

Desempeño del ecocardiograma estrés con fármacos como herramienta pronóstica en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada

Dres. Alejandra Musacco, Natalia Moreira, José Pérez Arrarte, Roberto Ricca-Mallada, Enrique Domínguez, Sergio Giovanetti, Horacio Vázquez Nosiglia

Resumen

Antecedentes: el ecocardiograma de estrés (ES) es una herramienta bien establecida para el diagnóstico y la estratificación de riesgo de la enfermedad coronaria. Este método permite identificar las situaciones de alto riesgo que requieren intervenciones, así como las de bajo riesgo que no las necesitan.

Objetivo: establecer el valor pronóstico en nuestro medio del ES con fármacos en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada para predecir eventos cardíacos adversos mayores.

Material y método: se evaluó en forma retrospectiva un grupo de 344 pacientes menores de 81 años sometidos a ES con fármacos para detección de isquemia miocárdica en forma consecutiva durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012. Se realizó un seguimiento promedio de $3,4 \pm 0,6$ años mediante historia clínica electrónica y entrevista telefónica para consignar la ocurrencia de eventos cardíacos mayores incluyendo muerte de causa cardiovascular (CV), infarto agudo de miocardio (IAM) o necesidad de revascularización mediante angioplastia transluminal coronaria (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM). Las variables cualitativas se analizaron mediante test exacto de Fisher y las cuantitativas mediante test t de Student o Mann-Whitney, según correspondiera. Se valoró la sobrelvida libre de eventos mediante curvas de Kaplan Meier.

Resultados: se completó el seguimiento en 300 pacientes, con una media de edad de 65 ± 10 años, 163 (54%) de sexo femenino y 137 (46%) de sexo masculino. Se presentaron eventos cardíacos mayores en 31 (10%), 3 con IAM, 28 con necesidad de revascularización y ninguna muerte de causa CV. Fueron positivos para isquemia 44 (14,7%) estudios y negativos 256 (85,3%). Los pacientes de sexo masculino tuvieron más del doble de riesgo de presentar resultado positivo ($p=0,0050$, OR 2,649, IC95% 1,354 a 5,183). La frecuencia de eventos cardiovasculares adversos fue mayor en aquellos que tenían ES positivo (29,5%) respecto a los negativos (7,0%), $p<0,0001$. La sensibilidad para predecir eventos fue de 41,9%, con una especificidad de 88,5%. Se encontró un valor predictivo positivo (VPP) de 29,5%, mientras que el valor predictivo negativo (VPN) fue de 93,0%.

Conclusión: el ES con fármacos resultó una herramienta efectiva para la predicción de eventos cardíacos adversos mayores a largo plazo. El alto VPN permite definir un grupo de pacientes de bajo riesgo para eventos cardiovasculares mayores.

Palabras clave: ECOCARDIOGRAFÍA DE ESTRÉS
ENFERMEDAD CORONARIA
ESTUDIO OBSERVACIONAL

Servicio de Cardiología. Asociación Española. Montevideo.

Correspondencia: Dr. Horacio Vázquez. Correo electrónico: hvazquez@asesp.com.uy

Recibido Ago 1, 2016; aceptado Oct 12, 2016.

Pharmacologic stress echocardiography as a prognostic tool in patients with known or suspected coronary artery disease

Summary

Background: stress echocardiography (SE) is a well-established tool for the diagnosis and risk stratification of coronary artery disease. This method allows to identify high risk situations requiring interventions, as well as those of low risk that do not need them.

Objective: to establish the prognostic value of pharmacologic SE in our hospital in patients with known or suspected coronary artery disease to predict major adverse cardiac events.

Materials and methods: a group of 344 patients under 81 years old who underwent pharmacologic SE for detection of myocardial ischemia, consecutively between January 2011 and December 2012 was retrospectively evaluated. An average follow-up of $3,4 \pm 0,6$ years using electronic medical records and telephone interview to evaluate the occurrence of major cardiac events including cardiovascular (CV) death, acute myocardial infarction (AMI) or need of revascularization through coronary transluminal angioplasty (PTCA) or coronary artery bypass graft (CABG) was performed. Qualitative variables were analyzed using Fisher exact test and quantitative variables were determined using Student t-test or Mann-Whitney test, as appropriate. The event-free survival was assessed using Kaplan Meier curves.

