

Artículo Original

Valor pronóstico a largo plazo de la isquemia miocárdica inducible en pacientes con disfunción ventricular severa tratados con revascularización quirúrgica

Long-term prognostic value of inducible myocardial ischemia in patients with severe ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass graft surgery

Lucrecia María Burgos, Josefina Belén Parodi, Victoria Galizia Brito, Alan Sigal, Luciano Battioni, Mirta Diez, Mariano Benzadon, Daniel Navia, Leonardo Seoane

Instituto Cardiovascular de Buenos Aires (ICBA). Buenos Aires, Argentina

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 8 de Julio de 2018

Aceptado después de revisión
el 17 de Agosto de 2018

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener
conflicto de intereses

Palabras clave:

Isquemia miocárdica.
Insuficiencia cardíaca sistólica.
Disfunción Ventricular.
Pronóstico.

Keywords:

Myocardial ischemia.
Systolic heart failure.
Ventricular dysfunction.
Prognosis.

RESUMEN

La evaluación de isquemia miocárdica inducible (IMI) se ha utilizado para identificar pacientes en quienes la revascularización proporcionará un beneficio clínico. Esto surge en gran parte de estudios en pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) normal o levemente reducida. Existe escasa información respecto a la búsqueda de isquemia miocárdica inducible en pacientes con deterioro severo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en plan de cirugía de revascularización miocárdica (CRM) y su relación con la supervivencia a largo plazo. **Objetivo:** Evaluar el valor pronóstico a largo plazo de la IMI prequirúrgica, en pacientes con deterioro severo de la FEVI sometidos a CRM aislada electiva.

Materiales y métodos: Estudio observacional retrospectivo comparativo sobre una base de datos cuya información fue recolectada en forma prospectiva. Se incluyeron de forma consecutiva los pacientes con FEVI menor 35%, con evaluación de IMI mediante eco estrés (isquemia en ≥ 2 segmentos) o gated-SPECT (≥ 4 segmentos) previo a una CRM aislada electiva desde 2004 al 2016. Como punto final primario se analizó la mortalidad por todas las causas en el seguimiento a largo plazo. Como punto secundario se evaluó un combinado de mortalidad intrahospitalaria y bajo gasto cardíaco (BGC).

Resultados: Se incluyeron 92 pacientes, de los cuales el 59.7% presentó IMI (71.8% mediante gated-SPECT, y el 28.2% por ecostress). La mayoría fueron de sexo masculino, y la media de edad fue de 64.4 ± 8.4 años para el grupo con IMI y de 65 ± 6.5 años para el grupo sin IMI, existieron diferencias en las características basales de ambos grupos. El tratamiento farmacológico fue similar en ambos grupos. La mediana de seguimiento fue de 19 meses (Pc 25-75 1.2-84.5 meses). No hubo diferencias en la estadía hospitalaria. En el seguimiento, la mortalidad por todas las causas fue de 21.8% en el grupo de pacientes con IMI prequirúrgica, y de 37.8% para aquellos sin IMI (Log rank test $P=0.034$), pero luego de un análisis de regresión de Cox, cuando se tuvieron en cuenta las complicaciones intrahospitalarias, la IMI no fue una variable independiente (HR 0.32 (0.22-1.65)). Respecto al punto final secundario de mortalidad intrahospitalaria y BGC, también fue significativamente más frecuente en el grupo sin IMI (27% vs. 10.9%, respectivamente, $P=0.046$).

Conclusiones: La presencia de IMI previo a la cirugía en pacientes con deterioro severo de la FEVI sometidos a CRM permite identificar a un grupo de pacientes con mejor pronóstico, con menor tasa de eventos combinados de mortalidad intrahospitalaria o bajo gasto cardíaco, y además menor mortalidad en el seguimiento a largo plazo, perdiendo la significancia estadística cuando se tienen en cuenta complicaciones intrahospitalarias.

Long-term prognostic value of inducible myocardial ischemia in patients with severe ventricular dysfunction undergoing coronary artery bypass graft surgery.

ABSTRACT

The evaluation of inducible myocardial ischemia (IMI) has been used to identify patients in whom revascularization will provide a clinical benefit. This arises largely from studies in patients with normal or slightly reduced left ventricular ejection fraction (LVEF). There is scarce information regarding the search for IMI in patients with severe LVEF undergoing coronary artery bypass

graft surgery (CABG) and its relation to long-term survival. **Objective:** To evaluate the long-term prognostic value of IMI in patients with severe LVEF deterioration under elective isolated CABG.

Methods: Comparative retrospective observational study on a database whose information was collected prospectively from 2004 to 2016. Patients with LVEF of less than 35% were included consecutively, with evaluation of IMI by echo stress (ischemia in ≥ 2 segments) or gated -SPECT (≥ 4 segments) prior to an isolated non-urgent CABG. As a primary endpoint, mortality from all causes was analyzed in long-term follow-up. As a secondary point, a combination of in-hospital mortality or low cardiac output syndrome (LCOS) was evaluated.

