

Viabilidad miocárdica: conceptos fisiopatológicos para el diagnóstico y la selección del tratamiento

PAOLA T. KOSLOWKI, DANIEL E. CRAGNOLINO*, OSVALDO H. MASOLI**

RESUMEN

La isquemia y la necrosis miocárdica durante mucho tiempo fueron vistas como los únicos estados anormales que podía tener un miocito. Hoy en día puede verse que existen otros estados intermedios como el atontamiento, la hibernación y el preconditionamiento que conlleva cambios en los procesos biomecánicos y/o en la ultraestructura por períodos prolongados, los cuales pueden revertirse una vez corregida la noxa causante. Existen diferentes técnicas no invasivas para diagnosticar la hibernación miocárdica. El ecocardiograma con dobutamina tiene la mayor combinación especificidad/sensibilidad para predecir la recuperación de la función ventricular izquierda luego de la revascularización. Las técnicas de perfusión tienen muy alta sensibilidad para la identificación de miocardio viable pero con baja especificidad, aunque actualmente con la incorporación del SPECT gatillado se logró incrementar la especificidad a valores comparables con el ecocardiograma. El método patrón es la tomografía por emisión de positrones (PET) con numerosos estudios que demostraron sensibilidad y especificidad adecuadas, así como pronóstico luego de la revascularización. La hibernación miocárdica, por ser un estado transitorio, necesita el diagnóstico exacto y temprano para seleccionar a aquellos pacientes que deberían someterse a revascularización miocárdica, la cual debería realizarse sin demora alguna porque de lo contrario le seguiría una cascada irreversible constituida por isquemia miocárdica recurrente, daño celular progresivo, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y, finalmente, muerte. REV ARGENT CARDIOL 2001; 69: 427-438.

Palabras clave Viabilidad miocárdica - Hibernación miocárdica - Enfermedad coronaria

INTRODUCCION

Luego de una oclusión coronaria aguda, entre los dos extremos isquémicos, la necrosis y la recuperación inmediata, existen estadios intermedios de recuperación o adaptación miocárdica en los que puede generarse disfunción contráctil por períodos prolongados con recuperación posterior.

Tras el infarto agudo de miocardio (IAM), el *trípode de riesgo de mortalidad* está constituido por la disfunción ventricular resultante del daño estructural (determinante pronóstico más importante), la inestabilidad eléctrica y, por último, la isquemia residual.

El concepto tradicional de que el miocardio disfuncionante posinfarto está representado exclusiva-

mente por tejido necrótico quedó sustituido por el concepto de que parte del tejido afectado sigue siendo viable y puede recuperar su función. Por ello, debería efectuarse una evaluación exacta no invasiva de la viabilidad miocárdica, que pueda distinguir la lesión miocárdica irreversible de la reversible para una selección clínica óptima de los pacientes a los efectos de una estrategia terapéutica apropiada (tratamiento médico, RM o trasplante cardíaco), la cual deberá realizarse sin demora alguna, ya que si el miocardio hibernado no es tratado se desencadenaría una cascada irreversible constituida por isquemia miocárdica recurrente, daño celular progresivo, infarto de miocardio, ICC y, finalmente, muerte.

¿Cuáles son las diferentes respuestas del miocardio a la isquemia?

Entre los dos extremos isquémicos, es decir, la necrosis y la recuperación inmediata al cesar la isquemia, existen estados intermedios en los cuales la isquemia interfiere la función miocárdica normal, los procesos biomecánicos y/o la ultraestructura por períodos prolongados, con posterior recuperación.

En condiciones basales, el miocardio normal utiliza como fuente primaria de fosfatos de alta energía la oxidación de ácidos grasos. El metabolismo vía β -oxidación de los ácidos grasos en la mitocondria es altamente dependiente de la disponibilidad de oxígeno y, por lo tanto, durante la isquemia, éste disminuye agudamente y se produce un aumento en la esterificación de los ácidos grasos que se encuentran en el interior de la célula. Sobre estas condiciones existe un incremento pronunciado del ingreso y del metabolismo de la glucosa, con aumento en la producción de lactato.

Debe considerarse que para que estas adaptaciones metabólicas ocurran se requiere una perfusión nutritiva suficiente para suplir sustratos de alta energía y oxígeno y también para remover los productos de la glucólisis. Si el flujo sanguíneo regional está severamente reducido, los productos finales de la glucólisis se acumularían, causando inhibición de las enzimas glucolíticas, depleción de los fosfatos de alta energía, disrupción de la membrana celular y, finalmente, muerte celular. De esto último se deduce que el aumento de la utilización de la glucosa puede ocurrir en regiones con reducción leve a moderada del flujo miocárdico, pero no persiste en regiones donde el flujo sanguíneo se reduce severamente. Por lo tanto, la evaluación del flujo sanguíneo regional también proporciona información importante acerca de la presencia de tejido viable dentro de las regiones miocárdicas disfuncionantes.

La actividad metabólica (miocardio viable) se mantiene cuando el flujo sanguíneo coronario se reduce al 40%-60% del normal, estado en el cual no se alteran el flujo ni la reserva coronaria; contrariamente, la actividad metabólica está ausente (miocardio no viable) cuando el flujo se reduce más del 80%. Sin embargo, en la reducción intermedia entre 50%-80%, el flujo sanguíneo coronario en reposo sería normal, pero el flujo sanguíneo máximo estaría disminuido, por lo que existiría la posibilidad de encontrar ambas situaciones: miocardio viable y no viable.

Es necesario describir los diferentes estados miocárdicos de adaptación.

Atontamiento

El miocardio atontado es un estado reversible de disfunción sistólica y diastólica, regional o global, que puede ocurrir luego de la restauración del flujo

sanguíneo que sigue a un episodio breve de isquemia a pesar de la ausencia de necrosis, y que retorna a la normalidad en función del tiempo. Aunque comúnmente el atontamiento miocárdico se considera un fenómeno agudo, también puede ocurrir en pacientes con estenosis coronaria crónica, quienes experimentan episodios de isquemia aguda (sintomáticos o asintomáticos), en algún territorio del miocardio. El atontamiento miocárdico también se considera una lesión por reperfusión, por medio de la cual la reintroducción de oxígeno luego de un período de isquemia induce una sobrecarga de calcio que daña al aparato contráctil. La anormalidad contráctil posisquémica es completamente reversible siempre que no se repita la isquemia y tenga el tiempo suficiente para la recuperación de la contractilidad.

Hibernación miocárdica

Se refiere al estado de disfunción del VI persistente que resulta de la reducción crónica del flujo sanguíneo pero con viabilidad preservada. Esta regulación en menos en la función contráctil en reposo representa un mecanismo protector, ya que el miocardio reduce los requerimientos de oxígeno a un nivel suficiente para satisfacer las necesidades de la reducida oxidación mitocondrial, asegurando la sobrevivencia del miocito.

Aunque las observaciones originales de Rahimtoola proponen una hipoperfusión crónica y sostenida, datos recientes en seres humanos sugieren que los segmentos hibernados tienen un flujo sanguíneo casi normal en reposo pero un deterioro de la reserva del flujo coronario. Sobre la base de estas observaciones, algunos investigadores propusieron que la hibernación crónica resulta de episodios repetidos de isquemia reversible (causada por una disminución de la reserva del flujo coronario), que por reiterados estados de atontamiento que no llegan a recuperarse terminaría finalmente en un estado de disfunción posisquémica persistente. Sin embargo, la hipoperfusión subendocárdica crónica sin necrosis puede ser suficiente para causar hipocinesia intensa en miocardios en los que el flujo transmural aparece normal o levemente disminuido.

