

# Isquemia silente detectada por ergometría. Incidencia de eventos coronarios en un seguimiento prolongado

JOSE M. TORREGUITAR\*, JORGE LERMAN, MIGUEL CHIOZZA, JULIO CAMPS, ENRIQUE LEMOS, MARIO EMBON, LUIS D. SUAREZ

División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Universidad Nacional de Buenos Aires

\* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 5/88. Aceptado: 10/88

Dirección para separatas: División Cardiología, Hospital de Clínicas José de San Martín, Av. Córdoba 2351, (1120) Buenos Aires, Argentina

Con el objeto de establecer la incidencia de eventos coronarios en pacientes con isquemia silente (IS) detectada por prueba ergométrica graduada (PEG) se estudiaron retrospectivamente 80 pacientes que presentaron IS, definida como infradesnivel isquémico del segmento ST, no acompañado de angor o alguno de sus equivalentes. Se consideraron eventos coronarios a la muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio, cirugía coronaria, angor e insuficiencia cardíaca. El seguimiento promedio fue de 46,8 meses (entre 6 y 105 meses). Se subdividió la población en tres grupos: Grupo I, 31 pacientes con edad promedio de 52,4 años asintomáticos al interrogatorio; Grupo II, 23 pacientes con edad promedio de 55,9 años que habían tenido previamente un infarto de miocardio o cirugía coronaria; y Grupo III, 26 pacientes (edad media 56,9 años) que referían antecedentes anginosos. El Grupo I presentó una incidencia de eventos coronarios del 3,2% (1/31), el Grupo II de 47,8% (11/23) y el III de 30,7% (8/26) (I vs II:  $p < 0,001$ ; I vs III:  $p < 0,05$ ; II vs III: ns). En el Grupo II la presencia de extrasístoles ventriculares durante la PEG tuvo un valor predictivo del 100% ( $p < 0,025$ ) y el antecedente de un infarto de cara anterior un valor predictivo del 80%, siendo para el de cara inferior del 28,5% ( $p < 0,05$ ). Se concluyó que la IS en pacientes asintomáticos presenta una baja incidencia de eventos coronarios, mientras que en el Grupo II la presencia de extrasístoles ventriculares en el esfuerzo y la localización anterior del infarto constituyen variables de mal pronóstico. Tanto en el Grupo II como en el III la incidencia de eventos corona-

rios es considerable.

La isquemia miocárdica silente, definida como manifestaciones objetivas de isquemia en ausencia de síntomas anginosos o equivalentes, representa uno de los aspectos de la enfermedad coronaria que más interés ha despertado en los últimos años. Ella concentra la atención de cardiólogos clínicos, fisiólogos, epidemiólogos, expertos en electrocardiografía, ergometría, medicina nuclear y hemodinamia. La ergometría ha contribuido en forma sustancial al conocimiento de este cuadro a través de la detección de desnivel del segmento ST en ausencia de síntomas durante el esfuerzo, tanto en la población general como en pacientes coronarios comprobados. Más de veinte años atrás, Robb y Marks demostraron una mortalidad cuatro veces mayor en los sujetos que presentaban infradesnivel del ST luego de una prueba de Master.<sup>1</sup> Resultados similares mostraron estudios posteriores de Bruce, Aronow y Ellestad; todos ellos puntualizaron que este hallazgo era predictivo del posterior desarrollo de enfermedad coronaria.<sup>2-4</sup> En la década del 70, Stern y Tzivoni describieron la utilización del monitoreo Holter para la detección de episodios isquémicos durante la actividad diaria y posteriormente Deanfield corroboró la real naturaleza isquémica de estos episodios.<sup>5,6</sup> Desde entonces varios estudios han sido llevados a cabo con el fin de evaluar la historia natural del denominado síndrome de isquemia silente (IS) y el mal ha sido subdividido en diferentes tipos de acuerdo a sus características clínicas.<sup>7</sup> Tipo I: pacientes completamente asintomáticos y sin historia previa de enferme-

dad coronaria; la prevalencia de esta variedad ha sido estimada en aproximadamente el 4% de la población masculina de mediana edad, pero si se reduce el universo a aquellos hombres con factores de riesgo, la prevalencia se eleva sustancialmente;<sup>8</sup> Tipo II: pacientes con IS posterior a un infarto de miocardio (IAM); en este caso la prevalencia calculada es del 15% al 20%;<sup>7</sup> Tipo III: pacientes con angina de pecho que además presentan episodios concomitantes de IS, los cuales son sorprendentemente frecuentes, ya que en un estudio de Schang y Pepine el 75% de los episodios isquémicos documentados con electrocardiograma Holter no se acompañaban de angina o equivalentes.<sup>9</sup>

El objetivo de este estudio fue establecer la incidencia de eventos coronarios durante el seguimiento de una población de pacientes de nuestro medio, que mostraron desnivel del segmento ST isquémico con las características típicas y no acompañado de síntomas durante una prueba ergométrica graduada (PEG).

