipertenses però tenen menys antecedents de cardiopatia isquèmica i vasculopatia perifèrica. A l'SPECT tenen menys freqüentment isquèmia o necrosi i menys disfunció sistòlica. Es realitza similar percentatge de coronariografies però menys revascularització per més freqüent absència de lesions coronàries significatives. La mortalitat a l'any és menor en dones, però no és menor en el seguiment. No es pot descartar un biaix previ per menor estratègia invasiva d'inici en les dones.

9. LÍNIES DE FUTUR DE LA INVESTIGACIÓ

Les línies de futur de la investigació es plantegen en tres àmbits:

1. Comparativa dels resultats de l'SPECT d'estrès farmacològic amb el resultat de l'SPECT d'esforç en pacients amb baixa capacitat funcional (inferior a 3 METS).
2. Utilitat de l'SPECT farmacològic en pacients sense limitació a l'esforç físic. Durant la pandèmia per SARS-CoV-2 els estudis amb SPECT d'estrès s'han fet exclusivament farmacològics amb Regadenoson per evitar risc de contagi per aerosols. Aquesta pràctica ens permetrà avaluar el valor pronòstic de l'SPECT farmacològic d'estrès en el global de pacients remesos per estudi.
3. Anàlisi de cost-efectivitat de l'SPECT d'estrès en comparació amb l'ecocardiografia d'estrès.

10. BIBLIOGRAFIA

¹ Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey RF, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh BJ, Svtil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. PMID: 31504439.

² Khan MA, Hashim MJ, Mustafa H, Baniyas MY, Al Suwaidi SKBM, AlKatheeri R, Alblooshi FMK, Almatrooshi MEAH, Alzaabi MEH, Al Darmaki RS, Lootah SNAH. Global Epidemiology of Ischemic Heart Disease: Results from the Global Burden of Disease Study. *Cureus*. 2020 Jul 23;12(7):e9349. doi: 10.7759/cureus.9349. PMID: 32742886; PMCID: PMC7384703.

³ Stewart S, Murphy NF, Walker A, McGuire A, McMurray JJ. The current cost of angina pectoris to the National Health Service in the UK. *Heart*. 2003 Aug;89(8):848-53. doi: 10.1136/heart.89.8.848. Erratum in: *Heart*. 2007 Nov;93(11):1472. Murphy, N [corrected to Murphy, N F]. PMID: 12860855; PMCID: PMC1767798.

⁴ World Health Organization. Global Health Estimates. [Internet], [revisat a juny 2022], <https://www.who.int/data/global-health-estimates>

⁵ World Health Organization. The top ten causes of death. [Internet], [revisat a gener 2020], <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>

⁶ Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Jul 4;70(1):1-25. doi: 10.1016/j.jacc.2017.04.052. Epub 2017 May 17. PMID: 28527533; PMCID: PMC5491406.

⁷ Virtanen M, Vahtera J, Singh-Manoux A, Elovainio M, Ferrie JE, Kivimäki M. Unfavorable and favorable changes in modifiable risk factors and incidence of coronary heart disease: The Whitehall II cohort study. *Int J Cardiol*. 2018 Oct 15;269:7-12. doi: 10.1016/j.ijcard.2018.07.005. Epub 2018 Jul 5. PMID: 30005835; PMCID: PMC6152587.

⁸ Ferreira-González I. Epidemiología de la enfermedad coronaria. *Rev Esp Cardiol* 2014;67(2):139-144 doi: 10.1016/j.rec.2013.10.002. Epub 2014 Jan 6. PMID: 24795124.

⁹ Barquera S, Pedroza-Tobías A, Medina C, Hernández-Barrera L, Bibbins-Domingo K, Lozano R, Moran AE. Global Overview of the Epidemiology of Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *ArchMed Res*. 2015 Jul;46(5):328-38. doi: 10.1016/j.arcmed.2015.06.006. Epub 2015 Jun 29. PMID: 26135634.

