

## DetECCIÓN DE ISQUEMIA CON RESONANCIA MAGNÉTICA CARDIACA DE ESTRÉS CON VASODILATADORES: VENTAJAS DE UN ENFOQUE COMBINADO

Nuno Bettencourt y Eike Nagel

King's College London BHF Centre. Division of Imaging Sciences. NIHR Biomedical Research Centre at Guy's & St Thomas'. NHS Foundation Trust. Londres. Reino Unido.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) ha evolucionado hasta convertirse en una técnica no invasiva muy importante, con aportaciones inigualables en la evaluación de la enfermedad cardiovascular. Además de su óptima definición estructural, aporta datos que permiten una cierta caracterización del tejido y una información simultánea sobre la función y la viabilidad cardiacas. Por otra parte, en combinación con una provocación farmacológica con sustancias vasodilatadoras o inotrópicas, la RMC permite diagnosticar la isquemia. La RMC de estrés se utiliza de manera creciente para el diagnóstico y la valoración de la isquemia y la viabilidad miocárdicas, y proporciona una evaluación segura y efectiva de los pacientes con enfermedad coronaria (EC)<sup>1</sup>.

En comparación con otras técnicas diagnósticas bien establecidas, como la ecocardiografía de estrés con dobutamina<sup>2</sup>, la tomografía por emisión de fotón único<sup>3</sup> o la tomografía de emisión de positrones<sup>4</sup>, la RMC de estrés proporciona una excelente delimitación de los bordes, una excelente imagen del movimiento de la pared y una elevada resolución espacial, sin exponer al paciente a radiación ionizante<sup>5</sup>.

La RMC de estrés para el diagnóstico de la EC puede realizarse utilizando dos técnicas diferentes: *a)* la RMC de perfusión de estrés, que valora la presencia de defectos de perfusión miocárdica inducibles durante la aplicación de un estímulo vasodilatador, generalmente adenosina o dipiridamol, y *b)* la obtención de imágenes de las anomalías del movimiento de la pared, que se realiza generalmente durante una infusión de dobutamina<sup>6</sup>.

La RMC de perfusión de estrés tiene como finalidad detectar los defectos de perfusión mediante el

flujo sanguíneo microvascular distal en el interior del miocardio<sup>7</sup>, mientras que las imágenes de las anomalías inducibles en el movimiento de la pared pretenden detectar la respuesta fisiológica del músculo cardiaco a esa agresión, lo que corresponde a una fase posterior de la cascada isquémica. Estas diferencias pueden tener una repercusión importante en la sensibilidad y la especificidad de la detección de la EC y deben tenerse en cuenta para optimizar el tratamiento<sup>8,9</sup>.

La adenosina y el dipiridamol son los inductores de estrés más comúnmente utilizados durante la RMC de perfusión. Actúan como vasodilatadores coronarios, induciendo una vasodilatación coronaria casi máxima, fundamentalmente a través de la activación de los receptores de adenosina en el músculo liso vascular. Esta hiperemia general de los lechos vasculares coronarios es independiente de la demanda metabólica y permite la detección de defectos de perfusión en las zonas irrigadas por vasos estenóticos<sup>10</sup>. En la RMC de estrés generalmente se utiliza dobutamina para la detección de anomalías del movimiento de la pared inducidas por la isquemia. Con su empleo se induce una isquemia real a través de un aumento de la carga de trabajo cardiaco, con lo que se imita el estrés fisiológico<sup>9,11</sup>.

Sin embargo, las propiedades vasodilatadoras de la dobutamina, así como la capacidad de los vasodilatadores (adenosina y dipiridamol) para inducir anomalías en el movimiento parietal, también pueden utilizarse para la optimización diagnóstica, y algunos grupos han estudiado el valor añadido que aporta este enfoque combinado utilizando la RMC de estrés<sup>12-14</sup>.

La utilidad diagnóstica de la RMC de estrés se ha analizado en varios estudios clínicos y un metaanálisis reciente ha examinado los resultados de los trabajos publicados sobre la RMC de estrés tanto con la técnica de perfusión como con la de detección de anomalías del movimiento segmentario de la pared<sup>5</sup>. Además, se han publicado ensayos multicéntricos sobre la RMC de perfusión<sup>15,16</sup>.