Results: Ninety-two patients were included, of whom 59.7% had IMI (71.8% gated-SPECT, and 28.2% through echo stress). The majority were males, and the mean age was 64.4 ± 8.4 years for the IMI group and 65 ± 6.5 years for the group without IMI ($P = 0.07$). There were no differences in the baseline characteristics and pharmacological treatment of both groups. The median follow-up was 19 months (PCTL 25-75, 1.2-84.5 months). At follow-up, mortality from all causes was 21.8% in the group of patients with IMI, and 37.8% in those without IMI (Log rank test $P = 0.034$), but after a Cox regression analysis, when in-hospital complications were taken into account, IMI was not an independent variable (HR 0.32 (0.22-1.65)). Regarding the secondary endpoint of in-hospital mortality or low cardiac output syndrome (LCOS), it was also significantly more frequent in the group without IMI (24.3% vs. 9.1%, respectively, $P = 0.046$).

Conclusions: The presence of IMI prior to surgery in patients with severe impairment of LVEF undergoing CABG allows the identification of a group of patients with a better prognosis, presenting a lower rate of the composite event of in-hospital mortality or LCOS, and also lower mortality in the follow-up, losing statistical significance when in-hospital complications are taken into account.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia cardíaca (IC) descompensada constituye actualmente un importante problema de salud pública^{1,2}. La prevalencia poblacional estimada en el mundo desarrollado es de 1% a 2%³, siendo la cardiopatía isquémica la etiología más frecuente en estos países⁴ (más del 60% de los diagnósticos). En Argentina, la misma presenta cifras cercanas al 35%⁵⁻⁷.

La etiología isquémico necrótica, así como la disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo, son los principales marcadores de alto riesgo y en consiguiente de mayor mortalidad en los pacientes con insuficiencia cardíaca^{8,9}. Este curso más agresivo es en parte debido a la presencia de un conjunto de factores como la isquemia, la fibrosis miocárdica y la disfunción endotelial, que se superponen a la evolución progresiva inherente de la disfunción ventricular, y a menudo a comorbilidades asociadas que aceleran la evolución clínica adversa⁴.

La presencia de **isquemia miocárdica inducible** (IMI) durante la prueba de esfuerzo en pacientes con enfermedad coronaria juega un papel importante en la decisión de la revascularización miocárdica^{10,11}, pese a que el tratamiento invasivo correspondiente a dicho territorio isquémico en pacientes con angina crónica estable o isquemia silente no ha demostrado aún franco beneficio en cuanto a reducción de eventos clínicos duros, excepto en presencia de isquemia severa o de alto riesgo proveniente de estudios no randomizados¹². Además esta evidencia surge en gran parte de estudios en pacientes con función sistólica del ventrículo izquierdo (FEVI) normal o levemente reducida^{13,14}, en donde el pronóstico se relaciona principalmente a la reducción del monto isquémico total y a la mejoría de la sintomatología¹⁴

Por el contrario, no se ha demostrado específicamente el valor pronóstico de la isquemia inducible en pacientes con FEVI deprimida.

Es importante diferenciar a la IMI y la viabilidad miocárdica, dado que son conceptos y fenómenos distintos: todos los segmentos de miocardio que muestran isquemia inducible son viables, pero no todos los segmentos viables presentan isquemia en las pruebas de estrés, así como no todos los segmentos con isquemia inducible son disfuncionales en reposo¹⁵. La mejoría en la FEVI luego de la revascularización puede esperarse si hay una cantidad significativa de miocardio hipocontráctil pero viable, pero este concepto no ha podido ser demostrado en ensayos prospectivos. Subestudios del *STICH* tanto de viabilidad como de isquemia miocárdica no demostraron en ninguno de los casos la existencia de una relación directa entre la presencia de miocardio viable o de isquemia inducible, y el efecto de la cirugía de revascularización miocárdica en comparación con el tratamiento médico óptimo, en cuanto a resultados clínicos^{15,16}.

Existe escasa información acerca del valor pronóstico de la presencia de IMI en pacientes con disfunción ventricular severa en los que se les realizará una revascularización quirúrgica, y su relación con la supervivencia a largo plazo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo comparativo sobre una base de datos cuya información ha sido recolectada periódicamente en forma prospectiva.

Se incluyeron de forma consecutiva desde enero de 2004 hasta diciembre de 2016 a todos los pacientes con fracción de eyección del ventrículo izquierdo menor a 35%, deter-

minada por ecocardiograma transtorácico, que presentaban evaluación de isquemia miocárdica mediante eco estrés o gated-SPECT previo a ser sometidos a cirugía de revascularización miocárdica electiva aislada, y posteriormente se dividieron en dos grupos acorde a la presencia o no de IMI.