Results: the follow-up was completed in 300 patients, with a mean age of 65 ± 10 years, 163 (54%) female and 137 (46%) male. Major cardiac events presented in 31 (10%), 3 with AMI, 28 requiring revascularization and no CV death. 44 (14,7%) studies were positive for ischemia and 256 (85,3%) were negative. Male patients had more than twice the risk to present a positive result ($p = 0,0050$, OR 2,649, 95% CI 1,354-5,183). The frequency of adverse cardiovascular events was higher in those who had SE positive (29,5%) than negative ones (7,0%), $p < 0.0001$. The sensitivity to predict events was 41,9%, with a specificity of 88,5%. Positive predictive value (PPV) was 29,5%, while negative predictive value (NPV) was 93,0%.

Conclusion: pharmacologic SE was an effective tool for predicting major adverse long-term cardiac events. The high NPV allows to define a low risk group of patients for major cardiovascular events.

Key words: ECHOCARDIOGRAPHY, STRESS
CORONARY DISEASE
OBSERVATIONAL STUDY

Introducción

El electrocardiograma de esfuerzo (ergometría) es la técnica más extensamente utilizada para el diagnóstico y la evaluación del riesgo en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada. Sin embargo, muchos pacientes no pueden realizar una ergometría técnicamente satisfactoria y, si bien es un estudio de bajo costo y amplia disponibilidad, tiene reconocidas limitaciones para un diagnóstico preciso de enfermedad coronaria⁽¹⁾.

El ecocardiograma de estrés (ES) con ejercicio o estimulación con fármacos (cronotrópicos o vasodilatadores) fue introducido en la clínica en la década de 1980 como una forma de superar las limitaciones de la ergometría. Se ha aplicado a un amplio grupo de pacientes, que incluye a quienes no pueden ejercitar o tienen un electrocardiograma (ECG) basal anormal, pero también aquellos en los que la prueba electrocardiográfica tiene un pobre desempeño diagnóstico (por ejemplo, mujeres y pacientes con hipertrofia ventricular izquierda). La amplia disponibilidad de la ecocardiografía, así como la mejoría en la calidad de imágenes, sobre todo luego de la introducción de las armónicas tisulares, ha llevado a muchos cardiólogos a utilizar el ES como la técnica

no invasiva de elección para detectar enfermedad coronaria. Por diversos motivos, en nuestro medio el ES con ejercicio ha tenido poco desarrollo, por lo que la técnica más utilizada ha sido el ES con fármacos, la cual ha demostrado ser efectivo y seguro en diferentes reportes publicados⁽²⁻⁷⁾.

En el diagnóstico de enfermedad coronaria el ES con fármacos, tanto dobutamina como dipiridamol, ha mostrado una sensibilidad y especificidad promedio entre 80% y 85% en numerosos estudios, realizados con varios miles de pacientes a lo largo de un período de casi 40 años^(8,9). Ha ganado un lugar como indicación clase I en las guías de práctica clínica, para la detección y estratificación de riesgo en la enfermedad coronaria conocida o sospechada, en aquellos pacientes con imposibilidad de realizar actividad física⁽¹⁰⁾.

Las técnicas de perfusión miocárdica con radioisótopos han tenido un desarrollo paralelo y, cuando han sido comparadas con el ES, el desempeño diagnóstico ha resultado bastante similar. Las ventajas del ES incluyen una especificidad diagnóstica algo mayor, disponibilidad más amplia y menor costo, evitando además la utilización de radiaciones ionizantes. Las ventajas de las técnicas de perfusión con

radioisótopos, en cambio, son una sensibilidad ligeramente mayor, especialmente para enfermedad de un solo vaso, mayor precisión cuando existen anomalías extensas de la motilidad basal del ventrículo izquierdo, obtención de imágenes satisfactorias en pacientes con mala ventana ultrasónica y menor dependencia del operador⁽¹¹⁻¹⁴⁾.