Según los criterios actuales de idoneidad para la RMC, el uso tanto de la RMC de perfusión como

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 383-91

Correspondencia: Dr. E. Nagel.  
Rayne Institute. St. Thomas' Hospital. 4th Floor.  
Lambeth Wing. SE1 7EH. London. Reino Unido.  
Correo electrónico: Eike.nagel@kcl.ac.uk

de la RMC de estrés con dobutamina está indicado para el diagnóstico de isquemia en pacientes que refieren dolor torácico y tienen una probabilidad previa a la prueba intermedia para EC, en pacientes en los que el ECG no es interpretable o en individuos que no pueden realizar ejercicio. Además, la RMC de estrés está indicada como valoración posterior a la prueba en pacientes ya estudiados con angiografía coronaria invasiva o tomografía computarizada que presentan lesiones coronarias pero cuya trascendencia funcional no está clara<sup>17</sup>.

En un estudio muy interesante publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA<sup>18</sup>, Husser et al han examinado el valor diagnóstico adicional de la inducción de anomalías segmentarias de la contractilidad durante la RMC de perfusión de estrés con dipiridamol para la detección de EC. De una población total de 600 pacientes a los que se practicó una RMC de perfusión de estrés con dipiridamol, se estudió a 166 a los que se practicó también una angiografía coronaria para determinar el posible beneficio diagnóstico aportado por la adición de secuencias de cine durante el protocolo de la RMC con infusión de dipiridamol en la evaluación del movimiento anormal inducible de la pared. En este estudio retrospectivo de un solo centro, los autores analizaron la presencia de déficit de perfusión de primer paso y de movimiento anormal inducible de la pared durante la RMC de perfusión con dipiridamol, y correlacionaron estos parámetros con la presencia de EC (definida como la presencia de una estenosis  $\geq 70\%$  evaluada mediante angiografía coronaria). Tal como se esperaba, los autores observaron que tanto la presencia de déficit de perfusión como la de un movimiento anormal inducible de la pared estaban relacionadas de manera independiente con la EC. En consonancia con lo indicado por estudios previos<sup>9,12,19</sup>, los autores observaron también que las imágenes de perfusión tenían, para la detección de EC, una sensibilidad superior y una especificidad inferior que el movimiento anormal inducible de la pared. Al compararlos con los pacientes que presentaban solamente déficit de perfusión con el estrés, los pacientes con movimiento anormal inducible de la pared constituían una población con mayor severidad de la EC (más segmentos hipoperfundidos y más vasos sanguíneos afectados). Esto se corresponde bien con el concepto de la cascada isquémica, que indica que para la inducción de un movimiento anormal de la pared es necesario un grado de isquemia superior al que se requiere para producir defectos de perfusión, que se observan en un nivel más bajo de la cascada.

A pesar de las limitaciones que comporta el carácter retrospectivo del estudio, con las consecuen-

cias que tiene para la interpretación y la generalización de los resultados, debido a un «sesgo de verificación» (que tiende a sobrestimar la sensibilidad y subestimar la especificidad de la prueba), los resultados sugieren un valor añadido importante de las imágenes del movimiento de la pared obtenidas durante el estrés como complemento de las imágenes de perfusión. La información adicional sobre el movimiento anormal inducible de la pared puede obtenerse en un lapso muy breve (durante 14 s aguantando la respiración), lo cual hace que este enfoque resulte fácilmente aplicable en la práctica clínica.

Uno de los principales avances aportados por este estudio es que confirma el beneficio de un enfoque de RMC combinado en el diagnóstico de la EC, utilizando un factor de estrés farmacológico diferente. Por primera vez, se ha estudiado el beneficio diagnóstico obtenido al añadir secuencias para la detección del movimiento anormal inducible de la pared durante la RMC de estrés con dipiridamol. De manera similar a lo que se observó durante la RMC de perfusión con adenosina<sup>12</sup>, el movimiento anormal inducible de la pared al utilizar dipiridamol se produce principalmente en presencia de estenosis epicárdica severa ( $> 75\%$ ). Según los autores, la elevada especificidad del movimiento anormal inducible de la pared podría compensar la falta de especificidad de los datos de perfusión<sup>18</sup>. Aunque puede ser cierto desde una perspectiva puramente académica, en la práctica clínica habitual sólo aumenta el valor predictivo de la prueba para la EC en los casos en los que se observa un movimiento anormal inducible de la pared; sin embargo, no permite descartar la EC cuando no se observa un movimiento anormal inducible de la pared (sensibilidad de tan sólo un 43% en esta población ya sesgada). En consecuencia, su adición al protocolo de perfusión estándar no comportaría un cambio significativo del tratamiento del paciente después de la prueba: en los pacientes con exploraciones de perfusión positivas, se solicitaría muy probablemente una angiografía invasiva independientemente de la evaluación del movimiento de la pared. Sin embargo, cabría plantear la hipótesis de que los pacientes con un movimiento anormal inducido de la pared, que tienen una EC más severa, constituyen el grupo de pacientes en los que podría obtenerse un efecto beneficioso con una intervención coronaria. A la vista de los resultados del ensayo COURAGE<sup>20</sup>, sabemos que en la práctica clínica diaria se puede estar sobrediagnosticando y sobrettratando la EC. Por consiguiente, la «menor sensibilidad» de la detección de un movimiento anormal de la pared inducido por dipiridamol puede ser, de hecho, ventajosa para una toma de decisiones óptima, pues podría identificar mejor el «umbral is-

