

VARIABLES DE ALTO RIESGO PARA CARDIOPATÍA ISQUÉMICA DERIVADAS DE LOS ESTUDIOS DE PERFUSIÓN MIOCÁRDICA EN CARDIOLOGÍA NUCLEAR

DRES. FERNANDO MUT, MARIO BERETTA

PALABRAS CLAVE: PERFUSIÓN
ENFERMEDAD CORONARIA
diagnóstico

KEY WORDS: PERFUSION
CORONARY DISEASE-diagnosis

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria es la principal causa de morbimortalidad en Uruguay, así como en la mayoría de los países latinoamericanos y en las sociedades industrializadas. Dado que un tratamiento efectivo es capaz de reducir drásticamente la probabilidad de eventos isquémicos agudos, es importante la identificación de individuos con alto riesgo de accidentes cardíacos en los cuales la terapia médica máxima o la revascularización puedan mejorar la sobrevida⁽¹⁾. Asimismo, el creciente costo de la atención médica obliga a optimizar la asignación de recursos evitando la indicación de procedimientos invasivos en pacientes con baja probabilidad de eventos, en quienes dichos métodos carecerían de impacto en la evolución clínica.

Los estudios de perfusión miocárdica (EPM) son ampliamente utilizados como métodos funcionales no invasivos para el diagnóstico de enfermedad coronaria, aunque en la toma de decisiones cobran cada vez mayor importancia los parámetros vinculados a la estratificación de riesgo^(2,3). Cuando hablamos de riesgo, nos referimos a la probabilidad de sufrir eventos coronarios mayores (infarto de miocardio no fatal o muerte cardíaca) durante el año siguiente a la realización del estudio⁽³⁾. Esquemáticamente, consideraremos un resultado como de bajo riesgo cuando se vincula con una tasa de eventos menor a 1%

anual, riesgo moderado entre 1% y 3%, y riesgo elevado mayor a 3%⁽³⁾.

Existe amplia evidencia acerca del valor pronóstico independiente de la perfusión miocárdica respecto a los hallazgos de la coronariografía, demostrando que las alteraciones funcionales y las anatómicas no siempre están estrechamente correlacionadas y poseen diferente significado fisiopatológico^(4,5). Sin embargo, otros elementos ocasionalmente presentes en el estudio, a menudo pasados por alto durante la interpretación, constituyen auxiliares de gran valor a la hora de caracterizar la cardiopatía isquémica.

2. DEFECTOS DE PERFUSIÓN EN REPOSO O INDUCIDOS POR EL ESTRÉS

La adecuada interpretación de los EPM requiere de un análisis visual sistematizado cualitativo, que suele ser de gran confiabilidad en manos de un especialista experimentado. La severidad de un defecto de perfusión se relaciona con el grado de estenosis arterial, la presencia de circulación colateral y el estado de la reserva coronaria⁽²⁾. Por otra parte, la extensión del defecto habla del número de vasos afectados y/o de la ubicación proximal o distal de la estenosis. Básicamente, la isquemia extensa en el territorio de la arteria descendente anterior o defectos en más de un te-

Servicio de Medicina Nuclear. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

Correspondencia: Dr. Mario Beretta Barreda. Servicio de Medicina Nuclear. Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

Mario Cassinoni 1443. 11200 Montevideo, Uruguay. Correo electrónico: mberettab@gmail.com

Recibido enero 30; aceptado abril 11, 2008

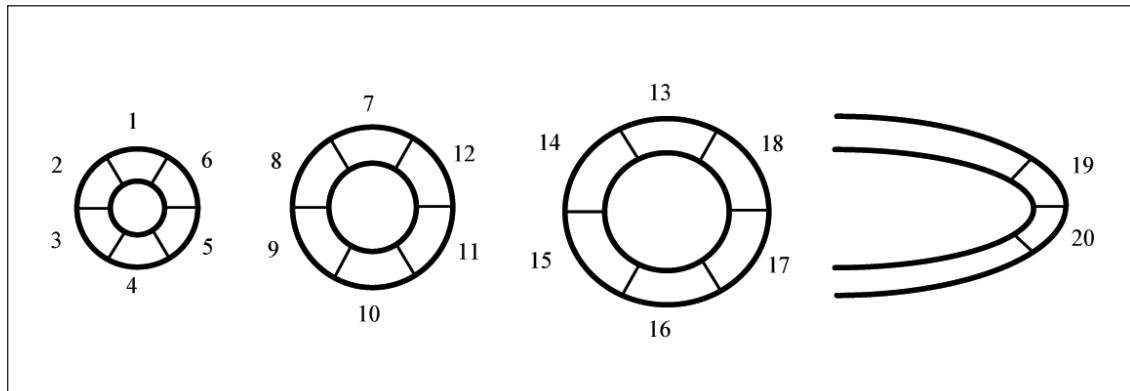


FIGURA 1. Modelo de 20 segmentos del ventrículo izquierdo para análisis del SPECT de perfusión miocárdica. De izquierda a derecha: tres cortes de eje menor desde apex a base, y corte de eje mayor vertical.

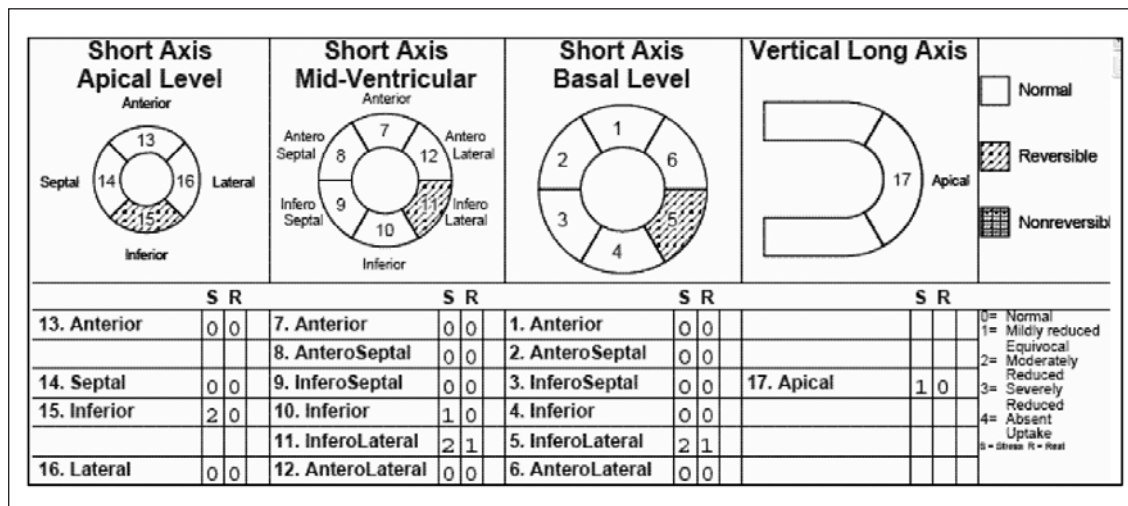


FIGURA 2. Modelo de 17 segmentos con puntajes de perfusión asignados (ver explicación en el texto). S: estrés; R: reposo.

ritorio arterial se relacionan con riesgo elevado de eventos coronarios (3).

A pesar de tratarse de una técnica altamente reproducible, se han efectuado esfuerzos para contar con métodos cuantitativos o semicuantitativos en el afán de minimizar la variabilidad inter e intraobservador y poder establecer un seguimiento longitudinal más exacto en un determinado paciente. Estos métodos consisten en asignar una puntuación para caracterizar el número de segmentos patológicos, proporcionando una evaluación de la topografía, extensión y severidad de la isquemia, de las áreas de necrosis y viabilidad, o de las zonas mixtas (3).

En el esquema de interpretación visual, el estudio es ubicado en una de las cinco categorías siguientes: normal, probablemente normal, dudoso, probablemente anormal y defi-

nitivamente anormal. A fin de condensar este esquema se recomienda a veces fusionar las dos primeras y las dos últimas categorías, reduciendo con ello el número de variables posibles (4).

Para el análisis semicuantitativo, la Asociación Americana de Cardiología Nuclear (ASNC) recomienda tanto el uso de modelos de 17 como de 20 segmentos, aunque la American Heart Association se inclina por este último (figura 1) (5). A cada segmento se aplica un sistema de 5 puntos, asignándose los siguientes valores de acuerdo a la captación del trazador: 0: normal; 1: leve hipocaptación, no claramente anormal; 2: moderada hipocaptación, definitivamente anormal; 3: severa hipocaptación, y 4: ausencia completa de captación. Esta puntuación es aplicada tanto al estudio de estrés como al de reposo, obteniéndose

TABLA 1. DEFECTO(S) DE PERFUSIÓN EXPRESADO(S) COMO PORCENTAJE DE LA PERFUSIÓN TOTAL DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

SS%, SR%		SD%	
0%-4%	Normal o dudoso	0%-2%	Normal o dudoso
5%-9%	Defecto leve	3%-5%	Isquemia leve
10%-14%	Defecto moderado	6%-9%	Isquemia moderada
> 14%	Defecto severo	> 9%	Isquemia severa

SS%: defecto porcentual de perfusión en estrés; SR%: defecto porcentual de perfusión en reposo; SD%: defecto porcentual diferencial de perfusión.