## MATERIAL Y METODO

### Población

Se incluyeron 80 pacientes estudiados en nuestro laboratorio en el lapso comprendido

entre enero de 1978 y marzo de 1986. Todos ellos compartían el hecho de haber presentado durante la PEG de ingreso un infradesnivel del segmento ST con características isquémicas clásicas, no acompañado de angina de pecho ni equivalentes. De acuerdo con las características clínicas, se subdividió a la población en tres grupos. Grupo I: 31 pacientes, de los cuales 4 eran mujeres, con una edad media de 52,4 años (valores extremos: 31 a 72 años); ninguno de ellos había tenido síntomas compatibles con isquemia miocárdica. Grupo II: 23 pacientes, de los cuales 3 eran mujeres, con edad media de 55,9 años (valores extremos: 43 a 75 años), que habían tenido previamente un IAM o cirugía coronaria de revascularización. Grupo III: 26 pacientes (2 mujeres) con edad media de 56,9 años (valores extremos: 33 a 71 años), con antecedentes clínicos de dolor torácico con características de angor, pero que no lo reprodujeron durante la PEG. La razón para agruparlos de esta manera fue tener a los pacientes con enfermedad coronaria incluidos dentro del mismo subgrupo (Grupo II).

### Eventos coronarios (EC)

Se definieron como tales a la muerte de origen cardiovascular, el IAM, la cirugía coronaria de revascularización, el desarrollo de angina de pecho típica y la insuficiencia cardíaca.

### Prueba ergométrica graduada (PEG)

Se efectuaron todas las pruebas con un esquema escaleriforme continuo y fueron limitadas por síntomas. Se utilizaron indistintamente un