Además de su valor diagnóstico, el ES ofrece valiosa información pronóstica pues los pacientes que tienen un estudio normal muestran una tasa de eventos cardíacos adversos muy baja en el seguimiento, sobre todo cuando se consideran eventos “duros” como muerte cardíaca o infarto no fatal. Esto permite utilizar el ES en la selección de los pacientes que serán sometidos a angiografía y eventual revascularización, pues un estudio negativo permite evitar intervenciones y continuar con seguridad el manejo médico y las medidas preventivas^(13,15).

En nuestro medio el ES con fármacos se utiliza ampliamente en el diagnóstico y la estratificación de riesgos de la enfermedad coronaria. Sin embargo, existen pocos estudios que validen los resultados obtenidos con este método. El principal objetivo del presente estudio es establecer el valor pronóstico del ES con fármacos en nuestra práctica clínica, en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada, para predecir nuevos eventos cardíacos adversos mayores.

Material y método

Población

Se realizó un estudio retrospectivo unicéntrico, en el que se incluyeron 344 pacientes menores de 81 años sometidos a ES farmacológico para detección de isquemia miocárdica, durante el período comprendido entre enero de 2011 y diciembre de 2012.

Previo a la realización del estudio se registró el motivo por el que se solicitaba el mismo, los síntomas del paciente, la existencia de antecedente de enfermedad coronaria, así como algunos factores de riesgo cardiovascular (CV). Se definió enfermedad coronaria como infarto de miocardio previo, angina de esfuerzo, estudio funcional previo positivo para detección de isquemia o haber sido sometido a un procedimiento de revascularización. Los factores de riesgo CV consignados fueron tabaquismo, hipertensión arterial (HTA) y diabetes mellitus (DM).

Se consideró al paciente como fumador si cumplía con el hábito al momento del estudio o este había sido abandonado en un período menor a seis meses previos.

La DM fue considerada un factor de riesgo si los valores de hiperglicemia requerían tratamiento con hipoglucemiantes orales o insulina.

La HTA fue considerada un factor de riesgo si estaba previamente establecido el diagnóstico médico o el paciente tomaba medicación antihipertensiva.

No se consignó el antecedente de dislipemia por la dificultad en estandarizar criterios diagnósticos y no disponer de datos cuantitativos en todos los pacientes.

Protocolos de ecocardiograma con estrés farmacológico

A todos los pacientes se les efectuó un ecocardiograma Doppler basal, así como un ECG basal de 12 derivaciones en posición supina.

Los estudios fueron realizados por tres operadores diferentes, utilizando un mismo ecocardiógrafo con sistema de digitalización de imágenes (Siemens Acuson Sequoia). El cálculo de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue efectuado por método de Simpson. Se utilizó un protocolo estándar para ES con fármacos, tanto dobutamina como dipiridamol.

Protocolo con dobutamina

La infusión de dobutamina fue realizada a dosis crecientes desde 5 a 40 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, con apoyo o no de atropina, hasta alcanzar el 85% de la frecuencia cardíaca (FC) máxima teórica calculada para la edad o la aparición de trastornos segmentarios de contractilidad, ECG con infradesnivel del segmento ST igual o mayor a 2 mm, mala tolerancia del paciente por síntomas como ángor, disnea o diaforesis, arritmia ventricular compleja o HTA severa^(11,16).

Cada etapa duró tres minutos, en cada una se registró ECG de 12 derivaciones, se midió presión arterial (PA) y se obtuvieron imágenes en cuatro vistas ecocardiográficas (paraesternal eje largo, paraesternal eje corto, apical cuatro cámaras y apical dos cámaras).

Luego de finalizada la infusión del fármaco se controló al paciente hasta recuperar la frecuencia cardíaca basal, en forma espontánea o con el uso de bolos de 1 mg IV de atenolol.

Protocolo con dipiridamol

La infusión de dipiridamol utilizada fue de 0,84 mg/kg en seis minutos, obteniéndose imágenes en las siguientes instancias: inmediatamente al finalizar la inyección, a los dos minutos de finalizada la misma, y en recuperación después de la administración de 250 mg IV de aminofilina. Cada registro de imágenes se acompañó del correspondiente registro de PA y un ECG de 12 derivaciones^(11,16).