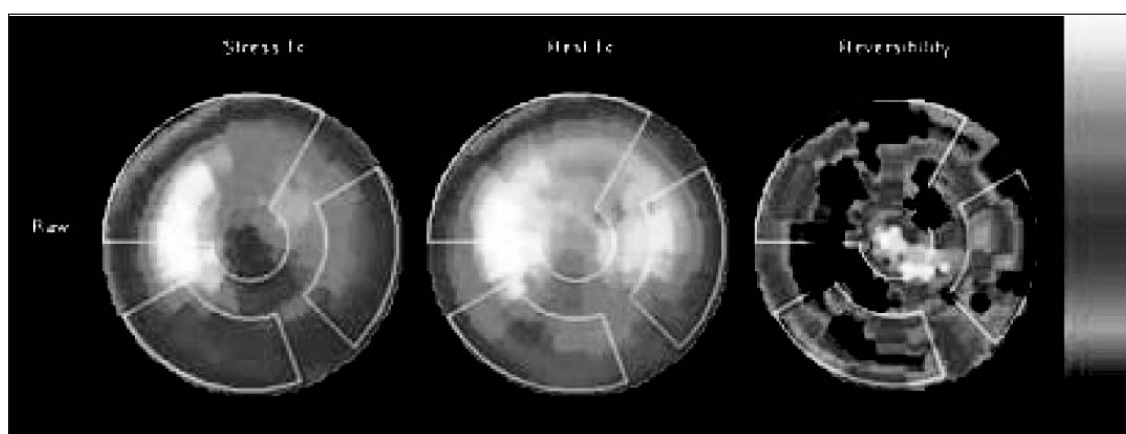


FIGURA 3. Mapas polares de perfusión correspondientes al estudio de estrés (izquierda), reposo (centro) y la diferencia entre ambos, indicando la reversibilidad del defecto (derecha). La escala de colores define los niveles de perfusión, no totalmente apreciable en blanco y negro. El método permite un análisis semicuantitativo y topográfico de la isquemia inducida.

se mediante la suma de puntos de los segmentos patológicos una puntuación total para el estrés (SSS: *summed stress score*), otra para el reposo (SRS: *summed rest score*) y la resta de la puntuación entre el estrés y el reposo, llamada puntuación diferencial sumada (SDS: *summed difference score*), que constituye una medida de la reversibilidad del defecto y, por tanto, del componente isquémico (figura 2) (5). Una puntuación de estrés (SSS) menor de 4 se considera un resultado normal, de 4 a 8 levemente anormal, de 9 a 13 moderadamente anormal y más de 13 severamente anormal (6,7). Cabe recordar que el SSS incluye tanto el componente isquémico como las áreas de fibrosis o hibernación. El SRS representa las áreas con defectos fijos, primariamente áreas de necrosis aunque también miocardio hibernado. En pacientes con infarto de miocardio que presentan defectos fijos de perfusión, cobra relevancia la puntuación diferencial (SDS) donde menos de 2 se considera no isquémico, de 2 a 6 levemente isquémico y

más de 6 moderada a severamente isquémico (7,8). De manera práctica, si dos o más segmentos tienen una puntuación igual o mayor de 2, el estudio debería considerarse definitivamente anormal (4,8). Igualmente, las puntuaciones pueden expresarse como porcentaje del número total de segmentos afectados. En la tabla 1 se resume el significado de estos porcentajes para los defectos en estrés, reposo y el grado de reversibilidad.

Otros métodos semicuantitativos utilizan los llamados mapas polares (*bull's eye*) o modelos tridimensionales con escalas de colores acordes a la intensidad del defecto, indicando la proporción de los territorios arteriales afectados (figura 3) (9,10).

A fin de investigar las implicancias pronósticas de los EPM normales o dudosos con ^{99m}Tc-MIBI sensibilizados con ergometría, Berman y colaboradores (6) estudiaron 1.702 pacientes a lo largo de 20±5 meses, excluyéndose aquellos con revascularización previa. Los EPM se interpretaron mediante análisis

visual semicuantitativo y los resultados se compararon con la ocurrencia de eventos mayores (muerte o infarto de miocardio) y menores (angioplastia o cirugía de revascularización) en los 60 días posteriores al estudio de cardiología nuclear. Los resultados mostraron que 1.131 individuos tuvieron un EPM normal o dudoso, en los cuales ocurrieron diez eventos: dos mayores (0,2%) y ocho menores (0,7%). Los pacientes con resultado normal, probablemente normal y dudoso tuvieron una similar baja tasa de eventos. En los 571 pacientes con resultado definitivamente anormal hubo 43 eventos mayores (7,5%) y 42 menores (7,4%) ($p < 0,001$ versus pacientes con estudio normal o dudoso). Otros trabajos confirman el elevado valor predictivo negativo de los EPM, vinculando la ausencia de defectos de perfusión a una tasa de eventos muy baja, similar al de la población general.

En otra serie se investigaron con EPM 1.413 pacientes con antecedente de infarto de miocardio que fueron seguidos durante un período de casi dos años⁽⁸⁾. Se encontró que la puntuación de estrés (SSS) clasificada en menos de 4, 4-8, 9-13 y más de 13 se correlacionó con una tasa anual de muerte cardíaca de 0,4%, 0,9%, 1,7% y 3,5%, respectivamente, ($p = 0,002$) y que los pacientes con infartos pequeños (menos de cuatro segmentos fijos) sin isquemia o con isquemia leve ($SDS \leq 6$) tuvieron una tasa de mortalidad anual de 0,6%. En cambio, un infarto de miocardio pequeño con moderada o severa isquemia se relacionó con una tasa de 1,6% y aquellos con infarto mayor (cuatro segmentos o más) con isquemia moderada a severa tuvieron una alta tasa anual de muerte ubicada entre 3,7% y 6,6%. Se ve así que el pronóstico depende tanto de la magnitud del defecto fijo o infarto (SRS), como del defecto reversible o isquemia (SRS) por lo cual, como parámetro independiente aislado, cobra mayor relevancia el valor del defecto de estrés (SSS) ya que refleja ambas condiciones.

En un estudio multicéntrico⁽¹¹⁾ que evaluó el valor pronóstico del ^{99m}Tc -MIBI SPECT con dipiridamol realizado precozmente (dos a cuatro días) después de un infarto de miocardio, tanto la presencia de cicatriz como la demostración de isquemia estuvieron estrechamente relacionados con la tasa de muerte cardíaca y reinfarto. Los pacientes con SSS bajo tuvieron una tasa anual de muerte e infarto de 2%, pero ésta descendió a 0% en aquellos

que no tuvieron defectos reversibles, comparada con 4% para los que tuvieron defectos reversibles. El impacto fue mayor entre los pacientes con SSS intermedio que tuvieron una tasa anual de 5%, pero disminuyó a 0% en ausencia de isquemia o con isquemia leve y aumentó a 17% si la misma era extensa. El impacto fue menor en pacientes con infarto de miocardio extenso, en los que la tasa permaneció alta aun con isquemia leve.

Estos datos apoyan la noción de que el riesgo de eventos cardíacos es mayor en pacientes portadores de infarto previo significativo con evidencia de isquemia extensa y, por tanto, se verán beneficiados con un procedimiento de revascularización. Por el contrario, pacientes con infartos pequeños y riesgo bajo no se beneficiarán de estos procedimientos. Permanecen dos grupos intermedios: aquellos con infartos pequeños pero extenso miocardio en riesgo y los infartos extensos con isquemia leve; es probable que el primer subgrupo se beneficie con revascularización o terapia médica intensa con la idea de disminuir el riesgo de nuevo infarto de miocardio, mientras que en el segundo grupo es menos clara la indicación invasiva ya que en ellos es más frecuente la muerte súbita, relacionada a arritmias ventriculares o insuficiencia cardíaca⁽¹²⁾.

La literatura muestra que en la práctica clínica de países desarrollados el resultado de los EPM tiene gran influencia en la indicación de cateterismo, ya que sólo 3% de pacientes con defectos de perfusión pequeños o estudios normales son sometidos a coronariografía⁽¹²⁾. Esta tasa de referencia se incrementa en forma proporcional al SSS, hasta 28% en pacientes con defectos extensos. Bateman y colaboradores⁽¹³⁾ mostraron que en una serie de 4.162 pacientes enviados para EPM por un grupo de cardiólogos con perfil altamente invasivo, solamente 3,5% de los individuos sin defectos de perfusión fueron sometidos a cateterismo, comparado con 32% en aquellos con defectos reversibles. Además, en este último grupo 85% presentaba estudios catalogados como de alto riesgo. Similares resultados han sido presentados por otros autores⁽¹⁴⁾.

Hachamovitch y colaboradores⁽³⁾ analizaron la relación entre los EPM y los procedimientos de cateterismo y revascularización a la luz de los datos clínicos y los resultados de la prueba ergométrica en un hospital universitario. Al igual que en los casos anteriores,

TABLA 2. PARÁMETROS CUANTITATIVOS NO PERFUSIONALES DE IMPORTANCIA DIAGNÓSTICA Y PRONÓSTICA (PARA RADIOFÁRMACOS MARCADOS CON ^{99m}Tc)

<i>Parámetros</i>	<i>Límite de normalidad</i>	<i>Comentario</i>
Índice pulmón/corazón	Hasta 0,40 ⁽¹²⁾ Hasta 0,39 ^(11,13,22) Hasta 0,34 ⁽⁸⁾	Variable; más bajo con trazadores de ^{99m} Tc que con talio.
Índice de dilatación transitoria del VI (volumen VI postestrés/reposo)	Entre 1,13 y 1,22 ^(12,28,35,70) Hasta 1,19 - hombre ⁽³⁹⁾ Hasta 1,32 - mujer ⁽³⁹⁾	Límites variables, más altos en mujeres con corazón pequeño y con protocolo de dos isótopos.
Volumen de fin de diástole del VI	Entre 80 y 120 ml ^(28,12,50) Hasta 78 ml - mujer ⁽⁷¹⁾ Hasta 123 ml - hombre ⁽⁷¹⁾	VFD y VFS son mayores en hombres y se incrementan con la edad y la masa corporal.
Volumen de fin de sístole del VI	Entre 35 y 70 ml ^(28,50) Hasta 33 ml - mujer ⁽⁷¹⁾ Hasta 49 ml - hombre ⁽⁷¹⁾	
FEVI postestrés	≥ 45% ⁽⁵⁰⁾ ≥ 48% ⁽⁵³⁾ ≥ 50% ⁽⁷¹⁾ mujer ≥ 42% ⁽⁷¹⁾ hombre FEVI postestrés > 5% que en reposo ⁽⁵⁵⁾ FEVI postestrés ≥ 4 puntos que en reposo ⁽⁵³⁾	El límite inferior más alto en mujeres puede estar vinculado al corazón más pequeño.
Índice de captación VD:VI postestrés Índice de captación VD postestrés:reposo	Hasta 0,36 ⁽⁶⁵⁾ Hasta 1,20 ⁽⁸⁰⁾	Deben analizarse imágenes no corregidas por atenuación. En presencia de estenosis de la CD puede estar reducida la captación del VD.

