



¿Una Nueva Técnica de Provocación de Isquemia?

Juan Ramón Soto.

Recibido 4 de febrero 2010 / Aceptado 3 de mayo 2010

Rev Chil Cardiol 2010; 29: 242 - 245

“The physician has an unassignable obligation to select the safest, most painless, least inconvenient, and least costly study or studies that qualify in answering a given question”.

Joseph K. Perloff.¹

En este número de la revista, Baeza y cols² publican un estudio prospectivo observacional en 71 pacientes con enfermedad coronaria conocida o con sospecha de ella, los cuales fueron sometidos a resonancia magnética cardíaca perfusión estrés (RMCPs) utilizando el vasodilatador adenosina, con el primer objetivo de detectar isquemia miocárdica; el estándar de referencia utilizado fue la coronariografía invasiva convencional (CC).

Un segundo objetivo del trabajo fue evaluar la capacidad de la RMCPs para localizar la región del ventrículo izquierdo isquémica, a través de la comparación con las arterias estenóticas detectadas en la CC y las zonas del miocardio que éstas suelen irrigar.

Por último, un tercer objetivo del estudio ha sido explorar el valor pronóstico de la resonancia magnética cardíaca con estrés vasodilatador (RMCPs), por cuanto los autores siguieron a los pacientes hasta por 6 meses después del estudio de imágenes por la eventual ocurrencia de eventos cardiovasculares adversos.

En lo que se refiere al primer objetivo, los autores reportan valores de sensibilidad (100%), especificidad

(95%) y valores predictivos positivo (VPP) y negativo (VPN) para predecir la presencia o ausencia de enfermedad coronaria notablemente buenos (VPP: 91% y VPN: 100%); cabe hacer notar, sin embargo, que el grado de estenosis coronaria fijado como umbral de lesión “significativa” en la CC fue más bien alto, $\geq 70\%$, aunque los estudios internacionales de diseño similar al que comentamos se dividen en cuanto a determinar el nivel de estenosis que será considerado significativo en una amplia gama de valores que van desde $\geq 50\%$ hasta $\geq 75\%$ ³; evidentemente, los resultados obtenidos tienden a ser mejores con la definición más alta de estenosis “significativa”. Algunos estudios han mejorado notablemente la correlación entre la RMCPs y la CC, al agregar a esta última un parámetro funcional para evaluar el significado hemodinámico de una estenosis determinada mediante la medición del gradiente de presión a través de la estenosis en condición basal y bajo vasodilatación máxima⁴ (*fractional flow reserve*). Otro aspecto que debe tenerse en cuenta para apreciar cabalmente este trabajo, es el llamado “sesgo de refe-

Correspondencia:

Juan Ramón Soto S.
Cardiólogo
Dpto. de Medicina, Campus Occidente,
Universidad de Chile
Dpto. de Enfermedades Cardiovasculares.
Clínica Las Condes
jrsoto@med.uchile.cl



rencia”⁵. Este consiste en que sistemáticamente son sometidos al estándar de referencia, en este caso la CC, sólo los pacientes con una RMCPs positiva para isquemia, lo que tiende a sobreestimar la sensibilidad de la prueba de provocación de isquemia cuyo rendimiento se está evaluando. Esto se produce, obviamente, porque resulta relativamente difícil en el contexto de un estudio observacional o registro, justificar una CC si el test no invasivo previo es negativo para isquemia. Por último, si bien la probabilidad pre-test de tener cardiopatía coronaria que reportan los autores para el grupo de pacientes con sospecha de ser coronarios es intermedia (35%), no debe olvidarse que este estudio incluye un número significativo de pacientes con cardiopatía coronaria conocida, lo cual pudo haber influido en el sentido de mejorar el rendimiento diagnóstico de la RMCPs. En este sentido, sería muy interesante conocer el rendimiento de la técnica en una población constituida exclusivamente por pacientes con sospecha de enfermedad coronaria con probabilidad pre-test intermedia, que como es sabido, es el subgrupo donde las pruebas de provocación de isquemia prestan su mayor utilidad en la práctica clínica.