En consecuencia, la hibernación no representaría un estado de isquemia crónica, sino un nuevo estado metabólico secundario a una condición isquémica pero que no es verdaderamente isquémico.

Existiría una diferencia clara entre la hibernación, donde el flujo sanguíneo en reposo es bajo, y el atontamiento, donde el flujo sanguíneo es normal, pero el flujo máximo está reducido. Sin embargo, se observó flujo coronario normal o casi normal en algunos segmentos hibernados, pero con reserva del flujo coronario reducida, lo cual condujo a la hipótesis de que la hibernación sería el resultado de episodios repetitivos

de atontamiento, secundarios a episodios repetidos de isquemia.

Preacondicionamiento

Constituye un fenómeno paradójico en el cual la existencia de episodios isquémicos breves que preceden a la oclusión coronaria prolongada le permitirá al músculo cardíaco que los recibió tolerar mejor la isquemia potencialmente letal, es decir, disminuiría el área necrótica respecto del área en riesgo; también se describió que lo protege de las arritmias de reperfusión.

¿Cómo identificar el miocardio viable?

Actualmente se dispone de diversos métodos para evaluar la viabilidad miocárdica y la reserva contráctil en regiones hipocinéticas o acinéticas de la pared cardíaca. Estos métodos consisten en técnicas de diagnóstico por imágenes, que permiten evaluar la viabilidad del miocardio de acuerdo con la perfusión miocárdica, la integridad de las membranas celulares, la actividad metabólica celular y la comprobación de la reserva contráctil mediante la infusión de dosis bajas de un agente inotrópico positivo.

Centellografía con talio 201

Por considerarse un análogo del potasio, el ingreso del talio 201 dentro de la célula miocárdica es dependiente de un proceso de transporte activo, que requiere la integridad de las membranas del sarcolemma, un aporte adecuado de ATP y, obviamente, un flujo sanguíneo regional en rangos fisiológicos.

Imágenes de estrés-redistribución temprana

En 1977, Pohost y colaboradores (1) fueron los primeros en demostrar que los defectos en las imágenes posejercicio inmediato podían normalizarse o redistribuirse si las imágenes se repetían algunas horas después del estudio de estrés inicial. Pero la ausencia de redistribución mostraba una sobrestimación de la extensión de la necrosis miocárdica cuando se comparaban las imágenes obtenidas con talio 201 en reposo. (2, 3)

Gibson y colaboradores (4) demostraron que usando la cuantificación del talio 201, el 45% de los segmentos con defectos irreversibles mejoraban la captación luego de la cirugía de revascularización miocárdica (CRM). De manera similar, Lui y colaboradores (5) demostraron que el 75% de los segmentos con defectos irreversibles en las imágenes de redistribución tenían actividad normal luego de una angioplastia exitosa.

En conclusión, el protocolo de estrés-redistribución a las 3-4 horas puede fallar para diferenciar el miocardio hibernado del miocardio necrótico en muchos pacientes.

Imágenes de redistribución tardía (3-24 horas)

La identificación de miocardio viable puede mejorarse por la adquisición de imágenes tardías (8 o 24 horas), lo cual permite un período más largo de redistribución del trazador.

Gutman y colaboradores (6) demostraron con imágenes planares que cuando se obtenían a las 18-24 horas luego del ejercicio, el 21% de los segmentos con defectos irreversibles a las 3-4 horas mostraban redistribución en las imágenes tardías. Estas observaciones fueron confirmadas posteriormente con dos estudios subsecuentes en los que se utilizaron imágenes tomográficas (SPECT). (7, 8) Se observó además que el 37% de los segmentos que permanecían irreversibles tanto en la redistribución temprana como en la tardía (24 horas) también mejoraban con la RM.

Yang y colaboradores (9) observaron que la redistribución tardía estaba presente en el 53% de los 118 pacientes incluidos, pero sólo en el 22% de los segmentos con defectos irreversibles a las 4 horas.

En conclusión, todos estos datos sugieren que aunque las imágenes tardías mejoran la identificación de miocardio viable, este protocolo también sobrestima la frecuencia y la severidad de la fibrosis miocárdica.

Métodos de reinyección de talio 201

La reinyección de una segunda dosis pequeña de talio 201 inmediatamente después de las imágenes de redistribución a las 3-4 horas mejora la detección de miocardio viable en el 31% a 49% de las regiones que se habían identificado como irreversibles en la redistribución a las 3-4 horas. (10, 11) La mayoría de estas regiones (80%-87%) mostraban mejoría tanto en la captación del talio 201 como en la función ventricular en reposo luego de la RM. En contraste, entre las regiones que permanecían irreversibles luego de la reinyección, la mejoría de la función regional luego de la RM se observó sólo en el 0%-18% de las regiones.

El uso de la evaluación del estrés y la reinyección solos, sin considerar las imágenes de redistribución, puede conducir a una clasificación inexacta en el 8% a 10% de los defectos del talio 201 identificados como imágenes irreversibles. (12)

Por lo tanto, deberían adquirirse los tres grupos de imágenes (estrés-redistribución-reinyección).

Los datos disponibles sugieren que la reinyección de talio 201 en los defectos irreversibles predice la mejoría de la función regional luego de la revascularización con un valor predictivo positivo en el rango del 80% a 87% y con un valor predictivo negativo en un rango del 82% a 100%.

Imágenes de reposo-redistribución

Cuando la pregunta clínica se dirige exclusiva-

mente a la presencia o la ausencia de viabilidad miocárdica y no a la detección de isquemia inducida, las imágenes con talio 201 en reposo con redistribución a las 4 horas pueden ser un procedimiento de elección.

Este método se basa en que las imágenes inmediatas a la inyección de talio 201 están directamente relacionadas con el flujo coronario, mientras que las tardías al metabolismo celular dado por la redistribución que se produce dependiente de la bomba de Na-K.

Gewirtz y colaboradores, (13) en 1979, fueron los primeros en comunicar que pueden ocurrir defectos en las imágenes de talio 201 en reposo en pacientes con enfermedad coronaria severa, pero en ausencia de un episodio isquémico agudo o infarto agudo de miocardio previo. También observaron que muchos de estos defectos se redistribuyen dentro de las 2-4 horas posteriores. Otros tres estudios mostraron que el 77% a 88% de las regiones con defectos reversibles en las imágenes con talio 201 en el preoperatorio tenían una captación normal del trazador y/o una mejoría de la función ventricular izquierda en el posoperatorio. (14-16) Pero asimismo demostraron que el 22% a 67% de las regiones con defectos irreversibles también mejoraban con la RM.

Ragosta y colaboradores (17) describieron el valor de las imágenes cuantitativas de talio 201 en reposo-redistribución para identificar el miocardio viable en 21 pacientes con disfunción severa del ventrículo izquierdo. Este estudio observó que muchos segmentos miocárdicos acinéticos tenían preservado el ingreso del marcador en reposo y que predice la mejoría de la función regional y global, además de la perfusión pos-CRM.