VI: ventrículo izquierdo; VD: ventrículo derecho; VFD: volumen de fin de diástole; VFS: volumen de fin de sístole; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; CD: arteria coronaria derecha.

mostraron una fuerte correlación entre el SSS y los procedimientos invasivos. Quizá lo más importante es que las tasas de cateterismo y revascularización fueron muy bajas (1% y 3% respectivamente) en pacientes que tuvieron EPM normales, aun en aquellos que presentaban una probabilidad pretest alta de enfermedad coronaria, destacando la confianza del clínico en el valor predictivo del estudio funcional. Por lo tanto, estos métodos efectivamente juegan un papel importante como “porteros” de los procedimientos invasivos.

En suma, en los estudios de SPECT miocárdico los defectos de perfusión tienen un enorme valor predictivo para eventos coronarios, son directamente proporcionales a la magnitud de la isquemia e influyen en las decisiones terapéuticas, ya que si el estudio es normal o casi normal, los pacientes no necesitarían ser sometidos a procedimientos invasivos, a menos que presenten algunas de las alteraciones no perfusionales mencionadas más adelante en este artículo. Por el contra-

rio, la existencia de isquemia moderada o severa acompañada o no de infarto de miocardio amerita la indicación de un método intervencionista.

3. ANOMALÍAS INDUCIDAS POR EL ESTRÉS NO DIRECTAMENTE VINCULADAS A LA PERFUSIÓN

Sumado a los defectos de perfusión, los cuales pueden reflejar la presencia de isquemia, necrosis o hibernación, existe en una serie de parámetros en los EPM que, de estar presentes, constituyen predictores independientes de riesgo. Todos conocemos casos en los que la perfusión aparenta ser “normal” y un estudio hemodinámico posterior revela extensa enfermedad coronaria, ya que en dichas situaciones la reducción de flujo suele ser relativamente balanceada, el radiofármaco puede distribuirse de manera homogénea en el miocardio sin generar un claro defecto reversible. Por lo tanto, la presencia de hallazgos adicionales a la perfusión puede sugerir que se está

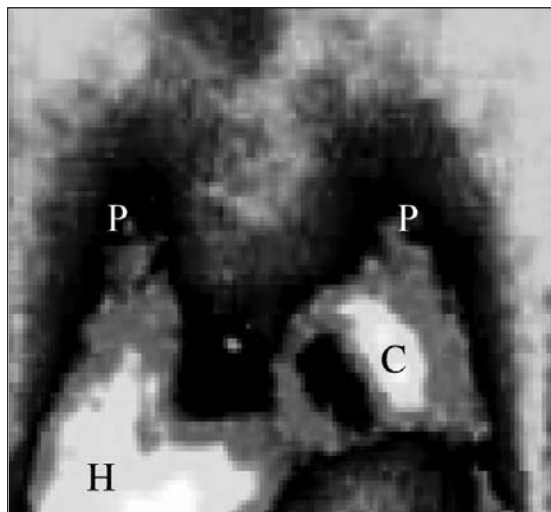


FIGURA 4. Imagen anterior de tórax demostrando captación pulmonar aumentada del trazador radioactivo (^{99m}Tc -MIBI). P: pulmones; H: hígado; C: corazón.

en presencia de un estudio falso negativo y evitar así la toma de decisiones clínicas equivocadas. Debe tenerse en cuenta que estos hallazgos pueden representar consecuencias fisiopatológicas diferentes de la isquemia y constituyen parámetros independientes de alto riesgo⁽¹⁵⁾, indicando la presencia de enfermedad coronaria severa aun a pesar de una perfusión considerada “normal”⁽¹⁶⁾.

Es también importante recordar que otros aspectos de las pruebas de estrés, tanto referidas al ejercicio como al estímulo farmacológico (cambios electrocardiográficos, angor, respuesta hemodinámica anormal, etcétera), conservan significado desde el punto de vista diagnóstico y pronóstico, lo cual ha sido confirmado incluso en ausencia de alteraciones significativas de la perfusión. Por tanto, un EPM normal no elimina totalmente el contenido pronóstico de estos parámetros clínicos y electrocardiográficos^(17,18), aunque sí modifica su significado desde el punto de vista estadístico. Recientes estudios han demostrado también que la disfunción eréctil parece constituir un importante predictor de los resultados de los estudios de perfusión miocárdica^(19,20), probablemente a través de su vinculación con la disfunción endotelial y, por tanto, debería considerarse un factor de riesgo.

Una interpretación de los EPM que incorpore la evaluación sistemática de cada uno de estos hallazgos ayudará en la estratificación de riesgo y en la selección adecuada de los pacientes para estudios invasivos o tratamiento médi-

co. Las variables encontradas en los EPM no relacionadas directamente con la perfusión, pero que tienen importancia diagnóstica y pronóstica, así como sus valores límites son enumerados en la tabla 2 y serán examinados en detalle.

3.1. AUMENTO DE LA CAPTACIÓN PULMONAR DEL TRAZADOR

El aumento de la captación pulmonar del ^{201}Tl o de los trazadores marcados con ^{99m}Tc en los EPM, caracterizada por un incremento durante el estrés del índice pulmón/corazón (I P/C), está independientemente relacionado a la severidad y a la extensión de la enfermedad coronaria, así como a un pronóstico adverso⁽²¹⁻²⁶⁾. El I P/C es típicamente evaluado sobre una imagen del tórax en proyección anterior (figura 4) y es definido como el promedio de cuentas/píxel (eventos radiactivos por unidad de superficie) en una región de interés del pulmón dividido por el promedio de cuentas/píxel en una región de interés del miocardio. Esto puede ser realizado de forma manual o automática^(25,27). La base fisiopatológica del aumento del I P/C en pacientes con enfermedad coronaria consiste en que la isquemia miocárdica desencadenada por el ejercicio o el estímulo farmacológico produce una disfunción sistólica o diastólica del ventrículo izquierdo (VI), o ambas, la cual provoca un aumento de la presión diastólica final del VI, con el consiguiente incremento de la presión capilar pulmonar y extravasación del trazador hacia el espacio intersticial⁽²⁴⁾. Se ha demostrado una fuerte correlación entre la presión capilar pulmonar en cuña y el aumento de la captación pulmonar del radiofármaco^(26,28), indicando una disfunción ventricular mediada por el estrés⁽²⁹⁾.

En la primera descripción de este fenómeno se descubrió que la tasa anual de eventos cardíacos mayores fue de 1% en pacientes con perfusión normal; 5% en los que tenían perfusión anormal, y 13% en los que presentaban un estudio anormal sumado a un aumento de la captación pulmonar del trazador⁽³⁰⁾. El fenómeno puede expresarse en forma variable según las propiedades del trazador utilizado, las características de la prueba de estrés y el tiempo transcurrido entre la inyección y la adquisición del estudio⁽³¹⁻³³⁾. Aunque la captación pulmonar se correlaciona con la extensión y severidad de la enfermedad coronaria, el aumento del I P/C debe ser considerado un

marcador de disfunción ventricular independiente de la enfermedad cardíaca de base y, por tanto, puede verse en patología no isquémica (23).

La captación pulmonar es independiente del uso de estrés físico o farmacológico (15). En un grupo de 158 pacientes empleando ^{99m}Tc -MIBI indistintamente con adenosina o ejercicio, el promedio del I P/C fue 0,30 en pacientes normales, 0,32 en enfermedad de un solo vaso y 0,39 para múltiples vasos ($p < 0,05$ entre un vaso y múltiples vasos) (24). Un reciente estudio de 718 pacientes valorados con ^{99m}Tc -MIBI que fueron seguidos por 5,6 años demostró que el grupo de bajo riesgo para eventos cardíacos tuvo un índice de captación pulmonar $< 0,29$, mientras que en el grupo de mayor riesgo fue $> 0,34$ (21).

Bacher-Stier y colaboradores, estudiando 109 pacientes con ^{99m}Tc -MIBI y coronariografía, observaron que un I P/C $> 0,44$ tuvo una sensibilidad y especificidad de 63% y 81%, respectivamente, para identificar enfermedad multivaso y una sensibilidad de 86% para estenosis mayor de 90% en el sector proximal de la arteria descendente anterior (25). Por el contrario, los pacientes con baja probabilidad de enfermedad coronaria tuvieron un índice promedio de 0,40. En un análisis multivariado, los pacientes con I P/C alto tuvieron más probabilidad de presentar mayor puntuación de isquemia, dilatación transitoria del VI y aumento del volumen de fin de diástole postestrés detectado en los EPM.

En pacientes estudiados luego de una internación por angina inestable o infarto de miocardio no Q, se encontró que los sujetos con un I P/C alto tenían sobrepeso, baja tolerancia al ejercicio, alta prevalencia de angina y una fracción de eyección más baja que aquellos con índice normal (34). Además, un índice elevado, aun en ausencia de defectos de perfusión, estuvo asociado a una alta tasa de eventos cardíacos y en consecuencia sugiere por sí solo la necesidad de considerar un procedimiento intervencionista (32).