## INCIDENCIA DE EVENTOS CORONARIOS

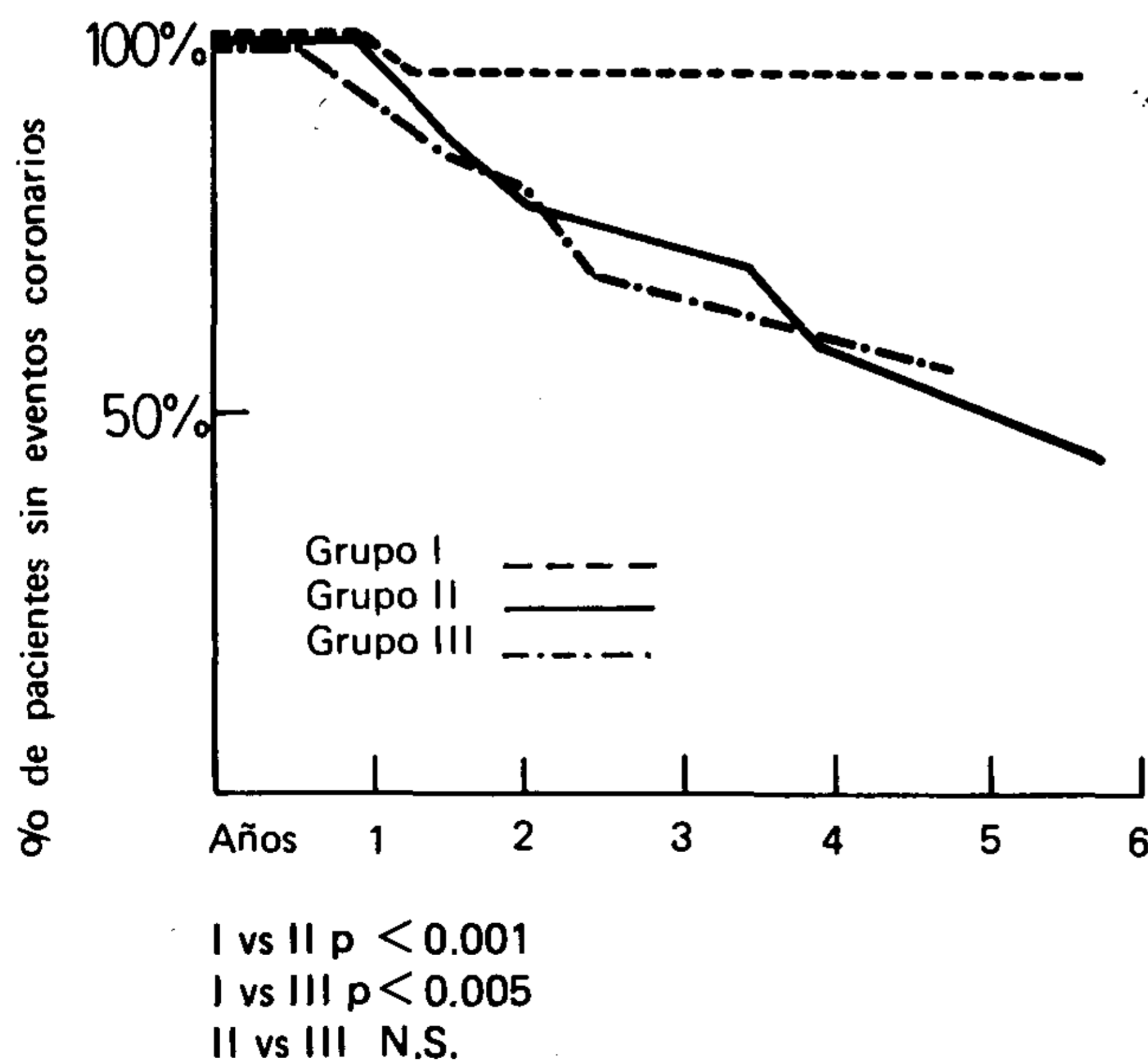


Fig. 1. Representación actuarial de pacientes libres de eventos coronarios en: Grupo I (individuos sin historia de enfermedad coronaria), Grupo II (población con infarto o cirugía de revascularización previos), y Grupo III (pacientes con historia de angina de pecho).

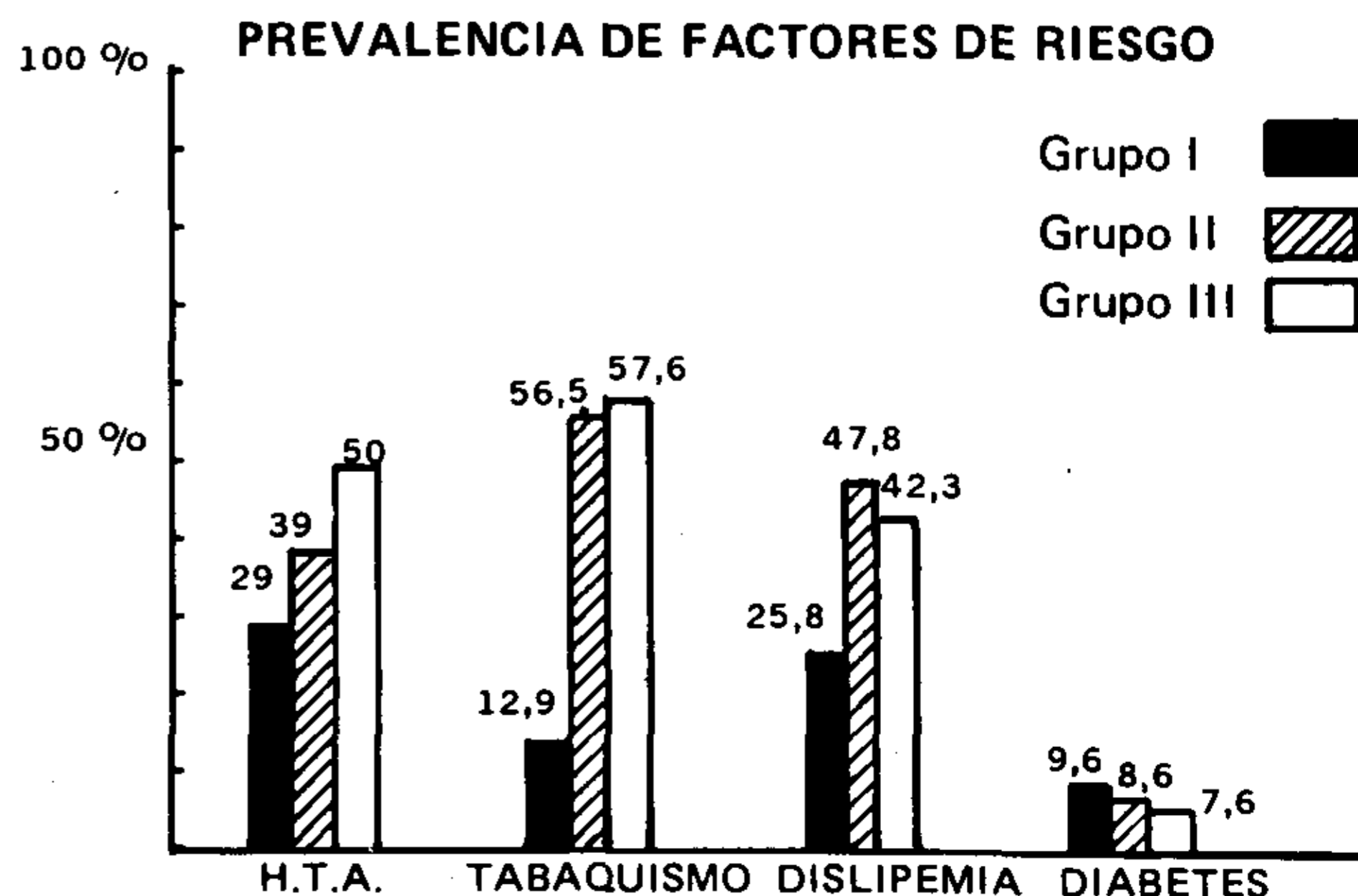


Fig. 2. Prevalencia de factores de riesgo en los tres grupos de pacientes (ver explicación en el texto). H.T.A.: Hipertensión arterial.

cicloergómetro de frenado electromecánico marca Godard o una plataforma deslizante Quinton modelo 609. Los protocolos más frecuentemente usados fueron el de Bruce y el de Naughton.<sup>10, 11</sup> El control electrocardiográfico se efectuó mediante monitoreo continuo en un osciloscopio y registro, al final de cada etapa, de tres derivaciones: EV5, DII modificada y ortogonal Z.<sup>12</sup> Se consideró isquémico el infradesnivel del segmento ST horizontal o descendente mayor o igual a 1 mm o ascendente mayor de 2 mm medido siempre a los 0,08 seg del punto J.

