

## Carta científica

**Estudio de la inervación simpática cardiaca con <sup>123</sup>I-MIBG en pacientes con disfunción ventricular izquierda grave e indicación de desfibrilador****Evaluation of Cardiac <sup>123</sup>I-MIBG Imaging in Patients With Severe Left Ventricular Dysfunction and Indication for Implantable Cardioverter Defibrillator****Sra. Editora:**

La identificación de marcadores pronósticos no invasivos en pacientes con disfunción ventricular izquierda (DVI) constituye un reto para el clínico. Aunque la DVI es por sí sola un importante predictor de eventos cardiacos adversos, son necesarios otros marcadores que mejoren la estratificación de riesgo, pues en la práctica clínica se observa frecuentemente una pobre correlación entre el grado de DVI y la presencia de eventos.

La presencia de fibrosis miocárdica con realce tardío de gadolinio en cardiografía<sup>1,2</sup> y el deterioro de la inervación simpática cardiaca cuantificado por gammagrafía con <sup>123</sup>I-metayodobenzilguanidina (<sup>123</sup>I-MIBG)<sup>3-6</sup>, se han incorporado en los últimos años como nuevos marcadores de riesgo. Hemos diseñado un estudio prospectivo observacional con objeto de evaluar si combinar la información que proporcionan ambas técnicas puede mejorar la estratificación de riesgo de los

pacientes con indicación de desfibrilador automático implantable en prevención primaria.

Hemos estudiado a 47 pacientes consecutivos con insuficiencia cardiaca en clase funcional de la *New York Heart Association* II o III basal, fracción de eyección ventricular izquierda  $\leq 35\%$ , tratamiento farmacológico óptimo e indicación de clase I para implante de desfibrilador automático implantable, a los que les realizó previamente cardiografía y gammagrafía con <sup>123</sup>I-MIBG. Se registraron los eventos en el seguimiento. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro y los pacientes otorgaron consentimiento informado por escrito. Presentamos en este trabajo los hallazgos de la inervación cardiaca y su asociación con los eventos durante el seguimiento.

La gammagrafía de inervación cardiaca se realizó mediante inyección intravenosa de 10 mCi de <sup>123</sup>I-MIBG y posterior adquisición de imágenes planares en la región anterior del tórax a los 15 min y a las 4 h de la inyección del trazador. Se cuantificó la captación miocárdica de <sup>123</sup>I-MIBG mediante el índice corazón/mediastino (ICM) precoz y tardío, y la tasa de lavado.

Las variables categóricas se expresan en porcentajes y las cuantitativas, en media  $\pm$  desviación estándar, y se compararon mediante la prueba de la  $\chi^2$  o la de Fisher y de la t de Student respectivamente. Se establecieron los predictores de eventos mediante un análisis univariable y se incluyeron las variables con valor de  $p < 0,1$  en el análisis multivariable de regresión de Cox,

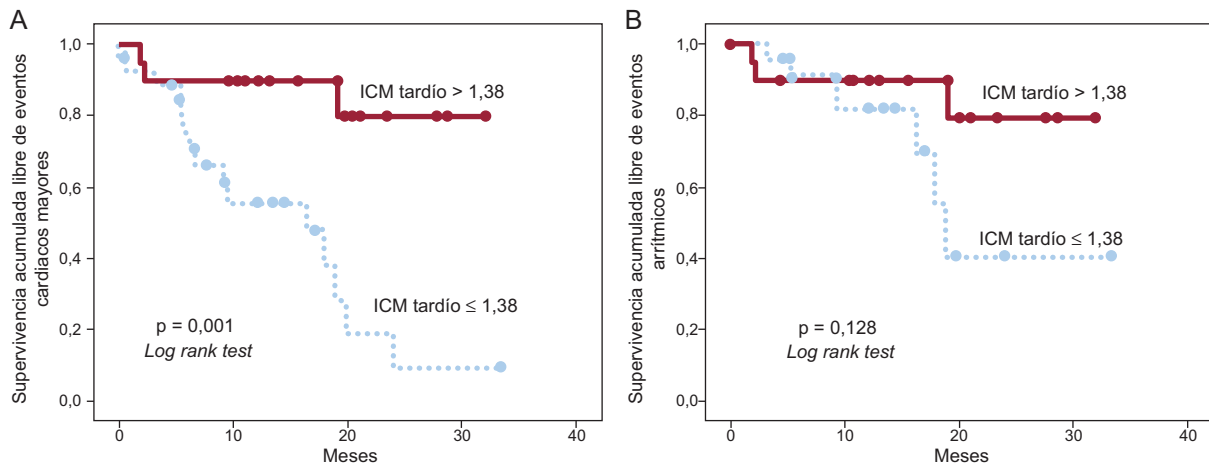
**Tabla**

Características basales del total de la muestra y según sufrieran eventos cardiacos mayores o no

