



## COMENTARIO EDITORIAL

# Consideraciones sobre el valor pronóstico de los estudios de perfusión miocárdica

## Considerations regarding prognostic value of myocardial perfusion studies

Los estudios de perfusión miocárdica se usan desde hace treinta años, cuentan con profusa literatura y amplia documentación de Medicina basada en la evidencia y constituyen una valiosa herramienta diagnóstica y pronóstica en quienes se sospecha enfermedad coronaria.

Diferentes publicaciones avalan su utilidad en la estratificación del riesgo y como estrategia diagnóstica costo-efectiva. Estas características han facilitado la identificación de pacientes de bajo riesgo con perfusión miocárdica normal, quienes pueden recibir tratamiento médico, con miras a evitar procedimientos e intervenciones adicionales y habitualmente costosas en comparación con aquellos pacientes con estudios anormales, que sí precisan esquemas de manejo intervencionista<sup>1</sup> (angiografía coronaria para confirmar diagnóstico y definir necesidad de angioplastia con implante de *stents* o revascularización mediante puentes aorto-coronarios).

Se considera que un estudio de perfusión miocárdica normal es indicativo de bajo riesgo. De acuerdo con las guías publicadas por *American College of Cardiology / American Heart Association (ACC/AHA)* para pacientes con angor estable, se define “bajo riesgo” una tasa de mortalidad menor al 1% por año<sup>2</sup>.

Aquellos con estudios catalogados como normales (puntaje de severidad en el estrés o SSS menor o igual 4 y fracción de eyección ventricular izquierda mayor o igual al 50%) se asocian con buen pronóstico, libre de eventos “duros”, durante un período de tiempo variable, conocido como “período de garantía”, el cual fue definido por Hachamovitch en un original artículo publicado en 2003 y ha servido de base para investigaciones posteriores sobre el tema<sup>3</sup>.

En su trabajo, Hachamovitch y colaboradores, en una población de 7.376 pacientes con estudios de perfusión miocárdica normal (realizada con estrés físico o farmacológico) y un seguimiento de  $665 \pm 200$  días, encontraron que el riesgo para muerte cardíaca e infarto no fatal, era relativamente

bajo en los pacientes sin enfermedad coronaria previa que tenían un estudio normal con ejercicio físico, y se acrecentaba en presencia de diabetes, disnea, mayor edad, así como en quienes se hacía el estudio bajo estrés farmacológico. En los pacientes con enfermedad coronaria conocida y estudio de perfusión miocárdica normal, también encontraron mayor tasa de eventos “duros” con los mismos parámetros anteriores, pero adicionaron la hipertensión arterial como factor de pronóstico adverso. En este grupo la tasa de eventos se incrementó en función del tiempo de seguimiento. Al comparar por intervalos de seis meses, del primero al cuarto intervalo, el riesgo aumentó 2 a 2,5 veces, y por tanto la tasa de eventos fue mayor en el segundo año de seguimiento con relación al primero. El riesgo parece elevarse de manera apreciable con el tiempo en pacientes con enfermedad coronaria conocida<sup>3</sup>.

La mayoría de trabajos sobre el valor pronóstico de la perfusión miocárdica han sido llevados a cabo por períodos de seguimiento relativamente cortos (cerca de un año), lapso durante el cual la posibilidad de aparición de eventos “duros” es baja en pacientes con perfusión miocárdica normal, sea con ejercicio o bajo estrés farmacológico, y tengan o no comorbilidades como las descritas (diabetes, hipertensión...), hecho que se corroboró en el trabajo de Cadavid y García<sup>4</sup>, publicado en este número de la Revista, pues se observó tendencia a una muy reducida incidencia de eventos “duros” durante el seguimiento de doce meses efectuado al grupo de pacientes con un estudio de perfusión miocárdica bajo dipiridamol normal.

Entre tanto, como se indicó antes, a aquellos pacientes con estudios de perfusión miocárdica anormales, es decir con defectos perfusorios de tipo reversible (que denotan la presencia de isquemia), defectos fijos (indicativos de áreas de necrosis miocárdica definida) o la combinación de éstos (infarto y territorios isquémicos) se les asocia con mayor tasa de eventos “duros”, pues, a medida que la

extensión y la severidad de los defectos encontrados en la perfusión son mayores, también lo será la presencia de eventos “duros”.

De acuerdo con Cadavid y García<sup>4</sup>, la mayoría de estudios han sido llevados a cabo con talio 201 y sestamibi-99mTc y hay menor cantidad de literatura en lo que respecta a estudios realizados con tetrofosmín-99mTc, lo que constituye uno de los objetivos de su trabajo.

El talio 201 es un análogo del potasio y su captación está relacionada con el potencial de membrana, Na<sup>+</sup>, K<sup>+</sup>, actividad del ATP y otros canales de K<sup>+</sup> a través de la membrana celular.