En relación al segundo objetivo, los resultados son muy buenos lográndose ubicar con precisión el área afectada por isquemia, con buena concordancia respecto a los hallazgos de la CC. Debe recordarse que el test de esfuerzo convencional no tiene la capacidad de precisar la pared o región del ventrículo izquierdo que está sufriendo isquemia, sólo nos indica que ésta existe en alguna parte (la única excepción, son los raros casos en que se produce elevación del segmento ST en el curso del examen). Por esto, las pruebas de provocación de isquemia complementadas por imágenes son de especial valor en pacientes de mayor complejidad relativa, como cuando se debe efectuar un procedimiento de revascularización en presencia de varios vasos enfermos con lesiones de severidad intermedia o en pacientes revascularizados previamente y que han vuelto a hacerse sintomáticos.

En cuanto al tercer y último objetivo, si bien el seguimiento de los pacientes tuvo un máximo de sólo 6 meses, no hubo eventos cardiovasculares adversos en el grupo que tuvo RMCPs negativa para isquemia. Los resultados obtenidos por Baeza y cols, respecto de este importante punto, están en acuerdo con los obtenidos por otros autores. Por ejemplo, Jahnke y cols⁶ estudiaron a 513 pacientes con resonancia magnética cardíaca estrés (vasodilatador y dobutamina), siguiéndolos por una mediana de tiempo de 2.3 años. La sobrevida li-

bre de eventos a 3 años, fue de 99% en los pacientes con una RMCS negativa versus de 84% en aquéllos en los que este estudio fue positivo para isquemia. Será de gran interés, en consecuencia, seguir por un tiempo más prolongado a la cohorte de pacientes que integran el presente estudio publicado en la Revista.

Desde un punto de vista histórico, las primeras imágenes de isquemia miocárdica inducible fueron obtenidas por Zaret y cols, utilizando ejercicio como estresor y un isótopo radiactivo como trazador, ⁴³Potasio⁷. Posteriormente, se introdujo un análogo del potasio, el ²⁰¹Talio y más contemporáneamente trazadores marcados con ^{99m}Tecnecio, dentro de estos últimos uno de los más conocidos en nuestro medio es el ^{99m}Tecnecio – sestamibi. Asimismo, se puede demostrar isquemia utilizando tomografía de emisión de positrones (PET) y trazadores de perfusión adecuados para esta tecnología, siendo uno de los más utilizados el ⁸²Rubidio. Si bien PET está disponible en nuestro medio para estudios de viabilidad miocárdica, la vida media extremadamente corta de sus trazadores de perfusión, dificultan mucho su utilización en Chile como prueba de provocación de isquemia, al menos por el momento.

La detección de isquemia utilizando métodos que involucren el estudio de la perfusión miocárdica tiene mucho sentido si, desde un punto de vista fisiopatológico, consideramos la denominada “cascada isquémica”. De acuerdo a ésta, cuando se produce isquemia, sea en condiciones experimentales de laboratorio o en una situación clínica real, la primera alteración que se produce en el tiempo es una heterogeneidad de la perfusión del miocardio, con menor perfusión de aquellos territorios del músculo cardíaco irrigados por una arteria estenótica. Sólo posteriormente se agregarán alteraciones de la contractilidad segmentaria, desviaciones del segmento ST en el electrocardiograma y, por último, angina de pecho. De esto se deduce que aquellos métodos basados en la detección de alteraciones de la perfusión del miocardio ventricular izquierdo (como estudios de perfusión en cardiología nuclear o RMCPs), serán más sensibles para evidenciar isquemia que otras técnicas que descansan en alteraciones inducibles de la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo, como es el caso, por ejemplo, de la ecocardiografía de estrés o de la propia resonancia magnética cardíaca con dobutamina.

En el estudio de Baeza y cols, los fundamentos esenciales del método son los mismos que los utilizados desde hace años en cardiología nuclear: bajo condiciones de estrés vasodilatador (utilizando dipiridamol o como en este caso, adenosina) se provoca una vasodi-