Se consideró IMI positivo a la presencia en la prueba funcional de eco estrés de una respuesta isquémica en 2 o más segmentos de 16, y en el caso de gated-SPECT en 4 segmentos o más de 17.

Fueron **criterios de exclusión** los pacientes sometidos a cirugía en carácter de urgencia o emergencia, pacientes con síndromes coronarios agudos, cardiopatías valvulares severas o congénitas, y miocardiopatías hipertróficas o restrictivas.

Como punto final primario se analizó la mortalidad por todas las causas en el seguimiento a largo plazo. Como punto secundario se evaluó un combinado de mortalidad intrahospitalaria y bajo gasto cardiaco (BGC), definido como el requerimiento de asistencia ventricular y/o drogas inotrópicas por más de 48 horas para mantener una presión arterial sistólica mayor a 90 mm Hg con signos de hipoperfusión periférica.

El seguimiento fue realizado por controles ambulatorios por cardiología clínica y/o cirugía cardíaca, y en aquellos sin seguimiento se comunicó telefónicamente a los 180 días. La información del seguimiento fue recolectada de las historias clínicas digitalizadas. El tratamiento farmacológico al alta de la cirugía cardíaca se basó en las recomendaciones actuales de las guías de práctica clínica, indicando en todos los casos antiagregación plaquetaria y estatinas en altas dosis, y betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II y Antagonistas de aldosterona salvo que exista una contraindicación¹⁷.

Las cirugías de revascularización miocárdica (CRM) fueron realizadas mediante esternotomía mediana, con utilización prioritaria de puentes arteriales, utilizando las arterias mamarias como primer dador, y sin uso rutinario de bomba de circulación extracorpórea desde el año 2004.

Análisis de datos

Se calcularon medianas e intervalos intercuartiles para analizar las variables numéricas discretas, así como frecuencias y porcentajes para las variables categóricas. Para evaluar la asociación entre las variables continuas se utilizó el test de U de Mann-Whitney o test de T, y para las categóricas se utilizó el test exacto de Fisher o Chi Cuadrado, según corresponda.

El análisis de sobrevida entre ambos subgrupos (IMI y no IMI) se construyó utilizando el método de Kaplan-Meier y se comparó mediante la prueba de log rank. Se realizó un modelo de regresión múltiple por método de Cox para analizar la presencia de IMI como predictor de mortalidad a largo plazo, y analizar la contribución de los factores independientes, expresado como hazard ratio y su intervalo de confianza al 95%. Se incluyeron en el modelo las variables

que presentaron una $P < 0,1$ en el análisis univariado.

Se consideró estadísticamente significativo un valor p de dos colas menor o igual a 0.05.

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 23.

Consideraciones éticas

Los pacientes firmaron un consentimiento informado para la participación del estudio que se llevó a cabo en cumplimiento con la ley nacional de protección de datos personales 25.326. El estudio fue conducido de acuerdo a las normas éticas nacionales (ley CABA 3301) y Ley nacional de investigación clínica en seres humanos, declaración de Helsinki y contó con la aprobación del comité de Investigación y Ética de nuestra Institución.

RESULTADOS

Se incluyeron 92 pacientes, de los cuales el 59.7% presentó IMI. El 71.8% fue evaluado mediante gated-SPECT, y el 28.2% por eco estrés. La mediana de seguimiento fue de 19 meses (Pc 25-75 1.2-84.5 meses).

La mayoría fueron de sexo masculino, y la media de edad fue de 64.4 ± 8.4 años para el grupo con IMI y de 65 ± 6.5 años para el grupo sin IMI ($P=0.07$). No existieron diferencias estadísticamente significativas entre las características basales de ambos grupos (Tabla 1). La proporción de pacientes sintomáticos para angina fue similar en ambos grupos, representando el 40% en el grupo con IMI, y el 40.5% en el grupo sin IMI ($P=0.9$).

El tratamiento farmacológico pre operatorio fue similar en ambos grupos (Tabla 2).

Con respecto al punto final primario de mortalidad en el seguimiento, el mismo ocurrió menos frecuentemente en

TABLA 1.
Características basales.