Centellograma con sestamibi-tecnecio 99m

El ingreso del sestamibi-^{99m}Tc (MIBI) demostró que es dependiente del flujo y por lo tanto se usa como un agente de perfusión. Estudios experimentales mostraron que la preservación de la función mitocondrial y la integridad de las membranas son cruciales para el ingreso y la retención del MIBI. La falta de redistribución puede ser problemática para los territorios caracterizados por hipoperfusión en reposo (hibernación clásica), que podría subestimarse el miocardio viable. Es en este contexto en el que las propiedades de redistribución asociadas con el talio 201 serían ventajosas. La sensibilidad del MIBI para predecir la mejoría funcional luego de la RM es del 83%, con una especificidad del 71%.

Algunas comunicaciones sugieren que la evaluación de la viabilidad con MIBI es similar al talio 201 cuando se realiza cuantificación. Sin embargo, debe mencionarse que varias experiencias demostraron una alta tasa de falsos negativos, es decir, que a pe-

sar de tener disminución severa en la captación (< 50%) un 38% de los segmentos mejoraban con la RM. (18) Esta infraestimación se repitió en otros estudios aun considerando como hipoperfusión tener < 30% de la actividad de un segmento normal. (19)

El uso de nitroglicerina previo a la obtención de las imágenes de MIBI en reposo puede aumentar la detección de la viabilidad. (20) La imagen sincronizada con el ECG (*gated*) puede realizarse tanto en estudios planares como en SPECT, lo que permite la evaluación del engrosamiento y la motilidad parietal regional. En estas imágenes, la perfusión disminuida con ausencia del engrosamiento corresponde a tejido no viable, la perfusión normal con motilidad alterada caracteriza al atontamiento y la perfusión disminuida con engrosamiento conservado, a tejido hibernado.

Finalmente hay que recordar que el MIBI da la posibilidad de realizar un ventriculograma radioisotópico por método de primer pasaje simultáneamente con las imágenes de perfusión, una alternativa interesante pero poco explorada. (21)

En resumen, aunque el MIBI usado solo como un marcador de perfusión puede no tener una alta sensibilidad para la determinación de viabilidad como el talio 201, es posible que cuando éste se realiza como *gated*-SPECT, los resultados serían equivalentes o superiores a aquellos obtenidos con la centellografía con talio 201.

Detección de la viabilidad miocárdica con imágenes de tomografía por emisión de positrones (PET)

Trazadores de perfusión

Pueden dividirse según su mecanismo en dos grandes grupos: 1) que comprenden aquellos que son retenidos en el miocardio, ya sea en el compartimiento intravascular —como serían las microesferas marcadas con positrones: ¹¹C o ⁶⁸Ga-microesferas de albúmina— o bien en el compartimiento intracelular —⁸²rubideo, ¹³N-amonio—, 2) son los trazadores que se difunden libremente entre los compartimientos intravasculares e intracelulares, cuyo ejemplo típico es el agua marcada con ¹⁵O.

Trazadores del metabolismo

Fluorodesoxiglucosa (¹⁸F): evalúa la utilización de la glucosa exógena por el miocardio, es representativa del metabolismo energético utilizado por el miocito, pero presenta como limitación la imposibilidad de discernir si la glucosa es utilizada en forma aeróbica o anaeróbica.

Palmitato-¹¹C: evalúa el metabolismo oxidativo, pero presenta dos limitaciones importantes: la primera es la contaminación vascular precoz del traza-

dor no metabolizado, que si no es corregida podría alterar el resultado final de la cuantificación. La segunda, considerando que el palmitato tiene múltiples vías metabólicas, sería la dificultad de conocer en forma no invasiva cuál es la ruta metabólica predominante en el momento del estudio.

Acetato-¹¹C: dada su alta extracción inicial, las primeras imágenes obtenidas tras su administración pueden usarse para estimar el flujo sanguíneo coronario, y la curva de desaparición miocárdica reflejará el metabolismo oxidativo, por lo que podría utilizarse como trazador único de perfusión y metabolismo.

Patrones metabólicos

Utilizando la ¹⁸F-desoxiglucosa (FDG) como marcador del metabolismo celular, se describieron tres patrones observados en el miocardio disfuncionante:

1. Flujo sanguíneo normal asociado con ingreso de FDG.
2. Flujo sanguíneo reducido asociado con preservación o aumento del ingreso de FDG (desajuste flujo-metabolismo: "perfusión-metabolismo *mismatch*"), identificando miocardio potencialmente reversible.
3. Reducción proporcional en el flujo y el ingreso de FDG (flujo-metabolismo coincidente: "perfusión-metabolismo *match*"), indicando disfunción miocárdica irreversible.

Tillisch y colaboradores (22) y Tamaki y colaboradores (23) demostraron que el ingreso de FDG en segmentos miocárdicos hipoperfundidos identifica miocardio viable. La identificación preoperatoria de segmentos con *mismatch* estuvo asociada con mejoría de la función ventricular en el 78%-85%, respectivamente. En contraste, sólo el 8%-22% de las regiones con *match* tenía mejoría posoperatoria. Tillisch y colaboradores (22) también comunicaron que en los pacientes que mostraban un patrón *mismatch* mejoran la fracción de eyección del 30% al 45%. En contraste, en aquellos con un patrón *match*, la fracción de eyección se mantuvo sin cambios luego de la CRM, 30% a 31%. Estos dos estudios sugieren que el valor predictivo positivo en regiones con *mismatch* para la recuperación de la función luego de la cirugía es del 78%-85% y el valor predictivo negativo en regiones con *match*, es del 78%-92%.

Relación de la actividad metabólica con la perfusión

El grado de hipoperfusión predijo recuperación luego de la CRM cuando hubo una reducción leve a moderada del flujo miocárdico (> 50%), mientras que cuando el flujo sanguíneo regional estuvo severamente reducido (< 50%), no predijo reversibilidad. Usando estos criterios, el valor predictivo positivo del flujo sanguíneo estimado para predecir la recuperación de la función luego de RM es del 63% (ran-

go, 45%-73%), mientras que el valor predictivo negativo es del 63% (rango, entre 45% y 100%).

Sin embargo, el déficit de flujo de severidad intermedia es más difícil de interpretar. Este puede representar la coexistencia de necrosis subendocárdica con miocardio normal; ésta es una condición que probablemente no manifieste recuperación con la revascularización.

Imágenes de FDG-SPECT

Teniendo en cuenta el costo del PET, se evaluó la utilidad de FDG-SPECT para la determinación de la viabilidad miocárdica con positrones.

Según datos preliminares en estudios pos-RM de pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo, el FDG-SPECT parece que demuestra un valor predictivo superior para la recuperación funcional en comparación con todas las otras técnicas (especialmente talio 201-SPECT con reinyección y la ecocardiografía con dobutamina). (23-40)

Un estudio que comparó el FDG-SPECT con el PET y el talio 201-SPECT observó que, aunque el FDG-SPECT aumenta significativamente la sensibilidad para la detección de miocardio viable en el tejido determinado como no viable por el talio 201-SPECT, el 27% de los segmentos fueron falsamente identificados como viables cuando eran determinados como no viables por PET y talio 201-SPECT. (41)

Evaluación combinada de perfusión y función

Es posible evaluar la perfusión, la función y la reserva contráctil usando las imágenes *gated*-SPECT.

Un estudio evaluó imágenes SPECT obtenidas con talio 201 y luego *gated*-SPECT con MIBI, combinadas con dosis altas y bajas de dobutamina (DBT). Se describieron cuatro estados miocárdicos: atontamiento, hibernación, remodelado y necrosis, donde estos subtipos a menudo coexisten en el mismo paciente.

