

Artículo original

Valor pronóstico de la isquemia miocárdica y la necrosis en pacientes con la función ventricular izquierda deprimida: un registro multicéntrico con resonancia magnética cardiaca de estrés



Oliver Husser^{a,b}, Jose V. Monmeneu^c, Clara Bonanad^a, Maria P. Lopez-Lereu^c, Julio Nuñez^a, Maria J. Bosch^d, Carlos Garcia^e, Juan Sanchis^a, Francisco J. Chorro^a y Vicente Bodi^{a,*}

^aServicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, Universitat de València, Valencia, España

^bKlinik für Herz- und Kreislaufkrankungen, Deutsches Herzzentrum München, Múnich, Alemania

^cERESA, Valencia, España

^dServicio de Cardiología, Hospital La Plana, Vila-Real, Castellón, España

^eServicio de Cardiología, Hospital General de Castellón, Castellón, España

Historia del artículo:

Recibido el 16 de octubre de 2013

Aceptado el 20 de enero de 2014

On-line el 17 de mayo de 2014

Palabras clave:

Resonancia magnética cardiaca de estrés

Dipiridamol

Función ventricular izquierda deprimida

Pronóstico

RESUMEN

Introducción y objetivos: No se conoce el valor pronóstico incremental que aporta la isquemia miocárdica inducible respecto a la necrosis determinada por resonancia magnética cardiaca de estrés en pacientes con función ventricular izquierda deprimida. Se determina el valor pronóstico de la necrosis y la isquemia en pacientes con función ventricular izquierda deprimida remitidos a exploración por resonancia magnética de estrés con perfusión de dipiridamol.

Métodos: En un registro multicéntrico basado en el uso de resonancia magnética de estrés, se determinó la presencia (≥ 2 segmentos) de realce tardío de contraste y defectos de perfusión y su asociación con eventos mayores (muerte cardiaca e infarto no mortal).

Resultados: De un total de 391 pacientes, se identificó defecto de perfusión o realce tardío en 224 (57%) y 237 (61%). Durante el seguimiento (mediana, 96 semanas), se produjeron 47 eventos mayores (12%): 25 muertes cardiacas y 22 infartos de miocardio. Los pacientes con eventos mayores presentaron mayor extensión de los defectos de perfusión (6 frente a 3 segmentos; $p < 0,001$), pero no del realce tardío (5 frente a 3 segmentos; $p = 0,1$). La tasa de eventos mayores fue significativamente superior en presencia de defectos de perfusión (el 17 frente al 5%; $p = 0,0005$), pero no cuando había realce tardío (el 14 frente al 9%; $p = 0,1$). Se clasificó a los pacientes en los cuatro grupos siguientes: ausencia de defecto de perfusión y ausencia de realce tardío ($n = 124$), presencia de realce tardío y ausencia de defecto de perfusión ($n = 43$), presencia de realce tardío y presencia de defecto de perfusión ($n = 195$), y ausencia de realce tardío y presencia de defecto de perfusión ($n = 29$). Las tasas de eventos fueron del 5, el 7, el 16 y el 24% respectivamente (p de tendencia = 0,003). En un modelo de regresión multivariable, solamente el defecto de perfusión predijo los eventos clínicos (*hazard ratio* = 2,86; intervalo de confianza del 95%, 1,37-5,95; $p = 0,002$), pero el realce tardío no (*hazard ratio* = 1,70; intervalo de confianza del 95%, 0,90-3,22; $p = 0,105$).

Conclusiones: En los pacientes con la función ventricular izquierda deprimida, la isquemia inducible es el más potente predictor de futuros eventos mayores.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Prognostic Value of Myocardial Ischemia and Necrosis in Depressed Left Ventricular Function: a Multicenter Stress Cardiac Magnetic Resonance Registry

ABSTRACT

Introduction and objectives: The incremental prognostic value of inducible myocardial ischemia over necrosis derived by stress cardiac magnetic resonance in depressed left ventricular function is unknown. We determined the prognostic value of necrosis and ischemia in patients with depressed left ventricular function referred for dipyrindamole stress perfusion magnetic resonance.

Methods: In a multicenter registry using stress magnetic resonance, the presence (≥ 2 segments) of late enhancement and perfusion defects and their association with major events (cardiac death and nonfatal infarction) was determined.

Results: In 391 patients, perfusion defect or late enhancement were present in 224 (57%) and 237 (61%). During follow-up (median, 96 weeks), 47 major events (12%) occurred: 25 cardiac deaths and

Keywords:

Stress cardiac magnetic resonance imaging

Dipyridamole

Depressed left ventricular function

Prognosis

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2014.04.009>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:683-4.

* Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valencia, INCLIVA, Universitat de València, Blasco Ibáñez 17, 46101 Valencia, España. Correo electrónico: vicentbodi@hotmail.com (V. Bodi).

22 myocardial infarctions. Patients with major events displayed a larger extent of perfusion defects (6 segments vs 3 segments; $P < .001$) but not late enhancement (5 segments vs 3 segments; $P = .1$). Major event rate was significantly higher in the presence of perfusion defects (17% vs 5%; $P = .0005$) but not of late enhancement (14% vs 9%; $P = .1$). Patients were categorized into 4 groups: absence of perfusion defect and absence of late enhancement ($n = 124$), presence of late enhancement and absence of perfusion defect ($n = 43$), presence of perfusion defect and presence of late enhancement ($n = 195$), absence of late enhancement and presence of perfusion defect ($n = 29$). Event rate was 5%, 7%, 16%, and 24%, respectively (P for trend = .003). In a multivariate regression model, only perfusion defect (hazard ratio = 2.86; 95% confidence interval, 1.37-5.95; $P = .002$) but not late enhancement (hazard ratio = 1.70; 95% confidence interval, 0.90-3.22; $P = .105$) predicted events.

