

# Predicción de eventos cardiovasculares a través de métodos radioisotópicos

JORGE A. JALON<sup>Δ</sup>, NESTOR PEREZ BALIÑO<sup>Δ</sup>, OSVALDO MASOLI<sup>°</sup>, DANIEL GRAGNOLINO\*, ALEJANDRO MERETTA<sup>Δ</sup>, ANA DI LEVA, DOMINGO TURRI<sup>Δ</sup>, JOSE LUIS CASTELLANOS, JOSE TARZIBACHI, ALBERTO RAMOS<sup>Δ</sup>

Servicio de Cardiología Nuclear, Servicio de Coronarios Crónicos y Servicio de Cardiología, Hospital Argerich, Buenos Aires

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

Trabajo recibido para su publicación: 11/97 Aceptado: 4/98

Dirección para separatas: Dr. Jorge Alberto Jalón, División Cardiología, Sección Cardiología Nuclear, Hospital Municipal de Agudos "Dr. Cosme Argerich", Buenos Aires, Argentina

<sup>Δ</sup> Miembro Titular SAC

<sup>°</sup> FACC

## Antecedentes

La posibilidad que tienen las técnicas de perfusión para identificar a un miocardio isquémico les confiere un gran valor diagnóstico y pronóstico en el estudio de pacientes portadores de coronariopatía.

## Material y método

Con el objeto de determinar el riesgo cardiovascular a través de técnicas radioisotópicas se efectuó el seguimiento de 191 pacientes, 181 hombres, edad promedio  $57,56 \pm 9,5$  años, y 10 mujeres, de edad promedio  $59,7 \pm 9,08$  años, portadores de una angina crónica estable, a quienes se les realizó estudio de perfusión con talio 201 en reposo y esfuerzo, los que constituyeron el grupo A. El grupo B fue conformado con 89 pacientes, 84 hombres, edad promedio  $57,83 \pm 9,2$  años, y 5 mujeres, edad promedio 58,6 años, evaluándoseles la fracción de eyección por ventriculograma isotópico en reposo y esfuerzo.

## Resultados

En el grupo A, 141 pacientes (73,82%) presentaron uno o más segmentos isquémicos y 67 (35,08%), uno o más segmentos necróticos. La dilatación ventricular izquierda se encontró en 19 pacientes (9,95%), mientras que la captación pulmonar e isquemia anterior en 8 (4,19%) y 43 (22,51%) respectivamente. Luego de un seguimiento por 48 meses, 5 pacientes (2,62%) presentaron muerte súbita, 10 pacientes (5,24%) infarto agudo de miocardio no fatal, y 23 pacientes (12,4%) angina estable. Con respecto al grupo B, el 55,6% no modificó o redujo la fracción de eyección al esfuerzo. En ellos el riesgo de evento combinado fue de 2,30 veces más.

## Conclusiones

En el seguimiento a 4 años la dilatación ventricular izquierda aumentó en 4 veces el riesgo de evento cardiovascular mientras que la captación pulmonar y la presencia de uno o más segmentos isquémicos o necróticos la incrementó en cinco veces y media más. La isquemia anterior casi lo duplicó. Los que no modificaron o redujeron la fracción de eyección elevaron el riesgo a más del doble. REV ARGENT CARDIOL 1998; 66 (4): 405-409.

*Palabras clave* Radioisótopos - Pronóstico - Angina crónica estable

La posibilidad que tienen las técnicas de perfusión para identificar a un miocardio isquémico les confiere un gran valor diagnóstico y pronóstico en un amplio espectro de enfermos coronarios. La relación

entre la presencia y extensión del miocardio amenazado, determinada por imágenes de perfusión miocárdica, y el riesgo de futuros eventos cardíacos, fue comunicada por Brown y colaboradores en 1983. (1)

Luego de efectuar un análisis multivariado comparando la clínica, la ergometría y la angiocardiógrafa, el mejor predictor de infarto y/o muerte lo constituyó la extensión del defecto isquémico, reflejado por el número de segmentos con trastornos transitorios de perfusión.

Estas observaciones iniciales fueron confirmadas por otros autores, (2-5) quienes demostraron que la presencia y extensión de defectos transitorios o fijos de perfusión fueron los únicos predictores de eventos cardíacos, comparados con la clínica y la ergometría. Posteriormente Isakandian y colaboradores (6) comunicaron que la presencia y extensión de defectos transitorios de perfusión tienen un significativo valor predictivo para infarto y muerte.