Tabla 1. Características de la población

Características	n (%)
Pacientes	300
Edad (años)	65 ± 10
Hombres	137 (46,0)
Mujeres	163 (54,0)
HTA	230 (76,7)
DM	69 (23,0)
Tabaquismo	44 (14,7)
Enfermedad coronaria	102 (34,0)
FEVI basal (%)	58,4 ± 8,4

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

El estudio finalizaba al completar la dosis de dipiridamol ya mencionada o frente a la aparición de ángor o síntomas intolerables para el paciente, infradesnivel significativo del segmento ST (igual o mayor de 2 mm), arritmia ventricular compleja, bloqueo auriculoventricular mayor que primer grado, alteraciones de la motilidad parietal en dos o más segmentos, descenso de la PA sistólica \geq a 40 mmHg.

Criterios de positividad

El estudio se consideró positivo si se detectaron nuevas alteraciones de la motilidad parietal en dos o más segmentos constatadas en al menos dos vistas ecocardiográficas.

No se realizó en forma sistemática una estratificación adicional de riesgo según parámetros obtenidos en los estudios positivos (precocidad de aparición del trastorno de motilidad parietal, su extensión, etcétera).

Seguimiento

Los pacientes fueron contactados en el período comprendido entre noviembre de 2014 y mayo de 2015, a partir de un mínimo de 2,4 años y un máximo de 4,4 años después de efectuado el estudio. La media de seguimiento fue de $3,4 \pm 0,6$ años. Se investigó la ocurrencia de eventos mayores como muerte de causa CV, IAM, procedimiento de revascularización con angioplastia transluminal coronaria (ATC) o cirugía de revascularización miocárdica (CRM). Se consideró muerte de causa CV en los casos de muerte súbita (MS), IAM, edema agudo de pulmón (EAP), insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) refractaria; computándose un solo evento por paciente en quienes presentaron más de un evento. Asimismo se registró también la mortalidad por cualquier causa.

Los datos se obtuvieron por entrevista telefónica directa a los pacientes o familiares cercanos y análisis de los registros médicos en historia clínica electrónica.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el programa estadístico GraphPad InStat©.

Las variables categóricas fueron comparadas con test de chi cuadrado o test exacto de Fisher. Las variables continuas fueron descritas con el valor promedio \pm DE, y comparadas con el test de Student o Mann-Whitney. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$ con dos colas. La sobrevida libre de eventos fue valorada mediante curvas de Kaplan Meier.

Resultados

Del grupo inicial de 344 pacientes, se logró completar el seguimiento en 87,2% de los casos (300 pacientes). De estos, 163 fueron de sexo femenino (54%) y 137 de sexo masculino (46%), el rango etario fue entre 31 y 80 años, con una media de edad de 65 ± 10 años.

En cuanto a los factores de riesgo, la prevalencia de HTA, tabaquismo y DM fue 230 (76,7%), 44 (14,7%) y 69 (23,0%), respectivamente. Presentaban enfermedad coronaria previa 102 pacientes (34,0%). La media de la FEVI obtenida en el ecocardiograma basal fue $58,4\% \pm 8,4\%$, mientras que solo 18 pacientes tenían una FEVI menor de 40% (tabla 1).

Se presentaron eventos CV mayores en 31 pacientes (10%), 3 con IAM, 28 con necesidad de revascularización, y ninguna muerte de causa cardíaca. La mortalidad por todas las causas fue de 4%, correspondiente a 12 pacientes.

Se encontraron 44 estudios positivos (14,7%) y 256 negativos (85,3%), en la tabla 2 se comparan las características de cada grupo. Los pacientes de sexo masculino tuvieron más del doble de riesgo de presentar resultado de ES positivo ($p=0,0050$, OR 2,649, IC 95% 1,354 a 5,183). No se observaron diferencias significativas en el resto de las características demográficas de la población (HTA, DM, tabaquismo, edad) entre los pacientes con resultados de ES positivo o negativo.

