

Valoración de la viabilidad miocárdica: ¿cuándo, cómo y por qué?

Myocardial viability assessment: when, how and why?

A. S. ISKANDRIAN, MD, FACC

Philadelphia Heart Institute, Presbyterian Medical Center, Philadelphia, PA

Trabajo recibido para su publicación: 1/95 Aceptado: 1/95

Dirección para separatas (Requests for reprints to): Abdulmassih S. Iskandrian, M.D., Presbyterian Medical Center, 51 N. 39th Street, Philadelphia, PA 19104

Las evidencias experimentales y clínicas sugieren que la disfunción del ventrículo izquierdo (VI) en pacientes con enfermedad coronaria puede ser de dos tipos: reversible e irreversible. La disfunción irreversible es la que se reconoce más fácilmente y es causada a menudo por uno o más infartos agudos de miocardio. Si el área infartada es voluminosa y extensa, se asocian anomalías de la motilidad parietal, fracción de eyección (FE) disminuida y cambios compensatorios debidos a la expansión del infarto y a remodelación. Algunos pacientes pueden permanecer asintomáticos, pero otros pueden tener síntomas de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), la llamada cardiomiopatía isquémica. El tratamiento habitual de los pacientes con ICC debida a cardiomiopatía isquémica incluye digitálicos, diuréticos, inhibidores de la enzima convertidora y nitratos. En muy pocos pacientes se puede recurrir a técnicas quirúrgicas tales como la cardiomioplastia o el trasplante cardíaco. La mayoría de las veces no se espera que la revascularización coronaria (ya sea el bypass coronario o la angioplastia transluminal percutánea) mejore este tipo de disfunción. (1)

La disfunción reversible del VI denota un tipo de disfunción (que puede ser tan severa o extensa como en el tipo previo) que mejora después de la revascularización coronaria. Esta mejoría sugiere que la disfunción podría no haberse debido a necrosis miocárdica. (2) Rahimtoola acuñó el término "hibernación" para esta entidad, para graficar la similitud con la hibernación del oso polar, cuyas funciones fisiológicas como la respiración, frecuencia cardíaca y actividad física se reducen en gran medida para conservar

Experimental and clinical data suggest that left ventricular (LV) dysfunction in patients with coronary artery disease (CAD) may be of two types: reversible and irreversible. The irreversible dysfunction is the one most readily recognized and often follows one or more acute myocardial infarctions. If the infarcted area is large and extensive, there is associated wall motion abnormality, reduced ejection fraction (EF) and compensatory changes due to infarct expansion and remodeling. Some patients may be asymptomatic but others may have symptoms of congestive heart failure (CHF), so-called ischemic cardiomyopathy. The usual treatment in patients with CHF due to ischemic cardiomyopathy includes: digitalis, diuretics, ACE inhibitors and nitrates. In very few patients surgical techniques such as cardiomyoplasty or cardiac transplantation may be used. More often than not, coronary revascularization, (either coronary artery bypass surgery or percutaneous transluminal coronary angioplasty) is not expected to improve this type of dysfunction. (1)

The reversible LV dysfunction denotes a type of dysfunction (which may be as severe or extensive as the previous type) that improves after coronary revascularization. Such improvement suggests that the dysfunction could not have been due to myocardial necrosis. (2) Rahimtoola coined the word "hibernation" for this disorder to draw a similarity to hibernation of the polar bear whose physiological functions such as respiration, heart rate and physical activity are curtailed to a severe degree to conserve energy and, in so doing, maintain viability. (3) Hibernation in relation to LV dysfunction may also, therefore, imply downregulation of contractile function to maintain the myocardial oxygen supply-

la energía y de esa manera mantener la viabilidad. (3) La hibernación en relación con la disfunción del VI puede también, por consiguiente, implicar una regulación inhibitoria de la función contráctil para mantener el balance aporte-demanda de oxígeno miocárdico en respuesta al flujo sanguíneo coronario reducido. Es bastante plausible, sin embargo, que este balance sea frágil y esté sujeto a episodios de isquemia sobreimpuesta, ya sea por incremento de la demanda (por ejemplo, durante el ejercicio) o por una disminución adicional del flujo (por ejemplo, debida a trombos plaquetarios). Esta isquemia sobreimpuesta puede conducir eventualmente a necrosis en parches y transformar el estado de hibernación en necrosis y disfunción irreversible. (4)