Como es de esperar, la captación pulmonar también está elevada en pacientes con severa falla ventricular izquierda de etiología no isquémica (35). Sin embargo, cuanto más severa es la isquemia inducida, mejor se correlaciona con el I P/C calculado en el estrés pero no con el índice en reposo, mientras que el grado de disfunción ventricular se correlaciona con el índice tanto de estrés como de reposo. Otra causa de aumento de captación pul-

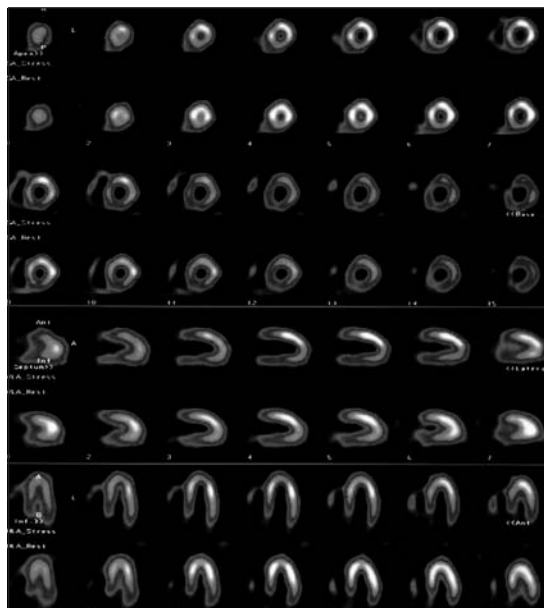


FIGURA 5. Dilatación transitoria del ventrículo izquierdo. Cortes de eje menor, de eje mayor vertical y de eje mayor horizontal. Fila superior, esfuerzo; fila inferior, reposo. Nótese el aumento de tamaño de la cavidad ventricular en el estudio de estrés respecto al reposo, a pesar de no observarse defectos significativos de perfusión.

monar sin lesiones anatómicas coronarias reportado en la literatura es el síndrome X (36).

Al parecer, la captación pulmonar es un fenómeno dinámico que tiende a disminuir con el transcurso del tiempo desde la inyección del trazador. Por otra parte, durante los primeros minutos la captación es “fisiológica”, ya que la eliminación normal del radiofármaco desde el pulmón requiere cierto tiempo. La medida del I P/C se realiza usualmente entre los 30 y 60 minutos postinyección, al momento de adquirir el estudio convencional de perfusión. Una medida más precoz, entre 5 y 10 minutos, puede ser más sensible pero menos específica para la detección de enfermedad multivaso. En una población de 158 pacientes estudiados con EPM y angiografía, la incidencia de enfermedad multivaso en pacientes con captación pulmonar elevada durante el estrés, calculada a los 5 minutos postinyección, fue significativamente más alta que en el grupo normal (81% y 42%, respectivamente) (27). Otro estudio sobre 1.500 individuos sometidos ya sea a ejercicio o dipiridamol, mostró que el incremento del I P/C postestrés estuvo significativamente asociado con defectos de perfusión reversibles (isquemia) en las imágenes precoces, mientras que en las imágenes

tardías este hallazgo se relacionó más estrechamente a la presencia de defectos fijos (37).

Si bien el I P/C representa un parámetro de utilidad, sus limitaciones radican en que no existe un protocolo estandarizado para la cuantificación, incluyendo el momento exacto de la adquisición de las imágenes, la frecuencia cardíaca en el momento de la inyección del trazador, o el tipo de estrés aplicado. Tampoco existe consenso en cuanto al rango de normalidad y un valor elevado no es específico de enfermedad coronaria. Los valores reportados varían en la literatura, aunque se ha sugerido que el límite normal debe ser $<0,5$ para el ^{201}Tl y $<0,40$ para los trazadores con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ (MIBI, tetrofosmina). Un incremento de la captación pulmonar puede añadir valor pronóstico independiente como marcador de extensión y severidad de la enfermedad coronaria y como indicador de disfunción ventricular.

3.2. DILATACIÓN TRANSITORIA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO

En sujetos normales, el aumento de la función sistólica en el ejercicio o en el período postesfuerzo se expresa como una disminución de la cavidad ventricular en los estudios gatillados (38). Por tanto, es de esperar un menor volumen ventricular postestrés respecto al basal en pruebas como el ejercicio o la dobutamina, y a lo sumo una falta de modificación en las pruebas vasodilatadoras (dipiridamol, adenosina). En cambio, en ocasiones se observa un mayor tamaño ventricular relativo en la fase de estrés, lo cual se denomina dilatación transitoria del VI (DTVI) (figura 5). Esto es usualmente cuantificado mediante un índice que relaciona el tamaño ventricular (área de la cavidad ventricular en los cortes tomográficos) en estrés comparado con la del reposo (39). La explicación fisiopatológica de este hallazgo puede ser variada: a) un verdadero incremento del volumen ventricular durante el estrés, producto de una disfunción sistólica inducida por isquemia (40,41), o b) una dilatación "aparente" del VI por hipoperfusión subendocárdica difusa como una manifestación de extensión de la isquemia que involucra todos los territorios del miocardio (15,42).

Un estudio en el cual pacientes fueron sometidos a ergometría con ^{201}Tl y ecocardiografía de esfuerzo simultánea reveló que los sujetos con DTVI en el centellograma no disminuían el volumen de fin de sístole en el ecocardiograma durante el ejercicio (43), indican-

do que la disfunción sistólica inducida sería el mecanismo que explica el hallazgo centellográfico. Debe tomarse en cuenta que en los EPM, las imágenes convencionales no "gatilladas" (no sincronizadas con el ECG) representan una sumatoria del ventrículo en diástole y en sístole, por lo cual no es posible distinguir si el aumento de la cavidad se produce a expensas de un mayor volumen de fin de diástole o de fin de sístole, o de ambos.

En los primeros estudios de ventriculografía radioisotópica ya se observaban incrementos del volumen del VI durante el ejercicio en pacientes con enfermedad coronaria (44). El fenómeno de DTVI en los EPM usando ^{201}Tl se ha relacionado con la extensión de la enfermedad y, por tanto, con un incremento del riesgo (45), ya que el índice de dilatación transitoria fue de 1,02 en ausencia de enfermedad coronaria, 1,05 para enfermedad de un vaso y 1,16 para enfermedad multivaso ($p<0,05$) (46). De igual forma, para estudios con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -tetrofosmina el índice de dilatación transitoria fue de 0,97 en un grupo control y 1,03, 1,09, y 1,13 en pacientes con enfermedad de 1, 2 y 3 vasos respectivamente (47). En protocolos con doble isótopo (estrés con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI y reposo con talio), un índice de DTVI $>1,22$ mostró aceptable sensibilidad (71%-77%) y una muy alta especificidad (92%-95%) para la detección de enfermedad coronaria severa y extensa (48).

Los valores límites reportados en la literatura para el índice de dilatación transitoria postesfuerzo varían entre 1,04 y 1,31 (25,49,50); esto probablemente refleja las diferencias entre los trazadores usados, la metodología de estudio, el tiempo transcurrido entre el máximo ejercicio y la adquisición de las imágenes, así como otros parámetros del protocolo (51). El índice de DT no es afectado por el índice de masa corporal ni por las técnicas de corrección de atenuación (50).

Es importante tener en cuenta que, a diferencia del índice de captación pulmonar, la significación del índice de DT es independiente del isótopo y del tipo de prueba de estrés utilizada (52,53). En un estudio incluyendo 110 pacientes sometidos a estímulo con dipiridamol usando ^{201}Tl , ningún caso con arterias coronarias normales tuvo DTVI (49), pero al igual que con el ejercicio, el índice tendió a ser más elevado (1,15) en pacientes con afectación de múltiples vasos que en aquellos con un solo vaso (1,03).

Cuando la DT indica enfermedad corona-

ria severa, generalmente existen hallazgos adicionales incluyendo múltiples defectos de perfusión y otros elementos anormales⁽⁵⁴⁾. El número de segmentos isquémicos es casi siempre mayor en los pacientes con DT, indicando mayor proporción de miocardio en riesgo⁽⁵⁵⁾. Sin embargo, como se expresó antes, un estudio puede tener aspecto “normal” en casos de “isquemia balanceada”, en la cual la severidad de la misma compromete por igual todas las regiones del miocardio provocando una distribución homogénea del trazador⁽⁴⁰⁾. En 1.560 pacientes estudiados con doble isótopo ^{99m}Tc-MIBI en estrés y ²⁰¹Tl en reposo, aquellos con DTVI aislada (sin defectos de perfusión ni otras alteraciones) tuvieron una tasa significativamente más alta de infarto de miocardio y muerte cardíaca comparada con aquellos cuyo índice fue normal (2,4% versus 0,8%, p<0,05)⁽⁴²⁾.

Además de la enfermedad coronaria, se ha visto DTVI en pacientes añosos, mujeres, antecedente de infarto de miocardio y baja capacidad de ejercicio⁽⁴²⁾. Por ejemplo, un estudio de 75 pacientes (33 mujeres) sin coronariopatía sometidos a ergometría con ^{99m}Tc-MIBI mostró un límite superior del índice DTVI para mujeres de 1,31 comparado con 1,18 para hombres, sugiriendo cierta dependencia de este parámetro con el sexo⁽⁵⁰⁾. También se ha reportado DTVI en ausencia de patología de las arterias epicárdicas en otras condiciones tales como enfermedad microvascular, hipertensión arterial (HTA), hipertrofia ventricular izquierda, VI pequeño, diabetes mellitus, miocardiopatía dilatada, cardiomiopatía hipertrófica, estenosis aórtica severa y arritmias transitorias^(42,47,48,52,56-58). Sin embargo, la mayoría de estas condiciones está asociada a una alta morbimortalidad, por lo cual la DTVI predice en forma independiente futuros eventos cardíacos sin considerar la etiología⁽⁴²⁾. Una aparente DTVI puede ser resultado de artefactos técnicos derivados de movimiento del paciente, del filtro de reconstrucción tomográfica u otros factores, de modo que es necesario descartar dichas causas antes de atribuir el hallazgo a razones fisiopatológicas^(40,59).