	Con IMI (n=55)	Sin IMI (n=37)	P
Edad (Media \pm DE)	64,4 \pm 8,4	65 \pm 6,5	0,07
Sexo masculino (n; %)	51 (92,7%)	34 (91,9%)	0,8
HTA (n; %)	42 (76,4%)	32 (86,5%)	0,23
Diabetes (n; %)	19 (34,5%)	19 (51,4%)	0,1
TBQ (n; %)	12 (21,8%)	4 (10,8%)	0,26
Enfermedad renal cr (n; %)	6 (10,9%)	3 (8,1%)	0,65
IAM previo (n; %)	45 (81,8%)	31 (83,8)	0,8
ATC previa (n; %)	14 (25,5%)	7 (18,9%)	0,46
CRM previa (n; %)	2 (3,6%)	2 (5,4%)	0,68
Insuf. cardíaca previa (n; %)	10 (18,2%)	9 (24,3%)	0,47
Angina (n; %)	22 (40%)	15 (40,5%)	0,9
Uso CEC (n; %)	0 (0%)	1 (2,7%)	0,4

IHTA: Hipertensión arterial. CEC: Circulación extracorpórea. ICC: Insuficiencia cardíaca. IAM: Infarto agudo de miocardio. ATC: Angioplastia coronaria. CRM: Cirugía revascularización coronaria. TBQ: Tabaquismo.

TABLA 2.
Evolución clínica.

Fármacos	Con IMI (n=55)	Sin IMI (n=37)	P
Betabloqueantes (n, %)	50 (90,9%)	30 (85,7%)	0,44
Bloqueante cálcico (n, %)	5 (9,1%)	1 (2,7%)	0,22
IECA/ARA II (n, %)	33 (60%)	22 (59,4%)	0,95
Antagonistas aldosterona (n, %)	25 (45,45%)	12 (32,43%)	0,21
Estatinas (n, %)	34 (61,8%)	18 (48,6%)	0,21
Acido acetil salicilco (n, %)	47 (85,5%)	32 (86,5)	0,76
Amiodarona (n, %)	6 (10,9%)	2 (5,4%)	0,36

IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

ARA II: Antagonistas de los receptores de la angiotensina II

TABLA 3.
Tratamiento farmacológico.

	Con IMI (n=55)	Sin IMI (n=37)	P
Punto final primario (n; %)	12 (21,8%)	14 (37,8%)	0,03
Punto final secundario (n; %)	6 (10,9%)	10 (27%)	0,046
- Mortalidad intrahospitalaria (n; %)	0 (0%)	3 (8,1%)	0,062
- Bajo gasto cardíaco (n; %)	6 (12,7%)	10 (27%)	0,08
Asistencia ventricular (n; %)	2 (2,7%)	1 (3,6%)	0,64
Fallo multiorgánico (n; %)	0 (0%)	2 (5,4%)	0,081
Fibrilación auricular (n; %)	11 (20%)	14 (27,8%)	0,059
Insuficiencia renal aguda dialítica (n; %)	1 (1,8%)	3 (8,1%)	0,14
Sepsis (n; %)	1 (1,8%)	1 (2,7%)	0,77
Insuficiencia respiratoria aguda (n; %)	0 (0%)	3 (8,1%)	0,032
Estadía hospitalaria (Media de días ± DE)	6 (±1,8)	7,1 (±4,7)	0,46

los pacientes con IMI, de forma estadísticamente significativa (21.8% vs 37.8%. Log Rank test $p=0.03$) (Figura 1), con un Hazard ratio de 0.38 (IC 95% 0.18-0.96; $p=0.038$).

En cuanto al punto final secundario de mortalidad intrahospitalaria y bajo gasto cardíaco, también se observó una diferencia significativa a favor de aquellos pacientes que presentaban IMI (10.9% vs 27%. $p=0.046$), aunque ambos componentes, evaluados por separado, no lograron significancia estadística.

No se evidenciaron diferencias en otros puntos evaluados de forma individual, como en la tasa de uso de dispositivos de asistencia ventricular (2.7% vs 3.6%. $P=0.64$), o en la duración de la estadía hospitalaria (6 días \pm 1.8 vs 7.1 días \pm 4.7. $P=0.46$). El grupo sin IMI presentó mayor insuficiencia respiratoria, definida como requerimiento de ventilación mecánica invasiva y no invasiva (0% vs 8.1%; $P=0.032$), y además presentó una tendencia estadísticamente no significativa a presentar en la evolución intrahospitalaria mayor

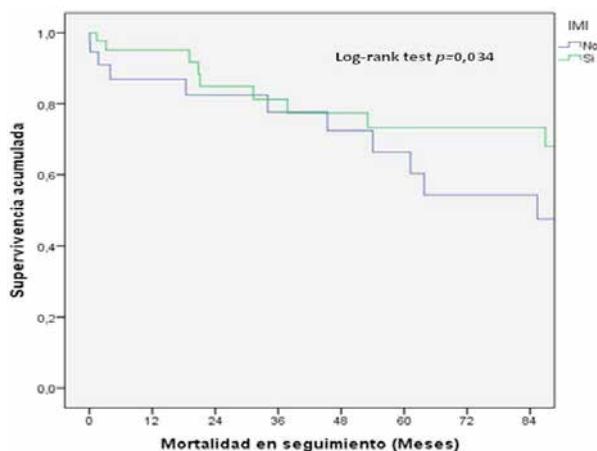


FIGURA 1.