Conclusions: In depressed left ventricular function, the presence of inducible ischemia is the strongest predictor of major events.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Abreviaturas

DP: defecto de perfusión
RMC: resonancia magnética cardiaca
RTG: realce tardío de gadolinio
VI: ventrículo izquierdo

INTRODUCCIÓN

La depresión de la función del ventrículo izquierdo (VI) está presente en alrededor del 50% de los pacientes con insuficiencia cardiaca¹, y su pronóstico en caso de origen isquémico es peor que para la etiología no isquémica². La evaluación de la posible presencia de isquemia miocárdica inducible parece útil para diferenciar la etiología isquémica de la no isquémica en pacientes con función del VI deprimida. En pacientes con una función del VI normal, el pronóstico se asocia a la presencia y el grado de reducción de la isquemia³; sin embargo, no se ha demostrado específicamente el valor pronóstico de la isquemia en pacientes con función del VI deprimida. Además, la distinción entre disfunción necrótica del VI y disfunción isquémica del VI podría tener consecuencias importantes, puesto que la segunda es potencialmente reversible, lo que puede aportar un beneficio sintomático y pronóstico.

La resonancia magnética cardiaca (RMC) con perfusión de estrés con dipiridamol parece ser el instrumento clínico no invasivo ideal para diferenciar la etiología isquémica de la no isquémica en la insuficiencia cardiaca. En una sola exploración, la RMC permite la evaluación simultánea de la isquemia inducible^{4,5} y la necrosis^{6,7}. Sin embargo, aparte de estas consideraciones diagnósticas, la estratificación del riesgo en esta población de pacientes sigue siendo un verdadero reto. La mayoría de los estudios sobre el tema se han centrado en la necrosis miocárdica, pero recientemente se ha puesto de manifiesto que la presencia de isquemia inducible aporta valor pronóstico incremental⁸. Sin embargo, esta cuestión no se ha abordado de manera específica y no se ha llevado a cabo la evaluación simultánea de necrosis e isquemia en pacientes con depresión de la función del VI. En estudios recientes se ha señalado la importancia de la viabilidad; no obstante, los resultados no han sido tan decisivos como se esperaba y se ha apuntado que la isquemia inducible podría tener un importante papel pronóstico^{9,10}.

En un registro multicéntrico de pacientes consecutivos remitidos a un estudio diagnóstico más detallado de la depresión de la función del VI, se ha evaluado el valor pronóstico de la necrosis y la isquemia inducible determinada mediante RMC con perfusión de estrés, por lo que respecta a los eventos mayores (muerte cardiaca e infarto de miocardio no mortal).

MÉTODOS

Grupo de estudio

Se trata de un registro multicéntrico llevado a cabo en un hospital local y dos hospitales universitarios entre enero de 2003 y junio de 2010. Todos los datos basales, las características de la RMC y los resultados clínicos se obtuvieron prospectivamente aplicando parámetros de evaluación predefinidos. Los datos de los pacientes con depresión de la función del VI, aunque obtenidos prospectivamente, se examinaron retrospectivamente y se incluyó a: a) pacientes consecutivos con depresión de la función del VI en la ecocardiografía remitidos a una RMC con perfusión de estrés por una etiología poco clara (isquémica frente a no isquémica), y b) pacientes con depresión de la función del VI y una cardiopatía isquémica remitidos para la toma de decisiones terapéuticas.

Se determinó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en la ecocardiografía utilizando el método biplanar de discos (regla de Simpson modificada) y la depresión de la función del VI se definió como un valor $< 45\%$, que se considera moderadamente anormal según las guías actuales¹¹.

No se incluyó en el estudio a pacientes con síndromes coronarios agudos, cardiopatías valvulares o congénitas, miocardiopatías hipertróficas o restrictivas en la ecocardiografía ni a los que presentaban miocarditis aguda o alguna contraindicación para la RMC o el uso de dipiridamol.

En la [figura 1](#) se muestra el flujo de pacientes a lo largo del estudio. De todos los pacientes incluidos, se excluyó del análisis a 66 debido a una calidad de imagen insuficiente o a una exploración incompleta. Se excluyó asimismo a los pacientes con un diagnóstico final de cardiopatía valvular o congénita o de miocardiopatía hipertrófica o restrictiva no identificado previamente en la ecocardiografía.

Se realizó una angiografía coronaria asociada a la RMC (motivada o llevada a cabo en el plazo de 3 meses tras la exploración de RMC)^{4,5} en 122 pacientes (27%), y el resultado fue anormal en 89 casos. Para evitar el efecto de confusión en cuanto a los eventos clínicos espontáneos, se excluyó del análisis a los pacientes revascularizados como consecuencia de la RMC (37 con intervención coronaria percutánea y 20 con cirugía de revascularización aortocoronaria). En consecuencia, formaron la población final del estudio 391 pacientes.

Dos cardiólogos experimentados registraron prospectivamente todas las características basales a la llegada del paciente a la unidad de RMC. Se dejó el manejo del paciente y el tratamiento médico al criterio de los cardiólogos responsables, que no conocían los resultados de la RMC. El comité de ética local de cada centro

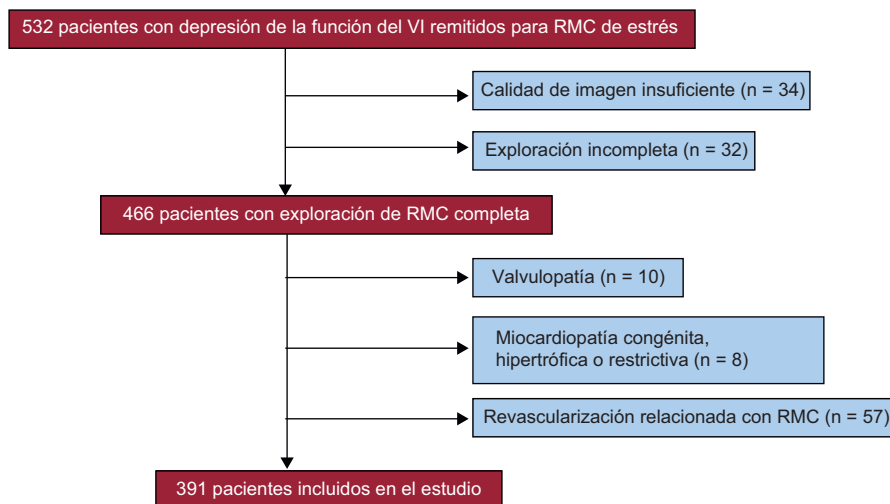


Figura 1. Diagrama de flujo de los pacientes. Razones para la exclusión del estudio. RMC: resonancia magnética cardiaca; VI: ventrículo izquierdo.

autorizó el protocolo del estudio y todos los participantes dieron por escrito su consentimiento informado.