quémico» propuesto, por encima del cual la revascularización sería superior al tratamiento médico<sup>21,22</sup>. Esta hipótesis merece una investigación en mayor profundidad y sería necesario estudiar el valor de esta estrategia alternativa en un ensayo pronóstico prospectivo. Otro aspecto interesante sería determinar si, a pesar de su menor sensibilidad y su posición más alta en la cascada isquémica, la evaluación del movimiento anormal inducible de la pared permitió detectar algún caso de EC que no se habría detectado empleando tan sólo los resultados de perfusión (2 [4%] pacientes con un movimiento anormal inducible de la pared tuvieron exploraciones de perfusión normales). En este caso, la adición de la secuencia de cine podría estar justificada para todos los casos de perfusión, puesto que estos 14 s de mantener la respiración podrían modificar la conducta clínica. Sin embargo, esto no puede deducirse de los datos presentados.

Estudios anteriores<sup>12,14</sup> se han centrado en el uso combinado de imágenes de perfusión y de movimiento de la pared con la RMC para la detección de la EC. Considerados conjuntamente, estos estudios indican que la combinación de secuencias añade un cierto valor diagnóstico a cada técnica considerada de forma aislada. Si añadimos a esto el valor diagnóstico y pronóstico adicional de las imágenes de cicatrices con la técnica de realce tardío en este contexto<sup>23,24</sup>, podemos considerar que la RMC es uno de los métodos mejores y más completos de diagnóstico no invasivo de la arteriopatía coronaria. Ningún otro método es capaz de aportar información sobre defectos de perfusión, anomalías inducidas en el movimiento de la pared y cicatrización, todos factores predictivos de la EC. A diferencia de otros estudios<sup>23</sup>, el índice de realce tardío utilizado en este estudio no fue un factor predictivo de EC independiente y, por lo tanto, no se incluyó en el modelo multivariable de predicción de la EC. Por el contrario, y en consonancia con los resultados ya descritos, la adición del movimiento anormal inducible de la pared a los datos de perfusión y a la información sobre el sexo del paciente mejoró el estadístico C de este modelo.

Los autores concluyen que la detección del movimiento anormal inducible de la pared, junto con las imágenes de perfusión, aporta un valor diagnóstico adicional para la detección de la EC y permite la identificación de pacientes con isquemia severa y una probabilidad elevada de EC. Aunque este valor adicional sea relativamente pequeño, se puede obtener en la misma prueba de esfuerzo y en sólo 15 s y puede permitir evaluar la severidad de la isquemia e identificar a los pacientes con más probabilidades de beneficiarse de la revascularización. Por todo ello, merece la pena obtener sistemáticamente esta información durante los exámenes de estrés.