Para complicar aún más el problema, existe otro tipo de disfunción reversible del VI conocida como atontamiento miocárdico. El atontamiento puede producirse fácilmente en estudios con animales y aun en el hombre. Un ejemplo importante es la mejoría gradual de la función del VI un tiempo después del infarto agudo de miocardio, aun sin terapéutica trombolítica o angioplastia transluminal coronaria percutánea. (2, 5, 6) El atontamiento puede durar minutos o semanas y, a diferencia de la hibernación, la disfunción persiste aun cuando el flujo sanguíneo miocárdico haya retornado a niveles normales o casi normales y no exista desbalance entre el aporte y la demanda. Otros ejemplos de atontamiento incluyen la disfunción residual del VI después de la isquemia inducida por el ejercicio o de la isquemia por oclusión temporaria de la arteria coronaria por balón en la angioplastia transluminal coronaria.

Por lo tanto, la disfunción del VI en pacientes con enfermedad arterial coronaria puede deberse a una combinación de mecanismos, necrosis, atontamiento e hibernación. Clínicamente, es extremadamente difícil diferenciar la hibernación del atontamiento y, de hecho, ambos procesos pueden coexistir.

¿Es importante hacer la distinción entre la disfunción ventricular izquierda reversible e irreversible? La respuesta es sí. Desde hace tiempo se sabe que la FE del VI es un predictor pronóstico poderoso en pacientes con enfermedad coronaria, aún más importante que la extensión de la enfermedad. Si la disfunción es reversible y la FE mejora después de la revascularización coronaria, no sólo hay una mejoría en la calidad de vida (mejoría sintomática) sino también en la longevidad (mejoría pronóstica). (1) Ya que el 50% de los pacientes que esperan un trasplante cardíaco tiene una cardiomiopatía isquémica, es posible que alguno pueda beneficiarse con la cirugía de bypass coronario.

Los estudios sobre el flujo sanguíneo y el metabolismo miocárdico han ayudado a dilucidar el mecanismo de la disfunción ventricular izquierda. (7) El

demand balance in response to reduced coronary blood flow. It is quite plausible, however, that this balance is tenuous and subject to episodes of superimposed ischemia either due to increased demand (for example, during exercise) of further decrease in flow (for example, due to platelet thrombi). This superimposed ischemia may eventually lead to piecemeal necrosis and eventually transfer the state of hibernation to necrosis and irreversible dysfunction. (4)

To complicate matters even further, there is another type of reversible LV dysfunction referred to as myocardial stunning. Stunning can be readily produced in animal studies and even in man. An important example is the gradual improvement of LV function over time after acute myocardial infarction, even without thrombolytic therapy or percutaneous transluminal coronary angioplasty. (2, 5, 6) Stunning may last for minutes or weeks and, unlike hibernation, the dysfunction persists even though myocardial blood flow has returned to normal or near normal levels and there is no supply-demand imbalance. Other examples of stunning include residual LV dysfunction after exercise-induced ischemia or ischemia during temporary balloon occlusion of the coronary artery at the time of percutaneous transluminal coronary angioplasty.

Therefore, the LV dysfunction in patients with CAD may be due to a combination of mechanisms, necrosis, stunning and hibernation. Clinically, it is extremely difficult to differentiate hibernation from stunning and, in fact, both processes may coexist.

Is it important to make the distinction between reversible and irreversible LV dysfunction? The answer is yes. It has been known for some time that LV EF is a strong predictor of prognosis in patients with CAD; even more important than the extent of CAD. If the dysfunction is reversible, i.e. the EF improves after coronary revascularization, not only is there improvement in the quality of life (symptomatic improvement) but also in longevity (improved prognosis). (1) Since 50% of patients awaiting cardiac transplantation have ischemic cardiomyopathy, it is conceivable that some of these patients may benefit from coronary artery bypass grafting.