	Total de pacientes (n=47)	Pacientes con eventos (n=18)	Pacientes sin eventos (n=29)	p
Varones	34 (72,3)	12 (66,7)	22 (75,4)	0,493
Edad (años)	63,4 $\pm$ 9,8	65,2 $\pm$ 9,8	62,2 $\pm$ 9,8	0,319
Diabetes mellitus	28 (61)	12 (66)	18 (62)	0,518
QRS (ms)	119,8 $\pm$ 38,9	134,4 $\pm$ 43,1	109,7 $\pm$ 33,0	0,037
Cardiopatía isquémica	31 (62)	12 (67)	19 (65)	0,869
Creatinina (mg/dl)	1,16 $\pm$ 0,6	1,41 $\pm$ 0,8	0,99 $\pm$ 0,3	0,052
Hemoglobina (g/dl)	12,9 $\pm$ 2,0	12,6 $\pm$ 2,0	13,1 $\pm$ 1,0	0,382
BNP (pg/ml)	1.087,4 $\pm$ 776,6	1.134,4 $\pm$ 823,8	1.040,4 $\pm$ 773,3	0,806
<b>Medicación</b>				
IECA o ARA-II	44 (94)	15 (83)	29 (100)	0,051
Bloqueadores beta	47 (100)	18 (100)	29 (100)	1
Diuréticos	41 (87)	18 (100)	23 (82)	0,243
Antidopaminérgicos	31 (66)	13 (72)	18 (62)	0,475
<b>Cardiografía</b>				
FEVI (%)	24,9 $\pm$ 9,0	26,0 $\pm$ 10,8	24,4 $\pm$ 8,4	0,650
VTDVI (ml/m <sup>2</sup> )	136,9 $\pm$ 43,7	137,5 $\pm$ 28,4	136,7 $\pm$ 49,0	0,961
VTSVI (ml/m <sup>2</sup> )	104,7 $\pm$ 42,5	102,9 $\pm$ 30,6	105,5 $\pm$ 47,0	0,874
Presencia de RTG	40 (85,1)	17 (94)	23 (79)	0,161
<b><sup>123</sup>I-MIBG</b>				
ICM precoz	1,48 $\pm$ 0,22	1,42 $\pm$ 0,19	1,53 $\pm$ 0,24	0,086
ICM tardío	1,33 $\pm$ 0,20	1,27 $\pm$ 0,13	1,37 $\pm$ 0,23	0,049
Índice lavado (%)	38,60 $\pm$ 21,79	38,39 $\pm$ 23,91	38,3 $\pm$ 20,8	0,911
ICM tardío $\leq 1,38$	27 (57)	15 (88)	12 (41)	0,005

<sup>123</sup>I-MIBG: <sup>123</sup>I-metayodobenzilguanidina; ARA-II: antagonista del receptor de la angiotensina II; BNP: péptido natriurético cerebral; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICM: índice corazón-mediastino; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; RTG: realce tardío de gadolinio; VTDVI: volumen telediastólico del ventrículo izquierdo; VTSVI: volumen telesistólico del ventrículo izquierdo.

Los datos expresan n (%) o media  $\pm$  desviación estándar.



**Figura.** Curvas de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos cardiovasculares mayores (A) y eventos arrítmicos (B) según el valor de la mediana (1,38) del índice corazón-mediastino tardío. ICM: índice corazón-mediastino.

expresadas mediante *hazard ratio* (HR). La incidencia acumulada de eventos se estimó con el método de Kaplan-Meier, y se comparó con el estadístico *log rank*. Se utilizó el programa SPSS Statistics 17. Se consideró estadísticamente significativo el valor de  $p < 0,05$ .

Las características basales y los hallazgos del estudio de inervación cardiaca aparecen en la *tabla*. Se encontró un predominio de pacientes varones, relativamente jóvenes, con escasa comorbilidad, y etiología isquémica de la DVI, como es habitual en un escenario de prevención primaria de muerte súbita. Se registraron 18 eventos en un seguimiento medio de  $12,9 \pm 8,6$  meses: 2 muertes (1 súbita y 1 por insuficiencia cardiaca), 7 hospitalizaciones por insuficiencia cardiaca, 7 descargas apropiadas de desfibrilador automático implantable y 1 infarto agudo de miocardio.