## BIBLIOGRAFÍA

- Chiribiri A, Bettencourt N, Nagel E. Cardiac magnetic resonance stress testing: results and prognosis. *Curr Cardiol Rep.* 2009;11:54-60.
- Nagel E, Lehmkuhl HB, Bocksch W, Klein C, Vogel U, Frantz E, et al. Noninvasive diagnosis of ischemia-induced wall motion abnormalities with the use of high-dose dobutamine stress MRI: comparison with dobutamine stress echocardiography. *Circulation.* 1999;99:763-70.
- Sakuma H, Suzawa N, Ichikawa Y, Makino K, Hirano T, Kitagawa K, et al. Diagnostic accuracy of stress first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI compared with stress myocardial perfusion scintigraphy. *AJR Am J Roentgenol.* 2005;185:95-102.
- Schwitzer J, Nanz D, Kneifel S, Bertschinger K, Büchi M, Knüsel PR, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography. *Circulation.* 2001;103:2230-5.
- 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.
- Nagel E, Lorenz C, Baer F, Hundley WG, Wilke N, Neubauer S, et al. Stress cardiovascular magnetic resonance: consensus panel report. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2001;3:267-81.
- Nagel E, Klein C, Paetsch I, Hettwer S, Schnackenburg B, Wegscheider K, et al. Magnetic resonance perfusion measurements for the noninvasive detection of coronary artery disease. *Circulation.* 2003;108:432-7.
- Leong-Poi H, Rim SJ, Le DE, Fisher NG, Wei K, Kaul S. Perfusion versus function: the ischemic cascade in demand ischemia: implications of single-vessel versus multivessel stenosis. *Circulation.* 2002;105:987-92.
- Jagathesan R, Barnes E, Rosen SD, Foale RA, Camici PG. Comparison of myocardial blood flow and coronary flow reserve during dobutamine and adenosine stress: Implications for pharmacologic stress testing in coronary artery disease. *J Nucl Cardiol.* 2006;13:324-32.
- Jagathesan R, Kaufmann PA, Rosen SD, Rimoldi OE, Turkeimer F, Foale R, et al. Assessment of the long-term reproducibility of baseline and dobutamine-induced myocardial blood flow in patients with stable coronary artery disease. *J Nucl Med.* 2005;46:212-9.
- Mandapaka S, Hundley WG. Dobutamine cardiovascular magnetic resonance: a review. *J Magn Reson Imaging.* 2006;24:499-512.
- Paetsch I, Jahnke C, Wahl A, Gebker R, Neuss M, Fleck E, et al. Comparison of dobutamine stress magnetic resonance, adenosine stress magnetic resonance, and adenosine stress magnetic resonance perfusion. *Circulation.* 2004;110:835-42.
- Jagathesan R, Barnes E, Rosen SD, Foale R, Camici PG. Dobutamine-induced hyperaemia inversely correlates with coronary artery stenosis severity and highlights dissociation between myocardial blood flow and oxygen consumption. *Heart.* 2006;92:1230-7.
- Gebker R, Jahnke C, Manka R, Hamdan A, Schnackenburg B, Fleck E, et al. Additional Value of Myocardial Perfusion Imaging During Dobutamine Stress Magnetic Resonance for the Assessment of Coronary Artery Disease. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2008;1:122-30.
- Wolff SD, Schwitzer J, Coulters R, Friedrich MG, Bluemke DA, Biederman RW, et al. Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging: a multicenter dose-ranging study. *Circulation.* 2004;110:732-7.
- Schwitzer J, Wacker CM, Van Rossum AC, Lombardi M, Al-Saadi N, Ahlstrom H, et al. MR-IMPACT: comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary

- artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. *Eur Heart J*. 2008;29:480-9.
17. Hendel RC, Patel MR, Kramer CM, Poon M, Carr JC, Gerstad NA, et al. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1475-97.
  18. Husser O, Bodí V, Sanchís J, Mainar L, Núñez J, López-Lereu MP, et al. Valor diagnóstico adicional de la disfunción sistólica inducida para la detección de enfermedad coronaria mediante resonancia magnética cardíaca de estrés con dipiridamol. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:383-91.
  19. Schinkel AF, Bax JJ, Geleijnse ML, Boersma E, Elhendy A, Roelandt JR, et al. Noninvasive evaluation of ischaemic heart disease: myocardial perfusion imaging or stress echocardiography? *Eur Heart J*. 2003;24:789-800.
  20. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Engl J Med*. 2007;356:1503-16.
  21. Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, Cohen I, Berman DS. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation*. 2003;107:2900-7.
  22. Bangalore S, Messerli FH. Is there an ischemic threshold beyond which percutaneous coronary intervention is beneficial in the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) Trial? *Am J Cardiol*. 2007;100:1495.
  23. Klem I, Heitner JF, Shah DJ, Sketch MH, Behar V, Weinsaft J, et al. Improved detection of coronary artery disease by stress perfusion cardiovascular magnetic resonance with the use of delayed enhancement infarction imaging. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47:1630-8.
  24. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival in patients presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation*. 2006;113:2733-43.