-
- ¹⁰ Hone T, Mirelman AJ, Rasella D, Paes-Sousa R, Barreto ML, Rocha R, Millett C. Effect of economic recession and impact of health and social protection expenditures on adult mortality: a longitudinal analysis of 5565 Brazilian municipalities. *Lancet Glob Health* 2019; 7: e1575–83.
- ¹¹ Toffolutti V, Suhrcke M. Assessing the short term health impact of the Great Recession in the European Union: A cross-country panel analysis. *Prev Med.* 2014 Jul;64:54-62
- ¹² Deaths due to coronary heart diseases in the EU [Internet], [revisat a gener 2023], <https://ec.europa.eu/eurostat/web/products-eurostat-news/-/edn-20200928-1>
- ¹³ Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S. Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol.* 2020 Oct;17(10):656-672. doi: 10.1038/s41569-020-0371-2. Epub 2020 May 7. PMID: 32382149; PMCID: PMC7492399.
- ¹⁴ Peters A, Schneider A. Cardiovascular risks of climate change. *Nat Rev Cardiol.* 2021 Jan;18(1):1-2. doi: 10.1038/s41569-020-00473-5. PMID: 33169005; PMCID: PMC7649889.
- ¹⁵ Instituto Nacional de Estadística. Defunciones según la causa de muerte (año 2018) [Internet], [revisat a gener de 2020]. Disponible a https://www.ine.es/prensa/edcm_2018.pdf
- ¹⁶ Instituto Nacional de Estadística. Encuesta de morbilidad hospitalària 2019 [Internet], [revisat a gener de 2020]. Disponible a: https://www.ine.es/prensa/emh_2019.pdf
- ¹⁷ Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.*2013;66:472–81.
- ¹⁸ Hervella MI, Carratalá-Munuera C, Orozco-Beltran D, López-Pineda A, Bertomeu-González V, Gil-Guillén V, Pascual R, Quesada. Tendencias de mortalidad prematura por cardiopatía isquèmica en España durante el período 1998-2018. *Rev Esp Cardiol* 2020. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2020.09.012>
- ¹⁹ Servei de Gestió i Anàlisi de la Informació per a la Planificació Estratègica. Departament de Salut, Generalitat de Catalunya Anàlisi de la mortalitat a Catalunya 2017. Barcelona, juliol 2019. [Internet], [Revisat a gener 2020], Disponible a: https://salutweb.gencat.cat/web/.content/_departament/estadistiques-sanitaries/dades-de-salut-serveis-sanitaris/mortalitat/documents/mortalitat_2017.pdf
- ²⁰ Sans S, Fitzgerald A, Royo D, Conroy R, Graham I. Calibración de la tabla SCORE de riesgo cardiovascular para España. *Rev Esp Cardiol.*2007 May;60(5):476-85.
- ²¹ European Society of Cardiology. European Association of Preventive Cardiology. HeartScore [Internet], [revisat a setembre de 2022]. Disponible a : https://www.heartscore.org/en_GB/
- ²² Myers J, Prakash M, Froelicher V, et al. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med* 2002;346:793–801.
- ²³ LaMonte M, FitzGerald S, Levine B, Church T, Kampert J, Nichaman M, Gibbons L, Blair S. Coronary artery calcium, exercise tolerance, and CHD events in asymptomatic men. *Atherosclerosis* 189 (2006) 157–162

-
- ²⁴ Dilsizian V, Bacharach SL, Beanlands RS, Bergmann SR, Delbeke D, Dorbala S, Gropler RJ, Knuuti J, Schelbert HR, Travin MI. ASNC imaging guidelines/SNMMI procedure standard for positron emission tomography (PET) nuclear cardiology procedures. *J Nucl Cardiol*. 2016 Oct;23(5):1187-1226. doi: 10.1007/s12350-016-0522-3. Epub 2016 Jul 8. PMID: 27392702.
- ²⁵ Min JK, Taylor CA, Achenbach S, Koo BK, Leipsic J, Nørgaard BL, Pijls NJ, De Bruyne B. Noninvasive Fractional Flow Reserve Derived From Coronary CT Angiography: Clinical Data and Scientific Principles. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Oct;8(10):1209-1222. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.08.006. PMID: 26481846.
- ²⁶ Sun Z, Ng CKC, Xu L, Fan Z, Lei J. Coronary CT Angiography in Heavily Calcified Coronary Arteries: Improvement of Coronary Lumen Visualization and Coronary Stenosis Assessment With Image Postprocessing Methods. *Medicine (Baltimore)*. 2015 Dec;94(48):e2148. doi: 10.1097/MD.0000000000002148. PMID: 26632895; PMCID: PMC4674198.
- ²⁷ Adamson, P, Williams, M, Dweck M, Mills N, Boon N, Daghem M, Bing R, Moss A, Mangion K, Flather M, Forbes J, Hunter A, Norrie J, Shah A, Timmis A, Van Beek E, Ahmadi A, Leipsic J, Narula J, Newby D, Roditi G, McAllister D, Berry C, on behalf of the SCOT-HEART Investigators. Guiding Therapy by Coronary CT Angiography Improves Outcomes in Patients With Stable Chest Pain. *JACC* 2019;74 (16):2058-2070.
- ²⁸ Budoff MJ, Kinninger A, Gransar H, Achenbach S, Al-Mallah M, Bax JJ, Berman DS, Cademartiri F, Callister TQ, Chang HJ, Chow BJW, Cury RC, Feuchtner G, Hadamitzky M, Hausleiter J, Kaufmann PA, Leipsic J, Lin FY, Kim YJ, Marques H, Pontone G, Rubinshtein R, Shaw LJ, Villines TC, Min JK; CONFIRM Investigators. When Does a Calcium Score Equates to Secondary Prevention?: Insights From the Multinational CONFIRM Registry. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Apr 11:S1936-878X(23)00151-1. doi: 10.1016/j.jcmg.2023.03.008. Epub ahead of print. PMID: 37227328.
- ²⁹ Cid Álvarez B, Rodríguez Lenor O, Moreno R, Pérez de Prado A. Registro Registro Español de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista. XXVIII Informe Oficial de la Sección de Hemodinámica y Cardiología Intervencionista de la Sociedad Española de Cardiología (1990-2018). *Rev Esp Cardiol* (2019) Nov 12
- ³⁰ Patel MR, Peterson ED, Dai D, Brennan JM, Redberg RF, Anderson HV, Brindis RG, Douglas PS. Low diagnostic yield of elective coronary angiography *N Engl J Med* . 2010 Mar 11; 362(10):886-95. doi: 10.1056/NEJMoa0907272
- ³¹ Giannopoulos A , Gaemperli O. Técnicas de imagen híbridas en cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2018;71(5):382–390
- ³² Liga R, Vontobel J, Rovai D, Marinelli M, Caselli C, Pietila M, Teresinska A, Aguadé-Bruix S, Pizzi MN, et al (EVINCI Study Investigators). Multicentre multi-device hybrid imaging study of coronary artery disease: results from the EVAluation of INtegrated Cardiac Imaging for the Detection and Characterization of Ischaemic Heart Disease (EVINCI) hybrid imaging population. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2016 Sep;17(9):951-60. doi: 10.1093/ehjci/jew038.
- ³³ Hachiya S, Kosuge H, Fujita Y, Hida S, Chikamori T. Performance of Hybrid Imaging in the Diagnosis of Coronary Artery Disease. *Am J Cardiol*. 2022 Jul 1;174:34-39. doi: 10.1016/j.amjcard.2022.02.043. Epub 2022 Apr 2. PMID: 3537945