Exploración de resonancia magnética cardiaca

Se examinó a todos los pacientes con un sistema de 1,5 T (Sonata Magnetom, Siemens; Erlangen, Alemania) siguiendo nuestro protocolo de estudio⁵. La obtención de las imágenes se realizó con una espiral de superficie corporal de haz en fase con el paciente en apnea y con desencadenante de electrocardiograma.

Las imágenes de cine basales se obtuvieron en proyecciones de 2, 3 y 4 cámaras y en proyecciones de eje corto, utilizando una secuencia de precesión libre con estado estable (tiempo de repetición/tiempo de eco: 25/1,6 ms; ángulo de giro (*flip*): 61°; matriz: 256 × 256; campo de visión: 320 × 270 mm; grosor de corte: 7 mm).

Se indujo una vasodilatación con dipiridamol intravenoso (0,84 mg/kg de peso corporal en 6 min). Tras la infusión de dipiridamol, se inyectaron 0,1 mmol/kg de gadopentetato de dimeglumina (Magnevist®) a una velocidad de 5 ml/s. Se obtuvieron al menos cuatro cortes en la proyección de eje corto y dos en las proyecciones de eje largo de 2 y de 4 cámaras a latidos alternos para las imágenes de perfusión de primer paso de estrés (gradiente-eco *spoiled*, disparo de ángulo bajo rápido, tiempo de inversión: 95 ms; tiempo de repetición/tiempo de eco: 172/1,34 ms; ángulo de *flip*: 12°; matriz: 192 × 115; grosor de corte: 8 mm; tamaño de vóxel: 3,0 × 2,1 × 8 mm).

Las imágenes de realce tardío de gadolinio (RTG) se obtuvieron 10 min después de la inyección del contraste en las mismas localizaciones utilizadas para las imágenes de cine basales (segmentadas, inversión-recuperación, estado estable, secuencia de precesión libre (tiempo de repetición/tiempo de eco: 750/1,26 ms; ángulo de *flip*: 45°; matriz: 256 × 184; campo de visión: 340 × 235 mm; grosor de corte: 7 mm). Se ajustó el tiempo de inversión para anular el miocardio normal.

Con objeto de analizar solamente el defecto de perfusión (DP) reversible y excluir el DP fijado, se determinó la perfusión en reposo en caso de que el examen de perfusión de primer paso de estrés no fuera claro (p. ej., DP en un área de necrosis miocárdica o

en caso de DP subendocárdico extenso). La adquisición de la perfusión de primer paso en reposo se llevó a cabo a criterio del operador de RMC al final del estudio utilizando las mismas secuencias que para la perfusión de primer paso de estrés.

Análisis de los datos de resonancia magnética cardiaca

Tres evaluadores expertos analizaron las exploraciones de RMC, de las que se ocultaron los datos de los pacientes; se utilizó para ello un programa informático desarrollado a medida (Syngo, Siemens; Erlangen, Alemania). De inmediato se incluyeron prospectivamente los datos de RMC en la base de datos del registro. Los casos dudosos se resolvieron por consenso.

Se calculó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (%) y se determinaron los índices de volumen telediastólico y telesistólico (ml/m²) mediante planimetría manual de los bordes endocárdicos y epicárdicos en las imágenes de cine de las proyecciones de eje corto. Los índices de RMC se definieron visualmente según el modelo de 17 segmentos¹². Se determinó el número de segmentos que mostraban DP mediante el retraso persistente (en al menos tres imágenes consecutivas en comparación con otros segmentos del mismo corte) durante el primer paso de contraste a través del miocardio en hiperemia (tras la vasodilatación inducida por dipiridamol)^{5,13}. Si se consideraba necesaria una perfusión de primer paso, el DP inducible se consideraba un retraso persistente de la llegada de contraste en la hiperemia en los segmentos que mostraban una perfusión normal en reposo.

En las imágenes de RTG, se determinó el número de segmentos que mostraban RTG subendocárdico en > 50% de la pared miocárdica, que es un valor de corte aceptado para identificar la disfunción miocárdica reversible antes de la revascularización¹⁴. Además, nuestro grupo ha demostrado que este valor de corte tiene capacidad predictiva de una tasa de eventos superior tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST¹⁵ y de la recuperación sistólica en el miocardio con aturdimiento¹⁶.

En cada segmento, se consideró que había RTG si la intensidad de señal era > 2 desviaciones estándar respecto a un área distante sin infarto¹⁷. No se tuvo en cuenta en esta clasificación las partes focales de RTG en áreas del epicardio (en la figura 2 se muestran algunos ejemplos de secuencias con DP y RTG).

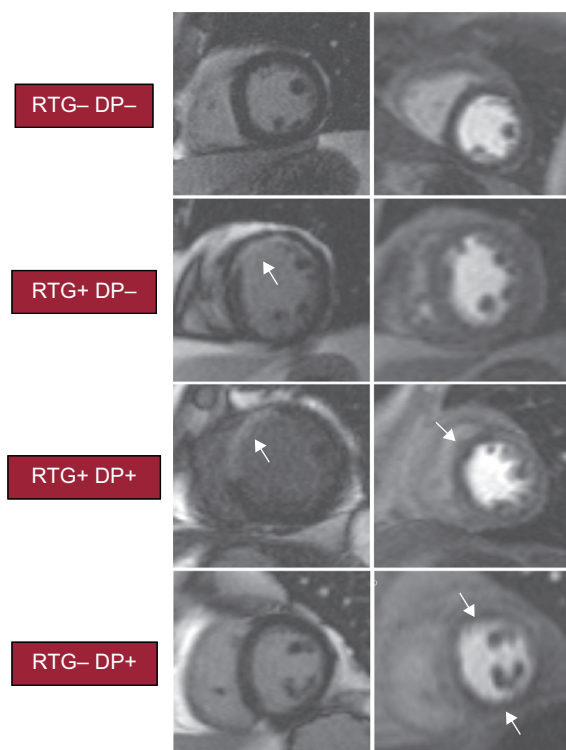


Figura 2. Ejemplo de los resultados de la resonancia magnética cardíaca y clasificación de la resonancia magnética cardíaca. Clasificación según presencia o ausencia de cada índice. -: ausente (0-1 segmento); +: presente (≥ 2 segmentos); DP: defecto de perfusión; RTG: realce tardío de gadolinio.