### Datos del seguimiento

Los pacientes fueron contactados telefónicamente, por correo o a través de sus médicos de cabecera, recabándose datos acerca de su evolución y haciendo hincapié en los EC ya definidos. La recolección de datos se completó en octubre de 1986, obteniéndose un lapso de seguimiento promedio de 46,8 meses (rango de 6 a 105 meses). El análisis estadístico de los datos se efectuó mediante el método del Chi cuadrado y el test de Student.

## RESULTADOS

### Eventos coronarios

Hubo un total de 20 EC en el seguimiento, distribuidos según los grupos de la siguiente forma: en el Grupo I hubo un EC que fue un IAM, lo que representa el 3,2%, con una incidencia anual estimada del 0,8%. En el Grupo II la cantidad de EC fue mayor (11/23), constituyendo un porcentaje del 47,8%, con una incidencia anual del 9,5%. En este grupo el EC

más frecuente fue la cirugía, realizada en 7 casos; en uno precedida por un IAM, en otro por angor progresivo y en el resto la indicación fue basada en criterios ergométricos o angiográficos; un paciente falleció, dos tuvieron angina y uno insuficiencia cardíaca. En el Grupo III se produjeron 8 EC (30,7%) con una incidencia anual del 7,6%. Tres pacientes fallecieron, dos sufrieron un IAM, dos fueron operados y uno presentó angor progresivo.

En la curva actuarial de pacientes libres de EC surgió una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos II y III con respecto al Grupo I, no teniendo significación estadística la diferencia existente entre los grupos II y III (I vs II:  $p < 0,001$ ; I vs III:  $p < 0,005$ ; II vs III: ns) (Fig. 1).

### Variables clínicas

La prevalencia de factores de riesgo en los distintos grupos mostró un mayor porcentaje de hipertensión arterial, dislipemias y tabaquismo en los grupos II y III, alcanzando una diferencia estadísticamente significativa en cuanto al porcentaje de fumadores comparados con el Grupo I (I vs II:  $p < 0,001$ ; I vs III:  $p < 0,001$ ) (Fig. 2). No se observaron diferencias en la prevalencia de diabéticos entre los tres grupos. En el Grupo I hubo una mayor cantidad de pacientes que no tenían ninguno de los factores mayo-