-
- ³⁴ Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, Prescott E, Storey R, Deaton C, Cuisset T, Agewall S, Dickstein K, Edvardsen T, Escaned J, Gersh B, Svitil P, Gilard M, Hasdai D, Hatala R, Mahfoud F, Masip J, Muneretto C, Valgimigli M, Achenbach S, Bax JJ, ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020 Jan 14;41(3):407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425.
- ³⁵ Uchikado Y, Ikeda Y, Ohishi M. Current Understanding of the Role of Frailty in Cardiovascular Disease. *Circ J*. 2020 Oct 23;84(11):1903-1908. doi: 10.1253/circj.CJ-20-0594. Epub 2020 Oct 14. PMID: 33055460.
- ³⁶ Qayyum S, Rossington JA, Chelliah R, John J, Davidson BJ, Oliver RM, Ngaage D, Loubani M, Johnson MJ, Hoyer A. Prospective cohort study of elderly patients with coronary artery disease: impact of frailty on quality of life and outcome. *Open Heart*. 2020 Sep;7(2):e001314. doi: 10.1136/openhrt-2020-001314. PMID: 32989014; PMCID: PMC7523192.
- ³⁷ Knuuti J, Ballo H, Juarez-Orozco LE, Saraste A, Kolh P, Rutjes AWS, Jüni P, Windecker S, Bax JJ, Wijns W. The performance of non-invasive tests to rule-in and rule-out significant coronary artery stenosis in patients with stable angina: a meta-analysis focused on post-test disease probability. *Eur Heart J*. 2018 Sep 14;39(35):3322-3330. doi: 10.1093/eurheartj/ehy267. PMID: 29850808.
- ³⁸ Zacharias K, Ahmed A, Shah B, Gurunathan S, Young G, Acosta D, Senio R. Relative clinical and economic impact of exercise echocardiography vs. Exercise electrocardiography, as first line investigation in patients without known coronary artery disease and new stable angina: a randomized prospective study. *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2017) 18, 195–202 doi:10.1093/ehjci/jew049
- ³⁹ Roifman I, Wijesundera HC, Austin PC, Rezai MR, Wright G, Tu JV. Comparison of Anatomic and Clinical Outcomes in Patients Undergoing Alternative Initial Noninvasive Testing Strategies for the Diagnosis of Stable Coronary Artery Disease *J Am Heart Assoc*. 2017;6:e005462. DOI: 10.1161/JAHA.116.005462
- ⁴⁰ Van Belle E, Rioufol G, Pouillot C, Cuisset T, Bougrini K, Teiger E, Champagne S, Belle L, Barreau D, Hanssen M, Besnard C, Dauphin R, Dallongeville J, El Hahi Y, Sideris G, Bretelle C, Lhoest N, Barnay P, Leborgne L and Dupouy P. Outcome Impact of Coronary Revascularization Strategy Reclassification With Fractional Flow Reserve at Time of Diagnostic Angiography. *Insights From a Large French Multicenter Fractional Flow Reserve Registry*. *Circulation*. 2014;129:173–185. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.00664
- ⁴¹ Candell Riera J, Castell Conesa J, Jurado López JA, López De Sá E, Nuño De La Rosa JA, Ortigosa Aso FJ, Valle Tudela V. *Cardiología nuclear: bases técnicas y aplicaciones clínicas Rev. Esp. Med. Nuclear* 19, 1 (29-64), 2000. doi: 10.1016/s0212-6982(00)71866-0
- ⁴² Candell Riera J, Castell Conesa J, Jurado López JA, et al. Guías de actuación clínica de la Sociedad Española de Cardiología. *Cardiología nuclear: bases técnicas y aplicaciones clínicas Rev Esp Cardiol*. 1999;52(11):957-989.
- ⁴³ Henzlova MJ, Duvall WL, Einstein AJ, Travin MI, Verberne HJ. ASNC imaging guidelines for SPECT nuclear cardiology procedures: Stress, protocols, and tracers. *J Nucl Cardiol*. 2016 Jun;23(3):606-39. doi: 10.1007/s12350-015-0387-x.