Para evitar malinterpretar artefactos, solamente se consideró que había DP o RTG significativos en un paciente determinado si se detectaban tanto en las proyecciones de eje corto como en las de eje largo y en ≥ 2 segmentos. En una serie previa de nuestro centro^{4,6}, este fue el mejor valor de corte para predecir un resultado clínico adverso.

Empleando secuencias de cine, se determinó el número de segmentos que mostraban algún grado de anomalía en el movimiento de la pared en reposo: hipocinesia, acinesia o discinesia. En caso de necrosis no transmural (0 a $\geq 50\%$), los segmentos que mostraban anomalías del movimiento de la pared en reposo se consideraron «viables». Para las variables dicotómicas, establecidas en función de un valor de corte previamente validado, se consideró que había viabilidad significativa en un paciente si había > 4 segmentos viables¹⁸.

La variabilidad interobservadores para la determinación del grado (número de segmentos) de anomalías del movimiento de la pared en reposo, el DP y el RTG en nuestro grupo es $< 5\%$ ^{4,15}. La metodología aplicada para evaluar la reproducibilidad de los datos de RMC se puede consultar en el [Texto 1 del material suplementario](#).

Variabes de valoración y seguimiento

Realizaron el seguimiento de manera centralizada dos cardiólogos y dos enfermeras con formación específica, y lo actualizaron cada 3 meses por medio de: a) visitas externas realizadas en el ambulatorio; b) entrevista telefónica con el paciente o su familia, o c) examen del registro hospitalario de la historia clínica del paciente. Para la adjudicación de un evento, se exigió el consenso de ambos cardiólogos.

El objetivo principal de este estudio era los eventos mayores, definidos como el conjunto de episodios de muerte cardíaca e infarto de miocardio no mortal, optando por el que se produjera antes.

La muerte cardíaca se definió como muerte debida a infarto agudo de miocardio, insuficiencia cardíaca congestiva, arritmias con peligro para la vida o parada cardíaca. La muerte súbita inesperada y sin otra explicación se consideró también muerte cardíaca. El infarto de miocardio se definió siguiendo las recomendaciones actuales¹⁹. Para evitar el efecto de confusión de la evolución espontánea, se excluyó del análisis a los pacientes a los que se practicó una revascularización no relacionada con la RMC y que no habían presentado ningún evento en ese momento.

El objetivo de este estudio es determinar el valor pronóstico de la isquemia inducible (representada por el DP) y la necrosis miocárdica transmural (definida por el RTG). En consecuencia, se llevaron a cabo los siguientes análisis: en primer lugar, se analizó la tasa de eventos mayores en función de la presencia (≥ 2 segmentos) o ausencia (0-1 segmento) de estos índices. A continuación, para evaluar el valor pronóstico combinado de cada índice, se clasificó a los pacientes según la presencia (+) o ausencia (-) de cada índice: DP- RTG-, DP- RTG+, DP+ RTG+ y DP+ RTG- (figura 2).

Análisis estadístico

Se evaluó la normalidad de la distribución de los datos con la prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra. Los datos de variables continuas se expresan en forma de media \pm desviación estándar y se compararon con la prueba de t de Student para datos no apareados. Los datos no paramétricos (expresados en forma de mediana [intervalo intercuartílico]) se compararon con la prueba de la U de Mann-Whitney o con la prueba de ordenación con signo de Wilcoxon, según fuera apropiado. Los porcentajes se compararon con el parámetro estadístico χ^2 o con la prueba exacta de Fisher, según fuera apropiado. La asociación de las variables con el tiempo transcurrido hasta el evento mayor se evaluó con un modelo de

Tabla 1

Características basales del conjunto de la población en estudio y según los eventos mayores

	Todos los pacientes	Eventos mayores		p
		Presencia	Ausencia	
Pacientes (n)	391	47	344	
Edad (años)	66 \pm 12	70 \pm 9	65 \pm 12	0,002*
Sexo masculino	290 (74)	34 (72)	256 (74)	0,8
Diabetes mellitus	85 (22)	17 (36)	68 (20)	0,01*
Hipertensión	249 (64)	32 (68)	217 (63)	0,5
Hipercolesterolemia	221 (57)	29 (62)	192 (56)	0,5
Fumadores actuales	92 (24)	10 (21)	82 (24)	0,7
EAC conocida	206 (53)	32 (68)	174 (51)	0,02*
Angioplastia previa	87 (22)	13 (28)	74 (22)	0,3
Cirugía coronaria previa	48 (12)	11 (23)	37 (11)	0,01
Infarto previo	171 (44)	24 (51)	147 (43)	0,3

EAC: enfermedad arterial coronaria.

Salvo otra indicación, los valores expresan n (%) o media \pm desviación estándar. Los valores de p corresponden a la comparación de los pacientes con y sin eventos mayores durante el seguimiento, aplicando la prueba de t de Student para datos no apareados para los datos numéricos y la prueba de la χ^2 para los porcentajes.

* Variables con $p \leq 0,2$ que se utilizaron como cofactores en el análisis de regresión multivariable de Cox para la predicción del tiempo transcurrido hasta los eventos. Debido a la colinealidad de las variables «enfermedad arterial coronaria conocida» y «cirugía coronaria previa», solamente se incluyó la de «enfermedad arterial coronaria conocida».

Tabla 2

Características de resonancia magnética cardiaca de toda la población en estudio y según los eventos mayores

	Todos los pacientes	Eventos mayores		p
		Presencia	Ausencia	
Pacientes (n)	391	47	344	
FEVI (%)	39 ± 9	38 ± 9	39 ± 9	0,9
Volumen telediastólico del VI (ml/m ²)	101 ± 63	98 ± 30	101 ± 33	0,5
Volumen telesistólico del VI (ml/m ²)	63 ± 27	62 ± 26	63 ± 27	0,8
AMP en reposo (número de segmentos)	6 [3-10]	6 [3-11]	6 [5-8]	0,5
Viabilidad (número de segmentos)	2 [0-6]	2 [0-5]	2 [0-7]	0,9
Defecto de perfusión (número de segmentos)	3 [0-7]	6 [3-8]	3 [0-7]	0,0003
RTG (número de segmentos)	4 [0-6]	5 [0-7]	3 [0-6]	0,07

AMP: anomalía del movimiento de la pared; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; RMC: resonancia magnética cardiaca; RTG: realce tardío de gadolinio; VI: ventrículo izquierdo.