En dos importantes estudios de seguimiento, Kaul y colaboradores describieron la captación pulmonar de talio 201 como la variable de poder predictor más importante, (7) al igual que Gil y colaboradores. (8) La dilatación ventricular izquierda ha evidenciado ser un marcador de extensión de enfermedad coronaria y disfunción ventricular izquierda, (9) y la asociación entre defecto de perfusión transitorio inducido por un apremio (ejercicio o farmacológico), más la dilatación transitoria de la cavidad, han sido descritas, entre otros, por Weiss y colaboradores (10) como elemento pronóstico.

Con el objeto de determinar el riesgo cardiovascular a través de técnicas radioisotópicas, se efectuó el seguimiento de 191 pacientes que eran portadores de una angina crónica estable sometidos a estudios de cardiología nuclear.

## MATERIAL Y METODO

### • Población

Constituida por 191 pacientes, ingresados entre los años 1988 y 1996, 181 hombres, de edad promedio  $57,56 \pm 9,5$  años, y 10 mujeres, de edad promedio  $59,7 \pm 9,08$  años, portadores de una angina crónica estable diagnosticada y evaluada por el Servicio de Coronarios Crónicos del Hospital Cosme Argerich. A todos se les realizó un estudio de perfusión con talio 201, en reposo y esfuerzo, constituyendo el grupo que denominamos A. A ochenta y nueve pacientes se les realizó ventriculograma radioisotópico, 84 hombres, con edad promedio  $57 \pm 10$  años, y 5 mujeres, con edad promedio  $58 \pm 8,9$  años, evaluándose la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, en reposo y esfuerzo, que conformaron el grupo B.

### • Variables analizadas

Se realizó estudio de talio planar, visualizándose el ventrículo izquierdo en tres vistas con sus correspondientes segmentos, a saber:

\* *Posición anterior*: segmento anterolateral, apical e inferior.

\* *Posición oblicua a 70°*: segmentos anterior, apical, inferoposterior y posterobasal.

\* *Posición oblicua a 45°*: segmentos septal, inferoapical y posterolateral.

Se evaluó la presencia de captación pulmonar y dilatación transitoria de la cavidad ventricular izquierda. Los defectos de perfusión fueron analizados en forma cualitativa, la captación pulmonar visualmente, y se consideró ventrículo izquierdo dilatado cuando, relacionando el tamaño de la cavidad con el grosor de la pared, la primera superaba a la segunda en más del doble. En el grupo B se analizó el comportamiento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con el esfuerzo, considerándose comportamiento anormal la caída de la misma con el ejercicio.

### • Análisis estadístico

Los datos fueron analizados mediante los siguientes programas:

\* Epi-info 5.0.

\* Statistica/W1.

Los procedimientos estadísticos empleados fueron la prueba de Student bilateral para los datos continuos y la prueba de chi cuadrado para las variables discretas. Los resultados se expresaron como media  $\pm$  desvío estándar de la media. En el análisis univariado se estimó, a través de los *odds ratio*, los riesgos relativos para cuantificar el riesgo de la presencia en relación con la ausencia de la variable eventos. Estos fueron evaluados con el método de Mantel-Haenszel. Se consideró a los *odds ratio*, y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%, como una estimación de los riesgos relativos de infarto agudo de miocardio y otros.

El análisis de tiempo transcurrido hasta los eventos se llevó a cabo usando el método de Kaplan-Meier, para calcular las curvas de frecuencia acumulativa. El análisis multivariado se efectuó con el modelo de Cox. Los resultados se expresan en forma de riesgo relativo (*hazard ratio*). Se consideró un valor de *p* menor a 0,05 como significativo desde el punto de vista estadístico.

## RESULTADOS

En el grupo A, 141 pacientes (73,82%) presentaron uno o más segmentos isquémicos, y 67 pacientes (35,08%) uno o más segmentos necróticos. Fueron anormales, por isquemia y necrosis, 172 pacientes (90,05%). La dilatación de la cavidad ventricular izquierda (Figura 1) estaba presente en 19 pacientes (9,95%), mientras que la captación pulmonar (Figura 2) e isquemia anterior en 8 (4,19%) y 43 (22,51%) respectivamente.