-
- ⁴⁴ Schiopu SRI, Zacherl M, Todica A, et al. Feasibility and accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging in end-stage lung disease. *J Nucl Cardiol.* 2019;10.1007/s12350-019-01851-4. doi:10.1007/s12350-019-01851-4
- ⁴⁵ Salgado Garcia C, Jimenez Heffernan A, Sanchez de Mora E, et al. Comparative study of the safety of regadenoson between patients with mild/moderate chronic obstructive pulmonary disease and asthma. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2014;41(1):119-125. doi:10.1007/s00259-013-2493-9
- ⁴⁶ Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Friedman JD, Thomson LEJ, Berman DS. Changing Drivers of Mortality Among Patients Referred for Cardiac Stress Testing. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021 May 3;5(3):560-573. doi: 10.1016/j.mayocpiqo.2020.08.013. PMID: 34195548; PMCID: PMC8240348.
- ⁴⁷ Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Guiney TE, Newell JB, Strauss HW, Pohost GM. Prognostic value of exercise thallium-201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol.* 1983;1:994-1001.
- ⁴⁸ Iskandrian AS, Hakki AH, Kane-Marsch S. Prognostic implications of exercise thallium-201 scintigraphy in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am Heart J.* 1985;110:135-143.
- ⁴⁹ Kaul S, Finkelstein DM, Homma S, Leavitt M, Okada RD, Boucher CA. Superiority of quantitative exercise thallium-201 variables in determining long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: a comparison with cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol.* 1988;12:25-34
- ⁵⁰ Stratman HG, Williams GA, Wittry MD, Chaitman BR, Miller DD. Exercise technetium 99m sestamibi tomography for cardiac risk stratification of patients with stable chest pain. *Circulation.* 1994;89:615-622
- ⁵¹ Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, 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):905-914. doi:10.1161/01.cir.93.5.905
- ⁵² Romero-Farina G, Candell-Riera J, Agudé-Bruix S, Pizzi MN, García-Dorado D. Different prognosis according to different clinical, electrocardiographic and scintigraphic ischemia criteria. *Int J Cardiol.* 2016;219:240-246. doi:10.1016/j.ijcard.2016.06.042
- ⁵³ Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Lewin H, Amanullah A, et al. Incremental prognostic value of adenosine stress myocardial perfusion SPECT and impact on subsequent management in patients with or suspected of having myocardial ischemia. *Am J Cardiol.* 1997;80:426-33. DOI: 10.1016/s0002-9149(97)00390-1
- ⁵⁴ Calnon DA, McGrath PD, Doss AL, Harrell FE Jr, Watson DD, Beller GA. Prognostic value of dobutamine stress technetium-99m-sestamibi single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging: stratification of a high-risk population. *J Am Coll Cardiol.* 2001 Nov 1;38(5):1511-7. doi: 10.1016/s0735-1097(01)01565-0.
- ⁵⁵ Navare SM, Mather JF, Shaw LJ, Fowler MS, Heller GV. Comparison of risk stratification with pharmacologic and exercise stress myocardial perfusion imaging: a meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2004;11(5):551-561. doi:10.1016/j.nuclcard.2004.06.128