Salvo otra indicación, los valores expresan media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

regresión de riesgos proporcionales de Cox, aplicando procedimientos multivariados anterógrafos escalonados, con un ajuste respecto a las características basales y de RMC que tenían un valor de $p < 0,2$ en el análisis univariable. Se calcularon las *hazard ratio* con los correspondientes intervalos de confianza del 95%. Se estimaron las distribuciones de supervivencia relativas al tiempo hasta el evento mayor empleando el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante *log rank test*. Se consideraron estadísticamente significativos los resultados con valor de $p < 0,05$. Para el análisis se utilizó el programa IBM SPSS (versión 20).

RESULTADOS

De un total de 391 pacientes remitidos a RMC con perfusión de estrés y finalmente incluidos en el estudio, 183 (47%) lo fueron por depresión de la función del VI de etiología poco clara en la ecocardiografía y 206 pacientes (53%) presentaban depresión de la función del VI y cardiopatía isquémica conocida y se los remitió para la toma de decisiones terapéuticas. De los pacientes con cardiopatía isquémica conocida, 123 habían sido revascularizados anteriormente (cirugía de revascularización aortocoronaria o intervención coronaria percutánea) y 171 tenían antecedentes de infarto de miocardio. Las características basales y de RMC de la población en estudio se presentan en las [tablas 1 y 2](#).

En las imágenes de cine de RMC, la media de fracción de eyección del ventrículo izquierdo fue del $39 \pm 9\%$ y los volúmenes telediastólico y telesistólico del VI fueron de 101 ± 63 y 63 ± 27 ml/m² respectivamente. En las exploraciones de RMC de estrés y RTG, 124 pacientes (32%) no mostraron DP ni RTG. El DP (≥ 2 segmentos) estaba presente en un 57% (224 de 391) y el RTG (≥ 2 segmentos) en un 61% (237 de 391), respectivamente; 195 pacientes (50%) presentaban tanto DP como RTG. La prevalencia de resultados patológicos en la RMC de pacientes sin enfermedad cardiaca conocida se muestra en el [Texto 2 del material suplementario](#).

Características clínicas y de resonancia magnética cardiaca de los pacientes con eventos mayores

Durante una mediana de seguimiento de 96 [37-166] semanas, 47 pacientes (12%) alcanzaron el criterio de valoración principal del estudio (25 muertes cardiacas y 22 infartos de miocardio no mortales). Se realizó revascularización tardía (no relacionada con la RMC) a 11 pacientes (6 intervenciones coronarias percutáneas y 5 cirugías de revascularización aortocoronaria) que no habían sufrido un evento mayor hasta ese momento, y se los excluyó del análisis en el momento de la revascularización.

Las características basales y de RMC según la aparición de eventos mayores se presentan en las [tablas 1 y 2](#). Los pacientes con eventos mayores eran de más edad (70 ± 9 frente a 65 ± 12 años;

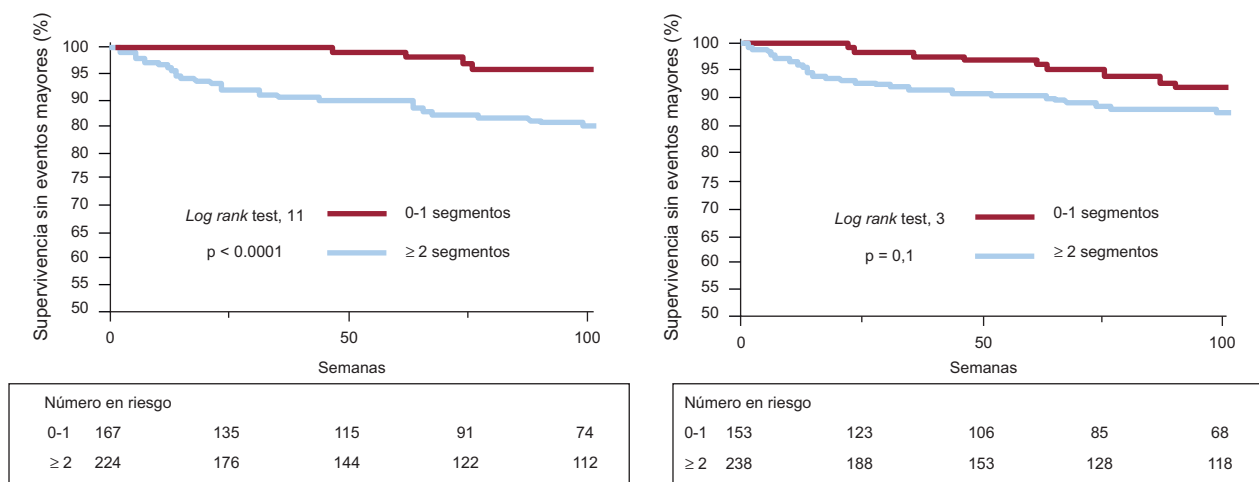


Figura 3. Análisis de Kaplan-Meier de la supervivencia sin eventos mayores según presencia (≥ 2 segmentos) o ausencia (0-1 segmentos) de defecto de perfusión (izquierda) y realce tardío de gadolinio (derecha).

Tabla 3
Factores predictivos univariados y multivariados de los eventos mayores*

	Análisis sin ajustar		Análisis ajustado	
	HR (IC95%)	p	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,038 (1,008-1,069)	0,013	1,03 (1,00-1,06)	0,049
Diabetes mellitus	1,59 (0,87-2,90)	0,131		
EAC conocida	1,873 (1,014-3,461)	0,045		
Defecto de perfusión (≥ 2 segmentos)	3,19 (1,54-6,61)	0,002	2,86 (1,37-5,95)	0,002
RTG (≥ 2 segmentos)	1,70 (0,90-3,22)	0,105		

EAC: enfermedad arterial coronaria; HR: *hazard ratio*; IC95%: intervalo de confianza del 95%; RTG: realce tardío de gadolinio.

* Incluidas todas las variables con $p \leq 0,2$ en las tablas 1 y 2.