Ruiz Salmeron y colaboradores, (43) teniendo en cuenta algunas de las limitaciones del *gated*-SPECT, evaluaron la capacidad de la representación tridimensional ventricular generada por el *gated*-SPECT en reposo/DBT en el diagnóstico de la viabilidad miocárdica y si éste era un predictor de la recuperación de la fracción de eyección luego de la angioplastia. La sensibilidad y la especificidad en el diagnóstico de la viabilidad fue del 96% y del 78%, respectivamente; la fracción de eyección mejoró significativamente luego de la RM.

Ventriculograma radioisotópico

El ventriculograma radioisotópico permite evaluar la viabilidad miocárdica por medio del análisis de la fracción de eyección global y la motilidad parietal, con la utilización de drogas inotrópicas que pueden incrementar la motilidad en áreas de mio-

cardio viable y por lo tanto mejorar la función ventricular.

En un estudio de 56 pacientes con enfermedad de múltiples vasos se realizó un ventriculograma radioisotópico con DBT, el cual aportó una cuantificación objetiva de la función del ventrículo izquierdo, para evaluar el miocardio viable. Con dosis bajas de DBT tuvo una sensibilidad, una especificidad y un valor predictivo positivo y negativo de 67%, 93%, 91% y 72%, respectivamente, para la mejoría en la función del VI luego de la CRM. (44)

Teniendo en cuenta que la respuesta inotrópica del miocardio a la DBT incrementa la demanda de oxígeno, esto podría conducir a la superposición de isquemia en el miocardio hibernado, que potencialmente puede confundir la interpretación de los resultados, por lo que en este caso es importante la falta de respuesta a la DBT. Estas observaciones condujeron a la evaluación de la amrinona como otro agente inotrópico, el cual no incrementa significativamente la demanda de oxígeno porque también induce vasodilatación coronaria.

En un estudio realizado por Pérez-Baliño y colaboradores (45) se evaluaron 44 pacientes con enfermedad coronaria y fracción de eyección del VI < 40%. Un incremento de la fracción de eyección $\geq 10\%$ con amrinona predijo el mismo aumento en la fracción de eyección luego de la CRM.

Ecocardiografía con dobutamina en la evaluación del miocardio hibernado

Con la ecocardiografía se examina la "reserva inotrópica" con DBT, dopamina o isoproterenol, con demostración de una mejoría de la función contráctil regional en respuesta a estos agentes.

Una respuesta contráctil a la DBT requiere al menos el 50% de miocitos viables en un segmento dado y se correlaciona inversamente con la extensión de la fibrosis intersticial en la biopsia miocárdica. En comparación, las imágenes de perfusión miocárdica identifican segmentos con pocos miocitos viables. En algunos estudios, la ecocardiografía y las imágenes con talio 201 mostraron sensibilidad equivalente entre los segmentos con más del 75% de miocitos viables (78% versus 87%), pero la DBT fue menos sensible entre los segmentos con 25%-50% de miocitos viables. (46)

El valor predictivo de la ecocardiografía con DBT parece que es mayor cuando existe una respuesta bifásica: es decir, una mejoría con dosis bajas y un empeoramiento con dosis altas. La mejoría inicial en la motilidad parietal refleja el reclutamiento de la reserva contráctil. En comparación, la dosis alta conduciría a isquemia subendocárdica y por lo tanto a empeoramiento de las anomalías en la motilidad parietal.

Cornel y colaboradores (47) demostraron que una respuesta bifásica, identificada en 185 de los 537 segmentos, fue predictora de la recuperación en el 63% y el 75% en el seguimiento. La sensibilidad y la especificidad para la mejoría de la función global (en pacientes con ≥ 4 segmentos bifásicos) fue del 89% y del 81%, respectivamente, a los 14 meses. La recuperación pos-RM depende de tres factores: 1) la combinación de dosis baja y alta de DBT, 2) la severidad de la alteración de la motilidad regional y 3) el tiempo de evaluación.

Afridi y colaboradores (48) demostraron que el valor predictivo de la respuesta bifásica en la recuperación de la función regional luego de la revascularización es del 72%.

Inicialmente, Alfieri y colaboradores (49) compararon la ecografía con dosis baja de DBT con las imágenes de talio 201 en reposo-redistribución. Basado en el modelo de 16 segmentos, hubo 125 segmentos hipocinéticos o acinéticos. La sensibilidad y la especificidad de la respuesta de la motilidad parietal a la DBT fue del 91% y del 79%, respectivamente, para la recuperación temprana; del 93% y del 86%, respectivamente, para la recuperación tardía. Mientras que la sensibilidad y la especificidad del ingreso del talio 201 para la recuperación temprana fue del 93% y del 44%, respectivamente, y para la recuperación tardía, del 94% y del 64%, respectivamente.

Marzullo y colaboradores (50) compararon la ecocardiografía con DBT en dosis bajas con las imágenes de talio 201 cuantitativo en reposo-distribución y con MIBI y más recientemente, Perrone-Filari y colaboradores (51) evaluaron 18 pacientes con ecocardiografía con DBT en donde 48 de 79 (61%) de los segmentos fueron disfuncionantes; los segmentos hiperfundidos, los cuales tenían reserva inotrópica, mostraban mejoría de la función regional luego de la CRM. En los 31 segmentos en los cuales la función sistólica no mejoró luego de la CRM, 27 (87%) no respondieron a la DBT. El valor predictivo positivo y negativo exacto de la infusión de DBT para predecir la mejoría funcional de los segmentos disfuncionantes luego de la CRM fue del 91% y del 82%, respectivamente.

Meluzin y colaboradores incluyeron 133 pacientes y demostraron que aquellos que tenían un monto importante de miocardio disfuncionante pero viable, definido como ≥ 6 segmentos ($> 38\%$ de la superficie del VI) que mejoraban con la DBT, tenían una gran mejoría de la función del ventrículo izquierdo luego de la CRM y una baja frecuencia de eventos durante los 20 meses de seguimiento. (52)

Los resultados obtenidos del ecocardiograma con DBT también pueden predecir resultados a largo tiempo. Por ejemplo, en un estudio que siguió a 87 pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

durante un período de 40 meses, la mortalidad cardíaca en los pacientes con ≥ 5 segmentos (de un total de 12) que demostraban viabilidad y que habían sido sometidos a CRM, fue del 3%, y estuvo asociado con una mejoría de la clase funcional de la NYHA y la fracción de eyección del VI.

En conclusión, el uso de la ecocardiografía con DBT para la determinación del miocardio viable es un método seguro, con excelente sensibilidad y especificidad y valor predictivo positivo; este último es mayor cuando está presente una respuesta bifásica.

Resonancia magnética nuclear (RMN)

El papel de la RMN estándar para diferenciar el miocardio viable del no viable reside en las imágenes de adelgazamiento regional y en el engrosamiento parietal sistólico reducido. Se observó que las regiones acinéticas que son metabólicamente activas por FDG-PET mantienen un grado de grosor parietal de fin de diástole en comparación con aquellas sin actividad metabólica. (53)

El grosor parietal regional al final de la diástole de < 6 mm y el engrosamiento parietal en el final de la sístole < 1 mm en el cine, se identificaron como una característica del miocardio no viable, como el definido por las imágenes de perfusión o metabolismo. (54, 55) Con el empleo de un valor umbral de 8 mm de grosor parietal de fin de diástole para los segmentos acinéticos o discinéticos, la sensibilidad y la especificidad para predecir actividad metabólica es del 74% y del 79%, respectivamente.