La frecuencia de eventos CV fue significativamente mayor en aquellos que tenían ES positivo respecto a los negativos (29,5% vs 7,0%; $p < 0,0001$, OR 5,545, IC 95% 2,477 a 12,412). La sensibilidad para predecir eventos fue 41,9% (IC 95% de 0,2453 a 0,6092), con una especificidad de 88,5% (IC 95% de 0,8406 a 0,9202). Se encontró un valor predictivo positivo (VPP) de 29,5% (IC 95% de 0,1675 a 0,4517), mientras que el valor predictivo negativo (VPN) fue 93,0% (IC 95% de 0,8913 a 0,9577).

Tabla 2. Características de la población y ocurrencia de eventos en relación con el resultado del ES.

	Positivos – n (%)	Negativos – n (%)	p	OR	IC 95%
Total	44 (14,7)	256 (85,3)			
Femenino	15 (9,2)	148 (90,8)			
Masculino	29 (21,2)	108 (78,8)			
Edad	66,16±9,87	65,02±10,09	0,9910		
HTA	33 (75)	197 (76,9)	0,8471	0,8985	0,4278 a 1,887
DM	13 (29,5)	56 (21,8)	0,3314	1,498	0,736 a 3,054
Tabaquismo	7 (15,6)	37 (14,5)	0,8180	1,120	0,4645 a 2,700
EC	20 (45,4)	82 (32)	0,0877	1,768	0,9240 a 3,384
FEVI	55,23±11,65	58,96±7,62	0,0279		
Eventos	13 (29,5)	18 (7,03)	<0,0001	5,545	2,477 a 12,412
IAM	0	3 (1,2)	1	0,8138	0,04129 a 16,038
ATC	7 (15,9)	11 (4,3)	0,0083	4,214	1,536 a 11,557
CRM	8 (18,2)	5 (2,0)	<0,0001	11,156	3,459 a 35,978
Muerte CV	0	0	0	0	0
Muertes	3 (6,8)	9 (3,5)	0,3939	2,008	0,5216 a 7,732

HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; EC: enfermedad coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; IAM infarto agudo de miocardio; ATC: angioplastia transluminal coronaria; CRM: cirugía de revascularización miocárdica; CV: cardiovascular.

Al discriminar los eventos de los pacientes con ES positivo, ninguno presentó IAM, por lo que todos los eventos consistieron en necesidad de revascularización, 7 ATC (15,9%) y 8 CRM (18,2%). Entre los pacientes con ES negativo no hubo muertes de causa cardíaca, se registraron 3 IAM (1,2%), 11 ATC (4,3%) y 5 CRM (1,9%). Frente a un ES positivo se encontró un mayor riesgo de necesidad de revascularización por CRM (vs ATC), en comparación con los que tuvieron un ES negativo (OR 11,156 vs OR 4,214).

No se encontraron diferencias significativas en la mortalidad por todas las causas de acuerdo al resultado del estudio.

En la figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier, donde se observa el porcentaje de pacientes libre de eventos a lo largo del seguimiento.

Discusión

El objetivo del presente trabajo consistió en validar el significado pronóstico del ES en nuestra práctica habitual. Estudiamos una población con enfermedad coronaria conocida o sospechada, con una edad media de 65 años, una prevalencia alta de mujeres y una carga de factores de riesgo menor que en un reporte previo de pacientes de nuestra institución hospitalizados por enfermedad coronaria confirma-

da⁽¹⁷⁾. Solo el sexo estuvo relacionado al resultado del ES, no así los factores de riesgo presentes, lo cual puede deberse al pequeño número de pacientes con ES positivo.

Un total de 44 pacientes (14,7%) tuvo un ES positivo para isquemia miocárdica y ese grupo recibió intervenciones en casi el 30% de los casos. Es interesante el hecho de que en este pequeño número de pacientes con alta tasa de intervenciones no se registraron casos de infarto ni muerte de causa cardíaca en el seguimiento, lo que puede estar relacionado a la oportunidad de la intervención y a una prevención secundaria adecuada.

Los eventos consignados entre los pacientes con ES positivo consistieron en revascularización en la totalidad de los casos y los mismos se concentran tempranamente luego de realizado el estudio. Esto se explica por el sesgo impuesto por el resultado positivo hacia la realización de una coronariografía seguida de intervención. Como se observa en nuestras curvas de Kaplan-Meier, luego de los primeros meses las mismas son paralelas para ambos grupos y la incidencia de eventos posteriores es muy baja.

