

¿La evaluación de la isquemia y viabilidad miocárdica todavía es una cuestión importante?

Assessing Myocardial Ischemia and Viability: Is it still a relevant question?

MARCELO F. DI CARLI^{MD}

La función ventricular izquierda (VI) es un poderoso predictor de pronóstico desfavorable, especialmente cuando está asociada con el síndrome clínico de insuficiencia cardíaca. (1) Entre los pacientes con disfunción VI grave, aquellos con enfermedad arterial coronaria (EAC) tienen la peor evolución a largo plazo. (2, 3) La distinción entre miocardiopatía isquémica y no isquémica es un problema crítico relativamente común, fundamentalmente debido a las limitaciones de la angiografía coronaria. (4) La etiología de la insuficiencia cardíaca tiene implicaciones importantes en la estratificación del riesgo (2, 3) e influye también en la toma de decisiones, principalmente las relacionadas con la posible necesidad de revascularización y con la selección de tratamientos farmacológicos. (5) Sin embargo, la determinación de la etiología de la insuficiencia cardíaca puede ser difícil en un paciente en particular, aun en presencia de EAC obstructiva diagnosticada por angiografía. (4) De hecho, los pacientes con insuficiencia cardíaca y sin EAC angiográfica pueden padecer angina típica o de alteraciones de la motilidad parietal regional durante un estudio de imágenes no invasivo, mientras que pacientes con EAC obstructiva diagnosticada angiográficamente pueden no tener síntomas de angina o antecedentes de infarto de miocardio (IM). Por lo tanto, la clasificación adecuada de cada paciente no siempre es clara y a menudo requiere información complementaria de la angiografía coronaria y de imágenes no invasivas.

El estudio de Aramayo Gerónimo y colaboradores (6) que se publica en este número de la Revista proporciona información importante acerca del potencial papel suplementario de la tomografía por emisión de positrones (PET) para caracterizar la extensión de la isquemia/viabilidad en una cohorte relativamente pequeña de pacientes ($n = 27$) con disfunción VI grave (FEVI: 29%) y EAC demostrada angiográficamente. El propósito del estudio fue describir la relación entre el grado de estenosis angiográfica, el flujo miocárdico y el patrón de viabilidad miocárdica definido a través de imágenes de perfusión y metabolismo por PET, que incluyó el uso de glucosa marcada isotópicamente (FDG). Los autores describieron cuatro tipos diferen-

tes de patrones PET de viabilidad miocárdica en estos pacientes: 1) perfusión y captación de glucosa normales, 2) reducción concomitante de la perfusión y de la captación de glucosa, indicativas de miocardio no viable denominado match, 3) reducción de la perfusión con captación preservada de glucosa, que refleja miocardio hibernado (llamado mismatch) y 4) perfusión preservada con captación reducida de glucosa que pone de manifiesto en primera instancia miocardio atontado (denominado mismatch inverso). Como era de suponer, no hallaron correlación entre el grado de estenosis angiográfica y el flujo miocárdico de reposo. De hecho, se ha establecido que la autorregulación coronaria y el flujo colateral ayudan a mantener los niveles normales de perfusión del tejido en reposo aun en presencia de estenosis crítica, (7-9) cumpliendo así un papel protector frente a la isquemia miocárdica en reposo. Sin embargo, a pesar de que no se ha tratado en este trabajo, el flujo máximo y el flujo de reserva coronario a menudo se encuentran severamente reducidos en condiciones de estenosis angiográfica significativa ($> 80\%$), produciendo isquemia miocárdica y atontamiento posisquémico. (10) Un hallazgo importante de este estudio fue que el grado de estenosis angiográfica no estuvo asociado con un patrón definido de viabilidad miocárdica. Por ejemplo, un patrón de PET match se asoció en algunos casos con EAC angiográfica leve, mientras que la EAC obstructiva grave se asoció con veces con patrón de PET mismatch. El trabajo de Aramayo Gerónimo también presenta algunas limitaciones, que incluyen el número relativamente reducido de pacientes, la falta de imágenes de estrés para definir la magnitud de la isquemia miocárdica y el hecho de tratarse de un estudio transversal sin evaluaciones de seguimiento luego del tratamiento, lo que limita la comprensión de los mecanismos involucrados. No obstante, estos hallazgos tienen relevancia fisiopatológica e implicaciones clínicas. Los resultados enfatizan el papel complementario de la información anatómica y funcional para ayudar a definir la etiología de la disfunción miocárdica, que como se ha discutido anteriormente influye en la toma de decisiones clínicas en este difícil grupo de pacientes.