Un estudio comparó la RMN con DBT, con el talio 201 y el tetrofosmin- ^{99m}Tc con SPECT en 30 pacientes; la sensibilidad y la especificidad de la RMN con DBT para la detección del miocardio hibernado fue del 50% y del 81%, respectivamente. Las imágenes con SPECT con talio 201 y el tetrofosmin- ^{99m}Tc tuvieron una alta sensibilidad (76% y 66%, respectivamente), pero baja especificidad (44% y 49%, respectivamente). (56)

¿Qué técnica disponible es la mejor para evaluar la viabilidad miocárdica y predecir la recuperación funcional luego de la revascularización?

Se requiere una prolija selección de pacientes para determinar cuáles son candidatos para enviar a CRM antes que al trasplante cardíaco. El primer interrogante que surge es qué probabilidad tiene el paciente de tener viabilidad significativa y de acuerdo con la respuesta elegiría el método diagnóstico con mayor sensibilidad o especificidad.

En un estudio realizado por Bax y colaboradores (57) se evaluó el mérito relativo de las técnicas usadas con más frecuencia (FDG-PET, talio 201 en repo-

so-redistribución-reinyección, talio 201 en reposo-redistribución, SPECT con MIBI y la ecocardiografía con dosis bajas de DBT) para predecir la mejoría de la función contráctil regional luego de la RM en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo con enfermedad coronaria crónica. El análisis de los 37 estudios mostró que, aunque todas las técnicas identifican exactamente los segmentos con mejoría de la función contráctil luego de la RM, los protocolos de talio 201 pueden sobrestimar la recuperación de la función. La evidencia disponible indica que la ecocardiografía con DBT parece que es el predictor exacto más importante.

Implicación clínica de la hibernación miocárdica

Estudios aleatorizados con pacientes seleccionados documentaron mayor sobrevida en aquellos pacientes con lesión de tronco de la coronaria izquierda y/o enfermedad de tres vasos con función sistólica conservada asignados para cirugía de *bypass* coronario en comparación con aquellos asignados a tratamiento médico y en aquellos pacientes con lesión de dos vasos, si uno de ellos era la arteria descendente anterior proximal. (58-60)

Por otro lado, en los pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo en reposo, la cirugía de *bypass* coronario demostró mejoría en la sobrevida, (58-61) particularmente en pacientes con enfermedad de tres vasos.

Sin embargo, Hass y colaboradores (62) demostraron que aquellos pacientes sometidos a una evaluación previa a la CRM con PET presentaron viabilidad significativa tenían una mortalidad hospitalaria significativamente menor, frecuencia menor de complicaciones posoperatorias, menor incidencia de síndrome de bajo gasto cardíaco y menor proporción de pacientes que necesitaban sostén inotrópico que aquellos sin viabilidad por PET. Además, la sobrevida al año fue significativamente mayor, como también el incremento de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo.

Para conocer si un paciente es pasible de CRM, es necesario conocer inicialmente la anatomía coronaria, y en caso de que no sea revascularizable se podría evitar la realización de una prueba diagnóstica.

Por lo tanto, la prueba diagnóstica estaría limitada a: 1) todos los pacientes con enfermedad coronaria significativa con disfunción VI ($\text{Fey} \leq 35\%$) pasibles de revascularización, 2) todos los pacientes con enfermedad coronaria cardíaca con disfunción del VI y angina leve, 3) todos los pacientes con enfermedad coronaria conocida considerados para trasplante cardíaco. (63)

Una vez establecido el diagnóstico surgen los siguientes interrogantes: ¿Todos los pacientes con diag-

nóstico de miocardio viable deberían revascularizarse? ¿Cuál es la cantidad de miocardio viable necesaria para que se considere justificado recomendar la revascularización? ¿Cuál es el tiempo quirúrgico óptimo?

Para afirmar que la revascularización miocárdica estaría asociada con mejoría de la función ventricular, de los síntomas de la ICC y/o angina y de la sobrevida, así como con una reducción de eventos, se diseñaron estudios que fueron observaciones retrospectivas en donde la decisión del tratamiento (revascularización o terapia médica) con viabilidad miocárdica o sin ella dependió de la elección del profesional y algunas veces del propio paciente; no se hallaron diferencias relevantes en cuanto a la clínica y a las variables angiográficas conocidas que afectarían el pronóstico durante el período de seguimiento.

DiCarli y colaboradores (64) observaron que la extensión del miocardio viable y la revascularización fueron los únicos predictores de sobrevida. En los pacientes con terapia médica, la sobrevida anual de aquellos con *mismatch* fue menor que en los pacientes sin *mismatch* (50% versus 92%, $p = 0,007$). Por otro lado, la sobrevida anual de aquellos pacientes con *mismatch* sometidos a revascularización versus tratamiento médico fue del 88% versus el 50%, respectivamente ($p = 0,03$).

En los pacientes del grupo tratamiento médico, la proporción de muertes súbitas fue más alta en los pacientes con *mismatch* que en aquellos sin *mismatch* (71% versus 33%, respectivamente).

Lee y colaboradores (65) observaron que los segmentos con *mismatch* y la ausencia de RM fueron predictores independientes de eventos isquémicos.

En el trabajo de Afridi y colaboradores, (66) la edad y la fracción de eyección del VI fueron predictores de mortalidad sólo en aquellos pacientes que no fueron revascularizados. Los pacientes que presentaban viabilidad miocárdica y fueron revascularizados tuvieron una mejoría significativa en la sobrevida en comparación con los otros grupos.

Gioia y colaboradores (67) compararon solamente pacientes con miocardio viable y observaron el 16% de mortalidad con la CRM versus el 34% con tratamiento médico. Por otro lado, hubo una mejoría significativa de la Fey ($p = 0,0001$) en aquellos pacientes sometidos a CRM.

Más recientemente, Siagra y colaboradores (68) mostraron una diferencia significativa en las curvas de sobrevida entre los pacientes con viabilidad sometidos a revascularización completa contra aquellos con revascularización incompleta o con tratamiento médico ($p < 0,0002$ y $< 0,03$, respectivamente), sin hallar diferencias entre los dos últimos grupos. Mostraron como variables predictivas de eventos cardíacos el número de segmentos asinérgicos viables y el puntaje de la arteria coronaria comprometida.

Lee y colaboradores (65) no observaron diferencias significativas por eventos fatales cuando compararon aquellos pacientes con viabilidad por FDG y Fey $< 30\%$ tratados médicamente o con revascularización. En un análisis multivariado observaron que sólo la edad y la Fey del VI fueron predictores independientes de resultados fatales. En aquellos pacientes con viabilidad, tratados médicamente, la frecuencia de eventos isquémicos fue del 48% en comparación con el 8% en revascularizados ($p = 0,001$).

Eitzman y colaboradores (69) observaron que en el grupo de pacientes con miocardio viable revascularizados tuvieron nueve eventos (50%, seis muertes) en comparación con tres eventos (11,5%, incluida una muerte) cuando no fueron revascularizados. En el grupo de pacientes sin miocardio viable que no fueron revascularizados hubo tres eventos (12,5%, incluidas dos muertes) en comparación con un evento (7,1%) en aquellos revascularizados.