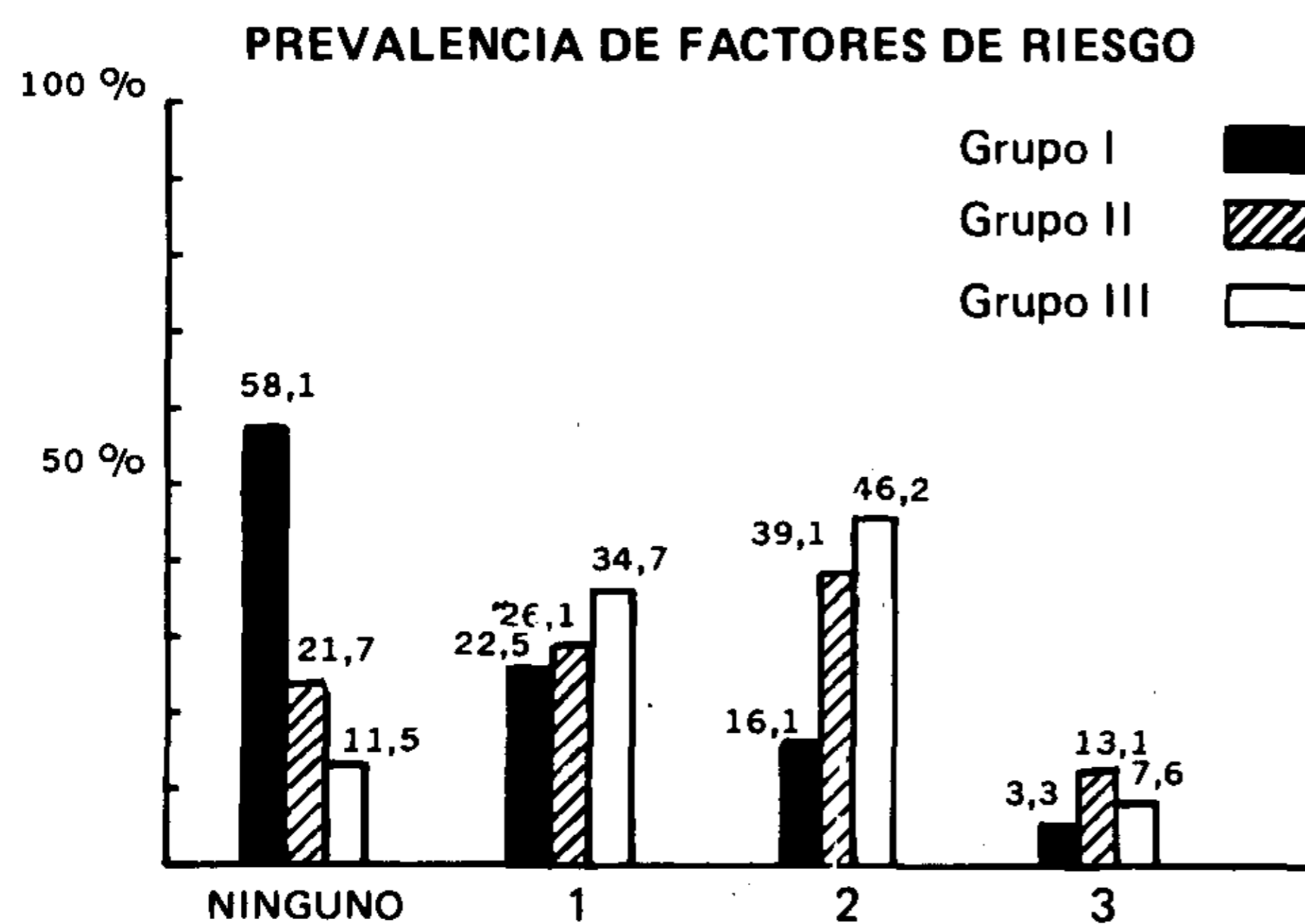


Fig. 3. Número de factores de riesgo en los tres grupos (ver explicación en el texto).