Curva de supervivencia para mortalidad a largo plazo según la presencia de isquemia miocárdica inducible (IMI).

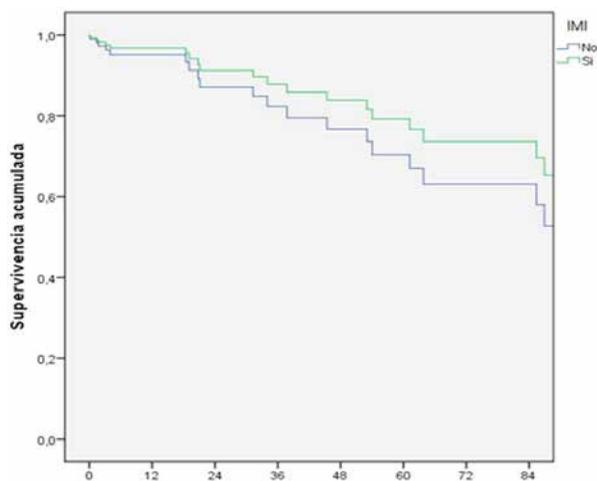


FIGURA 2.

Análisis de regresión multivariado de Cox con eventos intrahospitalarios para mortalidad a largo plazo.

fibrilación auricular, insuficiencia renal con requerimiento de hemodiálisis y fallo multiorgánico (Tabla 3).

En el análisis multivariado utilizando regresión de Cox teniendo en cuenta los eventos intrahospitalarios como uso de BCIAo, diálisis, fallo multiorgánico y bajo gasto cardíaco de los pacientes con seguimiento a largo plazo mostró que la IMI no fue un factor protector independiente de mortalidad a largo plazo (HR 0.61 IC 95% 0.22-1.69; $P=0.34$) (Tabla 4); (Figura 2), siendo factor de riesgo independiente el uso de BCIAo en el postoperatorio, con una marcada tendencia no estadísticamente significativa el antecedente de diabetes y el síndrome clínico de bajo gasto cardíaco.

DISCUSIÓN

En este estudio, la ausencia de isquemia miocárdica inducible evaluada mediante eco estrés o gated-SPECT en pacientes con deterioro severo de la función sistólica del ventrículo sometidos a cirugía de revascularización miocárdica,

TABLA 4.

Análisis univariado y multivariado con eventos intrahospitalarios para mortalidad a largo plazo

Variables	Análisis univariado	Análisis multivariado	
	Valor P	Hazard Ratio (IC 95%)	Valor P
IMI	0,04	0,32 (0,22-1,65)	0,32
Edad	0,84	-	-
Sexo masculino	0,11	-	-
HTA	0,55	-	-
TBQ o Ex TBQ	0,18	-	-
Diabetes	0,007	2,43 (0,99-5,99)	0,053
ERC previa	0,22	-	-
EPOC	0,067	-	-
IAM previo	0,32	-	-
IC previa	0,23	-	-
ACV previo	0,39	-	-
BCIAo post	<0,001	13 (1,4-116)	0,02
FAPOP	0,27	-	-
Diálisis	0,012	1,64 (0,23-11,27)	0,61
FMO	0,006	2,06 (0,37-11,3)	0,4
Reoperación	0,43	-	-
BGC	<0,001	3,1 (0,98-9,8)	0,054
ACV	0,84	-	-

IMI: Isquemia miocárdica inducible, HTA: Hipertensión arterial, TBQ: Tabaquismo, EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: Enfermedad renal crónica, IAM: Infarto agudo de miocardio, ICC: Insuficiencia cardíaca, ACV: Accidente cerebro vascular, BCIA: Balón de contrapulsación intraórtico, FAPOP: Fibrilación auricular en postoperatorio, FMO: Falla multiorgánica, BGC: Bajo gasto cardíaco.

fue un potente predictor de mortalidad en el seguimiento. Sin embargo, cuando se tuvieron en cuenta los eventos intrahospitalarios en el análisis multivariado, la ausencia IMI no fue un predictor independiente de mortalidad.

A nuestro entender, existen dos razones principales por las cuales no existe aún una clara recomendación sobre la pesquisa de isquemia miocárdica inducible para determinar pronóstico en el contexto pre operatorio de pacientes con disfunción ventricular. Por un lado, porque la mayor parte de los estudios de evaluación de isquemia incluyen pacientes con enfermedad coronaria y angina crónica estable, en donde la población con disfunción ventricular izquierda severa se encuentra subrepresentada, ya que por lo general es un criterio que orienta al médico tratante a la revascularización aún en presencia de enfermedad coronaria asintomática o isquemia leve a moderada. Los resultados de dichos estudios suelen ser controversiales, ya que el beneficio de la revascularización rutinaria en pacientes con enfermedad coronaria estable en comparación con tratamiento médico óptimo aún no ha demostrado ser beneficioso, y en este contexto es aún más difícil extrapolar las conclusiones a pacientes con disfunción ventricular.