En suma, la DTVI es un marcador de riesgo relativamente poco sensible pero muy específico, ya que su presencia se asocia generalmente a un mal pronóstico. La presencia de este hallazgo, aun en ausencia de defectos de perfusión, obliga a tomar consideraciones especiales y requiere más investigaciones pa-

ra determinar la existencia de enfermedad coronaria⁽⁶⁰⁾, sobre todo si se trata de un paciente añoso con angina típica o diabetes⁽⁴²⁾.

3.3. AUMENTO DEL VOLUMEN DE FIN DE DIÁSTOLE Y FIN DE SÍSTOLE DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO POSTESTRÉS

Durante el ejercicio o bajo estímulo farmacológico con dobutamina, la respuesta fisiológica ventricular normal es aumentar la contractilidad y el gasto cardíaco dando como resultado la disminución del volumen de fin de diástole (VFD) y de fin de sístole (VFS)⁽⁴³⁾. Después del estímulo con dipiridamol o adenosina, por una disminución de la presión arterial media y un menor retorno venoso, la respuesta fisiológica habitual es también una disminución del VFD y del VFS, lo cual se comprueba en las imágenes de perfusión postestrés⁽⁶⁰⁾. En un estudio de ²⁰¹Tl con ejercicio en 46 individuos normales, tanto el VFD como el VFS postestrés fueron significativamente menores que en el reposo (62,6 ml versus 65,2 ml y 21,6 ml versus 25,6 ml respectivamente, p<0,05)⁽³⁸⁾. En el mismo estudio, los límites superiores para el VFD y el VFS fueron de 33,5 ml y 77,7 ml respectivamente.

En pacientes con enfermedad coronaria, el aumento del VFD o del VFS, o ambos, está asociado a extensión y severidad de la isquemia⁽⁶¹⁾. En una serie de 1.680 pacientes estudiados con SPECT gatillado (*gated* SPECT), un análisis multivariado reveló que una fracción de eyección postestrés <45% y un VFS >70 ml tuvieron valor pronóstico incremental sobre la información clínica y los parámetros de perfusión para predecir muerte cardíaca⁽⁶²⁾. Los pacientes con fracción de eyección normal pero con un VFS elevado presentaron una tasa de mortalidad anual significativamente más alta que aquellos con un VFS normal (8,2% versus 1,1% respectivamente). Otros autores, analizando 422 sujetos sometidos a ejercicio con ^{99m}Tc-tetrofosmina, demostraron que los pacientes con isquemia tuvieron VFD >80 ml y VFS >35 ml postestrés, valores significativamente mayores que los del grupo no isquémico⁽³⁹⁾.

Sin embargo, algunos pacientes con trastornos cardíacos no isquémicos también pueden ver afectada la función ventricular durante el estrés provocando similar incremento de los volúmenes, por lo tanto este fenómeno no es específico para enfermedad coronaria. Asimismo, el aumento de los volúmenes ventriculares en estrés tiene impacto sobre el índice de DT y aun con la captación pulmo-

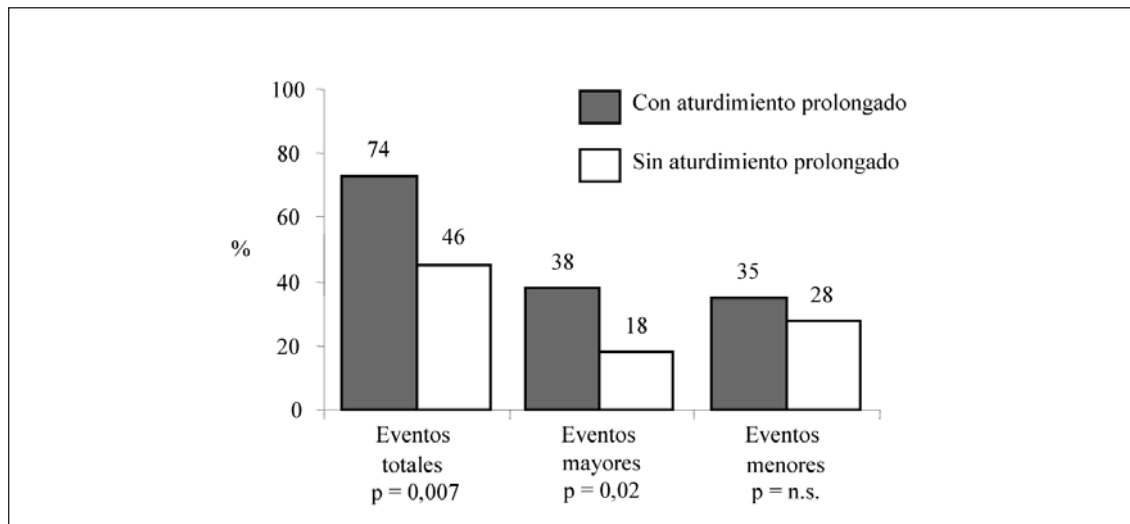


FIGURA 6. Relación entre aturdimiento miocárdico prolongado (definido como variación de 10% de la FEVI entre el estudio postestrés y reposo, persistente a las dos horas) y eventos cardíacos a tres años en 51 pacientes. Es significativa la capacidad del parámetro para predecir eventos totales y eventos mayores (modificado de ref. 74, con permiso).

nar, por lo que puede superponerse con la información que aportan estas variables ⁽⁵³⁾. Por otra parte, el VFS obtenido en el período postestrés mediante gated SPECT ha mostrado deberse muchas veces a aturdimiento miocárdico postisquémico, como veremos más adelante ⁽⁶³⁾.

Las limitaciones de este parámetro radican en que existe una significativa variación en los límites superiores de la normalidad para los volúmenes ventriculares y en que los valores son fuertemente dependientes del sexo y del índice de masa corporal. Los valores absolutos a menudo representan el promedio de una población y pueden no ser apropiados para un individuo en particular. Las variaciones relativas cobran mayor valor, aunque aún falta establecer los rangos de normalidad para las mismas, especialmente en diferentes poblaciones de pacientes.

En suma, los pacientes que exhiben un aumento de volúmenes de fin de diástole o fin de sístole postestrés, o ambos, tienen una alta tasa de eventos cardíacos y de mortalidad, independientemente del valor de la fracción de eyección y de los hallazgos de la perfusión.

3.4. DISMINUCIÓN DE LA FEVI POSTESTRÉS (ATURDIMIENTO MIOCÁRDICO)

Normalmente, la contractilidad del VI (y por tanto la fracción de eyección) se incrementa con el ejercicio o la dobutamina ^(43,64). Un estudio con gated SPECT y ejercicio en volunta-

rios normales mostró que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) fue aproximadamente 6% más alta en el período postestrés que en el reposo, mientras que el VFD y el VFS fueron significativamente menores ⁽³⁸⁾. En cambio, en la cardiopatía isquémica la FEVI no se incrementa e incluso puede disminuir ^(64,65). Este fenómeno refleja el llamado “aturdimiento” miocárdico, una disfunción ventricular transitoria que se resuelve espontáneamente tras un período variable luego de cesar la isquemia. Se ha demostrado que la FEVI postestrés asociada a la puntuación de perfusión proporcionan información diagnóstica y pronóstica independiente e incremental ⁽⁵⁴⁾. En un estudio que involucró 1.680 pacientes, el mejor predictor de riesgo de muerte cardíaca fue la FEVI postestrés, y este parámetro incluso fue superior a la extensión de los defectos de perfusión ⁽⁶²⁾. Otro estudio sobre 1.612 pacientes con ^{99m}Tc-MIBI y gated SPECT confirmó que la FEVI postestrés predice futuros eventos cardíacos, de modo que con cada punto de caída de la FEVI el riesgo se incrementa en 3% ⁽⁵⁴⁾. En un estudio con 100 pacientes sometidos a gated SPECT con ^{99m}Tc-MIBI y angiografía coronaria, el aturdimiento postestrés tuvo una baja sensibilidad (53%) pero una alta especificidad (100%) para el diagnóstico de estenosis de alto grado ⁽⁶⁶⁾.