Un estudio realizado en nuestro país, publicado en 2000, había obtenido un resultado similar en cuanto a una alta tasa de intervenciones precoces entre los pacientes con ES positivo⁽⁷⁾.

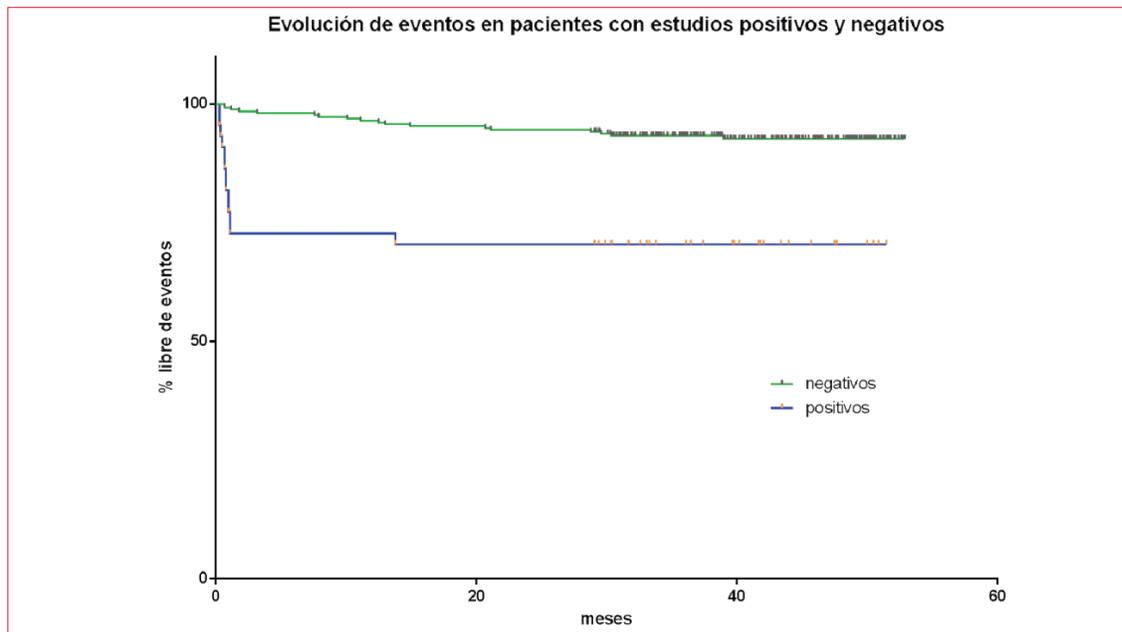


Figura 1. Curvas de supervivencia libre de eventos de Kaplan-Meier para toda la muestra analizada, de acuerdo a si el ES fue positivo o negativo para isquemia. Se observa una mayor incidencia de eventos en la evolución inicial de los pacientes con ES positivo, en todos los casos revascularización, que está relacionado a la indicación temprana de coronariografía en este grupo.

La sensibilidad del método para predecir eventos fue relativamente baja (41,9%), aunque comparable a otros estudios, en cambio la especificidad resultó alta (88,5%). El VPP del ES farmacológico fue de 29,5%. Comparativamente a otros estudios el VPP fue similar, dependiendo del tipo de eventos considerados en cada uno de ellos^(15,18-20).

Entre los 256 pacientes (85,3 %) con ES negativo se registraron 3 IAM y ninguna muerte cardíaca durante el seguimiento (1,2% de eventos “duros”), lo que da una tasa anualizada de 0,35%. Cuando se analizaron todos los eventos, incluyendo revascularización, la frecuencia fue de 7%, lo que da una tasa anualizada de 2,1%.

En estudios pioneros de ES con dobutamina el análisis de los eventos en el grupo con resultado normal mostró tasas en torno a 1% por año cuando solo se analizó muerte cardíaca o IAM^(21,22). En estudios que utilizaron ES con ejercicio, un resultado normal tiene una tasa de eventos aún más baja que el ES farmacológico, pues el solo hecho de no poder ejercitar es un factor que agrega riesgo⁽²³⁾.