Por otro lado, la IMI no es una variable dicotómica, y a la vez existe una amplia gama de estudios que para evaluarla, cada uno con distintos valores de sensibilidad y especificidad. Tradicionalmente el eco estrés es considerado un estudio altamente específico, mientras que el PET, el gated-SPECT y la resonancia magnética nuclear cardíaca (RMNC) con gadolinio se consideran estudios de mayor sensibilidad para el diagnóstico de isquemia inducible y necrosis¹⁸, con ciertas diferencias entre ellos. Actualmente existen métodos más modernos aún, no utilizados en general en los estudios de viabilidad preoperatoria clásicos como el STICH, como la RMNC con estrés utilizando protocolos con adenosina o dipiridamol, que ha demostrado amplia sensibilidad y resolución espacial^{19, 20}. En este sentido, es entendible que no exista aún un concepto unificado sobre cuál es el mejor método para estudiar la isquemia miocárdica, en ausencia de un estudio que compare los resultados de los mismos respecto a eventos clínicos en el seguimiento.

En un registro multicéntrico español²¹, se evaluaron de forma prospectiva 391 pacientes con deterioro severo de la FSVI mediante RMNC con dipiridamol para estudio del origen de su disfunción ventricular; en el 53% de los casos se determinó cardiopatía de origen isquémico, mientras que en el 47% restante la causa no era conocida. En aquellos pacientes en los que se evidenciaron al menos dos segmentos con defectos de perfusión en la RMNC, la tasa de eventos mayores, definida como muerte cardiovascular e IAM no fatal, fue significativamente mayor en el seguimiento. Incluso en el análisis multivariado, la presencia de defecto de perfusión, y por lo tanto de isquemia inducible, fue el único predictor independiente de eventos. Para poder comprender este resultado y la diferencia con el de nuestro estudio, en donde la presencia de IMI resulta predictor de mejor evolución, es importante resaltar que se excluyeron del seguimiento aquellos pacientes que fueron revascularizados debido a los resultados de la RMNC, lo cual es más probable que haya ocurrido en aquellos pacientes con IMI significativa. Estos resultados son entonces esperables, ya que si analizamos los resultados del estudio PARR-2, aquellos pacientes con viabilidad miocárdica que no fueron revascularizados, presentaron mayor número de eventos en el seguimiento respecto a los pacientes sin IMI no revascularizados²².

Por otro lado, un estudio prospectivo de Buckert y col, publicado en 2013, realizó en 1299 pacientes con angina crónica estable, RMNC con adenosina y realce tardío con gadolinio, demostró que aquellos pacientes que fueron revascularizados por presentar isquemia miocárdica tuvieron mayor número de eventos de muerte e infarto no fatal²³. Este nos trae nuevamente a la discusión del beneficio en la revascularización de lesiones coronarias en pacientes con angina crónica estable o incluso con isquemia silente.

En la década de los años 80, tres estudios evaluaron el beneficio de revascularización por sobre el tratamiento médico en pacientes con enfermedad coronaria: el CASS²⁴, el estudio de veteranos²⁵ y el ECSS²⁶. Los pacientes de estos

estudios difieren notablemente de la práctica actual, principalmente porque su tratamiento médico consistía casi exclusivamente de betabloqueantes, y porque el único método para evaluar isquemia era el ECG con estrés, cuya sensibilidad y especificidad es menor a las pruebas de estrés con imágenes. No obstante, una conclusión interesante de estos estudios fue que aquellos que presentaban isquemia por éste método demostraron tener mayor sobrevida luego de una CRM en comparación con tratamiento médico, e incluso un análisis de los pacientes con FEVI severa (<35%) que inicialmente fueron excluidos del estudio CASS e involucrados en un registro, demostró que aquellos pacientes con angina como marcador de isquemia miocárdica, presentan mejor pronóstico luego de la revascularización²⁷.