Cuanto más severa la isquemia inducida por el estrés, mayor probabilidad de aturdimiento, lo que indica mayor severidad de la cardiopatía coronaria ^(67,68). Hashimoto y cola-

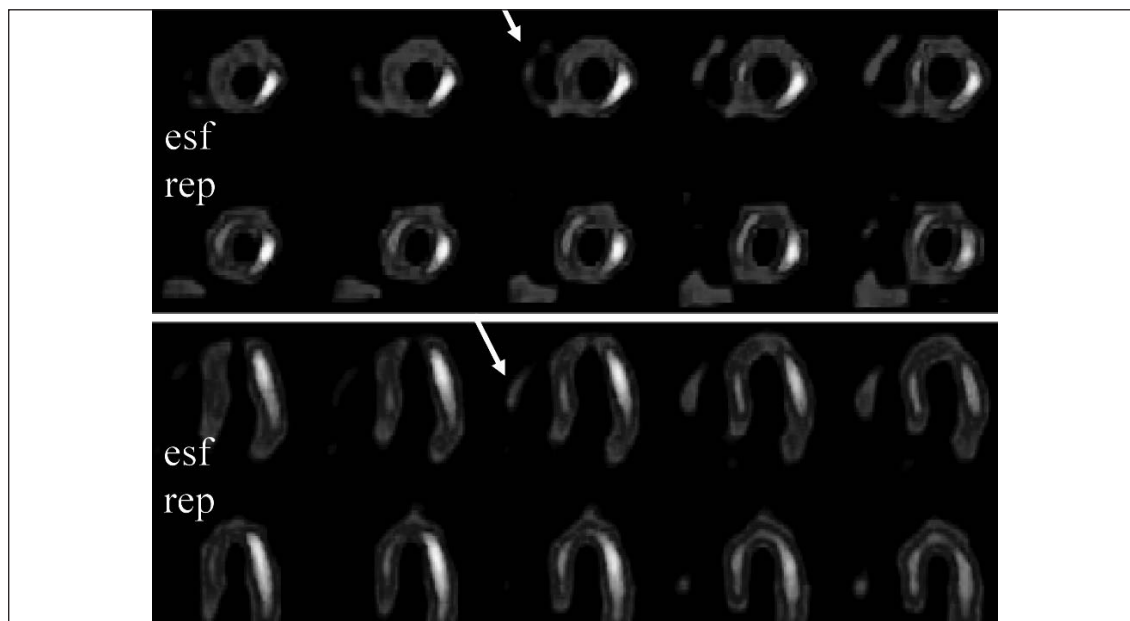


FIGURA 7. Cortes tomográficos (SPECT) de eje menor (bloque superior) y de eje mayor horizontal (bloque inferior) correspondientes a estudio de esfuerzo (esf) y reposo (rep). Además de extensos defectos de perfusión reversibles y dilatación transitoria del VI, se comprueba captación del trazador en el VD (flechas) en el estudio de esfuerzo.

boradores confirmaron que la magnitud de la caída relativa de la FEVI postestrés con respecto al reposo se correlaciona con la severidad de la isquemia y los segmentos que mostraron reducción de la motilidad parietal estuvieron asociados con defectos reversibles de la perfusión ⁽⁶⁹⁾.

En otra investigación comprendiendo 126 pacientes valorados con ^{99m}Tc-MIBI gated SPECT se demostró que aquellos con significativa isquemia tuvieron una reducción de 4% de la FEVI postestrés, mientras que los pacientes no isquémicos exhibieron un aumento promedio de 1% ⁽⁶⁴⁾. Una disminución global en la motilidad parietal del VI (aturdimiento) puede indicar enfermedad significativa de tres vasos o del tronco de la coronaria izquierda, mientras que alteraciones sectoriales son coincidentes con defectos reversibles (isquemia localizada) ^(54,70,71).

El aturdimiento miocárdico persiste desde algunos minutos hasta varias horas postestrés, de modo que la frecuencia de detección del fenómeno es inversamente proporcional al tiempo transcurrido entre la inyección del trazador y la adquisición de imágenes ⁽⁷²⁾. Habitualmente, la resolución es completa en un estudio de reposo a las 24 horas ⁽⁷³⁾. En una serie de 51 pacientes estudiados una y dos horas después de la prueba de estrés ⁽⁷⁴⁾, hemos comprobado que aquellos pacientes con dis-

función persistente presentaron mayor número de eventos coronarios (figura 6). El fenómeno de aturdimiento puede ocurrir en cualquier prueba de inducción isquémica, siendo más prevalente en las pruebas de estrés físico, aunque se ha demostrado que también existe frecuentemente con el uso de agentes vasodilatadores como el dipiridamol o la adenosina ^(61,75-77).

La principal limitación de este parámetro radica en que la FEVI postestrés puede variar, dependiendo del momento de adquisición de las imágenes (el miocardio aturcido puede haberse recuperado a los 30 minutos de cesado el estrés). Además, si bien la disminución de la FEVI entre el reposo y el estrés se considera anormal, no se ha establecido el significado clínico de este fenómeno en el rango de valores elevados (por ejemplo, una caída de 75% a 65%). El límite superior de los valores de FEVI postestrés y reposo son probablemente más altos en mujeres que en hombres ⁽⁷⁸⁾.

3.5. INCREMENTO DE LA CAPTACIÓN DEL TRAZADOR POR EL VENTRÍCULO DERECHO EN LAS IMÁGENES DE ESTRÉS

Normalmente, el ventrículo derecho (VD) es poco visible en los estudios de perfusión, en virtud de que posee escasa masa miocárdica en condiciones fisiológicas. Puede verse captación significativa en casos de hipertrofia parietal por aumento crónico de la postcarga ventricu-

lar derecha. El incremento transitorio de captación del radiotrazador en el VD durante el estrés (con ^{201}Tl o $^{99\text{m}}\text{Tc}$) es altamente sensible (90%-93%) pero inespecífico (30%-49%) para detección de enfermedad de tronco de la coronaria izquierda o de múltiples vasos (16,79). La baja especificidad se debe a que una variedad de patologías que aumentan la presión del VD y la sobrecarga volumétrica del mismo incrementan la captación, por ejemplo, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la sobrecarga aguda del VD o hipertrofia, la hipertensión pulmonar primaria o secundaria, valvulopatías, enfermedades congénitas como defectos atriales o septales, etcétera (16,79,80). Tiene más valor pronóstico el patrón de reversibilidad de la perfusión ventricular derecha que el aumento permanente de la captación (figura 7).

Los criterios para identificar el aumento transitorio de captación del VD son: una relación o índice de captación del VD/VI $> 0,36$ y/o un índice de captación del VD postestrés/VD reposo $> 1,20$ (más de 20% de incremento en el ejercicio con respecto al reposo) (65,80).

La fisiopatología del aumento de la actividad del VD en pacientes con severa enfermedad coronaria probablemente involucra una reducción global en la captación del trazador por el VI, provocando un aumento relativo en la captación del VD. También se explica por un incremento agudo de estrés sobre la pared del VD secundario a la isquemia y disfunción del VI inducida por el ejercicio, la cual a su vez produce un aumento retrógrado de la presión hacia el circuito pulmonar y las cavidades derechas (79,80). En un estudio de 40 pacientes con captación del VD valorados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI y cateterismo cardíaco derecho e izquierdo, el aumento de captación del VD se correlacionó con una sobrecarga de presión sobre el mismo en los pacientes con enfermedad coronaria (80). Los autores concluyen que en ausencia de enfermedad pulmonar o valvular, el incremento de la captación del VD (por sobrecarga de presión) indica una significativa falla retrógrada del VI y posee valor pronóstico.

El hallazgo puede no estar presente si existe estenosis proximal de la arteria coronaria derecha, aun con enfermedad coronaria severa y extensa, ya que es posible que esté reducida la captación en el VD por limitación del flujo (81).

No se ha establecido un método estándar o automático para evaluar la captación del VD y, por tanto, se cuenta con varias definiciones y di-

ferentes rangos de normalidad. Además, existen múltiples condiciones distintas a la cardiopatía isquémica que aumentan la captación del VD, lo cual limita su especificidad. Tampoco se ha determinado su valor pronóstico independiente en cuanto a eventos cardíacos.

4. CONCLUSIONES

Los estudios de SPECT para investigar la perfusión miocárdica con ^{201}Tl o empleando radiofármacos marcados con $^{99\text{m}}\text{Tc}$ pueden mostrar elementos de alto riesgo relacionados o no directamente con la perfusión. Dado que los hallazgos de la perfusión en forma aislada tienden a subestimar la extensión de la enfermedad si el flujo coronario no es suficientemente heterogéneo, es de gran importancia contar con signos adicionales que brinden una orientación diagnóstica y sobre todo pronóstica. Un estudio puede mostrar mínimos cambios en la perfusión aun en presencia de una enfermedad coronaria grave si existe isquemia balanceada; es entonces que los mencionados marcadores de alto riesgo cobran relevancia y en general sugieren la necesidad de un procedimiento intervencionista.

Además de la extensión y severidad de los defectos de perfusión reversibles, otros marcadores de alto riesgo incluyen: aumento de la captación pulmonar del trazador, dilatación transitoria del VI, incremento de los volúmenes de fin de diástole y sístole, disminución de la FEVI en el período postestrés y aumento de la captación del VD en las imágenes de estrés. La mayoría de estos parámetros se comportan como verdaderas variables continuas, ya que en la medida que sus valores aumentan también lo hace el nivel de riesgo. Se han establecido para ellos valores límites de manera convencional derivados de trabajos que utilizan puntos de corte representando un compromiso adecuado entre la sensibilidad y especificidad para detectar extensión y severidad de la enfermedad coronaria. La presencia de cualquiera de estos marcadores debe ser mencionada en los informes de cardiología nuclear en adición a los tradicionales hallazgos referentes a la perfusión.

BIBLIOGRAFÍA

1. Rutherford JD, Braunwald E. Chronic ischemic heart disease. En: Braunwald E, ed. Heart Disease. Philadelphia: WB Saunders, 1992: 1293-364.