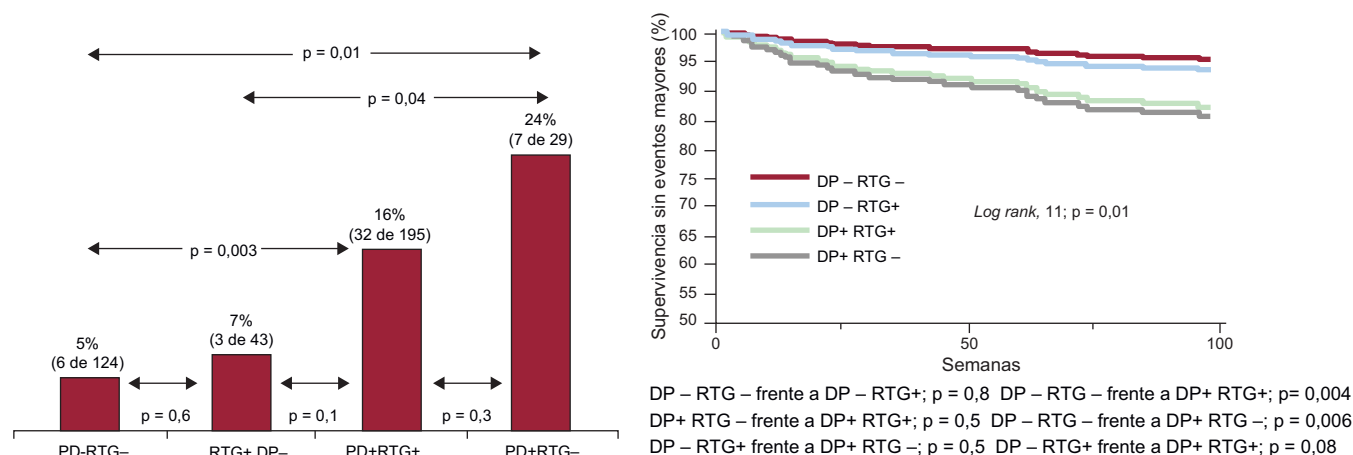


Figura 4. Tasa de eventos mayores (izquierda) y análisis de Kaplan-Meier (derecha) de la supervivencia sin eventos mayores según el análisis combinado de defecto de perfusión y realce tardío de gadolinio. -: ausente (0-1 segmento); +: presente (≥ 2 segmentos); DP: defecto de perfusión; RTG: realce tardío de gadolinio.

$p = 0,002$), tenían mayores prevalencias de diabetes mellitus (el 36 frente al 20%; $p = 0,01$), enfermedad coronaria conocida (el 68 frente al 51%; $p = 0,02$) y cirugía coronaria previa (el 23 frente al 11%; $p = 0,01$). En la RMC, los pacientes con eventos mayores mostraron mayor grado de DP (6 frente a 3 segmentos; $p < 0,001$), pero con apenas una tendencia no significativa a mayor grado de RTG (5 frente a 3 segmentos; $p = 0,07$).

Tasa de eventos mayores según la presencia de defecto de perfusión y realce tardío de gadolinio

En presencia de DP (≥ 2 segmentos), la tasa de eventos mayores fue significativamente superior (el 17 frente al 5%; $p = 0,0005$) que en ausencia de DP (0-1 segmento). Cuando había RTG, se observó una tendencia no significativa a una tasa de eventos mayores superior (el 14 frente al 9%; $p = 0,09$).

El análisis de Kaplan-Meier mostró una supervivencia sin eventos mayores en los pacientes sin DP significativamente más larga que en los pacientes con DP ($p < 0,0001$). Por lo que respecta al RTG, la supervivencia no mostró una diferencia significativa, aunque hubo tendencia a supervivencia sin eventos más larga en los pacientes sin RTG ($p = 0,1$) (figura 3).

Se llevó a cabo un análisis multivariable de regresión de riesgos proporcionales de Cox, con un ajuste respecto a los parámetros basales y de RMC que alcanzaban un valor de $p \leq 0,2$ en el análisis univariable (tabla 3). De los parámetros clínicos, la edad fue la única asociada de manera independiente a los eventos mayores (por cada año de vida de aumento, *hazard ratio* = 1,03; intervalo de confianza del 95%, 1,00-1,06; $p = 0,049$). La presencia de DP fue el único parámetro de RMC relacionado de manera independiente con los eventos mayores (*hazard ratio* = 2,86; intervalo de confianza del 95%, 1,37-5,95; $p = 0,002$); la presencia de RTG no

mostró esta relación (*hazard ratio* = 1,70; intervalo de confianza del 95%, 0,90-3,22; $p = 0,105$).

Análisis combinado del defecto de perfusión y el realce tardío de gadolinio

Se estratificó a los pacientes según la presencia o ausencia de DP y RTG: DP- RTG-, 124 pacientes (32%); DP- RTG+, 43 (11%); DP+ RTG+, 195 (50%), y DP+ RTG-, 29 (7%). Las características basales y de RMC de cada subgrupo se presentan en la tabla 1 y la tabla 2 del material suplementario.

Las tasas de eventos mayores en los diversos subgrupos mostraron un aumento constante (p de tendencia = 0,003) y se muestran en la figura 4. La tasa de eventos mayores en los pacientes solo con RTG (RTG+ DP-) fue comparable a la de los pacientes sin signos de DP ni RTG (DP- RTG-, el 7,0 frente al 4,8%; $p = 0,6$), mientras que su valor fue máximo en los pacientes con DP solamente (DP+ RTG-). En consecuencia, en el análisis de Kaplan-Meier, la supervivencia sin eventos mayores ajustada fue de menor duración en presencia de DP (≥ 2 segmentos), pero no en presencia de RTG (figura 4).

DISCUSIÓN

Este estudio evalúa el valor pronóstico de la isquemia inducible y la necrosis observadas en la RMC con perfusión de estrés con dipiridamol en pacientes con depresión de la función del VI. El principal resultado es que la isquemia inducible, evaluada mediante el DP, fue el más potente predictor de eventos mayores durante el seguimiento.