latación coronaria que aumenta el flujo coronario 3 – 4 veces respecto de las condiciones basales en los vasos coronarios sanos, esto es, en aquéllos que poseen una reserva coronaria intacta; en el caso de un individuo sin lesiones coronarias significativas, el flujo coronario aumentará en todos los vasos más o menos en igual proporción y por tanto la perfusión del miocardio seguirá siendo homogénea, como en condiciones basales y no se apreciarán defectos de perfusión. Si por el contrario, el paciente tiene una estenosis funcionalmente significativa, digamos en la arteria descendente anterior, este vaso no podrá incrementar su flujo 3 – 4 veces, ya que su reserva coronaria se encuentra ya disminuida porque la está usando en reposo para efectos de compensación. Sin embargo, las arterias sanas (sin estenosis), sí aumentarán su flujo varias veces sobre su nivel basal, creándose entonces heterogeneidad en la perfusión del ventrículo, lo que se evidenciará en las imágenes como un defecto de perfusión, dado que en términos relativos menos trazador alcanzará los segmentos miocárdicos irrigados por la arteria con estenosis. Luego se adquieren imágenes en reposo (es decir, sin el efecto de vasodilatadores), y si el defecto ha desaparecido bajo estas condiciones, se ha demostrado isquemia. Si el defecto persiste en las imágenes de reposo, es decir, es un defecto fijo, puede tratarse de una cicatriz (infarto) o en el caso de la resonancia magnética, de un cierto tipo de artefacto. Se sale de la duda con las imágenes de realce tardío: en caso que éste exista, se trata de un verdadero infarto; si no, se trata del artefacto aludido.

Una de las ventajas de la RMCPS sobre las técnicas radioisotópicas es su mayor resolución espacial, que permite la detección de zonas de isquemia subendocárdica, que en general, no son evidenciables por la cintigrafía miocárdica utilizando tecnología SPECT (single photon emission computed tomography) o incluso PET.⁸ Asimismo, la resonancia no tiene el problema de la atenuación por tejidos blandos, que hace que disminuya la especificidad del SPECT al identificar como un defecto de perfusión regiones del ventrículo izquierdo que sólo presentan atenuación por tejidos blandos de los fotones que se emiten desde ellas, aunque esto ha sido superado en parte, mediante el estudio de la motilidad segmentaria (SPECT gatillado), algoritmos de corrección de atenuación y el uso de trazadores que emiten fotones de mayor energía. Por último, una ventaja adicional de la resonancia magnética cardíaca es que no utiliza radiaciones ionizantes. Este último aspecto es de una relevancia creciente debido a la mayor sensibilidad ecológica que demuestran la mayoría de las sociedades

del mundo occidental.

Hoy en día, el cardiólogo clínico tiene a su disposición una amplia variedad de pruebas de provocación de isquemia, que van desde la prueba de esfuerzo convencional, la cintigrafía miocárdica con tecnología SPECT, el ecocardiograma de estrés, y como vemos ahora, la RMCPS. Por lo tanto, la elección de la técnica de estudio diagnóstica más adecuada para cada paciente es más compleja que en el pasado, cuando las opciones eran más limitadas.

En el momento actual, parece razonable que a la hora de elegir una prueba de provocación de isquemia, el clínico opte por una que tenga como estresor el ejercicio físico. La razón de ello es que a los cardiólogos junto con la detección de isquemia y su cuantificación, nos interesa determinar cuál es el pronóstico del paciente. Y es que, incluso en la era actual en que poseemos tanta tecnología, uno de los indicadores pronósticos aislados más poderosos con que contamos sigue siendo la capacidad funcional, siendo el pronóstico del paciente tanto mejor cuanto mayor es su tolerancia al ejercicio físico. De modo que en un paciente capaz de ejercitarse, con electrocardiograma (ECG) en reposo normal, el test inicial de elección sigue siendo el test de esfuerzo convencional. Si el paciente es capaz de desarrollar una carga de trabajo ≥ 10 METs, alcanzando $\geq 85\%$ de la frecuencia cardíaca máxima teórica para su edad, sin manifestaciones de isquemia, tendrá un excelente pronóstico, aún en presencia de enfermedad coronaria anatómica⁹. Si el clínico requiere localizar el área de isquemia y busca un test con mayor sensibilidad y especificidad, probablemente la mejor prueba sea un cintigrama miocárdico SPECT con ejercicio, ya que además de la información de la perfusión, contará con los datos fisiológicos derivados de la prueba de esfuerzo, los que deben ser analizados y aprovechados al máximo (clase funcional, reserva de frecuencia cardíaca, disminución de frecuencia cardíaca durante la fase de recuperación, comportamiento de la presión arterial, extrasistolía ventricular durante la recuperación, quizás aplicar el Duke Treadmill Score), lo que debemos reconocer, no hacemos siempre. Una buena opción sería el ecocardiograma de estrés con ejercicio, pero en Chile se practica claramente menos que con estrés farmacológico (dobutamina).