Studies on myocardial blood flow and myocardial metabolism have helped elucidate the mechanism of LV dysfunction. (7) The normal myocardium metabolizes free fatty acids, glucose, ketone bodies, aminoacids and other substances depending on blood concentration, myocardial blood flow and hormonal levels. Fasting, for example, increases blood levels of free fatty acids and also decreases insulin levels and therefore enhances free fatty acid metabolism. The reverse occurs after feeding when free fatty acid levels decrease in the blood and the insulin level increases, which enhances the glucose transfer across myocardial cell membranes and, therefore, enhances glucose metabolism. In normal myocardium, roughly 80% of the energy is derived from free fatty acid metabolism. Ischemia leads to preferential glucose metabolism. This substrate

miocardio normal metaboliza ácidos grasos libres, glucosa, cuerpos cetónicos, aminoácidos y otras sustancias, dependiendo de su concentración en sangre, del flujo miocárdico y de los niveles hormonales. El ayuno, por ejemplo, incrementa los niveles sanguíneos de ácidos grasos libres y disminuye los de insulina, aumentando por lo tanto el metabolismo de los ácidos grasos libres. Lo inverso ocurre después de la ingesta, cuando los niveles de ácidos grasos libres disminuyen en sangre y el nivel de insulina aumenta, lo que incrementa la transferencia de glucosa a través de las membranas de las células miocárdicas, y por lo tanto aumenta el metabolismo de la glucosa. En el miocardio normal, alrededor del 80% de la energía deriva del metabolismo de los ácidos grasos libres. La isquemia conduce a un metabolismo preferencial de glucosa. Este sustrato también es metabolizado preferentemente en la hibernación y en el atontamiento miocárdicos. La glucólisis anaeróbica probablemente no genera suficientes sustancias de alta energía, tal como adenosina trifosfato, para mantener la viabilidad, y es necesario algún grado de metabolismo oxidativo. Aunque la extracción de oxígeno por el miocardio es alta en condiciones basales, como se refleja en la amplia diferencia arteriovenosa de oxígeno, parece, sin embargo, que es posible un aumento adicional en la extracción del oxígeno, sugiriendo por lo tanto que la relación entre el consumo de oxígeno y el flujo sanguíneo miocárdico puede no ser lineal a flujos menores que los basales. Es a causa de este hecho que la medición aislada del flujo sanguíneo puede no ser suficiente para determinar el estado de la viabilidad miocárdica.

Para detectar la viabilidad miocárdica se utiliza un número de pruebas que se basan en la valoración del flujo sanguíneo miocárdico y su metabolismo (tomografía de emisión de positrones [PET]); el metabolismo oxidativo (PET); el de los ácidos grasos (tomografía por emisión de fotón único [SPECT]); la integridad de la membrana celular (SPECT con talio-201 o sestamibi); la respuesta a la estimulación inotrópica (ecocardiografía bidimensional, angiografía radioisotópica, resonancia magnética [MRI], ventriculografía con contraste) y posiblemente espectroscopía (MRI). (4, 8-15) La discusión acerca de los méritos y deméritos de cada una de estas técnicas escapa a los límites de este editorial pero es suficiente decir que el método de elección debería tomar en consideración los recursos regionales y la experiencia, así como el costo de estos procedimientos. En la mayoría de las instituciones, el SPECT parece ser el método de elección cuando está disponible y aporta información que, en gran medida, es comparable a la que brinda el PET.

Una lección importante aprendida de los estudios de viabilidad miocárdica es que ninguna de estas téc-

is also preferentially metabolized in myocardial hibernation and stunning. Anaerobic glycolysis probably does not generate sufficient high energy substances such as adenosine triphosphate to maintain viability and some degree of oxidative metabolism is necessary. Although oxygen extraction by the myocardium is high under basal condition, as reflected by the widened arteriovenous oxygen difference, it appears, however, that further increase in oxygen extraction is feasible, suggesting therefore that the relationship between oxygen consumption and myocardial blood flow may not be linear at flow rates below baseline. It is because of this finding that measurement of blood flow alone may not be sufficient to ascertain the status of myocardial viability.