La captación del sestamibi-99mTc también está relacionada con el potencial de membrana y se piensa que el paso a través de la misma se hace por difusión pasiva y se fija mayormente en las mitocondrias. Adicionalmente, interviene el sistema de transporte Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup>.

El tetrofosmín-99mTc, por su parte, es un compuesto del grupo de las difosfinas, con propiedades lipofílicas; para su captación también interviene el sistema de transporte Na<sup>+</sup>/H<sup>+</sup> y su fijación en las mitocondrias es menor que el MIBI; sin embargo la biocinética es similar.

En comparación con el sestamibi-99mTc, la depuración hepática del tetrofosmín-99mTc es más rápida pero su captación cardíaca absoluta es menor, pese a lo cual el aclaramiento rápido de este último en el hígado, mejora la relación de actividad corazón/intestino, produciendo imágenes de calidad<sup>5</sup>.

Por tanto, no hay diferencias significativas entre el talio 201, el sestamibi-99mTc y el tetrofosmín-99mTc para determinar la extensión y la severidad de la enfermedad coronaria, lo que hace que los tres trazadores sean comparables en la práctica clínica<sup>6,7</sup>.

Las razones más comunes para hacer el estudio de perfusión miocárdica con estrés farmacológico son la incapacidad para realizar ejercicio (causas ortopédicas, reumatológicas, secuelas de accidente cerebrovascular, enfermedad vascular periférica, EPOC), el pobre acondicionamiento para el ejercicio, las cifras tensionales altas en reposo, el bloqueo de rama izquierda o el ritmo de marcapasos.

En diferentes publicaciones se ha postulado que los pacientes con perfusión miocárdica normal bajo estrés farmacológico (habitualmente con dipiridamol o adenosina) tienen riesgo mayor que aquellos en quienes el estudio se hace bajo estrés físico en la banda ergométrica. Se considera que los pacientes que son llevados a estudio con estrés farmacológico habitualmente son mayores y poseen co-morbilidades importantes que hacen que su pronóstico sea diferente y que el “período de garantía” de un estudio normal sea distinto al de aquellos con estudios normales sometidos a prueba de ejercicio<sup>8</sup>.

Por tanto, deben tomarse en consideración la información clínica y los antecedentes del paciente, ya que dan un valor adicional sobre los resultados aislados de un estudio de perfusión miocárdica. Así, un paciente añoso, con enfermedad coronaria conocida, incapaz de realizar ejercicio, tiene una expectativa pronóstica diferente a la de aquel que es más joven, no tiene enfermedad coronaria previa y puede realizar una buena prueba de esfuerzo, aunque ambos tengan perfusión miocárdica normal<sup>3</sup>.

Ahora bien, para tratar de dilucidar si realmente los pacientes sometidos a estudios de perfusión miocárdica con

estrés farmacológico tenían mayor tasa de “eventos duros” en comparación con aquellos que realizaban test de esfuerzo ergométrico, Rozansky y colaboradores<sup>1</sup> desarrollaron un modelo de “puntaje de propensión” (propensity score) para comparar pacientes sin isquemia en estudios con esfuerzo físico vs. pacientes normales bajo estudios de estrés farmacológico, con base en edad, género, síntomas anginosos y factores de riesgo para enfermedad coronaria. Excluyeron pacientes con marcapasos, bloqueo de rama izquierda, fibrilación auricular, dilatación transitoria del ventrículo izquierdo, administración de digoxina y presencia de disnea, para crear grupos comparables de “propensión” con baja incidencia de alteraciones cardíacas co-existentes.

Hicieron un seguimiento promedio de 10,2±1,7 años (rango 7,5 a 14 años) en 6.069 pacientes. La tasa anual de mortalidad fue notablemente mayor en el grupo de vasodilatación farmacológica (4,3%) en comparación con el grupo que realizó ejercicio (1,1%) ( $p < 0,0001$ ). En subgrupos de edad menor o igual a 55 años, entre 55-65 años y mayor a 65 años la tendencia de mayor mortalidad se mantuvo en el grupo de estrés farmacológico.

Igualmente, observaron que a medida que la duración del ejercicio disminuía, la mortalidad se incrementaba de manera progresiva. Así por ejemplo, en aquellos pacientes que hicieron ejercicio durante 9 o más minutos, la tasa anual de mortalidad fue del 0,8%, entre 6 a 8,9 minutos del 1,3% y durante menos de 3 minutos fue muy similar al grupo de vasodilatación farmacológica (3,4%).