Williams y colaboradores, (70) en 108 pacientes con disfunción severa del VI que recibían tratamiento médico, comunicaron que el riesgo de eventos cardíacos fue mayor en aquellos pacientes que presentaban isquemia y viabilidad durante la ecocardiografía con dobutamina en comparación con aquellos sin isquemia o viabilidad (43% versus 8%, $p = 0,01$). La presencia de isquemia o viabilidad miocárdica se halló como predictor de eventos subsecuentes ($p = 0,02$), independientemente de la Fey y de la edad.

Gioia y colaboradores (57) observaron que sólo la presencia de redistribución fue predictiva de muerte cardíaca ($p = 0,05$). La mortalidad anual fue del 10% en pacientes sin isquemia contra el 22% en aquellos con isquemia ($p = 0,05$).

Efectos del tratamiento sobre los síntomas de ICC y angina

DiCarli y colaboradores (64) hallaron que sólo el grupo de pacientes con *mismatch* que fueron sometidos a CRM tuvieron una mejoría significativa de los síntomas tanto de la ICC como también en la prevalencia de angina.

Eitzman y colaboradores, (69) analizando solamente aquellos pacientes que no sufrieron eventos cardíacos, observaron que la mayoría de los pacientes con *mismatch* + revascularización tuvieron mejoría en los síntomas anginosos y la clase funcional de la ICC ($p < 0,001$).

Meluzin y colaboradores (71) comunicaron que los pacientes con gran monto de miocardio viable (grupo A: > 6 segmentos) tenían una mejoría significativamente mayor de la Fey con respecto a aquellos con pequeño (grupo B: < 6 segmentos) o ningún (grupo C: segmentos necróticos) monto de miocar-

dio viable ($p < 0,01$), con una frecuencia menor de eventos cardíacos durante el período de seguimiento (2 en el grupo A contra 19 en el grupo B, $p < 0,05$, y contra 17 en el grupo C, $p < 0,01$) y con una supervivencia mayor libre de eventos.

Pagley y colaboradores (72) hallaron que los pacientes con un índice de viabilidad $> 0,67$ tenían una supervivencia libre de eventos o de trasplante cardíaco significativamente mayor que aquellos con un índice de viabilidad $< 0,67$ ($p = 0,019$).

Pagano y colaboradores (73) mostraron el 86% de supervivencia para aquellos pacientes con ≥ 8 segmentos viables pero disfuncionantes contra el 57% para aquellos pacientes con < 8 segmentos ($p = 0,03$), con tres factores independientes para la supervivencia libre de eventos: 1) la presencia de ≥ 8 segmentos ($p = 0,006$), 2) la Fey preoperatoria ($p = 0,002$) y 3) la edad ($p = 0,01$).

Con respecto a la mejoría de los síntomas de la ICC luego de la revascularización, DiCarli y colaboradores (64) observaron que aquellos pacientes con *mismatch* $\geq 18\%$ (en el análisis cuantitativo) alcanzaban un estado funcional luego de la revascularización (evaluado por la tolerancia al ejercicio en METS) significativamente más alto en comparación con aquellos con *mismatch* mínimo ($< 5\%$) o moderado (5%-17%) ($p = 0,009$).

Samday y colaboradores (74) comunicaron que puede haber cierto grado de viabilidad miocárdica que, aunque no sea suficiente para generar un mejoramiento de la función ventricular, es suficiente para mejorar los síntomas (ICC y/o angina) y la supervivencia.

Beanlands y colaboradores (75) muestran que la revascularización tardía está asociada con un incremento de la mortalidad en los pacientes con disfunción del VI (Fey $\leq 35\%$) y con viabilidad miocárdica en las imágenes de FDG-PET. Es decir que el grupo de pacientes revascularizados en forma temprana (antes de los 35 días) en comparación con aquellos revascularizados más allá de este período tenían una mortalidad preoperatoria significativamente menor ($p < 0,05$).

Resumen final

La información de la que disponemos actualmente sugiere que el valor del ecocardiograma con DBT tiene la mayor combinación especificidad/sensibilidad para predecir la recuperación de la función ventricular izquierda luego de la CRM. Las técnicas de perfusión tienen muy alta sensibilidad para la identificación de miocardio viable, con baja especificidad.

Esto nos dice que si tomamos en cuenta la decisión de los estudios de perfusión, estaríamos revascularizando más pacientes de los que hipotética-

mente se beneficiarían. Por otro lado, si basamos nuestra decisión en el ecocardiograma podríamos revascularizar menos de lo necesario (privando a pacientes de este beneficio) o revascularizar miocardios atontados, que con el paso del tiempo se recuperan solos.

Todavía no existen estudios que comparen diferentes técnicas que evalúen en forma alejada qué sucede con aquellos pacientes que no mejoran la FVI pos-CRM pero que los estudios de perfusión indicaban la presencia de viabilidad significativa *versus* aquellos pacientes en quienes el ecocardiograma con DBT diagnóstica falta de viabilidad y son tratados médicamente.

¿Qué deberíamos explorar? Obviamente, mortalidad, progresión de la enfermedad coronaria (nuevos episodios de IAM o angina inestable), en quienes progresa más el deterioro de la función VI, evaluando volúmenes, Fey, diámetros y por último la incidencia de arritmias graves.

Todos los autores critican el hecho de que no se cuente con estudios aleatorizados de viabilidad y es verdad que no los hay. Puesto que cuando cualquier estudio dice que existe viabilidad significativa, no existe nadie que se atreva a aleatorizar al tratamiento de revascularización *versus* tratamiento médico. Es así como los metaanálisis de la información disponible se inclinan a demostrar curvas de evolución significativamente más favorables para estos pacientes cuando son revascularizados.

Pero no sería antitético aleatorizar poblaciones con información discordante entre diferentes métodos, es decir aleatorizar la "DUDA" y así lograr en el largo plazo la información que previamente se describió.

CONCLUSION

La disfunción VI es una consecuencia importante de la enfermedad coronaria que puede resultar de cualquier estado miocárdico en respuesta a la isquemia, es decir, del atontamiento, la hibernación o la necrosis.

La hibernación miocárdica es una adaptación incompleta a la hipoperfusión crónica que lleva a degeneración celular y pérdida de miocitos, acompañada de fibrosis reparativa. La importancia práctica de este concepto es la necesidad del diagnóstico exacto y temprano de esta entidad para seleccionar a aquellos pacientes que deberían someterse a revascularización miocárdica. Por otro lado, esta última debería realizarse sin demora alguna, ya que si el miocardio hibernado no se trata en forma apropiada en un tiempo relativamente corto, se desencadenaría una cascada irreversible constituida por isquemia miocárdica recurrente, daño celular progresivo, infarto de miocardio, ICC y, finalmente, muerte.

SUMMARY

**MYOCARDIAL VARIABILITY:
PATHOPHYSIOLOGICAL CONCEPTS
RELEVANT TO DIAGNOSIS AND
THERAPEUTICAL CHOICE**

In the past, ischemia and myocardial necrosis were considered the only abnormal states of the myocytes, but today we are aware of other possibilities such as stunning, hibernation and pre-conditioning. They represent reversible adaptations of the myocytes to survive under certain adverse circumstances. There are many different non-invasive techniques to make myocardial hibernation diagnosis. Nevertheless, dobutamine-echo test is the best combination of specificity and sensibility to predict ventricular function recovery after revascularization. The perfusion technique has high sensibility but low specificity, although nowadays with the incorporation of gated SPECT, specificity equals to that of echocardiography. The gold standard is the positron emission tomography (PET) because many studies demonstrated it has the best sensibility and specificity and high prognostic value after revascularization. Because hibernation is a transient state it needs and early accurate diagnosis to select revascularizable patients as soon as possible, to avoid recurrent ischemia, progressive cell damage, myocardial infarction, myocardial failure and death.