Resonancia magnética cardíaca con perfusión de estrés y pronóstico

La RMC con perfusión de estrés permite realizar una evaluación detallada y no invasiva en los pacientes con enfermedad arterial coronaria estable⁴ y se emplea con frecuencia para fines diagnósticos²⁰. Varios estudios han evaluado el papel pronóstico de la isquemia inducible en la RMC con perfusión de estrés. En los pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, la isquemia inducible tiene un valor pronóstico independiente que va más allá del de la necrosis miocárdica, y la ausencia de isquemia se asocia a bajas tasas de eventos adversos^{7,8,21}. Sin embargo, el papel de la RMC con perfusión de estrés en la depresión de la función del VI no está tan claramente establecido. La fisiopatología de la insuficiencia cardíaca con depresión de la función del VI es multifactorial y en caso de etiología isquémica involucra tanto la necrosis debida a un infarto previo como la isquemia derivada de la enfermedad arterial coronaria hemodinámicamente relevante. De esta forma, la RMC con perfusión de estrés es un instrumento diagnóstico de unas características únicas para esclarecer la etiología de la depresión de la función del VI y puede usarse para orientar el tratamiento²²; sin embargo, su valor pronóstico es menos claro.

Isquemia miocárdica inducible en la depresión de la función ventricular izquierda

La importancia terapéutica y pronóstica de la isquemia miocárdica inducible se ha evaluado en varios estudios. La RMC ha pasado a ser el patrón de referencia en la evaluación de la necrosis miocárdica¹⁴ y permite detectar de manera fiable el DP^{5,13}. En la enfermedad coronaria, los datos previos indican que el efecto beneficioso de la revascularización solo se puede esperar en presencia de una isquemia miocárdica importante^{3,23,24}, y los datos exploratorios de un amplio registro multicéntrico de la RMC con perfusión de estrés van también en ese sentido⁵.

Con función del VI deprimida, el pronóstico es peor en la etiología isquémica que en la no isquémica². Se han utilizado diversas modalidades para evaluar la isquemia miocárdica en pacientes con función del VI deprimida²⁵ y el impacto de la isquemia miocárdica inducible en esos pacientes se ha evaluado indirectamente con ecocardiografía de estrés con dobutamina²⁶ o se ha visualizado con tomografía computarizada por emisión monofotónica²⁷, con resultados controvertidos. Se ha evaluado la utilidad pronóstica de la isquemia inducible identificada en la RMC con perfusión de estrés en pacientes con función del VI deprimida. La isquemia inducible se asoció con un pronóstico significativamente peor. Aunque está en el terreno de la especulación, la RMC de estrés podría permitir la identificación de un subgrupo de pacientes con un riesgo extremadamente alto en los que un manejo más agresivo, incluida la revascularización miocárdica, podría aportar beneficio.

Imágenes con realce tardío de gadolinio en función ventricular izquierda deprimida

La RMC detecta el RTG, que se corresponde con la necrosis miocárdica con una excepcional exactitud. Esta técnica se ha identificado como el principal determinante de la recuperación funcional tras la revascularización¹⁴, en comparación con otras técnicas de definición de la viabilidad, como el grosor telediastólico de la pared o el uso de dobutamina en dosis bajas²⁸.

En el infarto de miocardio reperfundido, el grado de necrosis transmural tiene un elevado valor pronóstico negativo^{15,29,30}. En paralelo, en el presente estudio se ha observado que en los casos con reducción grave de la función del VI de origen isquémico, el

grado de necrosis miocárdica en el RTG-RMC fue un factor predictivo de eventos adversos³¹. Hemos observado un pronóstico comparable al de un resultado negativo para RTG y DP cuando había RTG sin DP. Esto parece contradecir lo observado en estudios previos, que han descrito alta repercusión pronóstica del RTG³¹. Sin embargo, es importante resaltar las diferencias existentes en la selección de los pacientes y en la metodología. Mientras que los estudios previos utilizaron RTG-RMC en pacientes muy seleccionados con función del VI muy deprimida de clara etiología isquémica, nuestros resultados indican que, en pacientes no seleccionados con depresión de la función del VI, la simple presencia de RTG en ausencia de DP se asocia a buen pronóstico, mientras que el determinante real de la elevación del riesgo de futuros episodios es la presencia de DP.

Consecuencias clínicas

En la enfermedad coronaria sintomática estable y con función del VI conservada, la revascularización solo mejora el pronóstico en presencia de una isquemia miocárdica importante. No se sabe si esto ocurre también en pacientes con la función del VI deprimida. Una definición de la viabilidad basada en la necrosis miocárdica podría no ser suficiente en esta situación. De hecho, el ensayo STICH³² y su subestudio de viabilidad³³ han puesto en duda la utilidad de las evaluaciones de la viabilidad en los pacientes con depresión de la función del VI de origen isquémico. En este estudio, se observaron mejores resultados de la revascularización en ausencia de viabilidad miocárdica. El hecho de que en este ensayo el protocolo de viabilidad no abordara de manera uniforme la isquemia inducible podría haber contribuido a producir estos resultados.

Limitaciones

Una limitación del estudio es que los pacientes fueron objeto de seguimiento tan solo para los eventos cardíacos mayores y que las características basales y de seguimiento registradas no incluyeron que se documentara la intensidad de los síntomas (angina) o si el proceso de toma de decisiones por el paciente o el clínico responsable tuvo lugar conociendo los datos de RMC. Tampoco se evaluó el uso de desfibriladores automáticos implantables durante el seguimiento y, en consecuencia, no se puede determinar su posible influencia en los resultados clínicos. El objetivo era evaluar las consecuencias pronósticas de la presencia de un DP y no el efecto pronóstico de la revascularización. En ensayos aleatorizados recientes³, se ha observado un escaso efecto beneficioso en el pronóstico de los pacientes con la toma de decisiones basada en la isquemia observada en exploraciones de imagen, y un subanálisis ha demostrado beneficio pronóstico solo en caso de isquemia importante.

CONCLUSIONES

En una población formada por pacientes consecutivos con función del VI deprimida remitidos para estudio mediante RMC con perfusión de estrés, la presencia de isquemia miocárdica inducible en una evaluación simultánea de la isquemia miocárdica inducible y la necrosis es el más potente predictor de eventos mayores (muerte cardíaca e infarto de miocardio no mortal).

AGRADECIMIENTOS

Vicente Bodi contó con el apoyo de las subvenciones PI1102323 (del Instituto de Salud Carlos III), FEDER y PROMETEO/2013/007

(de la Generalitat Valenciana) y Francisco J. Chorro, con la subvención RIC (Red de Investigación Cardiovascular) del Instituto de Salud Carlos III. Los organismos financiadores no intervinieron en modo alguno en el diseño del estudio, la obtención y el análisis de los datos, la decisión de publicación o la elaboración del manuscrito.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

MATERIAL SUPLEMENTARIO



Se puede consultar material suplementario a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.recesp.2014.01.014](https://doi.org/10.1016/j.recesp.2014.01.014).