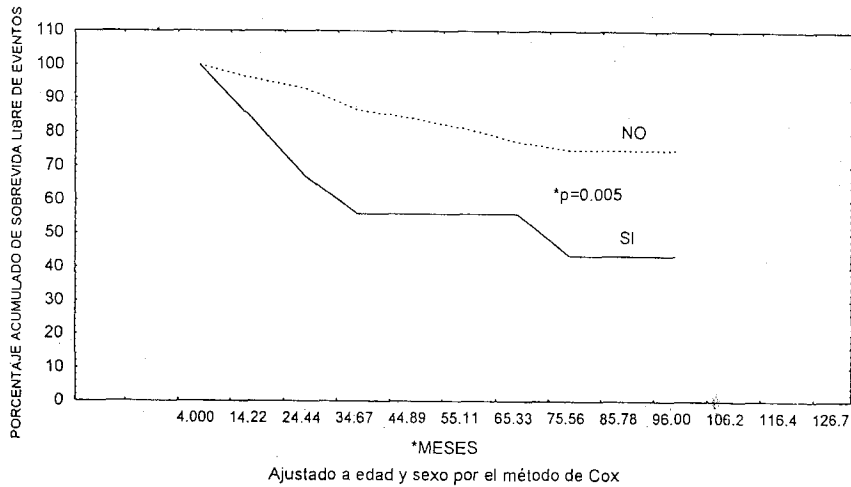


Figura 1. Dilatación ventricular. Seguimiento a 4 años. Observar la diferencia entre las dos curvas, según se encuentre o no la DVI.

Luego de un seguimiento de 48 meses el 2,62% (5 pacientes) presentaron muerte súbita, y el 5,24% (10 pacientes) infarto de miocardio no fatal, en tanto que el 12,04% (23 pacientes) angina inestable.

Los eventos combinados (muerte súbita, infarto agudo de miocardio fatal y no fatal y angina inestable) se presentaron en 40 pacientes, lo que representó el 20,94%. Luego de ajustar a edad y sexo, los riesgos relativos más significativos para evento cardiovascular fueron los siguientes:

- \* Dilatación ventricular izquierda: 3,84 (IC 95% = 1,51-9,78).
- \* Captación pulmonar: 5,54 (IC 95% = 1,59-5,54).
- \* Segmentos anormales (isquémicos más necróticos): 5,60 (IC 95% = 0,75-41,51).
- \* Isquemia anterior: 1,82 (IC 95% = 0,93-5,67). En el grupo B el 55,6% no modificó o redujo la fracción de eyección en esfuerzo. En ellos el riesgo combinado

de eventos fue de 2,30 (Figura 3).

**DISCUSION**

Las imágenes de perfusión miocárdica tienen el gran valor no sólo de identificar a los pacientes de alto riesgo que pueden ser pasibles de otras intervenciones, sino también a aquellos de bajo riesgo, en los cuales un método invasivo es improbable que los beneficie, favoreciendo, incluso, la relación costo/beneficio, tan tenida hoy en cuenta.

Numerosos trabajos clínicos demostraron que, en pacientes coronarios o sospechosos de padecer una enfermedad coronaria, que tienen imágenes de perfusión normales, la posibilidad de eventos severos (infarto de miocardio - muerte) es menor del 1% anual. Esto último confirmado por una revisión sobre 3.573 pacientes (11) con imágenes normales. Fagan y colaboradores informaron sobre 70 pacientes con ergome-

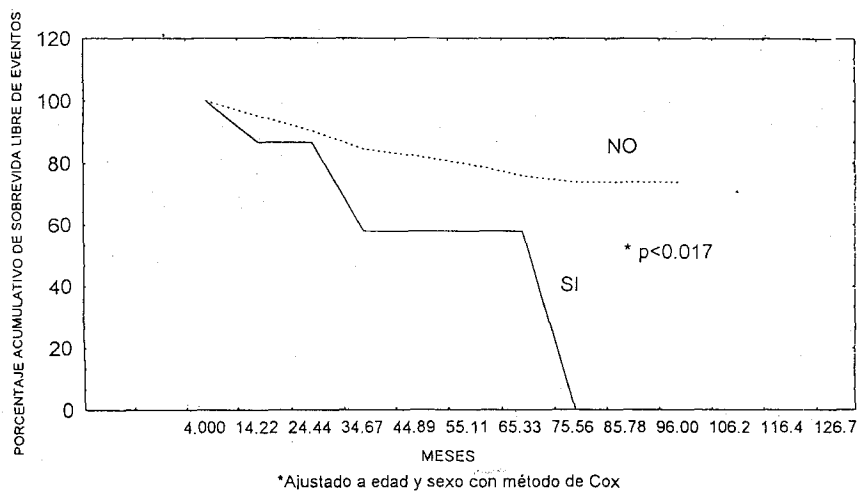


Figura 2. Captación pulmonar. Seguimiento a 4 años. La presencia de captación pulmonar marcó diferencia significativa en el seguimiento.