Key words Myocardial viability - Myocardial hibernation - Coronary disease

BIBLIOGRAFIA

- Pohost GM, Zin LM, Moore RH y col. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977; 55: 294-302.
- Blood DK, McCarthy DM, Sciacca RR y col. Comparison of single-dose and double-dose thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease and prior myocardial infarction. *Circulation* 1978; 58: 777-788.
- Ritchie JL, Albro PC, Caldwell JH y col. Thallium-201 myocardial imaging: A comparison of the redistribution and rest images. *J Nucl Med* 1979; 20: 477-483.
- Gibson RS, Watson DD, Taylor GJ y col. Prospective assessment of regional myocardial perfusion before and after coronary revascularization surgery by quantitative ²⁰¹thallium scintigraphy. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 804-815.
- Lui P, Kiess MC, Okada RD y col. The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization: Does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* 1985; 110: 996.
- Gutman J, Berman DS, Freeman M y col. Time to completed redistribution of thallium-201 in exercise myocardial scintigraphy: Relationship to the degree of coronary artery stenosis. *Am Heart J* 1983; 106: 989-995.
- Cloninger KG, DePuey EG, García EV y col. Incomplete re-distribution in delayed thallium-201 single photon emission computed tomographic images: An overestimation of myocardial scarring. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 955-963.
- Kiat H, Berman DS, Maddahi J y col. Late reversibility of tomographic myocardial thallium-201 defects: An accuracy marker of myocardial viability. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 1456-1463.
- Yang LD, Berman DS, Kiat H y col. The frequency of late reversibility in SPECT thallium-201 stress-redistribution studies. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 334-340.
- Dilsizian V, Rocco TP, Freedman NM y col. Enhanced detection of ischemic but viable myocardium by the reinjection of thallium after stress-redistribution imaging. *N Engl J Med* 1990; 323: 141-146.
- Ohtani H, Tamaki N, Yonekura Y y col. Value of thallium-201 reinjection after delayed SPECT imaging for predicting reversible ischemia after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1990; 66: 394-399.
- Dilsizian V, Bonow RO. Differential uptake and apparent thallium-201 washout after thallium reinjection: Options regarding early redistribution imaging before reinjection or late redistribution imaging after reinjection. *Circulation* 1992; 85: 1032-1038.
- Gewirtz H, Beller GA, Strauss HW y col. Transient defects of resting thallium scans in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1979; 59: 707-713.
- Helfant RH, Pine R, Meister SG y col. Nitroglycerin to unmask reversible asynergy: Correlation with post-coronary bypass ventriculography. *Circulation* 1974; 50: 108-113.
- Bodenheimer MM, Banka VS, Hermann GA y col. Reversible asynergy: Histopathologic and electrographic correlations in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1976; 53: 792-796.
- Berger BC, Watson DD, Burwell LR y col. Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1979; 60: 1114-1125.
- Ragosta M, Beller GA, Watson DD y col. Quantitative planar rest-redistribution ²⁰¹thallium 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: 1630-1641.
- Arrighi JA, Diodati JG, Bonow RO y col. The detection of viable myocardium by Tc-99m sestamibi is enhanced when the severity of irreversible defects is assessed. *Circulation* 1992; 86 (Suppl I): I-108 (abstract).
- Altehoefer C, Kaiser HJ, Dorr R y col. Fluorine-18-deoxyglucose PET for assessment of viable myocardium in perfusion defects in Tc-99m MIBI SPECT: A comparative study in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 334-342.
- Galli M, Marcassa C, Silva P y col. Improvement of resting Tc-99m sestamibi myocardial uptake by acute nitroglycerine administration. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21 (Suppl A): 221A (abstract).
- Sporn V, Pérez Baliño N, Holman LB y col. Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using Tc-99m isonitriles. *Clin Nucl Med* 1988; 13: 77-81.
- Tillisch J, Brunken R, Marshall R y col. Reversibility of cardiac wall-motion abnormalities predicted by positron tomography. *N Engl J Med* 1986; 314: 884-888.
- Tamaki N, Yonekura Y, Yamashita K y col. Positron emission tomography using fluorine-18 deoxyglucose in evaluation of coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 1989; 64: 860-865.
- Tamaki N, Ohtani H, Yamashita K y col. Metabolic activity in the areas of new fill-in after thallium-201 reinjection comparison with positron emission tomography using fluorine-18-deoxyglucose. *J Nucl Med* 1991; 32: 673-678.