A number of tests are used to detect myocardial viability that depend on assessment of myocardial blood flow and metabolisms (positron emission tomography, [PET]); oxidative metabolism (PET); fatty acid metabolism (single-photon emission tomography [SPECT]); cellular membrane integrity (SPECT using thallium-201 or sestamibi); the response to inotropic stimulation (two-dimensional echocardiography, radionuclide angiography, magnetic resonance imaging [MRI], contrast ventriculography) and possibly spectroscopy (MRI). (4, 8-15) A discussion about the merits and demerits of each of these techniques is beyond the scope of this editorial but, suffice it to say, the method of choice should take into consideration regional resources and expertise as well as the cost of these procedures. In most institutions, SPECT appears to be the method of choice as it is readily available and provides data that are, to a great extent, comparable to those derived from PET.

An important lesson learned from studies on myocardial viability is that none of these techniques is 100% accurate and while comparison of one technique with another may be an exciting means of generating scientific papers it may not be practical for patient management since the only gold standard is recovery of LV function. Hence, the accuracy of each technique should be determined in relation to both improvement in regional and global LV function after coronary revascularization. In this context, two points are worth emphasizing: first, a slight improvement in EF after coronary revascularization may be statistically significant but may not be clinically relevant (for example, a change in EF from 15% to 18%); second, a slight improvement in wall motion may, again, be statistically significant but as long as it does not result in improvement in EF, it is unlikely that it will be associated with improvement in symptoms and longevity. Thus, improvement in EF appears to be a better index to assess the impact of these procedures. The improvement in EF after coronary revascularization depends on a number of factors. Important among these is the extent of viable myocardium (hibernation/stunning): the greater the extent of viable myocardium the greater the degree of improvement and, therefore, the detection of viable

nicas es 100% correcta y que mientras la comparación de una técnica con otra puede ser un intento excitante de generar trabajos científicos, ello puede no ser práctico para el manejo del pacientes, pues el único estándar de oro es la recuperación de la función del VI. De aquí que la exactitud de cada técnica debería determinarse en relación con la mejoría de la función regional y global del VI después de la revascularización coronaria. En este contexto deben enfatizarse dos puntos: primero, una mejoría leve de la FE después de la revascularización coronaria puede ser estadísticamente significativa pero puede no ser clínicamente relevante (por ejemplo, un cambio en la FE del 15 al 18%); segundo, una mejoría pequeña de la motilidad parietal puede, nuevamente, ser estadísticamente significativa, pero en tanto no resulte en un aumento de la FE es improbable que se asocie con una mejoría de los síntomas y la longevidad. Así el incremento de la FE parece ser el mejor índice para evaluar el impacto de estos procedimientos. La mejoría de la FE después de la revascularización coronaria depende de un número de factores. Entre éstos es importante la cantidad de miocardio viable (hibernado/atontado): cuanto mayor es la extensión del miocardio viable, mayor es el grado de la mejoría y por consiguiente la detección de miocardio viable no debería ser por sí misma una indicación para revascularización coronaria. Es improbable que una pequeña cantidad de miocardio viable resulte en una mejoría tangible en la FE. Otros factores incluyen la idoneidad de la anatomía coronaria para la revascularización coronaria, y esto subraya la importancia de la angiografía coronaria en el manejo del paciente; cuán completa pueda ser la revascularización; la ausencia de infarto perioperatorio; la permeabilidad de los injertos y la ausencia de condiciones asociadas que puedan afectar independientemente la función del VI, como una cardiomiopatía primaria. (15)

En resumen, algunos pacientes con disfunción severa del VI pueden experimentar mejoría de la función después de la revascularización coronaria. Esto se asocia con mejoría de los síntomas y del pronóstico. La identificación apropiada de estos pacientes es importante porque el uso rutinario de la revascularización coronaria no sólo es costoso sino que puede asociarse con morbilidad y mortalidad altas y con falta de mejoría en la función del VI, de los síntomas y de la longevidad.