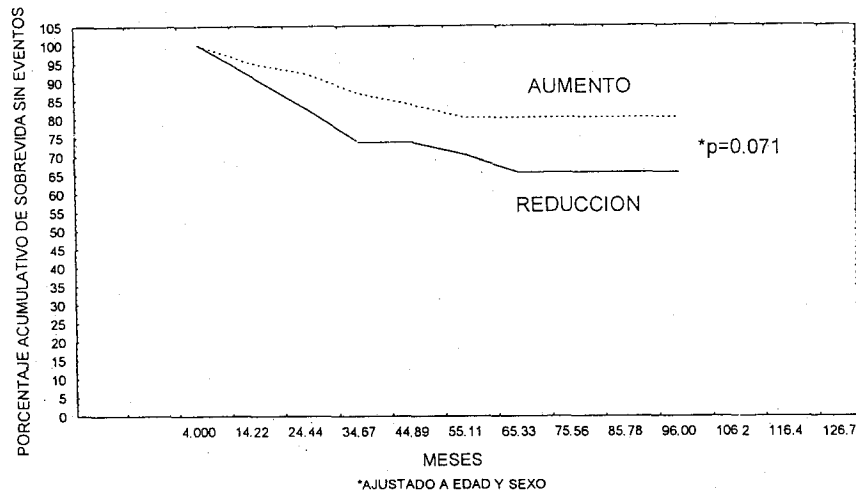


Figura 3. Comportamiento de la fracción de eyección al esfuerzo. Seguimiento a 4 años. Observar el comportamiento de la FE al esfuerzo.

tría normal y estudio de perfusión normal donde la frecuencia anual de eventos fue del 0,7%.

En forma similar, en un grupo de 32 pacientes con ergometría positiva por desnivel del segmento ST (igual o mayor a 2 mm) y defectos irreversibles, con imágenes con talio no se observaron eventos en un seguimiento de 38 meses. (12)

Cuando la imagen de talio es normal, y hay documentada enfermedad coronaria por cineangiografía, el cardiólogo clínico se encuentra en un dilema: ¿está la cardiología nuclear subestimando el riesgo con una imagen que puede ser "falsa negativa" o esas imágenes son verdaderos falsos negativos fisiológicos, que indican que nuestros pacientes tienen una enfermedad de bajo riesgo o hemodinámicamente no significativa? Brown y colaboradores informaron sobre 75 pacientes, todos coronarios, 36 de ellos con enfermedad de múltiples vasos, con imágenes de talio negativas e incidencia de eventos del 0,7% a dos años. Sin embargo, en pacientes con enfermedad coronaria, con estudio de perfusión anormales, por isquemia, la posibilidad de eventos llegó al 6,5% anual.

Nuestro trabajo, luego de un seguimiento de 48 meses, demuestra cómo, en forma sencilla y disponible prácticamente en todo nuestro país, se puede estratificar, con gran precisión, al paciente con cardiopatía isquémica crónica estable.

En primer lugar, debemos recordar que es una población de bajo riesgo, dado que tuvo una mortalidad del 0,5% anual y una incidencia de infarto no fatal del 1,2% anual, por lo tanto, eventos mayores fueron inferiores al 2% anual.

Considerando que todo enfermo coronario conocido, ya sea porque tiene el antecedente de infarto agudo de miocardio o tuvo un episodio de angina inestable o porque se sabe enfermo coronario, enfermo por

que se le realizó una coronariografía, conforma este grupo, que constituye la mayoría de los pacientes que vemos en consulta en forma ambulatoria.

Es así que este estudio adquiere una gran importancia y se transforma en una herramienta de jerarquía para la toma de decisiones en esta patología, ya que es la primera experiencia con un número importante de pacientes, procedentes de uno de nuestros centros hospitalarios.

Actualmente el estudio VANQUISH (*Veterans Affairs Non Q Wave Infarction Strategies in Hospital*), (13) aún no publicado en forma completa, examinó a una población de 900 pacientes, donde el estudio de perfusión planar definió conductas agresivas versus tratamiento médico, y la conclusión es que pudo detectar perfectamente la población de alto riesgo, que debió ser derivada a un estudio coronariográfico y posterior revascularización. Nosotros podemos decir que la dilatación ventricular izquierda, la captación pulmonar con talio y la presencia de isquemia anterior (como marcador de compromiso de la arteria descendente anterior), son las variables que deben hacer modificar las conductas conservadoras hacia conductas más activas de tratamiento.

En nuestro estudio estas variables se encontraron entre el 4 y el 22% de los pacientes, es decir, que adquiere una relevancia extraordinaria, teniendo en cuenta que el 80% no lo presenta y que no va a tener muerte o infarto en el seguimiento alejado.