25. Carrel T, Jenni R, Haubold-Reuter S y col. Improvement of severely reduced left ventricular function after surgical revascularization in patients with preoperative myocardial infarction. *Eur J Cardiothorac Surg* 1992; 6: 479-484.
26. Lucignani G, Paolini G, Landoni C y col. Presurgical identification of hibernating myocardium by combined use Tc-99m haxakis 2-methoxysobutylisonitrile single photon emission tomography and fluorine-18 fluoro-2-deoxy-D-glucose positron emission tomography in patients with coronary artery disease. *Eur J Nucl Med* 1992; 119: 874-881.
27. Gropler RJ, Geltman EM, Sampathkumaran K y col. Functional recovery after coronary revascularization for chronic coronary artery disease is dependent on maintenance of oxidative metabolism. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 569-577.
28. Marwick TH, MacIntyre WJ, Lafont A y col. Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization: A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation* 1992; 85: 1347-1353.
29. Gropler RH, Geltman EM, Sampathkumaran K y col. Comparison of carbon-11-acetate with fluorine-18-fluorodeoxyglucose for delineating viable myocardium by positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1587-1597.
30. Vanoverschelde JLJ, Wijns W, Depre C y col. Mechanism of chronic regional postischemic dysfunction in humans: New insights from the study of noninfarcted collateral-dependent myocardium. *Circulation* 1993; 87: 1513-1523.
31. Von Dahl J, Eitzman DT, Al-Aouar ZR y col. Relation of regional function, perfusion, and metabolism in patients with advanced coronary artery disease undergoing surgical revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2356-2366.
32. Kunuuti MJ, Saraste M, Nuutila P y col. Myocardial viability: Fluorine 18-deoxyglucose positron emission tomography in prediction of wall motion recovery after revascularization. *Am Heart J* 1994; 127: 785-796.
33. Maes A, Flameng W, Nuyts J y col. Histological alterations in chronically hypoperfused myocardium: Correlation with PET findings. *Circulation* 1994; 90: 735-745.
34. Grandin C, Wijns W, Melin JA y col. Delineation of myocardial viability with PET. *J Nucl Med* 1995; 36: 1543-1552.
35. Tamaki N, Kawamoto M, Tadamura E y col. Prediction of reversible ischemia after revascularization: Perfusion and metabolic studies with positron emission tomography. *Circulation* 1995; 91: 1697-1705.
36. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ y col. Predictive value of low dose dobutamine transesophageal echocardiography and fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for recovery of regional left ventricular function after successful revascularization. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 60-69.
37. Von Dahl J, Althoefer C, Sheehan FH y col. Recovery of regional left ventricular dysfunction after coronary revascularization: Impact of myocardial viability assessed by nuclear imaging and vessel patency at follow-up angiography. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 948-958.
38. Wolpers HG, Burchert W, van den Hoff J y col. Assessment of myocardial viability by use of 11C-acetate and positron emission tomography. *Circulation* 1997; 95: 1417-1424.
39. DiCarli M. Predicting improved function after myocardial revascularization. *Cardiology* 1998; 13: 415-424.
40. Bax JJ, Cornel JH, Visser FC y col. Prediction of improvement of contractile function in patients with ischemic ventricular dysfunction after revascularization by fluorine-18-fluorodeoxyglucose single-photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 377-383.
41. Srinivasan G, Kitsiu AN, Bacharach SL y col. 18-fluorodeoxyglucose single photon emission computed tomography. Can it replace PET and thallium SPECT for the assessment of myocardial viability? *Circulation* 1998; 97: 843-850.
42. Narula J, Dawson MS, Singh BK y col. Noninvasive characterization of stunned, hibernating, remodeled and nonviable myocardium in ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1913-1919.
43. Ruiz-Salmeron RJ, Ponce De León E, López A y col. The capacity of the rest-dobutamine gated-SPECT protocol to predict contractile recovery after revascularization of myocardial dysinergic areas. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1052-1062.
44. Zafir N, Vidne B, Sulkes J y col. Usefulness of dobutamine radionuclide ventriculography for prediction of left ventricular function improvement after coronary artery bypass grafting for ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1999; 83: 691-695.
45. Pérez Baliño NA, Masoli OH, Meretta AH y col. Amrinone stimulation test: Ability to predict improvement in left ventricular ejection fraction after coronary bypass surgery in patients with poor baseline left ventricular function. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1488-1492.
46. Louie HW, Laks H, Milgalter E y col. Ischemic cardiomyopathy: Criteria for coronary revascularization and cardiac transplantation. *Circulation* 1991; 84 (Suppl 5): III290-295.
47. Cornel JH, Bax JJ, Elhendy A y col. Biophasic response to dobutamine predicts improvement of global left ventricular function after surgical revascularization in patients with stable coronary artery disease: Implications of time course or recovery on diagnostic accuracy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1002-1010.
48. Afridi I, Kleiman NS, Raizner A y col. Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation. Optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 663-670.
49. Alfieri O, La Canna G, Guibbini R y col. Coronary revascularization and recovery of function: The ultimate target. *J Nucl Biol Med* 1992; 36: 280-283.
50. Marzullo P, Parodi O, Reichenhofer B y col. Value of rest thallium-201/Tc-99m sestamibi scans and dobutamine echocardiography for detecting myocardial viability. *Am J Cardiol* 1993; 71: 166-172.
51. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M y col. Dobutamine echocardiography predicts improvement of hypoperfused dysfunctional myocardium after revascularization in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1995; 91: 2556-2565.
52. Meluzin J, Cerny J, Frelich M y col. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-920.
53. Peshock RM. Assessing myocardial viability with magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol Imag* 1992; 6: 237-243.
54. Baer FM, Smolarz K, Jungehulsing M y col. Chronic myocardial infarction: Assessment of morphology, function and perfusion by gradient-echo-magnetic resonance imaging and technetium-99m methoxyisobutyl-isonitrile-SPECT. *Am Heart J* 1992; 123: 636-645.
55. Baer FM, Voth E, Schneider CA y col. Comparison of low-dose dobutamine gradient-echo magnetic resonance imaging and positron emission tomography with 18-fluorodeoxyglucose in patients with chronic coronary artery disease: A functional and morphological approach to detection of residual myocardial viability. *Circulation* 1995; 91: 1006-1015.
56. Gunning MG, Anagnostopoulos C, Knight CJ y col. Comparison of 201Tl, Tc-99m-tetrofosmin, and dobutamine magnetic resonance imaging for identifying hibernating myocardium. *Circulation* 1998; 98: 1869-1874.
57. Bax JJ, Wijns W, Cornel JH y col. Accuracy of currently available techniques for prediction of functional recovery after revascularization in patients with left ventricular dysfunction due to chronic coronary artery disease: Comparison of pooled data. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1451-1460.
58. Rahimtoola SH. A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for

- chronic stable angina. *Circulation* 1985; 72: V123-135.
59. Takaro T, Peduzzi P, Detre KM y col. Survival in subgroups of patients with left main coronary artery disease: Veterans Administration Cooperative Study of Surgery for Coronary Arterial Occlusive Disease. *Circulation* 1982; 66: 14-22.
 60. Varnauskas E. Survival, myocardial infarction, and employment status in a prospective randomized study of coronary bypass surgery. *Circulation* 1985; 72: V90-101.
 61. Alderman EL, Fisher LD, Litwin P y col. Results of coronary artery surgery in patients with poor left ventricular function (CASS). *Circulation* 1983; 68: 785-795.
 62. Hass F, Haehnel CJ, Picker W y col. Preoperative positron emission tomographic viability assessment and perioperative and postoperative risk in patients with advanced ischemic heart disease. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1693-1700.
 63. Rahimtoola SH. Importance of diagnosing hibernating myocardium: How and in whom? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1701-1706.
 64. DiCarli M, Davidson M, Little R y col. Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994; 73: 527-533.
 65. Lee KS, Marwick TH, Cook SA y col. Prognosis of patients with left ventricular dysfunction, with and without viable myocardium after myocardial infarction. Relative efficacy of medical therapy and revascularization. *Circulation* 1994; 90: 2687-2694.
 66. Afridi I, Grayburn PA, Panza JA y col. Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 921-926.
 67. Gioia G, Powers J, Heo J y col. Prognostic value of rest-redistribution tomographic thallium-201 imaging in ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1995; 75: 759-762.
 68. Sciagra R, Pellegrini M, Pipi A y col. Prognostic implications of Tc-99m sestamibi viability imaging and subsequent therapeutic strategy in patients with chronic artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 739-745.
 69. Eitzman D, al-Aouar Z, Kanter HL 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.
 70. Williams MJ, Odabashian J, Lauer MS y col. Prognostic value of dobutamine echocardiography in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 132-139.
 71. Meluzin J, Cerny J, Frelich M y col. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 912-920.
 72. Pagley PR, Beller GA, Watson DD y col. Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997; 96: 793-800.
 73. Pagano D, Lewis ME, Townend JN y col. Coronary revascularization for postischemic heart failure: How myocardial viability affect survival. *Heart* 1999; 82: 684-688.
 74. Samady H, Elefteriades JA, Abbot BG y col. Failure to improve left ventricular function after coronary revascularization for ischemic cardiomyopathy is not associated with worse outcome. *Circulation* 1999; 100: 1298-1304.
 75. Beanlands R, Hendry P, Masters R y col. Delay in revascularization is associated with increased mortality in patients with severe left ventricular dysfunction and viable myocardium on FDG PET imaging. *Circulation* 1997; 96: I-434 (abstract).
 76. Bertolasi C, Gimeno G, Liniado G y col. *Cardiología 2000* (tomos I, II y III). Buenos Aires, Editorial Médica Panamericana; 2000.
 77. Belziti CA. *Viabilidad miocárdica. "La búsqueda de la vida"* (1ª ed). Buenos Aires, 1997.