Algunos ensayos clínicos randomizados más recientes han intentado establecer una asociación entre la presencia de isquemia y el beneficio de la revascularización. En el año 2007 se publicó el estudio *COURAGE*¹⁴, que evaluó a pacientes con enfermedad coronaria crónica con lesiones de al menos 70% y evidencia de isquemia (definida como cambios tipo T o del segmento ST en el ECG en reposo, o pruebas desarrolladoras de isquemia positivas), o con lesiones del 80% o más asociado a angor típico, sin necesidad de presentar isquemia en estudios complementarios. Estos pacientes fueron randomizados a tratamiento médico óptimo o revascularización por cualquier método. El punto final primario de muerte e IAM no fatal no fue diferente en el seguimiento entre los grupos. Únicamente se observaron diferencias estadísticamente significativas favoreciendo al grupo angioplastia en la necesidad de nueva revascularización, e inicialmente en la disminución de síntomas anginosos, pero en el seguimiento a 5 años esta diferencia se pierde. A diferencia de nuestros pacientes, en el estudio *COURAGE* solo un pequeño porcentaje presentaba deterioro severo de la función sistólica ventricular izquierda. Por su parte, el estudio *BARI-2D* del 2009²⁸, con un diseño similar al *COURAGE* pero exclusivamente en 2368 pacientes diabéticos, tampoco evidenció diferencias entre la revascularización y el tratamiento médico en cuanto a los puntos finales primarios de mortalidad y un combinado de muerte, IAM no fatal y ACV. En el análisis de subgrupos, los pacientes que fueron revascularizados por CRM tuvieron menos eventos cardiovasculares mayores que aquellos tratados exclusivamente con tratamiento médico.

En el 2012 se publica el *FAME-2*²⁹, en el cual la evaluación de isquemia fue funcional mediante FFR (reserva fraccional de flujo) de las lesiones angiográficamente estenóticas. En este estudio, el punto final primario (muerte, IAM no fatal y revascularización de urgencia) ocurrió de forma menos frecuente en aquellos en los que se revascularizaron las lesiones funcionalmente severas (FFR < 0.80), pero al desglosar los puntos individuales, el único que alcanzó significancia estadística fue la necesidad de nuevas revascularizaciones en el seguimiento.

En un metanálisis publicado en la JACC de 3088 pacientes con disfunción ventricular severa e isquemia miocárdica

evaluada por PET con FDG, gated spect con talio o eco estrés, la revascularización en pacientes con miocardio viable demostró una reducción del 76% de la mortalidad respecto al tratamiento médico, mientras que en pacientes sin viabilidad demostrada no hubo diferencias entre ambos grupos. Cabe destacar que los pacientes sin viabilidad sometidos a revascularización, al igual que en nuestra experiencia, tuvieron más eventos de mortalidad que aquellos con viabilidad (7.7 vs 3.2%), y que en este último grupo se observó mayor beneficio a peor FSVI. Finalmente, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la capacidad diagnóstica de cualquiera de los tres métodos de imágenes³⁰.

En *resumen*, actualmente no existe un criterio uniforme acerca del beneficio en la revascularización de lesiones coronarias estables, pero existen ciertos escenarios clínicos, como enfermedad coronaria extensa o a nivel de tronco o DA proximal, la presencia de disfunción ventricular, o de comorbilidades como insuficiencia renal crónica, entre otros, en donde el consenso parece indicar cierto beneficio con la revascularización³¹.

Por otro lado, la evidencia parece indicar que la presencia de isquemia en pruebas evocadoras es un marcador de mal pronóstico, y que revascularizar a estos pacientes, sobre todo de forma quirúrgica, podría mejorar el mismo. No obstante, en pacientes con disfunción ventricular severa la evidencia es escasa.

A nuestro entender este es el primer trabajo que evalúa el valor pronóstico de la presencia de IMI en la evolución de los pacientes con deterioro severo de la FSVI sometidos a revascularización coronaria quirúrgica, sugiriendo que la CRM podría presentar mayor beneficio en aquellos que presenten isquemia inducible en comparación con aquellos que no la tienen.

Las limitaciones presentadas en nuestro trabajo son inherentes al carácter retrospectivo del estudio, incluyendo la imposibilidad de contar en todos los casos las características detalladas del estudio funcional, así como el monto porcentual isquémico y las dimensiones ventriculares. Por otro lado, la variabilidad en el seguimiento de los pacientes impide un correcto análisis de características como el porcentaje de mejoría de la FEVI y del remodelado cardíaco, considerando esta información como adicional pero relevante para la toma de decisiones. Además debemos mencionar que el tamaño de la muestra de nuestro estudio, dado el escaso número de pacientes que presentan las características buscadas, pudo llevar a tener un considerable número de error tipo Beta, necesitando una mayor potencia estadística para encontrar las diferencias entre ambos grupos.

CONCLUSIONES

La presencia de isquemia miocárdica inducible prequirúrgica en pacientes con deterioro severo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo sometidos a cirugía de revascularización miocárdica aislada electiva permite identificar a un subgrupo de pacientes con mejor pronóstico, pre-

sentando una menor tasa de mortalidad en el seguimiento, perdiendo la significancia estadística cuando se tienen en cuenta las complicaciones del postoperatorio inmediato. Además el punto final secundario combinado de mortalidad intrahospitalaria o presencia de bajo gasto cardíaco fue además significativamente menor en los pacientes con isquemia miocárdica inducible.