Dirección para separatas: Brigham and Women's Hospital ASB-L1 037-C 75 Francis Street Boston, MA 02115
Rev Argent Cardiol 2013;81:99-102. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.2498>

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO: <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v81.i2.737> Rev Argent Cardiol 2013;81:122-128

^{MD} Medical Doctor. Programa de Imágenes Cardiovasculares No Invasivas de los Departamentos de Medicina y Radiología y Servicio de Medicina Nuclear e Imagen Molecular, Departamento de Radiología Brigham and Women's Hospital, Boston MA, USA

Una de las fortalezas de este estudio es la de contar con el refinado y único análisis cuantitativo de imágenes de PET para evaluar la perfusión miocárdica y el metabolismo. Sin embargo, esta técnica de imagen no siempre es accesible. Actualmente disponemos también de otros métodos por imágenes no invasivos para identificar marcadores fisiológicos de isquemia/viabilidad del miocito en regiones con disfunción sistólica. Así, los métodos de imagen dirigidos a evaluar la perfusión miocárdica, la reserva contráctil y/o el análisis directo de cicatriz miocárdica se han mostrado igualmente efectivos para definir la extensión de la isquemia, la viabilidad y cicatrices del miocardio. (11) El proceso de selección del método o métodos "ideal/es" de evaluación de isquemia/viabilidad en cada paciente generalmente es más complejo de lo que parece a primera vista. Primero, se debe reconocer que la exactitud de los diversos estudios está profundamente influida por el nivel de experiencia local en el uso de los distintos métodos disponibles. Segundo, debido a que no existen estudios que comparen estas tecnologías en un gran número de pacientes, no queda claro si algún subgrupo de pacientes puede ser evaluado más adecuadamente por un estudio o combinación de estudios en particular. Tercero, existe una reducción significativa en la exactitud de las pruebas de isquemia/viabilidad para predecir la recuperación contráctil en pacientes con función VI gravemente deprimida (FEVI < 30%) de manera independiente de la modalidad de diagnóstico por imagen. (12) Es probable que esta característica esté relacionada con el hecho de que las predicciones clínicas de recuperación funcional basadas solo en la información de viabilidad son inadecuadas porque no toman en cuenta las influencias multifactoriales que afectan los cambios de la función VI después de la revascularización. (13, 14). Efectivamente, en la actualidad se conoce que existen otros factores que pueden afectar el pronóstico funcional luego de la revascularización, como la presencia y la magnitud de la isquemia inducida por estrés, la etapa de degeneración celular dentro de los miocitos viables, (15) el grado de remodelación VI, (16, 17) el momento y el éxito de los procedimientos de revascularización (18) y la calidad del vaso coronario diana. Por lo tanto, debido a que la factibilidad de mejora de la función VI luego de la revascularización es multifactorial, es probable que confiar aisladamente en cualquiera de estos índices de presencia o ausencia de viabilidad tisular conduzca a resultados clínicos subóptimos. De ahí que la combinación de pruebas que proporcionen conocimientos complementarios de viabilidad celular puede ser beneficiosa para predecir con mayor exactitud la recuperación funcional.

El trabajo de Aramayo Gerónimo y colaboradores (6) junto a una gran cantidad de estudios anteriores es una clara demostración acerca del poder de las técnicas de imagen no invasivas de proveer una caracterización detallada del tejido en pacientes con insuficiencia cardíaca. Existen datos consistentes de estudios observacionales de un centro único que demuestran que la

presencia de miocardio isquémico viable en pacientes con disfunción VI grave identifica a pacientes con mayor riesgo clínico, y que una pronta revascularización en pacientes seleccionados se asocia con mejoría de la función VI, (11) de los síntomas (19) y de la sobrevida (20) en comparación con pacientes tratados solo con terapia convencional. Más recientemente, el estudio PARR-2 demostró que las decisiones de revascularización guiadas por imágenes también pueden ayudar a mejorar la evolución clínica luego de la revascularización si las decisiones sobre el tratamiento siguen las recomendaciones de las imágenes. (21) No obstante, la principal crítica a la mayoría de esos estudios es que fueron retrospectivos y la terapia médica no reflejó el manejo actual de la insuficiencia cardíaca ni si se estandarizó de manera alguna.

Los resultados del ensayo STICH, (22) especialmente los estudios secundarios de viabilidad (23) e isquemia (24) han desafiado todos los datos previos al no poder demostrar una interacción significativa entre la información de isquemia y viabilidad, la revascularización y mayor sobrevida en comparación con el tratamiento médico óptimo. Esto arroja una gran incertidumbre acerca de si la caracterización de la isquemia, la viabilidad y la cicatriz miocárdica pueden proporcionar información útil para guiar la toma de decisiones. Este problema es actualmente motivo de un intenso debate en la comunidad médica. (25, 26) A medida que comenzamos a incorporar los resultados del ensayo STICH a nuestra práctica, es importante considerar las fortalezas y las debilidades de los subestudios de este ensayo.