-
- ⁵⁶ Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Friedman JD, Hachamovitch R, Berman DS. Comparison of long-term mortality risk following normal exercise vs adenosine myocardial perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(6):999-1008. doi:10.1007/s12350-010-9300-9
- ⁵⁷ Rozanski A, Gransar H, Hayes SW, Friedman JD, Thomson L, Berman DS. Mortality risk among patients undergoing exercise versus pharmacologic myocardial perfusion imaging: A propensity-based comparison. *J Nucl Cardiol.* 2022 Apr;29(2):840-852. doi: 10.1007/s12350-020-02294-y. Epub 2020 Oct 12. PMID: 33047282.
- ⁵⁸ Romero-Farina G, Candell-Riera J, Aguadé-Bruix S, et al. Warranty periods for normal myocardial perfusion stress SPECT. *J Nucl Cardiol.* 2015;22(1):44-54. doi:10.1007/s12350-014-9957-6
- ⁵⁹ Schepis T, Benz K, Haldemann A, Kaufmann PA, Schmidhauser C, Frielingsdorf J. Prognostic value of stress-gated 99m-technetium SPECT myocardial perfusion imaging: risk stratification of patients with multivessel coronary artery disease and prior coronary revascularization. *J Nucl Cardiol.* 2013;20(5):755-762. doi:10.1007/s12350-013-9749-4
- ⁶⁰ Boiten HJ, van der Sijde JN, Ruitinga PR, et al. Long-term prognostic value of exercise technetium-99m tetrofosmin myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol.* 2012;19(5):907-913. doi:10.1007/s12350-012-9585-y
- ⁶¹ Roest S, Boiten HJ, van Domburg RT, Valkema R, Schinkel AFL. Prediction of 14-year cardiovascular outcomes by dobutamine stress ^{99m}Tc-tetrofosmin myocardial perfusion SPECT in elderly patients unable to perform exercise testing. *J Nucl Cardiol.* 2018;25(1):63-71. doi:10.1007/s12350-016-0516-1
- ⁶² Kim C, Kwok YS, Heagerty P, Redberg R. Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: A meta-analysis. *Am Heart J.* 2001 Dec;142(6):934-44. doi: 10.1067/mhj.2001.119761
- ⁶³ Elhendy A, Sozzi FB, Valkema R, van Domburg RT, Bax JJ, Roelandt JR. Dobutamine technetium-99m tetrofosmin SPECT imaging for the diagnosis of coronary artery disease in patients with limited exercise capacity. *J Nucl Cardiol.* 2000;7(6):649-654. doi:10.1067/mnc.2000.109660
- ⁶⁴ Geleijnse ML, Elhendy A, Fioretti PM, Roelandt JR. Dobutamine stress myocardial perfusion imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(7):2017-2027. doi:10.1016/s0735-1097(00)01012-3
- ⁶⁵ Berman DS, Kang X, Slomka PJ, Gerlach J, de Yang L, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging inpatients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2007; 14:521–8.22.
- ⁶⁶ Lima RS, Watson DD, Goode AR, Siadaty MS, Ragosta M, Beller GA, Samady H. Incremental value of combined perfusion and function over perfusion alone by gated SPECT myocardial perfusion imaging for detection of severe three-vessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jul 2;42(1):64-70. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00562-x. PMID: 12849661.
- ⁶⁷ Azemi, T., Rai, M., Parwani, P. *et al.* Electrocardiographic changes during vasodilator SPECT myocardial perfusion imaging: Does it affect diagnosis or prognosis?. *J. Nucl. Cardiol.* 19,84–91 (2012). <https://doi.org/10.1007/s12350-011-9457-x>