2. **Klocke FJ, Baird MG, Lorell BH, Bateman TM, Messer JV, Berman DS, et al.** ACC/AHA/ASNC guidelines for the clinical use of cardiac radionuclide imaging executive summary: a report of The American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASNC Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Clinical Use of Cardiac Radionuclide imaging). *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1318-33.
3. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Cohen I, Cabico A, Friedman J, et al.** Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. Incremental prognostic value and use in risk stratification. *Circulation* 1996; 93: 905-14.
4. **Berman DS, Kiat H, Germano G, Van Train KF, Maddahi J, DePuey EG, et al.** Tc-Sestamibi SPECT. En: De Puey EG, Berman DS, García EV, editores. *Cardiac SPECT Imaging*. New York: Raven Press; 1995. p.129-46.
5. **Hansen CL, Goldstein RA, Berman DS, Churchill KB, Cooke CD, Corbett JR, et al.** Myocardial perfusion and function single photon emission computed tomography. *J Nucl Cardiol* 2006;13: e97-120.
6. **Berman DS, Hachamovitch R, Kiat H, Cohen I, Cabico JA, Wang PF, et al.** Incremental value of prognostic testing in patients with known or suspected ischemic heart disease: a basis for optimal utilization of exercise technetium-99m sestamibi myocardial perfusion single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 639-47.
7. **Hachamovitch R, Berman DS, Kiat H, Merz CNB, Cohen I, Friedman JD, et al.** Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease. *Circulation* 1996; 93: 905-14.
8. **Zellwegwer MJ, Dubois EA, Lai S, Shaw LJ, Amanullah AM, Lewin HC, et al.** Risk stratification in patients with remote prior myocardial infarction using rest-stress myocardial perfusion SPECT: Prognostic value and impact on referral to early catheterization. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 23-32.
9. **Garcia EV, DePuey EG, Sonnemaker RE, Neely HR, DePasquale EE, Robbins WL, et al.** Quantification of the reversibility of stress-induced thallium-201 myocardial perfusion defects: a multicenter trial using bull's-eye polar maps and standard normal limits. *J Nucl Med* 1990; 31: 1761-5.
10. **Klein JL, Garcia EV, DePuey EG, Campbell J, Taylor AT, Pettigrew RI, et al.** Reversibility bull's-eye: a new polar bull's-eye map to quantify reversibility of stress-induced SPECT thallium-201 myocardial perfusion defects. *J Nucl Med* 1990; 31: 1240-6.
11. **Brown Ka, Heller GV, Landin JR, Shaw LJ, Beller GA, Pasquale MJ, et al.** Early dipyridamole ^{99m}Tc-sestamibi SPECT Imaging 2 to 4 days after acute myocardial infarction predicts in-hospital and postdischarge cardiac events: comparison with submaximal exercise imaging. *Circulation* 1999; 100: 2060-6.
12. **Brown KA.** Cardiac risk defined by stress myocardial perfusion imaging: impact on physician decision making and cost saving. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 124-6.
13. **Bateman TM, O'Keffe JH, Dong VM, Barnhart C, Ligon RW.** Coronary angiography rates after stress single-photon emission computed tomography scintigraphy. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 217-23.
14. **Nallamothu N, Pancholy SB, Lee KR, Heo J, Iskandrian AS.** Impact of exercise single-photon emission computed tomography thallium imaging on patient management and outcome. *J Nucl Cardiol* 1995; 2: 334-8.
15. **Hansen CL, Cen P, Sanchez B, Robinson R.** Comparison of pulmonary uptake with transient cavity dilation after dipyridamole Tl-201 perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 47-51.
16. **Matoh F, Tawarahara K, Mikami N, Nomura N, Odagiri K, Saito N, et al.** Usefulness of lung and right ventricular thallium-201 uptake during single photon emission computed tomography in exercise testing of patients with coronary artery disease. *J Cardiol* 2002; 46: 131-40.
17. **Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, et al.** ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1531-40.
18. **Cosmai EM, Heller GV.** The clinical importance of electrocardiographic changes during pharmacologic stress testing with radionuclide myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 466-72.
19. **Papaioannoun GI, Kasapis C, Seip RL, Grey NJ, Katten D, Wackers FJ, et al.** Value of peripheral vascular endothelial function in the detection of relative myocardial ischemia in asymptomatic type 2 diabetic patients who underwent myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 362-8.
20. **Min JK, William KA, Okwuosa TM, Bell GW, Panutich MS, Ward RP.** Prediction of coronary heart disease by erectile dysfunction in men referred for nuclear stress testing. *Arch Intern Med* 2006; 166: 201-6.
21. **Leslie WD, Tully SA, Yogendran MS, Ward LM, Nour KA, Metge CI.** Prognostic value of lung sestamibi uptake in myocardial perfusion imaging of patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 1676-82.
22. **Kaminek M, Myslivecek M, Skvarilova M, Husak V, Koranda P, Metelkova I, et al.** Increased prognostic of combined myocardial perfusion SPECT imaging and the quantification of lung Tl-201 uptake. *Clin Nuc Med* 2002; 27: 255-60.
23. **Morel O, Pezard P, Furber A, Le Jeune JJ, Vielle V, Danizot B, et al.** Thallium-201 right lung/heart ratio during exercise in patients with coronary artery disease: relation to thallium-201 myocardial single-photon emission tomography, rest and exercise left ventricular function and coronary angiography. *Eur J Nucl Med* 199; 26: 640-6.

24. **Kumar SP, Brewington SD, O'Brien KF, Movahed A.** Clinical correlation between increased lung to heart ratio of the technetium-99m sestamibi and multivessel coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2005; 101: 219-22.
25. **Bacher-Stier C, Sharir T, Kavanagh PB, Lewin HC, Friedman JD, Miranda R, et al.** Postexercise lung uptake of ^{99m}Tc-sestamibi determined by a new automatic technique: validation and applications in detection of severe and extensive coronary artery disease. *J Nucl Med* 2000; 41: 1190-7.
26. **Patel GM, Hauser TH, Parker JA, Pinto DS, Sanders JP, Aepfelbacher FC, et al.** Quantitative relationship of stress Tc-99m sestamibi lung uptake with resting Tl-201 lung uptake and with indices of left ventricular dysfunction and coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 408-13.
27. **Georgoulas P, Damakopoulos N, Kontos A, Xaplanteris P, Xydis K, Fezoylidis I.** Early post-stress pulmonary uptake of ^{99m}Tc tetrofosmin during exercise (SPECT) myocardial perfusion imaging: correlation with haemodynamic, perfusion and function parameters. *Nucl Med Commun* 2006; 27: 119-26.
28. **Martinez EE, Horowitz SF, Castello HJ, Castiglioni ML, Carvalho AC, Almeida DR, et al.** Lung and myocardial thallium-201 kinetics in resting patients with congestive heart failure: correlation with pulmonary capillary wedge pressure. *Am Heart J* 1992; 123: 427-32.
29. **Hurwitz GA.** Increased extra-cardiac background uptake on immediate and delayed post-stress images with ^{99m}Tc^m sestamibi: determinants, independence, and significance of counts in lung, abdomen and myocardium. *Nucl Med Comm* 2000; 21: 887-95.
30. **Gill JB, Ruddy TD, Newell JB, Finkelstein DM, Strauss HW, Boucher CA.** Prognostic importance of thallium uptake by the lungs during exercise in coronary artery disease. *N Engl J Med* 1987; 317: 1486-9.
31. **Nordrehaug JE, Danielsen R, Vik-Mo H.** Physiological inverse relationship between heart rate and thallium-201 lung uptake, clearance and lung/myocardial uptake ratio. *Eur Heart J* 1990; 11: 628-33.
32. **Mahmood S, Buscombe JR, Ell PJ.** The use of thallium-201 lung/heart ratio. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 807-14.
33. **Leslie W, Yogendran MS, Ward LM, Nour KA, Metge CJ.** Prognostic utility of sestamibi lung uptake does not require adjustment for stress-related variables: a retrospective cohort study. *BMC Nucl Med* 2006; 6: 2.
34. **Jain D, Thompson B, Wackers FJ, Zaret BL.** Relevance of increased lung thallium uptake on stress imaging in patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-IIIB Study. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 421-9.
35. **Choy JB, Leslie WD.** Clinical correlates of ^{99m}Tc sestamibi lung uptake. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 639-44.
36. **Cavusoglu Y, Entok E, TIMuralp B, Vardareli E, Kudaibendieva G, Birdane A, et al.** Regional distribution and extent of perfusion abnormalities, and the lung to heart uptake ratios during exercise thallium 201 SPECT imaging in patients with cardiac syndrome X. *Can J Cardiol* 2005; 21: 57-62.
37. **Hurwitz GA, Ghali SK, Husni M, Slomka PJ, Mattar AG, Reid RH, et al.** Pulmonary uptake of technetium-99m-sestamibi induced by dipyridamole-based stress or exercise. *J Nucl Med* 1998; 39: 339-45.
38. **Aktas A, YaleinM, Koyuncu A, Aydinalp A, Mu-derrisoglu H.** The influence of post-exercise cardiac changes on thallium-gated myocardial perfusion scintigraphy findings in normal subjects. *Nucl Med Commun* 2005; 26: 109-14.
39. **Heston TF, Sigg DM.** Quantifying transient ischemic dilation using gated SPECT. *J Nucl Med* 2005; 46: 1990-6.
40. **Mclaughlin MG, Danias PG.** Transient ischemic dilation: a powerful diagnostic and prognostic finding of stress myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 663-7.
41. **Bangalore S, Yao SS, Chaundhry FA.** Role of angiographic coronary artery collaterals in transient ischemic left ventricular cavity dilatation during stress echocardiography. *Clin Cardiol* 2006; 29: 305-10.
42. **Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, Hachamovitch R, Cohen J, Gerlach J, et al.** Transient ischemic dilation ratio of the left ventricle is a significant predictor of future cardiac events in patients with otherwise normal myocardial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1818-25.
43. **Van Tosh A, Hecht S, Berger M, Roberti R, Luna E, Horowitz SF.** Exercise echocardiographic correlates of transient dilatation of the left ventricular cavity on exercise thallium-201 SPECT imaging. *Chest* 1994; 106: 1725-9.
44. **Slutsky R, Karliner J, Ricci D, Schuler G, Pfisterer M, Peterson K, et al.** Response of the left ventricular volume to exercise in man assessed by radionuclide equilibrium angiography. *Circulation* 1979; 60: 565-71.
45. **Stolzenberg J.** Dilatation of left ventricular cavity on stress thallium scan as an indicator of ischemic disease. *Clin Nucl Med* 1980; 5: 289-91.
46. **Weiss AT, Berman DS, Lew AS, Nielsen J, Potkin B, Swan HJ, et al.** Transient ischemic dilation of the left ventricle on stress thallium-201 scintigraphy: a marker of severe and extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1987; 9: 752-9.
47. **Kinoshita N, Sugihara H, Adachi Y, Nakamura T, Azuma A, Kohno Y, et al.** Assessment of transient left ventricular dilatation on rest and exercise on Tc-99m tetrofosmin myocardial SPECT. *Cin Nucl Med* 2002; 27: 34-9.
48. **Mazzanti M, Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Alexanderson E, Friedman JD, et al.** Identification of severe and extensive coronary artery disease by automatic measurement of transient ischemic dilation of the left ventricular in dual-isotope myocar-