En nuestro estudio el VPN fue de 93,0% para el punto final combinado de todos los eventos adversos, incluyendo revascularización. Este valor es comparable con un reporte previo publicado en nuestro medio en 2000⁽⁶⁾. Una revisión de numerosos estudios de ES farmacológico muestra valores predictivos negativos entre 87% y 99%, aunque cabe consignar que la mayoría de ellos solo considera eventos “duros” (muerte cardíaca o

IAM no fatal), lo que tiende a aumentar el VPN⁽¹⁵⁾.

Un metaanálisis reciente de estudios de ES con ejercicio mostró un VPN de 98,4% para muerte cardíaca o infarto no fatal y ligeramente menor para todos los eventos adversos, lo cual pone de manifiesto nuevamente la ventaja de utilizar ejercicio como método de estrés cuando ello es posible⁽²⁴⁾.

Entre los pacientes que fueron revascularizados en nuestra serie, el tipo de procedimiento utilizado fue significativamente distinto según el resultado del ES farmacológico. Los pacientes con ES farmacológico positivo recibieron cirugía con mayor frecuencia que angioplastia, lo cual indica que tenían una enfermedad coronaria más severa. Ello se relaciona al mejor desempeño diagnóstico del ES farmacológico en pacientes con enfermedad de múltiples vasos que en grados menores de enfermedad coronaria.

Limitaciones

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo que posee las limitaciones inherentes a los mismos. Por sus características tiene sesgo de selección, o sea que los pacientes que tienen ES positivo tienen más posibilidades de ser estudiados con coronariografía y revascularizados.

El hecho de ser un estudio realizado en un solo centro limita la capacidad de extrapolar los datos al resto de la población.

Hubo un porcentaje de pacientes perdidos en el seguimiento similar a otros estudios analizados, lo que puede justificarse por el largo período de seguimiento. No es posible conocer la influencia que la inclusión de estos pacientes hubiera podido tener en los resultados.

Conclusiones

El ES farmacológico resultó una herramienta efectiva para la predicción de eventos cardíacos adversos mayores a largo plazo, sobre la base de ausencia o presencia de isquemia miocárdica inducible.

En los pacientes con ES positivo hubo una mayor incidencia de eventos, la que consistió en su totalidad en necesidad de revascularización y ocurrió en el período cercano a la realización del estudio. Posteriormente, la ocurrencia de eventos en estos pacientes fue baja, similar a la de aquellos con ES negativo, probablemente determinada por una revascularización oportuna y adecuadas medidas de prevención secundaria.

El alto VPN encontrado permite catalogar a los pacientes con ES farmacológico negativo como de bajo riesgo para eventos CV mayores (en particular muerte cardíaca o IAM no fatal), evitando someterlos a tests invasivos innecesarios.