BIBLIOGRAFÍA

- McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012;33:1787-847.
- Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, Cropp AB, et al. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113:1424-33.
- Shaw LJ, Berman DS, Maron DJ, Mancini GB, Hayes SW, Hartigan PM, 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.
- Bodi V, Sanchis J, Nunez J, Mainar L, Lopez-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of a comprehensive cardiac magnetic resonance assessment soon after a first ST-segment elevation myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:835-42.
- Bodi V, Husser O, Sanchis J, Núñez J, Monmeneu JV, López-Lereu MP, et al. Prognostic implications of dipyridamole cardiac MR imaging: a prospective multicenter registry. *Radiology*. 2012;262:91-100.
- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic value of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance imaging in patients with known or suspected coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1174-9.
- Steel K, Broderick R, Gandla V, Larose E, Resnic F, Jerosch-Herold M, et al. Complementary prognostic values of stress myocardial perfusion and late gadolinium enhancement imaging by cardiac magnetic resonance in patients with known or suspected coronary artery disease. *Circulation*. 2009;120:1390-400.
- Buckert D, Dewes P, Walcher T, Rottbauer W, Bernhardt P. 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;6:56-63.
- Schuster A, Morton G, Chiribiri A, Perera D, Vanoverschelde JL, Nagel E. Imaging in the management of ischemic cardiomyopathy: special focus on magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:359-70.
- Chareonthaitawee P, Gersh BJ, Panza JA. Is viability imaging still relevant in 2012? *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:550-8.
- Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr*. 2006;7:79-108.
- Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation*. 2002;105:539-42.
- Taylor AJ, Al-Saadi N, Abdel-Aty H, Schulz-Menger J, Messroghli DR, Friedrich MG. Detection of acutely impaired microvascular reperfusion after infarct angioplasty with magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2004;109:2080-5.
- Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-53.
- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Monmeneu JV, et al. Prognostic and therapeutic implications of dipyridamole stress cardiovascular magnetic resonance on the basis of the ischaemic cascade. *Heart*. 2009;95:49-55.
- Bodi V, Husser O, Sanchis J, Núñez J, López-Lereu MP, Monmeneu JV, et al. Contractile reserve and extent of transmural necrosis in the setting of myocardial stunning: comparison at cardiac MR imaging. *Radiology*. 2010;255:755-63.
- Monmeneu JV, Bodi V, López-Lereu MP, Sanchis J, Núñez J, Chaustre F, et al. Análisis mediante resonancia magnética cardiaca del miocardio salvado tras infarto. Predictores e influencia en el remodelado adverso ventricular. *Rev Esp Cardiol*. 2012;65:634-41.
- Bax JJ, Poldermans D, Elhendy A, Cornel JH, Boersma E, Rambaldi R, et al. Improvement of left ventricular ejection fraction, heart failure symptoms and prognosis after revascularization in patients with chronic coronary artery disease and viable myocardium detected by dobutamine stress echocardiography. *J Am Coll Cardiol*. 1999;34:163-9.
- Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:2173-95.
- Cury RC, Cattani CA, Gabure LA, Racy DJ, De Gois JM, Siebert U, et al. Diagnostic performance of stress perfusion and delayed-enhancement MR imaging in patients with coronary artery disease. *Radiology*. 2006;240:39-45.
- Pilz G, Jeske A, Klos M, Ali E, Hoefling B, Scheck R, et al. Prognostic value of normal adenosine-stress cardiac magnetic resonance imaging. *Am J Cardiol*. 2008;101:1408-12.
- Morton G, Schuster A, Perera D, Nagel E. Cardiac magnetic resonance imaging to guide complex revascularization in stable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2209-15.
- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, Van't Veer M, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med*. 2009;360:213-24.
- Hachamovitch R, Rozanski A, Shaw LJ, Stone GW, Thomson LE, Friedman JD, et al. Impact of ischaemia and scar on the therapeutic benefit derived from myocardial revascularization vs medical therapy among patients undergoing stress-rest myocardial perfusion scintigraphy. *Eur Heart J*. 2011;32:1012-24.
- Buckley O, Di Carli M. Predicting benefit from revascularization in patients with ischemic heart failure: imaging of myocardial ischemia and viability. *Circulation*. 2011;123:444-50.
- Rizzello V, Poldermans D, Schinkel AF, Biagini E, Boersma E, Elhendy A, et al. Long term prognostic value of myocardial viability and ischaemia during dobutamine stress echocardiography in patients with ischaemic cardiomyopathy undergoing coronary revascularisation. *Heart*. 2006;92:239-44.
- Pasquet A, Robert A, D'Hondt AM, Dion R, Melin JA, Vanoverschelde JL. Prognostic value of myocardial ischemia and viability in patients with chronic left ventricular ischemic dysfunction. *Circulation*. 1999;100:141-8.
- Romero J, Xue X, Gonzalez W, Garcia MJ. CMR imaging assessing viability in patients with chronic ventricular dysfunction due to coronary artery disease: a meta-analysis of prospective trials. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:494-508.
- Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nunez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:649-55.
- Merlos P, López-Lereu MP, Monmeneu JV, Sanchis J, Núñez J, Bonanad C, et al. Valor pronóstico a largo plazo del análisis completo de los índices de resonancia magnética cardiaca tras un infarto de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2013;66:613-22.
- Kwon DH, Halley CM, Carrigan TP, Zysek V, Popovic ZB, Setser R, et al. Extent of left ventricular scar predicts outcomes in ischemic cardiomyopathy patients with significantly reduced systolic function: a delayed hyperenhancement cardiac magnetic resonance study. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:34-44.
- Velazquez EJ, Lee KL, Deja MA, Jain A, Sopko G, Marchenko A, et al; STICH Investigators. Coronary-artery bypass surgery in patients with left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1607-16.
- Bonow RO, Maurer G, Lee KL, Holly TA, Binkley PF, Desvigne-Nickens P, et al. Myocardial viability and survival in ischemic left ventricular dysfunction. *N Engl J Med*. 2011;364:1617-25.