Los subestudios STICH de viabilidad e isquemia son hasta el presente los informes más extensos que relacionan viabilidad e isquemia miocárdica con el pronóstico clínico de pacientes con EAC y disfunción VI asociada con insuficiencia cardíaca. También son los primeros en evaluar prospectivamente estas relaciones entre todos los pacientes que fueron elegibles para ser sometidos a revascularización coronaria, así como solo a tratamiento médico óptimo. Lo que es más importante, la terapia médica en el ensayo STICH fue estandarizada y siguió las guías publicadas recientemente. Sin embargo, estos estudios también tienen limitaciones significativas. En primer lugar, los datos de viabilidad disponibles pertenecieron solo a la mitad de la población del ensayo STICH y la información de isquemia solo a un tercio de la población, por lo que es probable que haya algún sesgo de selección. De hecho, los pacientes en el estudio STICH de viabilidad presentaron mayor prevalencia de IM previo, menor incidencia de síntomas de angina limitante, menor FEVI y remodelación VI más avanzada en comparación con aquellos que no tuvieron estudio de viabilidad por imagen antes de la aleatorización. En segundo lugar, la definición de viabilidad en el subestudio STICH fue bastante amplia, de modo que se consideró que el 81% de toda la población del estudio tenía "viabilidad" de acuerdo con los criterios del es-

tudio. Esta cifra es bastante diferente de la observada en otros trabajos como el ensayo Christmas (59%), (27) que usó técnicas de imagen similares a las del ensayo STICH. En tercer lugar, no se utilizaron PET ni RMN para evaluar la isquemia o la viabilidad. Una consideración adicional importante para comprender la generalización de los subestudios STICH es que la mayoría de los pacientes en el estudio principal y en particular aquellos en los estudios de viabilidad e isquemia tenían estadio final de remodelación VI. Efectivamente, la media del índice de volumen de fin de diástole (por superficie corporal) fue mayor de 120 ml/m² y la del índice de volumen de fin de sístole fue cercana a los 100 ml/m². (23) Este grado de remodelación VI avanzado en general se ha asociado con mal pronóstico independientemente de la presencia de isquemia o viabilidad y del tratamiento instituido. (16, 17) En resumen, el ensayo STICH y sus subestudios de imagen sugieren que entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y estadio final de remodelación, la identificación de isquemia moderada o viabilidad no está relacionada con una sobrevida mayor por revascularización. Admitiendo que los beneficios de la terapia médica óptima son incuestionables en pacientes con miocardiopatía isquémica, no podemos ni debemos generalizar los hallazgos del ensayo STICH a pacientes con insuficiencia cardíaca, disfunción sistólica grave pero remodelación VI leve a moderada, ya que estos pacientes no fueron estudiados en el ensayo STICH. Debido a que los datos de ensayos clínicos aleatorizados en este tipo de pacientes son limitados, debemos continuar integrando cuidadosamente la información clínica, anatómica y funcional de isquemia y viabilidad de estudios por imágenes no invasivos como los presentados por Aramayo Gerónimo y otros autores, e individualizar las a menudo difíciles decisiones de manejo de estos pacientes basándonos en la mejor evidencia disponible y en un riguroso criterio clínico.