Bibliografía

1. **Detrano R, Gianrossi R, Froelicher V.** The diagnostic accuracy of the exercise electrocardiogram: a meta-analysis of 22 years of research. *Prog Cardiovasc Dis* 1989;32(3):173-206.
2. **Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P.** Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart* 2005;91(4):427-36.
3. **Marwick TH.** Stress echocardiography. *Heart* 2003;89(1):113-8.
4. **Lado M, Aramburu J, Barreiro D, Beltrán A, González Moreno J.** Factibilidad y complicaciones del eco-estrés con dobutamina [resumen]. *Rev Urug Cardiol* 1995; 10 (2-3):110.
5. **Burguez S, Cadenasso B, Báez A, Tamossiunas G, Tavella N.** Experiencia inicial en ecoestrés con dobutamina del Servicio de Cardiología del Hospital de Clínicas [resumen]. *Rev Urug Cardiol* 1997; 12(3):203.
6. **Vidal Cortinas I.** Valor pronóstico del ecocardiograma dobutamina en una población examinada a lo largo de dos años. *Rev Urug Cardiol* 2000;15(1):41-4.
7. **González Moreno JB, Beltrán A, Pouso J, Besada E, Lieutier R, Saviotti M, Frattini R.** Aporte de la ecodobutamina para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica en la práctica clínica. *Rev Urug Cardiol* 2000; 15(1):33-40.
8. **Kim C, Kwok YS, Heagerty P, et al.** Pharmacologic stress testing for coronary disease diagnosis: a meta-analysis. *Am Heart J* 2001;142:934-944.
9. **Gelinjse ML, Kreening BJ, van Dalen BM, Nemes A, Soliman OI, et al.** Factors affecting sensitivity and specificity of diagnostic testing: dobutamine stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2009;22(11):1199-208.
10. **Cheitlin M, Armstrong W, Aurigemma G, Beller G, Bierman F, Davis JL, et al.** ACC/AHA/ASE 2003 Guideline update for the clinical application of echocardiography: Summary Article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to update 1997 guidelines for the clinical application of echocardiography). *Circulation* 2003;108(9):1146-62.
11. **Pellikka P, Nagueh S, Elhendy A, Kuehl C, Sawada S.** American Society of Echocardiography Recommendations for Performance, Interpretation, and Application of Stress Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2007;20(9):1021-41.
12. **Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al, on behalf of the European Association of Echocardiography.** Stress Echocardiography Expert Consensus Statement—Executive Summary European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC) *Eur Heart J* 2009; 30(3): 278-89.
13. **Picano E.** Stress Echocardiography: a historical and societal perspective. 5th ed. Berlin: Springer Verlag Berlin Heidelberg; 2009.
14. **Schinkel A, Bax J, Geleijnse M, Boersma E, Elhendy A, Roelandt J, et al.** Noninvasive evaluation of ischemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography?. *Eur Heart J* 2003;24(9):789-800.
15. **Marwick TH.** Stress Echocardiography with non-exercise techniques. In Otto CM. The practice of clinical echocardiography. 4th ed. Philadelphia: 292-328. Elsevier; 2012.
16. **Beltrán A, González Moreno JB, Lado M, Muñoz L, Vidal I.** Recomendaciones para la realización, capacitación, entrenamiento e interpretación del ecoestrés en la valoración diagnóstica y pronóstica de la cardiopatía isquémica. *Rev Urug Cardiol* 2008; 23(3): 276-83.
17. **Vázquez H, Burdiat G, Alonso P, Sandoya E, Tejada J.** Control del riesgo cardiovascular postinternación en pacientes coronarios. *Rev Urug Cardiol* 2011; 26: 108-14

18. **Sicari R, Ripoli A, Picano E, Djordjevic-Dikic A, Di Giovanbattista R, Minardi G, et al.** Perioperative prognostic value of dipyridamole echocardiography in vascular surgery: a large-scale multi-center study in 509 patients. EPIC (Echo Persantine International Cooperative) study group. *Circulation*. 1999;100(19 Suppl II):II269-74.
19. **Piersigilli E, Ferrari G, Ludueña Clos E, Manuale O, Avaca H, Figueroa G, et al.** Valor pronóstico del eco estrés con ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria conocida o sospechada. *Rev Argent Cardiol*. 2004;72(4):252-7.
20. **Steinberg E, Madmon L, Patel C, Sedlis S, Kronzon I, Cohen J.** Long-term prognostic significance of dobutamine echocardiography in patients with suspected coronary artery disease: results of a 5-year follow-up study. *J Am Coll Cardiol* 1997;29(5): 969-7.
21. **Poldermans D, Fioretti P, Boersma E, Bax J, Thomson J, Roelandt J, et al.** Long-term prognostic value of dobutamine-atropine stress echocardiography in 1737 patients with known or suspected coronary artery disease: a single-center experience. *Circulation*. 1999;99(6):757-762.
22. **Chuah SC, Pellikka P, Roger V, McCully R, Seward R.** Role of dobutamine stress echocardiography in predicting outcome in 860 patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation* 1998;97(15):1474-80.
23. **McCully R, Roger V, Mahoney D, Karon B, Oh JK, Miller F, et al.** Outcome after normal exercise echocardiography and predictors of subsequent cardiac events: follow-up of 1,325 patients. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31(1):144-9.
24. **Metz L, Beattie M, Hom R, Redberg R, Grady D, Fleischmann K.** The prognostic value of normal exercise myocardial perfusion imaging and exercise echocardiography: a meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(2):227-37.