- dial perfusion SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1612-20.
49. **Toyama T, Caner BE, Tamaki N, Yamamaoto K, Nakashima T, Odori T, et al.** Transient ischemic dilatation of the left ventricle observed on dipyridamole-stressed thallium-201 scintigraphy. *Kaku Igaky* 1993; 30: 605-11.
 50. **Rivero A, Santana C, Folks RD, Esteves F, Verdes L, Esiashvili S, et al.** Attenuation correction reveals gender-related differences in the normal values on transient ischemic dilation index in rest-exercise stress sestamibi myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2006; 13: 388-44.
 51. **Abidov A, Bax JJ, Hayes SW, Cohen J, Nishina H, Yoda S, et al.** Integration of automatically measured transient ischemic dilation ratio into interpretation of adenosine stress myocardial perfusion SPECT for detection of severe and extensive CAD. *J Nucl Med* 2004; 45: 1999-2007.
 52. **McClellan JR, Travin MI, Herman SD, Baron JI, Golub RJ, Gallagher JJ, et al.** Prognostic importance of scintigraphy left ventricular cavity dilation during intravenous dipyridamole technetium-99m sestamibi myocardial tomographic imaging in predicting coronary events. *Am J Cardiol* 1997; 79: 600-5.
 53. **Hung GU, Lee KW, Chen CP, Lin WY, Yang KT.** Relationship of transient ischemic dilation in dipyridamole myocardial perfusion imaging and stress-induced changes of functional parameters evaluated by Tl-201 gated SPECT. *J Nucl Cardiol* 2005; 12: 268-75.
 54. **Thomas GS, Miyamoto MI, Morello AP, Majmundar H, Thomas JJ, Sampson CH, et al.** Technetium 99m sestamibi myocardial perfusion imaging predicts clinical outcome in the community outpatient setting. The Nuclear Utility in the Community (NUC) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 213-23.
 55. **Heiba SI, Cerqueira MD, Jacobson AF, Ferreira MJ.** The value and correlates of left ventricular cavity assessment in dipyridamole ²⁰¹Tl SPET studies. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 443-9.
 56. **Kirkpatrick ID, Leslie WD.** Erroneous left ventricular cavity size measurements on myocardial perfusion SPECT resulting from transient arrhythmias. *Clin Nucl Med* 2005; 30: 783-6.
 57. **Emmett L, Magee M, Freedman SB, Van der Wall H, Bush V, Trieu J, et al.** The role of left ventricular hypertrophy and diabetes in the presence of transient ischemic dilation of the left ventricle on myocardial perfusion SPECT images. *J Nucl Med* 2005; 46: 1596-601.
 58. **Kowalsky M, Harkness BA, Ananthasubramaniam K.** Transient ischemic dilation of the left ventricle with severe post stress left ventricular dysfunction in the setting of severe aortic stenosis and normal coronary arteries. *Int J Cardiovasc Imaging* 2006; 22: 779-83.
 59. **Fitzgerald J, Danias PG.** Effect of motion on cardiac SPECT imaging: recognition and motion correction. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: 701-6.
 60. **Higgins JP, Higgins A, Williams G.** Stress-induced abnormalities in myocardial perfusion imaging that are not related to perfusion but are of diagnostic and prognostic importance. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2007; 35: 584-595.
 61. **Druz RS, Akinboboye OA, Grimson R, Nichols KJ, Reichel N.** Postischemic stunning after adenosine vasodilator stress. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 534-41.
 62. **Sharir T, Germano G, Kavanagh PB, Lai S, Cohen I, Lewin HC, et al.** Incremental prognostic value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by gated myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 1999; 100: 1035-42.
 63. **Bestetti D, Di Leo C, Alessi A, Triulzi A, Tagliabue L, Tarolo GL.** Post-stress end-systolic left ventricular dilation: a marker of endocardial post-ischemic stunning. *Nucl Med Commun* 2001; 22: 685-93.
 64. **Borges-Neto S, Javaid A, Shaw LK, Kong DF, Hanson MW, Paganelli RA, et al.** Poststress measurement of left ventricular function with gated perfusion SPECT: comparison with resting measurements by using a same day perfusion-function protocol. *Radiology* 2000; 215: 229-33.
 65. **Senior R, Monaghan M, Becher H, Mayet J, Nihoyannopoulos P.** Stress echocardiography for the diagnosis and risk stratification of patients with suspected or known coronary artery disease: a critical appraisal. Supported by the British Society of Echocardiography. *Heart* 2005; 91: 427-36.
 66. **Emmett L, Iwanochko RM, Freeman MR, Baroler A, Lee DS, Husain M.** Reversible regional wall motion abnormalities on exercise technetium-99m-gated cardiac single photon emission computed tomography predict high-grade angiographic stenoses. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 991-8.
 67. **Ben-Haim S, Gips S, Medler A, Front A, Tamir A.** Myocardial stunning demonstrated with rest and post-stress measurements of left ventricular function using dual-isotope gated myocardial perfusion SPECT. *Nucl Med Commun* 2004; 25: 657-63.
 68. **Mut F, Beretta M, Vidal I, Renner A, Alonso O.** Detection of myocardial stunning with gated SPECT and its relationship with location, extension, and severity of perfusion defects induced by exercise or pharmacologic stress. *World J Nucl Med* 2002; 1(suppl 2): S16.
 69. **Hashimoto J, Kubo A, Iwasaki R, Iwanaga S, Mitamura H, Owaga S, et al.** Gated single-photon emission tomography imaging protocol to evaluate myocardial stunning after exercise. *Eur J Nucl Med* 1999; 26: 1541-6.
 70. **Johnson LL, Verdesca SA, Aude WY, Xavier RC, Nott LT, Campanella MW, et al.** Postischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post-stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1641-8.
 71. **Smanio PE, Watson DD, Segalla DL, Vinson EL, Smith WH, Beller GA.** Value of gating of tech-

- netiumm-99m single photon emission tomography imaging. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1687-92.
72. **Toba M, Kumita S, Cho K, Ibuki C, Kumazaki T, Takano T.** Usefulness of gated myocardial perfusion SPECT imaging soon after exercise to identify postexercise stunning in patients with single-vessel coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2004; 11: 697-703.
73. **Lee DS, Yeo JS, Chung JK, Lee MM, Lee MC.** Transient prolonged stunning induced by dipyridamole and shown on 1-and 24-hour post-stress ^{99m}Tc-MIBI gated SPECT. *J Nucl Med* 2000; 41: 27-35.
74. **Beretta M, Vidal I, Renner A, Fernández MA, Núñez M, Alvarez B, et.al.** Frecuencia y duración del aturdimiento miocárdico en pruebas diagnósticas de estrés positivas para isquemia. *Alasbimn J* [serie en línea]. 2006 Ene;8(31):[2 p.]. Obtenido de: http://www2.alasbimnjournal.cl/alasbimn/CDA/sec_a/0,1205,SCID%253D16051%2526PRT%253D16042%2526LNID%253D33,00.html (consultado 18/12/07).
75. **Tanaka H, Chikamori T, Hida S, Usui Y, Harafiji K, Igarashi Y, et al.** Comparison of post-exercise and post-vasodilator stress myocardial stunning assessed by electrocardiogram-gated single-photon emission computed tomography. *Circ J* 2005; 69: 1338-45.
76. **Iwado Y, Furuyama H, Yoshinaga K, Mabuchi M, Ito Y, Noriyasu K, et al.** Transient left ventricular dysfunction in ischaemic myocardium after stress: comparative study with exercise and pharmacological stress gated myocardial single-photon emission computed tomography. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 551-7.
77. **Beretta M, Renner A, Vidal I, Núñez M, Alvarez B, Mut F.** Demonstration of myocardial stunning after dipyridamole stress test with gated perfusion SPECT. *J Nucl Cardiol* 2001; 8: S77.
78. **Ababneh AA, Sciacca RR, KIM B, Bergmann SR.** Normal limits for left ventricular ejection fraction and volumes estimated with gated myocardial perfusion imaging in patients with normal exercise test results: influence of tracer, gender, and acquisition camera. *J Nucl Cardiol* 2000; 7: 661-8.
79. **Williams KA, Schneider CM.** Increased stress right ventricular activity on dual isotope perfusion SPECT: a sign of multivessel and/or left main coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 420-7.
80. **Mannting F, Zabrodina YV, Dass C.** Significance of increased right ventricular uptake on ^{99m}Tc-sestamibi SPECT in patients with coronary artery disease. *J Nucl Med* 1999; 40: 889-94.
81. **Brown KA, Boucher CA, Okada RD, Strauss HW, McKusick KA, Pohost GM.** Serial right ventricle thallium-201 imaging after exercise: relation to anatomy of the right coronary artery. *Am J Cardiol* 1982; 50: 1217-22.