Declaración de conflicto de intereses

El autor declara que no posee conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, Bravata DM, Dai S, Ford ES, Fox CS, Fullerton HJ, Gillespie C, Hailpern SM, Heit JA, Howard VJ, Kissela BM, Kittner SJ, Lackland DT, Lichtman JH, Lisabeth LD, Makuc DM, Marcus GM, Marelli A, Matchar DB, Moy CS, Mozaffarian D, Mussolino ME, Nichol G, Paynter NP, Soliman EZ, Sorlie PD, Sotoodehnia N, Turan TN, Virani SS, Wong ND, Woo D, Turner MB. Heart disease and stroke statistics- 2012 update: A report from the American Heart Association. *Circulation* 2012;125:e2-e220. <http://doi.org/fn65nc>
- Bart B, Shaw, LK, McCants, CB Jr, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-1008. <http://doi.org/bxx9z5>
- Adams KF, Jr, Dunlap SH, Sueta CA, Clarke SW, Patterson JH, Blauwet MB, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-8. <http://doi.org/djqwvr>
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-8. <http://doi.org/fdm3r7>
- Follath F, Cleland JG, Klein W, Murphy R. Etiology and response to drug treatment in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1167-72. <http://doi.org/d32bqs>
- Aramayo Gerónimo EN, Osorio AR, Geronazzo RJ, Namías M, Campisi R. Relación entre patrones de viabilidad, flujo miocárdico y la anatomía coronaria mediante tomografía por emisión de positrones integrada con tomografía multicorte. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:122-128. <http://doi.org/10.7775/rac.es.v81.iw.737>
- Di Carli M, Czernin J, Hoh CK, Gerbaudo VH, Brunken RC, Huang SC, et al. Relation among stenosis severity, myocardial blood flow, and flow reserve in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995;91:1944-51. <http://doi.org/k9k>
- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis for assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hyperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94. <http://doi.org/cdgrp7>
- Uren NG, Melin JA, De Bruyne B, Wijns W, Baudhuin T, Camici PG. Relation between myocardial blood flow and the severity of coronary-artery stenosis. *N Engl J Med* 1994;330:1782-8. <http://doi.org/fmzhjf>
- Vanoverschelde JL, Wijns W, Depre C, Essamri B, Heyndrickx GR, Borgers M, et al. Mechanisms of chronic regional postischemic dysfunction in humans. New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993;87:1513-23. <http://doi.org/k9m>
- Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Boersma E, Rahimtoola SH. Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of various noninvasive techniques for detecting hibernating myocardium. *Curr Probl Cardiol* 2001;26:141-86.
- Di Carli MF. Assessment of myocardial viability after myocardial infarction. *J Nucl Cardiol* 2002;9:229-35. <http://doi.org/cvghbz>
- Di Carli MF, Hachamovitch R, Berman D. The art and science of predicting post-revascularization improvement in IV function in patients with severely depressed IV function. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1744-7. <http://doi.org/cmf42>
- Beanlands RS, Ruddy TD, deKemp RA, Iwanochko RM, Coates G, Freeman M, et al. Positron emission tomography and recovery following revascularization (parr-1): The importance of scar and the development of a prediction rule for the degree of recovery of left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1735-43. <http://doi.org/bbhp4z>
- Elsasser A, Schlepper M, Klovekorn WF, Cai WJ, Zimmermann R, Muller KD, et al. Hibernating myocardium: An incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-31. <http://doi.org/k9n>
- Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, et al. Left ventricular volume predicts postoperative course in patients with ischemic cardiomyopathy. *Ann Thorac Surg* 1998;65:434-8. <http://doi.org/bxtc72>
- Yamaguchi A, Ino T, Adachi H, Mizuhara A, Murata S, Kamio H. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function. *Ann Thorac Surg* 1995;60:1059-62. <http://doi.org/bt684h>
- Beanlands RS, Hendry PJ, Masters RG, deKemp RA, Woodend K, Ruddy TD. Delay in revascularization is associated with increased mortality rate in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on fluorine 18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging. *Circulation* 1998;98:II51-6.
- Di Carli MF, Asgarzade F, Schelbert HR, Brunken RC, Laks H, Phelps ME, Maddahi J. Quantitative relation between myocardial viability and improvement in heart failure symptoms after revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Circulation* 1995;92:3436-44. <http://doi.org/k9p>
- Allman KC, Shaw LJ, Hachamovitch R, Udelson JE. Myocardial viability testing and impact of revascularization on prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1151-8. <http://doi.org/dntnrk>
- Beanlands RS, Nichol G, Huszti E, Humen D, Racine N, Freeman

M, Gulenchyn KY, Garrard L, deKemp R, Guo A, Ruddy TD, Benard F, Lamy A, Iwanochko RM. F-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging-assisted management of patients with severe left ventricular dysfunction and suspected coronary disease: A randomized, controlled trial (parr-2). *J Am Coll Cardiol* 2007;50:2002-12. <http://doi.org/dd99p8>

22. Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1607-16. <http://doi.org/bw8krb>

23. Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011;364:1617-25. <http://doi.org/bw8krb>

24. Panza JA, Holly TA, Asch FM, She L, Pellikka PA, Velazquez EJ, et al. Inducible myocardial ischemia and outcomes in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* (2013), doi: 10.1016/j.jacc.2013.02.014

25. Velazquez EJ. Does imaging-guided selection of patients with ischemic heart failure for high risk revascularization improve identification of those with the highest clinical benefit?: Myocardial imaging should not exclude patients with ischemic heart failure from coronary revascularization. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2012;5:271-9.

26. Mielniczuk LM, Beanlands RS. Does imaging-guided selection of patients with ischemic heart failure for high risk revascularization improve identification of those with the highest clinical benefit?: Imaging-guided selection of patients with ischemic heart failure for high-risk revascularization improves identification of those with the highest clinical benefit. *Circulation Cardiovasc Imaging* 2012;5:262-70.

27. Cleland JG, Pennell DJ, Ray SG, Coats AJ, Macfarlane PW, Murray GD, et al. Myocardial viability as a determinant of the ejection fraction response to carvedilol in patients with heart failure (Christmas trial): Randomised controlled trial. *Lancet* 2003;362:14-21. <http://doi.org/czm49x>