BIBLIOGRAFÍA

- Heart Failure: evaluation and care of patients with left ventricular dysfunction. US Department of Health and Human Services. Publication N° 94-0612, Maryland, 1994.
- Sharpe N. Management principles: much more to be gained. En: Heart failure management. London: Martin Dunitz; 2000.
- Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics--2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129 (3): e28-e292.
- Gheorghiane M, Sopko G, De Luca L, et al. Navigating the crossroads of coronary artery disease and heart failure. *Circulation* 2006; 114 (11): 1202-13.
- Corradi L, Perez G, Costabel JP, et al. Insuficiencia cardíaca descompensada en la Argentina. Registro CONAREC XVIII. *Rev Argent Cardiol* 2014; 82: 519-28.
- Perna ER, Coronel ML, Cimbaro Canella JP, Etchezarreta D. Revisión de insuficiencia cardíaca en Argentina Avances y retrocesos luego de dos décadas de registros y más de 19000 pacientes incluidos. *Insuf Card* 2015; 10 (1): 2-10.
- Cursack G, Echazarreta D, Nuñez C, et al. Epidemiología y tratamiento previo a una hospitalización por insuficiencia cardíaca: el diagnóstico precoz como área de intervención. Resultados del Registro Argentino de Insuficiencia Cardíaca (REARGIC). *Rev Fed Arg Cardiol* 2017; 46 (2): 96-102.
- Velazquez EJ, Bonow RO. Revascularization in severe left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2015; 17: 65 (6): 615-24.
- Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (2): 210-18.
- Fihn SD, Gardin JM, Abrams J, et al. 2012 ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS guideline for the diagnosis and management of patients with stable ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 2564-603.
- Fox K, Garcia MA, Ardissino D, et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary. The task force on the management of stable angina pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2006; 27: 1341-81.
- Hachamovitch R, Hayes SW, Friedman JD, et al. Comparison of the short-term survival benefit associated with revascularization compared with medical therapy in patients with no prior coronary artery disease undergoing stress myocardial perfusion single photon emission computed tomography. *Circulation* 2003; 107: 2900-907.
- Weiner DA, Ryan TJ, McCabe CH, et al. The role of exercise testing in identifying patients with improved survival after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 741-48.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, et al. Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy. *Circulation* 2008; 117: 1283-91.
- Panza JA, Holly TA, Asch FM, et al. Inducible Myocardial Ischemia and Outcomes in Patients with Coronary Artery Disease and Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 61 (18): 1860-70.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med* 2011; 364: 1617-25.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2016; 37 (27): 2129-200.
- Schinkel AF, Bax JJ, Poldermans D, et al. Hibernating myocardium: diagnosis and patient outcomes. *Curr Probl Cardiol* 2007; 32 (7): 375-410.
- Schwitzer J, Nanz D, Kneifel S, et al. Assessment of myocardial perfusion in coronary artery disease by magnetic resonance: a comparison with positron emission tomography and coronary angiography *Circulation* 2001; 103 (18): 2230-35.
- Nandalur KR, Dwamena BA, Choudhri AF, et al. Diagnostic performance of stress cardiac magnetic resonance imaging in the detection of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50 (14): 1343-53.
- Husser O, Monmeneu JV, Bonanad C, et al. Valor pronóstico de la isquemia miocárdica y la necrosis en pacientes con la función ventricular izquierda deprimida: un registro multicéntrico con resonancia magnética cardíaca de estrés. *Rev Esp Cardiol* 2014; 67: 683-84.
- Abraham A, Nichol G, Williams KA, et al. 18F-FDG PET imaging of myocardial viability in an experienced center with access to 18F-FDG and integration with clinical management teams: the Ottawa-FIVE substudy of the PARR 2 trial. *J Nucl Med* 2010; 51 (4): 567-74.
- Buckert D, Dewes P, Walcher T, et al. Intermediate-term prognostic value of reversible perfusion deficit diagnosed by adenosine CMR: a prospective follow-up study in a consecutive patient population. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6 (1): 56-63.
- CASS Principal Investigators. Myocardial infarction and mortality in the Coronary Artery Surgery Study (CASS) randomized trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 750-58.
- Detre K, Takaro T, Hultgren H, Peduzzi P. Long-term mortality and morbidity results of the Veterans Administration randomized trial of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1985; 72 (6 Pt 2): V84-V89.
- Varnauskas E, Olsson S, Carlstrom E, Karlsson T. Long-term results of prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 320: 1173-80.
- Alderman EL, Fisher LD, Litwin P, et al. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68 (4): 785-95.
- The BARI 2D Study Group. A Randomized Trial of Therapies for Type 2 Diabetes and Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2009; 360: 2503-15.
- De Bruyne B, Pijls NH, Kalesan B, et al. Fractional Flow Reserve-Guided PCI versus Medical Therapy in Stable Coronary Disease. *N Engl J Med* 2012; 367 (11): 991-1001.
- 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 (7): 1151-58.
- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34 (38): 2949-3003.