Vale la pena mencionar, que además de la denominada “isquemia balanceada”, es decir, aquella imagen de perfusión miocárdica sin defectos, interpretada como normal, secundaria a enfermedad multivaso (un paciente en el trabajo que se publica), existen otras causas de “falsos negativos”. En un estudio realizado por Rossen en pacientes a quienes se les midió la reserva de flujo coronario bajo infusión de dipiridamol, se encontró respuesta vasodilatadora pobre en 17% del grupo estudiado, con flujos pico menores de 2,0 mL/min/g de tejido, en comparación con flujos de 3,7 ± 1,2 mL/min/g de tejido en el resto del grupo. La causa de esta respuesta vasodilatadora escasa en algunos pacientes es desconocida y en teoría se cree que si se adiciona ejercicio físico podría disminuirse el número de pacientes “no-respondedores” al efecto vasodilatador del dipiridamol<sup>9</sup>.

Así mismo, otra causa de “falsos negativos” incluye realizar el examen en presencia de xantinas (cafeína, teobromina, teofilina entre otras) que bloquean la respuesta al dipiridamol y que no se indagan previamente o el paciente omite para no reprogramar su estudio o porque considera que consumir un café no debería alterar el resultado de este examen<sup>10</sup>.

Finalmente, como lo mencionan Cadavid y García, llama la atención que un importante grupo de pacientes con resultados anormales en el estudio, no fueron llevados a coronariografía y se desconoce si hubo cambios considerables en el manejo médico, hallazgo que coincide con lo descrito en el estudio SPARC<sup>11</sup>, en el que se determinó que los estudios no invasivos (SPECT, PET, TC coronaria) tuvieron un impacto modesto en el manejo de los pacientes 90 días después de uno de estos exámenes, lo que ha llevado a la comunidad médica estadounidense a cuestionarse sobre si se

está brindando una atención médica adecuada a este grupo de pacientes.

De acuerdo con lo discutido, puede inferirse lo siguiente:

- No hay diferencias significativas en lo que se refiere al empleo de talio 201, sestamibi-99mTc o tetrofosmín-99mTc para establecer diagnóstico y/o pronóstico en enfermedad coronaria.
- A mayor extensión y severidad de los defectos de perfusión, mayor incidencia de “eventos duros”.
- Los estudios de perfusión miocárdica normales bajo estrés farmacológico se asocian con buen pronóstico en el lapso de un año, pero tienen mayor incidencia de “eventos duros” en tiempos de seguimiento mayores, independiente de las co-morbilidades cardíacas de los pacientes.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. 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;17:999-1008.
2. Gibbons R, Chatterjee K, Daley J, Douglas JS, Fihn SD, Gardin JM, et al. ACC/AHA/ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina. *J Am Coll Cardiol*. 1999; 33:2092-197.
3. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Shaw LJ, Germano G, et al. Determinants of risk and its temporal variation in patients with normal stress myocardial perfusion scans. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1329-40.
4. Cadavid L, García CE. Resultados de SPECT miocárdico y eventos cardiovasculares en dos servicios de Medicina nuclear de Bogotá durante 2011 a 2012. *Rev Colomb Cardiol*. 2014;21: 86-94.
5. Hambjæ AS, Delsarte P, Vervaert AH. Influence of the different biokinetics of Sestamibi and Tetrofosmin on the interpretation of myocardial imaging in daily practice. *Nucl Med Commun*. 2007;28:383-90.
6. Kapur A, Latus KA, Davies G, Dhawan RT, Eastick S, Jarritt PH, et al. A comparison of three radionuclide myocardial perfusion tracers in clinical practice: the ROBUST Study. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2002;29:1608-16.
7. Shaw LJ, Hendel R, Borges-Neto S, Lauer M, Alazraski N, Burnette J, et al. Prognostic value of normal exercise and adenosine 99mTc-Tetrofosmin SPECT imaging: Results from the Multicenter Registry of 4,728 patients. *J Nucl Med*. 2003;44: 134-9.
8. 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;11:551-6.
9. Rossen JD, Simonetti J, Marcus ML, Winniford MD. Coronary dilation with standard dose of dipyridamole and dipyridamole combined with hand-grip. *Circulation*. 1989;79:566-72.
10. Powles KE, Hessian RC, Ruddy TD. Practicing safe SPECT: caffeine abstinence in nuclear myocardial perfusion imaging. *Review. J Nucl Cardiol*. 2008;5:709-18.
11. Hachamovitch R, Nutter B, Hlatky MA, Shaw LJ, Ridner ML, Dorbala S, et al. Patient management after noninvasive cardiac imaging results from SPARC (Study of Myocardial Perfusion and Coronary Anatomy Imaging Roles in Coronary Artery Disease). *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:462-74.

Ramón Murgueitio\*, Sonia Merlano, Edgard J. Rodríguez

*Departamento de Medicina Nuclear,  
Fundación Clínica Shaio, Bogotá, Colombia*

\*Autor para correspondencia.  
Correos electrónicos: ramón.murgueitio@shaio.org;  
rammur7@yahoo.com (R. Murgueitio).