-
- ⁶⁸ Pizzi M, Agudé-Bruix S, Roque A, Cuéllar-Calabria H, Romero-Farina G, García del Blanco B, Castell-Conesa J, García-Dorado D, Candell-Riera J. SPECT, angio-TC coronaria, coronariografía invasiva e imágenes de fusión en la cardiopatía isquémica estable. *Rev Esp Med Nucl Imagen Mol*. 2015;34(3):173–180
- ⁶⁹ Bech GJ, De Bruyne B, Pijls NH, de Muinck ED, Hoorntje JC, Escaned J, Stella PR, Boersma E, Bartunek J, Koolen JJ, Wijns W. Fractional flow reserve to determine the appropriateness of angioplasty in moderate coronary stenosis: a randomized trial. *Circulation*. 2001 Jun 19;103(24):2928-34. doi: 10.1161/01.cir.103.24.2928. PMID: 11413082.
- ⁷⁰ Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrøm T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF; FAME Study Investigators. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009 Jan 15;360(3):213-24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611. PMID: 19144937.
- ⁷¹ Reynolds HR, Diaz A, Cyr DD, Shaw LJ, Mancini GBJ, Leipsic J, Budoff MJ, Min JK, Hague CJ, Berman DS, Chaitman BR, Picard MH, Hayes SW, Scherrer-Crosbie M, Kwong RY, Lopes RD, Senior R, Dwivedi SK, Miller TD, Chow BJW, de Silva R, Stone GW, Boden WE, Bangalore S, O'Brien SM, Hochman JS, Maron DJ; ISCHEMIA Research Group. Ischemia With Nonobstructive Coronary Arteries: Insights From the ISCHEMIA Trial. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2023 Jan;16(1):63-74. doi: 10.1016/j.jcmg.2022.06.015. Epub 2022 Sep 14. PMID: 36115814; PMCID: PMC9878463.
- ⁷² Ford TJ, Berry C. How to Diagnose and Manage Angina Without Obstructive Coronary Artery Disease: Lessons from the British Heart Foundation CorMicA Trial. *Interv Cardiol*. 2019 May 21;14(2):76-82. doi: 10.15420/icr.2019.04.R1. PMID: 31178933; PMCID: PMC6545998.
- ⁷³ Gould KL, Johnson NP. Coronary Physiology Beyond Coronary Flow Reserve in Microvascular Angina: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2018 Nov 27;72(21):2642-2662. doi: 10.1016/j.jacc.2018.07.106. PMID: 30466522
- ⁷⁴ Reynolds HR, Picard MH, Spertus JA, Peteiro J, Lopez Sendon JL, Senior R, El-Hajjar MC, Celutkiene J, Shapiro MD, Pellikka PA, Kunichoff DF, Anthopolos R, Alfakih K, Abdul-Nour K, Khouri M, Bershtein L, De Belder M, Poh KK, Beltrame JF, Min JK, Fleg JL, Li Y, Maron DJ, Hochman JS. Natural History of Patients With Ischemia and No Obstructive Coronary Artery Disease: The CIAO-ISCHEMIA Study. *Circulation*. 2021 Sep 28;144(13):1008-1023. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.046791. Epub 2021 Jun 1. PMID: 34058845;
- ⁷⁵ Esteban-Fernández A, Bastarrika G, Castanon E, Coma-Canella I, Barba-Cosials J, Jiménez-Martín M, Alpendurada F, Gavira J, Azcárate-Agüero P. Valor pronóstico de la cardiorresonancia magnética de estrés en pacientes ancianos. *Rev Esp Cardiol* 2020;73 (3):241-247
- ⁷⁶ Marcos-Garces V, Gavara J, Monmeneu J, Lopez-Lereu M, Bosch M, Merlos P, Perez N, Rios-Navarro C, De Dios E, Bonanad C, Racugno P, Bellver Navarro A, Ventura Perez B, Aguilar Botella J, Ventura S, Mainar L, Canoves J, Pellicer M, Moratal D, Miñana G, Nuñez J, Chorro F, Bodi V. Vasodilator Stress CMR and All-Cause Mortality in Stable Ischemic Heart Disease: A Large Retrospective Registry. *J Am Coll Cardiol Img* 2020;13:1674–86.

⁷⁷ Gabaldón-Pérez A, Bonanad C, García-Blas S, Gavara J, Ríos-Navarro C, Pérez-Solé N, de Dios E, Marcos-Garcés V, Merenciano-González H, Monmeneu JV, López-Lereu MP, Núñez J, Chorro FJ, Bodí V Resonancia magnética cardiaca de estrés para predecir mortalidad y toma de decisiones: registro de 2.496 pacientes mayores con síndrome coronario crónico. *Rev Esp Cardiol* 2022 Mar;75(3):223-231. doi: 10.1016/j.rec.2021.08.004. PMID: 34548244

⁷⁸ Hachamovitch R., Hayes S.W., Friedman J.D., Cohen I., Berman D.S.: Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: pp. 2900-2907.

⁷⁹ Hachamovitch R., Rozanski A., Shaw L.J., et. al.: Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs. medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J* 2011; 32: pp. 1012-1024.

⁸⁰ Petretta, M., Acampa, W., Daniele, S., Zampella, E., Assante, R., Nappi, C., Cuocolo, A. (2016). Long-term survival benefit of coronary revascularization in patients undergoing stress myocardial perfusion imaging. *Circulation Journal*, 80(2), 485-493.

⁸¹ Rozanski A, Miller RJH, Gransar H, Han D, Slomka P, Dey D, Hayes SW, Friedman JD, Thomson L, Berman DS. Benefit of Early Revascularization Based on Inducible Ischemia and Left Ventricular Ejection Fraction. *J Am Coll Cardiol*. 2022 Jul 19;80(3):202-215. doi: 10.1016/j.jacc.2022.04.052. PMID: 35835493.