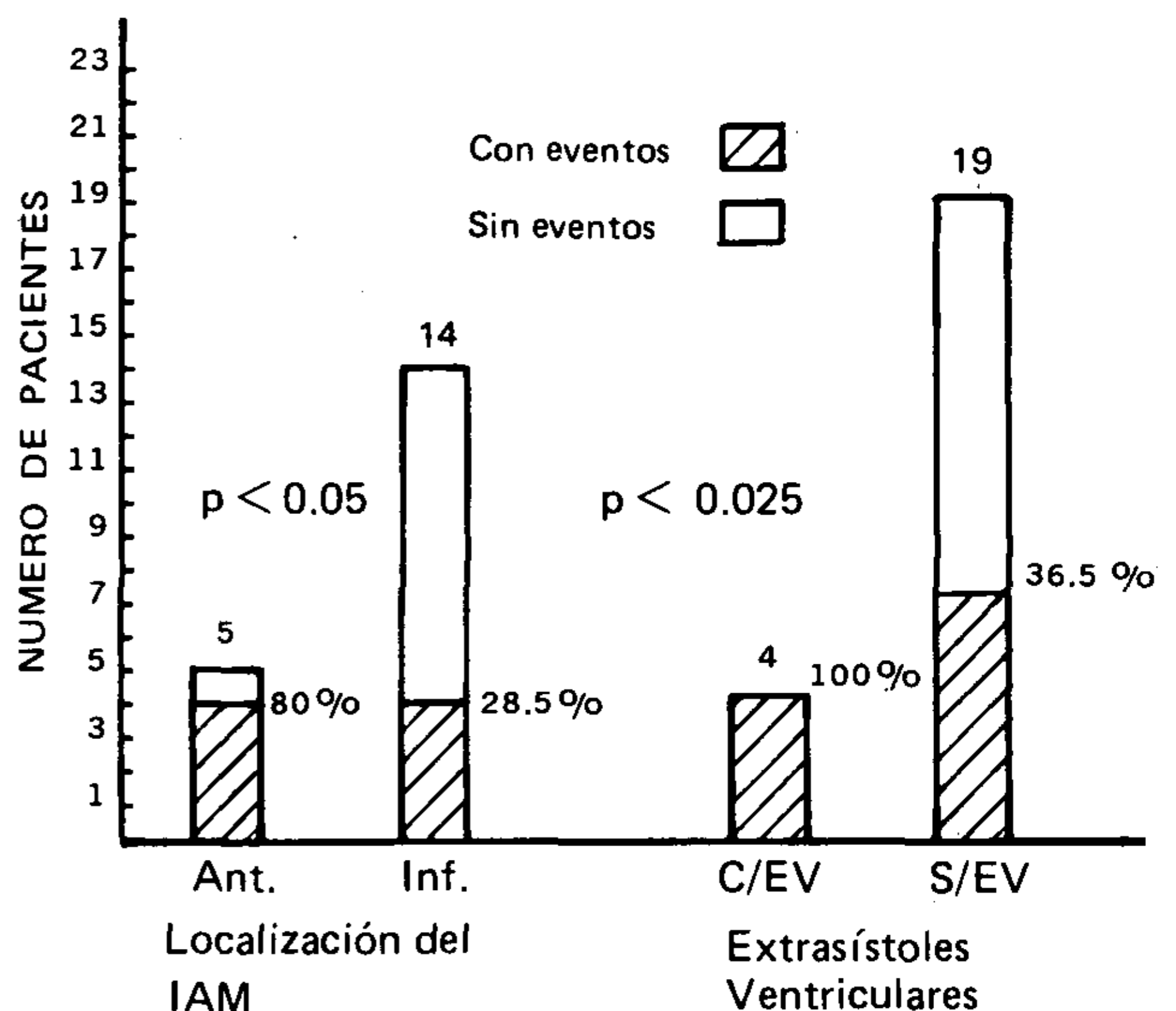


Fig. 4. Incidencia de eventos coronarios de acuerdo con la localización del infarto de miocardio (IAM) y con la presencia de extrasístoles ventriculares durante la ergometría (C/EV) o no (S/EV).

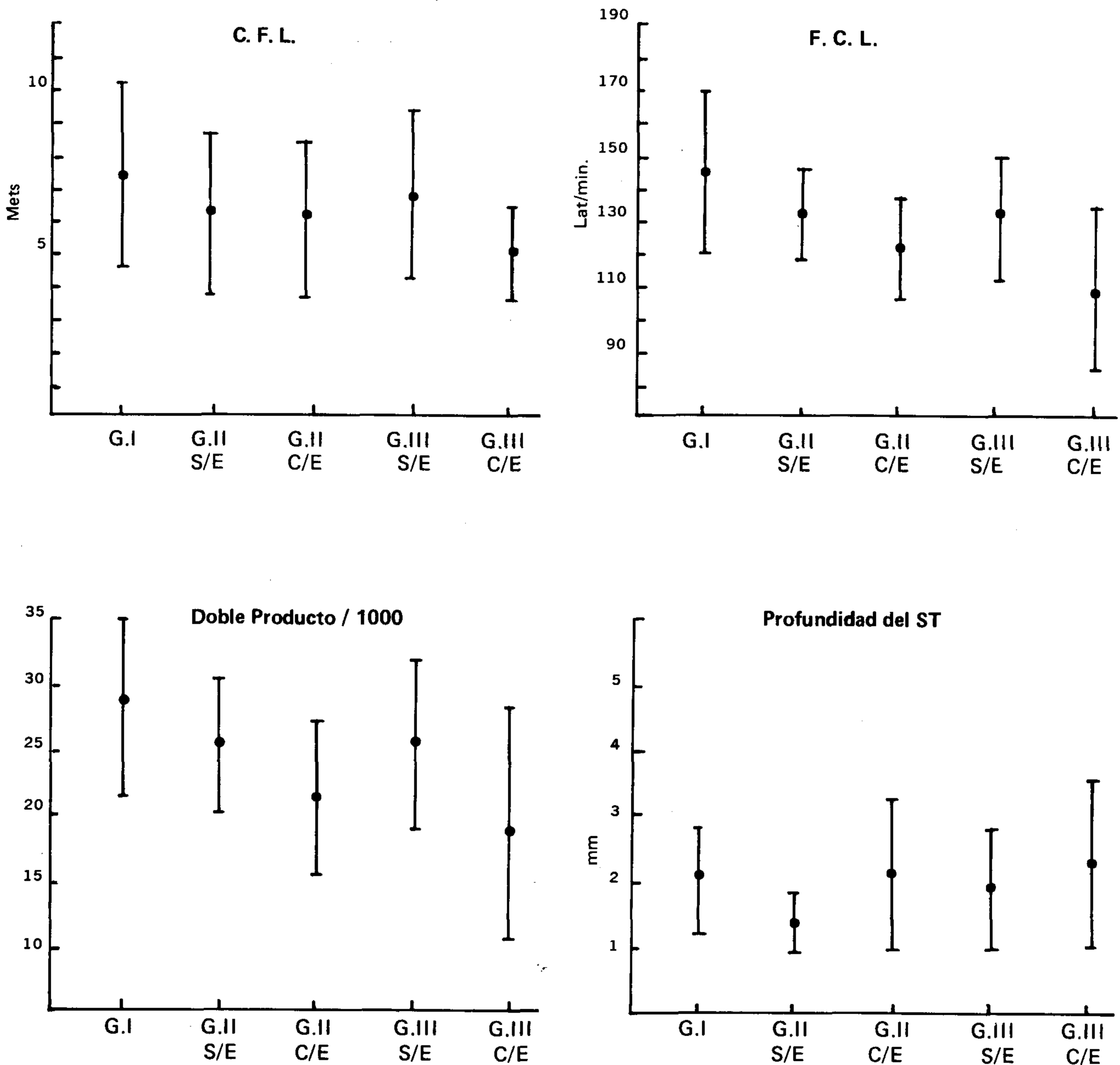


Fig. 5. Variables ergométricas observadas en los tres grupos, discriminadas según la ocurrencia o no de eventos coronarios. C/E: con eventos. CFL: capacidad funcional límite. FCL: frecuencia cardíaca límite. G: Grupo. S/E: sin eventos.

res de riesgo coronario, hecho que fue estadísticamente significativo (I vs II:  $p < 0,01$ ; I vs III:  $p < 0,001$  (Fig. 3).