Agradecimiento

Se agradece al Dr. Oswaldo Gutiérrez por la traducción de este Editorial.

myocardium in itself should not be an indication for coronary revascularization. A small amount of viable myocardium is unlikely to result in noticeable improvement in EF. Other factors include the suitability of coronary anatomy for coronary revascularization and this underlines the importance of coronary angiography in patient management, the completeness of revascularization, the lack of perioperative infarction, the patency of the grafts and the lack associated conditions that may independently affect LV function such as primary cardiomyopathy. (15)

In summary, some patients with severe LV dysfunction may experience improvement of function after coronary revascularization. This improvement is associated with improvement of symptoms and prognosis. Proper identification of these patients is important because routine use of coronary revascularization is not only costly but may be associated with high morbidity and mortality and no improvement in LV function, symptoms or longevity.

BIBLIOGRAFIA

1. Maddahi J, Schelbert HR, Brunken R, Di Carli M. Roles of thallium-201 and PET imaging in evaluation of myocardial viability and management of patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Nucl Med* 1994; 35: 707-715.
2. Schelbert HR, Buxton D. Insights into coronary artery disease gained from metabolic imaging. *Circulation* 1988; 78: 496-505.
3. Rahimtoola SH. The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989; 117: 211-221.
4. Gioia G, Powers J, Russel J, Cassel D, Heo J, Iskandrian AS. Prognostic value of rest-redistribution SPECT thallium imaging in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction (Abstract). *Circulation* 1994 (in press).
5. Schelbert HR. Merits and limitations of radionuclide approaches to viability and future developments. *J Nucl Cardiol* 1994; 1: S86-S96.
6. Iskandrian AS, Verani MS. Myocardial viability in nuclear cardiac imaging: Principles and applications (2nd ed). FA Davis, 1995 (in press).
7. Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. *Circ Res* 1976; 38: 152-174.
8. Tillisch J, Brunken R, Marshall R, Schwaiger M, Mandelkern M, Phelps M y col. Reversibility of cardiac wall motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-888.
9. Bonow RO, Dilsizian V, Cuocolo A, Bacharach SL. Myocardial viability in patients with chronic artery disease and left ventricular dysfunction: thallium-201 reinjection versus ¹⁸F-fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1991; 83: 26-37.
10. Iskandrian AS, Hakki A-H, Kane SA, Goel IP, Mundth ED, Segal BL. Rest and redistribution thallium-201 myocardial scintigraphy to predict improvement in left ventricular function after coronary arterial bypass grafting. *Am J Cardiol* 1983; 51: 1312-1316.
11. Dilsizian V, Arrighi JA, Diodati JG, Quyyumi AA, Alavi K, Bacharach SL y col. Myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Comparison of Tc-99m sestamibi with thallium reinjection and F-18 fluorodeoxyglucose. *Circulation* 1994; 89: 578-587.
12. Ragosta M, Beller GA, Watson DD, Kaul S, Gimple LW. Quantitative planar rest-redistribution thallium imaging in detection of myocardial viability and prediction of improvement in left ventricular function after coronary artery bypass surgery in patients with severely depressed left ventricular function. *Circulation* 1993; 87: 1640-1641.
13. Iskandrian AS, Powers J, Cave V, Wasserleben V, Cassel D, Heo J. Assessment of myocardial viability by dynamic tomographic I-123 iodophenylpentadecanoic acid imaging. Comparison to rest-distribution thallium-201 imaging. *J Nucl Cardiol* (in press).
14. Eitzman D, Al-Aouar Z, Kanter H, Vom Dahl J, Kirsh M, Deeb GM y col. Clinical outcome of patients with advanced coronary artery disease after viability studies with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 559-565.
15. Iskandrian AS, Heo J, Stanberry C. When is myocardial viability an important clinical issue? *J Nucl Med* 1994; 35: 4S-7S.