## CONCLUSIONES

En un seguimiento a 48 meses, la dilatación ventricular izquierda aumentó en 4 veces más el riesgo de eventos cardiovasculares; la captación pulmonar y la presencia de uno o más segmentos isquémicos o necróticos cinco veces y media más. La isquemia anterior casi lo duplicó. Aquellos que no modifica-

ron o redujeron la fracción de eyección del ventrículo izquierdo elevaron el riesgo a más del doble.

## SUMMARY

### PREDICTION OF CARDIOVASCULAR EVENTS USING RADIOISOTOPIC METHODS

#### Background

The possibilities that perfusion techniques have in identifying ischemic myocardium, grant them a great prognostic and diagnostic value in the study of patients with coronary artery disease.

#### Material and method

With the object of determining the cardiovascular risk using radioisotopic techniques, we followed up 191 patients: 181 men with mean age  $57.56 \pm 9.5$  years, and 10 women with mean age  $56.7 \pm 9.08$  years. All of the 191 patients with stable chronic angina. They all underwent a perfusion study with thallium 201 in rest and during exercise. This was called group A. Eighty nine of these patients, 84 men with mean age  $57.83 \pm 9.2$  years, and 5 women with mean age  $58.6 \pm 10$  years, underwent ventriculogram with special interest in ejection fraction. This was called group B.

#### Results

In group A, 141 patients (73.82%) showed one or more ischemic segments and 67 patients (35.08%) one or more necrotic segments. The dilation of the left ventricular cavity was present in 19 patients (9.95%) while pulmonary uptake-thallium was seen in 4.19% and anterior ischemia in 43 (22.5%). After follow up during 48 months, 5 patients (2.62%) suffered sudden death, 10 patients (5.24%) non fatal myocardial infarction and 23 patients (12.4%) unstable angina. In group B, 55.6% did not modify ejection fraction during exercise. The risk of combination of events was 2.30.

#### Conclusions

We saw during a four years follow up that left ventricular dilatation increased four times the risk of cardiovascular events; pulmonary uptake and presence of one or more necrotic or ischemic segments increased in five and a half times the risk, and ul-

terior ischemia almost doubles the risk. Those who did not modify or reduce the ejection fraction increased more than double the risk of a cardiovascular event.

*Key words* Radioisotopic techniques - Prognostic - Stable chronic angina

## BIBLIOGRAFIA

1. Brown KA, Okada RD y col. Prognostic value of exercise thallium 201 imaging in patients presenting for evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 994.
2. Ladenheim ML, Pollack BH y col. Extent and severity myocardial reperfusion as predictors of prognosis in patients with suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 464.
3. Staniloff HM, Forrester JS, Berman DS. Prediction of death, myocardial infarction and worsening chest pain using thallium scintigraphy and exercise ECG. *J Nucl Med* 1986; 27: 1842.
4. Isakandian AS, Hakki AH. Prognostic implications of exercise thallium 201 in patients with suspected or known coronary artery disease. *Am Heart J* 1985; 110: 135.
5. Isakandian AS, Heo J. Use of exercise thallium 201 scintigraphy in men with nondiagnostic exercise: Prognostic implications. *Arch Intern Med* 1986; 146: 2189.
6. Isakandian AS, Hakki AH y col. Use of exercise thallium 201, imaging for risk stratification of elderly patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1988; 61: 269.
7. Kaul S, Finkelstein DM, Homma S y col. Superiority of quantitative exercise thallium variables in determinint long-term prognosis in ambulatory patients with chest pain: A comparison cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 25.
8. Gill JB, Ruddy TD, Newell JB y col. Prognostic importance of thallium uptake by lungs during exercise coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1485.
9. Lette J, Lapointe J, Waters D y col. Transient left ventricular cavity dilation during dipyridamole-thallium imaging as an indicator of severe coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 66: 1163.
10. Weiss AT, Berman DS, Lew AS y col. Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium 201 scintigraphy: A marker of severe end extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752.
11. National Center for Health Statistics of the United States 1979. Vol 2: Mortality, Part A. Washington DC, publication N° (PUS) 1984: 84-1101.
12. Krishnan R, Lu J, Dae MW y col. Does myocardial perfusion scintigraphy demonstrate clinical usefulness in patients with markedly positive exercise tests? An assessment of the method in a high-risk subset. *Am Heart J* 1994; 127: 804.
13. Boden WE. VANQUISH (Veterans Affairs Non-Q Infarction Strategies in Hospital). *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1-7.