El antecedente de un IAM de cara anterior se registró en 5 casos del Grupo II, de los cuales 4 sufrieron EC (valor predictivo: 80%), mientras que el IAM de localización inferior estuvo presente en 14 casos, de los cuales 5 tuvieron EC (valor predictivo: 28,5%). La diferencia entre ambos fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) (Fig. 4).

#### Variables ergométricas

La presencia de extrasístoles ventriculares durante el esfuerzo fue un hallazgo de baja prevalencia, ya que sólo se presentó en 4 casos, pero todos ellos sufrieron EC, comparado con el 36,5% de los que no las presentaron ( $p < 0,025$ ) (Fig. 4). El análisis del resto de las variables ergométricas mostró una tendencia a tener una menor capacidad funcional límite, menor frecuencia cardíaca límite y doble producto máximo, así como una mayor depresión

del segmento ST, en el grupo de pacientes que presentaron EC con respecto a los que no los tuvieron. Estas diferencias no alcanzaron significación estadística (Fig. 5).

## DISCUSION

Una de las áreas en la que aún se carece de información suficiente en la IS es la referente a su pronóstico, historia natural y tratamiento. Entre los pacientes completamente asintomáticos, clasificados, como se dijo, en Tipo I, puede incluirse a nuestra población del Grupo I. Estudios con control angiográfico han demostrado una mortalidad del 6% en 8 años de seguimiento, con una incidencia de EC cercana al 50% si se incluyen la angina de pecho y el IAM.<sup>13</sup> Resultados similares se obtuvieron en los estudios de Hickman<sup>14</sup> y Langou.<sup>15</sup> La cifra comparativamente baja observada en nuestro grupo puede obedecer a la presencia de resultados falsos positivos de la PEG, que por tratarse de una serie retrospectiva y no contar con control angiográfico, no pudieron ser excluidos.

Con respecto a los pacientes del Tipo II, es decir, aquellos con un IAM previo, constituyen una población más homogénea, dentro de la que se encuadra nuestro Grupo II. En el presente estudio fueron incluidos, además, los pacientes con desnivel isquémico del ST y cirugía coronaria de revascularización, que no figuran precisamente encasillados de tal manera en la literatura. Los datos surgidos de nuestro seguimiento demuestran en este grupo una alta incidencia de EC, principalmente la cirugía de revascularización. Datos comparativos del trabajo de Cohn sobre pacientes seleccionados del banco de datos de Duke-Harvard muestran cifras de desarrollo de angina similares a las de nuestro estudio (30% a los cuatro años) pero con una mortalidad anual mayor que la observada en ese grupo. Para analizar esta diferencia deberíamos contar con datos exactos de anatomía coronaria y función ventricular que no pudieron ser obtenidos. En este trabajo también se comparó la mortalidad de los pacientes asintomáticos y los sintomáticos, encontrándose una cifra dos veces mayor en los pacientes anginosos.<sup>16</sup> Esto se contrapone con lo observado por Weiner, quien no encontró diferencias entre los dos grupos en el estudio CASS.<sup>17</sup>

En el tercer tipo de pacientes, es decir, aquellos con episodios sintomáticos y asintomáticos, es en el que menos datos de seguimiento comparativo se tienen, pero las evidencias actua-

les, apoyadas por nuestros resultados, señalan que los pacientes de este grupo tienen pobre pronóstico.<sup>18</sup>

Los resultados del presente estudio permiten dar una perspectiva del pronóstico de estos pacientes, aun sin contar con datos de anatomía coronaria. Debe hacerse hincapié en la heterogeneidad del grupo y en la importancia de los antecedentes y el interrogatorio, que permite una ubicación inicial del paciente en subgrupos de muy diferente pronóstico. Los datos ergométricos no permiten predecir con exactitud los pacientes que habrán de sufrir EC, a excepción del Grupo II, donde el antecedente de la localización anterior del IAM y la presencia de extrasístoles ventriculares en el esfuerzo parecen identificar un subgrupo poblacional con mayor riesgo.

Futuros estudios de este síndrome, en los que se efectúe un análisis multivariado de los parámetros ergométricos, angiográficos y de función ventricular, deberán ser realizados con el fin de identificar con mayor precisión los subgrupos de alto riesgo. La individualización de estos pacientes será más fácil en los grupos II y III, ya que la selección inicial se hará en base a la historia. Pero el gran desafío continúa siendo la detección de los pacientes del Grupo I, para lo cual es necesario un uso racional de los elementos diagnósticos disponibles, con el objetivo básico de obtener la mayor información posible al menor costo. Estudios prospectivos con este propósito son llevados a cabo en el momento actual y sus resultados preliminares han comenzado a ser comunicados.<sup>19</sup>