De modo que la opción de la RMCPS, muy buena por cierto, queda limitada, en el momento actual, principalmente a pacientes incapaces de ejercitarse hasta cargas de trabajo adecuadas y aquéllos que tienen un bloqueo de rama izquierda del haz de His en su ECG



de reposo, ya que de todos modos irían a un estudio de estrés nuclear con vasodilatador (el SPECT con frecuencias cardíacas altas, suele presentar en este subgrupo, falsos defectos de perfusión septales, lo que disminuye significativamente al utilizar estrés vasodilatador). Si una vez efectuadas las consideraciones anteriores, se estima que el test más apropiado para un paciente determinado es una RMCPS, éste debería ser enviado a un centro de resonancia magnética altamente calificado, debido a que la realización de estudios de perfusión miocárdica es complejo del punto de vista técnico y requiere un grado importante de experiencia. Aun con las consideraciones planteadas, los excelentes resultados obtenidos en este estudio, destacan las notables cualidades de la resonancia magnética. Junto a las excelentes condiciones que parece poseer para la

detección de isquemia miocárdica, se agregan los datos adicionales que aporta sobre función y estructura cardíaca. Es decir, claramente no es sólo una técnica de perfusión.

Predecir qué técnica(s) de imagen(es) cardiovascular(es) prevalecerán en el futuro es un desafío considerable, particularmente si consideramos la velocidad con que se suceden los avances tecnológicos. Lo que es claro es que la modalidad vencedora será aquella que provea información relevante para la toma de decisiones en el manejo clínico de los enfermos, mejorando su evolución y resultados clínicos a un costo sustentable en el tiempo. Ciertamente que luego de la lectura del artículo por Baeza y cols, la resonancia magnética cardiovascular tiene una buena oportunidad.

Referencias:

1. PERLOFF JK: Assessment of structural abnormalities and blood flow. In *The Heart*, 5th Ed, p. 284 (Hurst JW). New York: McGraw – Hill Co, 1982.
2. BAEZA R, HUETE A, MENESES L, DÍAZ P, LAFFONT N, GUEVARA J, ALLENDE JM, ASTETE M, CASTRO A. Resonancia magnética cardíaca con perfusión stress: utilidad clínica y relación con coronariografía convencional. *Rev Chil Cardiol* 2010; 29: 171 - 176.
3. NANDALUR KR, DWAMENA BA, CHOUDHRI AF, NANDALUR MR, CARLOS RC. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance Imaging in the detection of coronary artery disease. A meta – analysis. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1343 – 53.
4. WATKINS S, MCGEOCH R, LYNE J, STEEDMAN T, GOOD R, MCLAUGHLIN MJ, CUNNINGHAM T, BEZLYAK V, FORD I, DARGIE HJ, OLDROYD KJ. Validation of magnetic resonance myocardial perfusion imaging with fractional flow reserve for the detection of significant coronary heart disease. *Circulation* 2009;120:2207 – 13.
5. SCHWARTZ JS: Diagnostic decision making. In *Clinical cardiovascular imaging*, 1st Ed, p. 171 (Ed. St. John Sutton MG, Rutherford JD). Philadelphia: Elsevier Saunders, 2004.
6. JAHNKE C, NAGEL E, GEBKER R, KOKOCINSKI T, KELLE S, MANKAR, FLECK E, PAETSCH I. Prognostic value of cardiac magnetic resonance stress tests. *Circulation* 2007;115:1769 – 76.
7. ZARET BL, STRAUSS HW, MARTIN ND, WELLS HP JR, FLAMM MD JR. *N Engl J Med* 1973;288:809 – 12.
8. SCHWITTER J, NANZ D, KNEIFEL S, BERTSCHINGER K, BÜCHI M, KNÜSEL PR, MARINCEK B, LÜSCHER TF, VON SCHULTHESS GK. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation* 2001;103:2230 – 35.
9. BOURQUE JM, HOLLAND BH, WATSON DD, BELLER GA. Achieving an exercise workload of ≥ 10 metabolic equivalents predicts a very low risk of inducible ischemia. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:538 – 45.