⁸² Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Alexander KP, Senior R, Boden WE, Stone GW, Goodman SG, Lopes RD, Lopez-Sendon J, White HD, Maggioni AP, Shaw LJ, Min JK, Picard MH, Berman DS, Chaitman BR, Mark DB, Spertus JA, Cyr DD, Bhargava B, Ruzyllo W, Wander GS, Chernyavskiy AM, Rosenberg YD, Maron DJ; ISCHEMIA Research Group. Baseline Characteristics and Risk Profiles of Participants in the ISCHEMIA Randomized Clinical Trial. *JAMA Cardiol*. 2019 Mar 1;4(3):273-286. doi: 10.1001/jamacardio.2019.0014

⁸³ Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, Dada M, Casperson P, Harris CL, Chaitman BR, Shaw L, Gosselin G, Nawaz S, Title LM, Gau G, Blaustein AS, Booth DC, Bates ER, Spertus JA, Berman DS, Mancini GB, Weintraub WS; COURAGE Trial Research Group. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007 Apr 12;356(15):1503-16. doi: 10.1056/NEJMoa070829. Epub 2007 Mar 26. PMID: 17387127.

⁸⁴ Sorbets E, Fox KM, Elbez Y, Danchin N, Dorian P, Ferrari R, Ford I, Greenlaw N, Kalra PR, Parma Z, Shalnova S, Tardif JC, Tendera M, Zamorano JL, Vidal-Petiot E, Steg PG; CLARIFY investigators. Long-term outcomes of chronic coronary syndrome worldwide: insights from the international CLARIFY registry. *Eur Heart J*. 2020 Jan 14;41(3):347-356. doi: 10.1093/eurheartj/ehz660. PMID: 31504434; PMCID: PMC6964227.

⁸⁵ Maron DJ, Hochman JS, Reynolds HR, Bangalore S, O'Brien SM, Boden WE, Chaitman BR, Senior R, López-Sendón J, Alexander KP, Lopes RD, Shaw LJ, Berger JS, Newman JD, Sidhu MS, Goodman SG, Ruzyllo W, Gosselin G, Maggioni AP, White HD, Bhargava B, Min JK, Mancini GBJ, Berman DS, Picard MH, Kwong RY, Ali ZA, Mark DB, Spertus JA, Krishnan MN, Elghamaz A, Moorthy N, Hueb WA, Demkow M, Mavromatis K, Bockeria O, Peteiro J, Miller TD, Szwed H, Doerr R, Keltai M, Selvanayagam JB, Steg PG, Held C, Kohsaka S, Mavromichalis S, Kirby R, Jeffries NO,

Harrell FE Jr, Rockhold FW, Broderick S, Ferguson TB Jr, Williams DO, Harrington RA, Stone GW, Rosenberg Y; ISCHEMIA Research Group. Initial Invasive or Conservative Strategy for Stable Coronary Disease. *N Engl J Med.* 2020 Apr 9;382(15):1395-1407. doi: 10.1056/NEJMoa1915922. Epub 2020 Mar 30. PMID: 32227755; PMCID: PMC7263833.

⁸⁶ Sorbets E, Greenlaw N, Ferrari R, Ford I, Fox KM, Tardif JC, Tendera M, Steg PG; CLARIFY Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the CLARIFY registry of outpatients with stable coronary artery disease. *Clin Cardiol.* 2017 Oct;40(10):797-806. doi: 10.1002/clc.22730. Epub 2017 May 31. PMID: 28561986; PMCID: PMC5697615.

⁸⁷ Caobelli F, Haaf P, Haenny G, Pfisterer M, Zellweger MJ; BARDOT Investigators. Prognostic value of myocardial perfusion scintigraphy in asymptomatic patients with diabetes mellitus at high cardiovascular risk: 5-year follow-up of the prospective multicenter BARDOT trial. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2021 Oct;48(11):3512-3521. doi: 10.1007/s00259-021-05349-5. Epub 2021 Apr 21. PMID: 33884468; PMCID: PMC8440314.

⁸⁸ Iskandar A, Limone B, Parker MW, Perugini A, Kim H, Jones C, Calamari B, Coleman CI, Heller GV. Gender differences in the diagnostic accuracy of SPECT myocardial perfusion imaging: a bivariate meta-analysis. *J Nucl Cardiol.* 2013 Feb;20(1):53-63. doi: 10.1007/s12350-012-9646-2. Epub 2012 Nov 13. PMID: 23149886.

⁸⁹ Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Bairey CN, Cohen I, Cabico A, Friedman J, Germano G, Van Train KF, Diamond GA. Effective risk stratification using exercise myocardial perfusion SPECT in women: gender-related differences in prognostic nuclear testing. *J Am Coll Cardiol.* 1996 Jul;28(1):34-44. doi: 10.1016/0735-1097(96)00095-2. PMID: 8752792.

⁹⁰ Santos MT, Parker MW, Heller GV. Evaluating gender differences in prognosis following SPECT myocardial perfusion imaging among patients with diabetes and known or suspected coronary disease in the modern era. *J Nucl Cardiol.* 2013 Dec;20(6):1021-9. doi: 10.1007/s12350-013-9771-6. Epub 2013 Aug 21. PMID: 23963598.