## SUMMARY

*In order to establish the incidence of coronary events in patients with silent ischemia (SI) detected by exercise testing we studied retrospectively 80 patients with SI defined as ST-segment depression of 1 mm without angina or related symptoms. We analyzed the predictive value of several clinical and exercise variables. Death of cardiovascular origin, myocardial infarction, coronary surgery, angina, and heart failure were considered as coronary events. The follow up was of 46.8 months (range 6 to 105). The population was divided into 3 groups according to clinical characteristics: Group I: 31 patients of whom 3 were women (7.6%) with an average age of 52.4 years (range 31 to 72), without symptoms in their history; Group II: 23 patients of whom 3 were women*

(13%) average age 55.9 years (range 43 to 75) with prior myocardial infarction or coronary surgery. Group III: 26 patients of whom 2 were women (7.6%) average age 56.9 years (range 33 to 71) who referred a history of typical angina. The incidence of coronary events in Group I was 3.2%, in Group II 47.8% (11/23) and in Group III 30.7% (8/26) (I vs III:  $p < 0.005$ ; I vs II:  $p < 0.001$ ; II vs III ns). In Group II we found that the presence of premature ventricular beats during exercise test had a predictive value of 100% ( $p < 0.025$ ). A history of an anterior wall myocardial infarction showed a predictive value of 80% and of 28.5% for the inferior myocardial infarction ( $p < 0.05$ ). The other variables analyzed did not show statistically significant differences. We conclude that: 1) the asymptomatic patients with SI belongs to a group with a low incidence of coronary events, and 2) in the group with symptoms or a clinical history of myocardial infarction the incidence of coronary events is considerable, being the presence of premature ventricular beats or the history of anterior wall myocardial infarction variables with high predictive value.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Robb GP, Marks HH: Postexercise electrocardiogram in atherosclerotic heart disease. *JAMA* 200: 910, 1967.
2. Bruce RA, Mc Donough JR: Stress testing in screening for cardiovascular disease. *Bull NY Acad Med* 45: 1288, 1969.
3. Arronow WS, Cassidy J: Five year follow up of double Master's Test, maximal treadmill stress test and resting and postexercise paexcardiogram in asymptomatic patients. *Circulation* 52: 616, 1975.
4. Ellestad MH, Wan MKC: Predictive implications of stress testing. Follow up of 2700 subjects after maximal stress testing. *Circulation* 51: 363, 1975.
5. Stern S, Tzivoni D: Early detection of silent ischemic heart disease by 24 hour electrocardiographic monitoring of active subjects. *Br Heart J* 36: 481, 1974.
6. Deanfield JE, Shea M, Ribeiro Y et al: Transient ST segment depression as a marker of myocardial ischemia during daily life. *Am J Cardiol* 54: 1195, 1984.
7. Cohn PF: Asymptomatic coronary artery disease. Pathophysiology, diagnosis and management. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 50: 55, 1981.
8. Rautaharju PM, Prineas RJ, Eifler WJ et al: Prognostic value of exercise electrocardiogram in men at high risk of future coronary heart disease. Multiple risk intervention trial experience. *J Am Coll Cardiol* 8: 1, 1986.
9. Schang SJ, Pepine CJ: Transient asymptomatic ST segment depression during daily activity. *Am J Cardiol* 39: 396, 1977.
10. Bruce RA, Kusumi F, Hosmer D: Maximal oxygen intake and nomographic assessment of functional aerobic impairment in cardiovascular disease. *Am Heart J* 85: 546, 1973.
11. Patterson JA, Naughton J, Pietras RJ et al: Treadmill exercise in assessment of the functional capacity of patients with cardiac disease. *Am J Cardiol* 30: 757, 1972.
12. Boskis B, Lerman J, Perosio AM et al: Metodología de la prueba ergométrica graduada (PEG). In: *Manual de Ergometría y Rehabilitación en Cardiología*. Ediciones Científico Técnicas, Buenos Aires, 1974, p 41.
13. Erikssen J, Tahulow E: Follow up of patients with asymptomatic myocardial ischemia. In: Rutishauser W, Roskamm H: *Silent myocardial ischemia*. Springer-Verlag, Berlín, 1984, p 156.
14. Hickman JR Jr, Uhl GS, Cook RL et al: A natural history of asymptomatic coronary artery disease. *Am J Cardiol* 45: 422, 1980.
15. Langou RA, Huang EK, Keiley MJ et al: Predictive accuracy of coronary artery calcifications and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. *Circulation* 62: 1196, 1980.
16. Cohn PF, Harris P, Barry WH et al: Prognostic importance of angina symptoms in angiographically defined coronary artery disease. *Am J Cardiol* 47: 233, 1981.
17. Weiner DA, Ryan TA, Mc Cabe CY et al: Significance of silent myocardial ischemia during exercise testing in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 59: 725, 1987.
18. Gottlieb SO, Weisfeldt ML, Ouyong P et al: Silent ischemia predicts infarction and death during 2 year follow up of unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 10: 756, 1987.
19. Peidro R, Torreguitar JM, Embon M et al: Metodología de estudio de la isquemia silente detectada por prueba ergométrica graduada. Resultados preliminares (resumen). *Rev Argent Cardiol* 55: S6, 1987.