Se dividió la muestra según la incidencia de eventos en 2 grupos comparables en tratamiento farmacológico, etiología de la DVI, presencia de realce tardío de gadolinio y fracción de eyección ventricular izquierda cuantificada por cardiiorresonancia. La duración del QRS, sin embargo, fue significativamente mayor en los pacientes con eventos. En cuanto a los hallazgos de la inervación cardiaca, se observaron valores de ICM tardío marcadamente patológicos ( $< 1,20$ , 15 pacientes;  $1,20-1,40$ , 13 pacientes;  $1,40-1,60$ , 15 pacientes;  $> 1,60$ , 4 pacientes) y solo en 1 paciente fue normal ( $> 1,80$ ). Los pacientes con eventos presentaron un ICM tardío significativamente menor ( $1,27 \pm 0,13$  frente a  $1,37 \pm 0,23$ ;  $p = 0,049$ ). En el análisis multivariable se incluyó duración del QRS, cifras de creatinina, tratamiento con inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II, ICM precoz e ICM tardío  $< 1,38$  (mediana), y se observó asociación entre ICM tardío  $\leq 1,38$  (HR = 5,19; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,4-19,6;  $p = 0,015$ ) y cifras de creatinina (HR = 3,84; IC95%, 1,8-8,4;  $p = 0,001$ ) con incremento del riesgo de sufrir un evento. Cuando se analizaron únicamente los eventos arrítmicos, no encontramos diferencias significativas en ninguna de las variables. En la *figura* se representan las curvas de supervivencia para eventos cardiovasculares y eventos arrítmicos en función del valor de la mediana del ICM tardío (*log rank test*,  $p = 0,001$  y  $p = 0,128$  respectivamente).

Los resultados de nuestro estudio muestran, en pacientes con DVI grave e indicación de desfibrilador automático implantable, un marcado deterioro en la inervación cardiaca valorada por gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -MIBG, mayor que lo descrito en estudios previos<sup>3-6</sup>. De hecho, solo 5 de los 47 pacientes presentan un ICM tardío  $> 1,6$  (punto de corte de mal pronóstico evaluado en el estudio ADMIRE<sup>4</sup>). Aun en este contexto, esta técnica permite identificar a pacientes de alto riesgo y podría mejorar la

estratificación pronóstica no invasiva, lo que facilitaría la toma de decisiones en este escenario.

Reconocemos las limitaciones inherentes a este estudio por tratarse de un análisis observacional, con reducido tamaño muestral y corto periodo de seguimiento. Este estudio forma parte de un proyecto más amplio en el que se evaluará de manera conjunta la información proporcionada por la gammagrafía con  $^{123}\text{I}$ -MIBG y la cardiiorresonancia, por lo que se los considera resultados preliminares.

## FINANCIACIÓN

Instituto de Salud Carlos III, Fondo de Investigación Sanitaria (PI 10/01112), Beca Investigación Médica 2010 Fundación grupo ERESA. F. Ridocci-Soriano ha sido beneficiario Programa I3 SNS Intensificación actividad investigadora 2010 y 2012 del Instituto de Salud Carlos III y la Generalitat Valenciana.

Pilar García-González<sup>a</sup>, Puig Cozar-Santiago<sup>b</sup>,  
Óscar Fabregat-Andrés<sup>a</sup>, Raúl Sánchez-Jurado<sup>b</sup>,  
Jordi Estornell-Erill<sup>c</sup> y Francisco Ridocci-Soriano<sup>a,d,\*</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>b</sup>Servicio de Medicina Nuclear, ERESA, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>c</sup>Unidad de Imagen Cardiaca, ERESA, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Valencia, España

<sup>d</sup>Departamento de Medicina, Universitat de Valencia, Valencia, España

\* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: [ridocci\\_fra@gva.es](mailto:ridocci_fra@gva.es) (F. Ridocci-Soriano).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wu KC, Weiis RG, Thiemann DR, Kitagawa K, Schimdt A, Dalal D, et al. Late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance heralds an adverse prognosis in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 51:2414-21.
2. Gulati A, Jabbar A, Ismail T, Guha K, Khwaja J, Raza S, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896-908.
3. Merlet P, Valette H, Dubois-Randé JL, Moysé D, Duboc D, Dove P, et al. Prognostic value of cardiac metaiodobenzylguanidine imaging in patients with heart failure. *J Nucl Med*. 1992;33:471-7.

4. Jacobson AF, Senior R, Cerqueira MD, Wong ND, Thomas GS, Lopez VA, et al. Myocardial iodine-123 meta-iodobenzylguanidine imaging and cardiac events in heart failure. Results of the prospective ADMIRE-HF (AdreView Myocardial Imaging for Risk Evaluation in Heart Failure) study. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2212–21.
5. Boogers MJ, Borleffs CJ, Henneman MM, Van Bommel RJ, Van Ramshorst J, Boersma E, et al. Cardiac sympathetic denervation assessed with 123-iodine metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmias in implantable cardioverter-defibrillator patients. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2769–77.
6. Marshall A, Cheetham A, George RS, Mason M, Kelion AD. Cardiac iodine-123 metaiodobenzylguanidine imaging predicts ventricular arrhythmia in heart failure patients receiving an implantable cardioverter-defibrillator for primary prevention. *Heart.* 2012;98:1359–65.