⁹¹ Taqueti VR, Dorbala S, Wolinsky D, Abbott B, Heller GV, Bateman TM, Mieres JH, Phillips LM, Wenger NK, Shaw LJ. Myocardial perfusion imaging in women for the evaluation of stable ischemic heart disease-state-of-the-evidence and clinical recommendations. *J Nucl Cardiol.* 2017 Aug;24(4):1402-1426. doi: 10.1007/s12350-017-0926-8. Epub 2017 Jun 5. PMID: 28585034; PMCID: PMC5942593.

⁹² Schauer DA, Linton OW. NCRP Report No. 160, Ionizing Radiation Exposure of the Population of the United States, medical exposure, are we doing less with more, and is there a role for health physicists?. *Health Phys.* 2009;97(1):1-5. doi:10.1097/01.HP.0000356672.44380.b7

⁹³ Williams MC, Stewart C, Weir NW, Newby DE. Using radiation safely in cardiology: what imagers need to know. *Heart* 2019; 105:798–806

⁹⁴ Andrew J. Einstein and Juhani Knuuti. Cardiac imaging: does radiation matter? *European Heart Journal* (2012) 33, 573–578 doi:10.1093/eurheartj/ehr281

-
- ⁹⁵ Einstein AJ, Henzlova MJ, Rajagopalan S. Estimating Risk of Cancer Associated With Radiation Exposure From 64-Slice Computed Tomography Coronary Angiography *JAMA*. 2007 Jul 18;298(3):317-23. doi: 10.1001/jama.298.3.317
- ⁹⁶ Gibbons RJ, Askew JW, Hodge D, Kaping B, Carryer DJ, Miller T. Appropriate use criteria for stress single-photon emission computed tomography sestamibi studies: a quality improvement project. *Circulation*. 2011;123:499–503. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.975995
- ⁹⁷ Doukky R, Hayes K, Frogge N, Balakrishnan G, Dontaraju VS, Rangel MO, Golzar Y, Garcia-Sayan E, Hendel RC. Impact of appropriate use on the prognostic value of single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *Circulation*. 2013;128:1634–1643. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.002744
- ⁹⁸ Tan T, Gimelli B, Gaemperli O, Lindner O, Agostini D, Übleis C, Sciagrà R, Slart RH, Underwood SR, Hyafil F, Hacker M, Verberne HJ. Systematic review of cost-effectiveness of myocardial perfusion scintigraphy in patients with ischaemic heart disease: A report from the cardiovascular committee of the European Association of Nuclear Medicine. Endorsed by the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2017 May 1;18(8):825-832. doi:10.1093/ehjci/jex095.
- ⁹⁹ Cerqueira M, Allma K, Ficarò E, Hansen C, Nichols K, Thompson R, Van Decker W, Yakovlevitch M. Recommendations for reducing radiation exposure in myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol*. 2010 Aug;17(4):709-18. doi: 10.1007/s12350-010-9244-0
- ¹⁰⁰ Morgan DJ, Brownlee S, Leppin AL, Kressin N, Dhruva SS, Levin L, Landon BE, Zezza MA, Schmidt H, Saini V, Elshaug AG. Setting a research agenda for medical overuse. *BMJ*. 2015 Aug 25;351:h4534. doi: 10.1136/bmj.h4534.
- ¹⁰¹ Herrera-Pérez D, Haslam A, Crain T, Gill J, Livingston C, Kaestner V, Hayes M, Morgan D, Cifu A, Prasad V. A comprehensive review of randomized clinical trials in three Medical journals reveals 396 medical reversals. *eLife* 2019;8:e45183 DOI:10.7554/eLife.45183
- ¹⁰² Segal JB, Sen AP, Glanzberg-Krainin E, Hutfless S. Factors Associated With Overuse of Health Care Within US Health Systems: A Cross-sectional Analysis of Medicare Beneficiaries From 2016 to 2018. *JAMA Health Forum*. 2022 Jan 14;3(1):e214543. doi: 10.1001/jamahealthforum.2021.4543.
- ¹⁰³ Hoffmann TC, Del Mar C. Clinicians' expectations of the benefits and harms of treatments, screening and tests. A systematic review. *JAMA Intern Med*. 2017;177(3):407-419. doi:10.1001/jamainternmed.2016.8254
- ¹⁰⁴ Morgan DJ, Dhruva SS, Coon ER, Wright SM, Korenstein D 2017 update on Medical overuse. A systematic review. *JAMA Intern Med* doi:10.1001/jamainternmed.2017.4361
- ¹⁰⁵ Mandrola J, Cifu A, Prasad V, Foy A. The Case for Being a Medical Conservative. *Am J Med*. 2019 Aug;132(8):900-901. doi: 10.1016/j.amjmed.2019.02.005