

Viabilidad miocárdica: una información imprescindible en la toma de decisiones terapéuticas

NESTOR A. PEREZ BALIÑO

Dos conceptos han regido por décadas el enfoque de la cardiopatía isquémica de acuerdo con el estado de las células miocárdicas.

I. *Necrosis*: deterioro irreversible de las células miocárdicas como consecuencia de una oclusión coronaria total de más de 20 minutos de duración.

II. *Isquemia*: alteración de la estructura y función de las células miocárdicas rápidamente reversible una vez restablecido el flujo.¹

Los estudios histopatológicos demostraron que el hecho de que las células miocárdicas desarrollaran isquemia o necrosis dependía directamente del tiempo de oclusión coronaria. Así, se observó que, cuando este tiempo superaba los 20 minutos, las células sufrían un deterioro progresivo e irreversible que las llevaba a la muerte para ser luego reemplazadas por tejido fibroso cicatrizal. Por otro lado se observó que, cuando el período de oclusión era menor, se producían cambios en la estructura citológica tales como: ensanchamiento en las bandas I, disminución de los gránulos de glucógeno, aglutinación de la cromatina nuclear, etc. Con microscopía electrónica pudo detectarse además importante edema intermitocondrial e intermiofibrilar.²

La observación más importante realizada en relación con estos cambios fue que la recuperación de la estructura histológica normal no ocurría inmediatamente después de restablecido el flujo sanguíneo como se había pensado, sino que podían apreciarse hasta siete días después de la reperfusión.³ Más tarde se describió el efecto acumulativo que podía obtenerse mediante episodios cortos y repetidos de isquemia que ocasionaban muerte celular.⁴

Finalmente se estudiaron las alteraciones químicas y metabólicas del miocardio sometido a isquemia en forma experimental. Se comprobó una caída brusca de la concentración del ATP en la zona isquémica, que permanecía baja

hasta una semana después de restablecido el flujo coronario.⁵ La recuperación tardía del ATP se debería a un efecto de "lavado" del compartimiento extracelular de sus metabolitos precursores (adenosina, fosfatos, etc.), ya que estos compuestos son capaces de atravesar la membrana celular, también alterada por la isquemia.⁶

Esta demora en la recuperación del ATP explicaría el restablecimiento tardío de la función miocárdica luego del período de isquemia, ya que la motilidad parietal puede demorar de siete a diez días en volver a la normalidad.⁷

Al establecer que la función, estructura y metabolismo del miocardio isquémico no se recuperaban en forma inmediata después de la reperfusión, se comenzó a pensar que, si el déficit de perfusión es permanente, el ciclo de recuperación no se cumpliría, estableciéndose un estado de miocardio crónicamente isquémico. Se llega así a un tercer concepto, que es el de hibernación miocárdica.⁸ Este estado del miocardio, si bien tiene una marcada alteración en su función con severa hipoquinesia o aquinesia, ésta es reversible cuando se restablece el flujo coronario; por lo tanto, es un miocardio aún viable o recuperable.

III. *Miocardio hibernado*: es un estado de equilibrio metabólico en el que una disminución de la función miocárdica acompaña a un déficit crónico del flujo sanguíneo.⁹

Es lógico pensar que, si se recuperan esas áreas de miocardio viable, la función ventricular (FV) mejoraría notablemente y esto cobra una importancia fundamental en aquellos pacientes con severo deterioro de la misma.

Por esta razón, se han realizado innumerables esfuerzos para poder detectar, a través de distintos métodos, la presencia de áreas de miocardio viable con el propósito de recuperarlas para la función ventricular.

El desarrollo acelerado de las técnicas de diag-

nóstico por ultrasonido, como la ecocardiografía bidimensional, aportó la posibilidad de visualización directa de la motilidad de la pared miocárdica.

El ventriculograma angiográfico de contraste permite la visualización indirecta de la motilidad parietal y de la función ventricular mediante la inyección intracavitaria de material de contraste. Con respecto al estudio de viabilidad miocárdica, se intentó la detección de áreas recuperables analizando la potenciación postextrasistólica, pero sabemos que algunas de estas modificaciones pueden estar asociadas con los mecanismos secundarios de compensación y no con una recuperación de la función ventricular de un miocardio crónicamente isquémico durante una diástole más prolongada.

Lógicamente, la posibilidad de provocar isquemia y agravar la motilidad de una región es un dato que sugiere la presencia de miocardio viable. Sin embargo, cuando en condiciones basales ese miocardio ya está severamente deprimido, resulta muy difícil identificar la causa del deterioro de su motilidad.

Esta dificultad diagnóstica ha sido subsanada en parte con los estudios de perfusión miocárdica con Talio 201 en reposo y esfuerzo.^{10, 11} El pasaje del radioisótopo a la célula está determinado por el gradiente de concentración del mismo entre el compartimiento vascular y el intracelular y fundamentalmente por el estado metabólico de la célula y el funcionamiento de la bomba Na/k, que permite ingresar el K al espacio intracelular.

Cuando se realiza el estudio durante el esfuerzo, las imágenes muestran las áreas anormales, como hipoperfundidas, ya sea por necrosis (no se produce el ingreso del Talio 201 a la célula), o por isquemia debido a que el ingreso a la célula está retardado.

La diferencia entre necrosis e isquemia puede hacerse cuando, al cabo de cierto tiempo (tres a seis horas), las áreas isquémicas consiguen captar Talio 201 y la zona de déficit desaparece. Esto es lo que se denomina redistribución de las áreas isquémicas (reperfusión). Con respecto a las áreas de miocardio viable severamente isquémico, éstas pueden lograr reperfundir en forma mucho más tardía (24 a 48 horas); dentro de las 24 horas es posible obtener imágenes de calidad diagnóstica adecuada, pero pasado este tiempo la actividad del isótopo ha caído demasiado como para ofrecer una buena calidad de imagen (baja resolución de las imágenes tardías).

Es probable que, con la utilización de otro agente para el estudio de perfusión, como los

isonitrilos marcados con Tc 99m (Tc99m MIBI), puedan superarse algunos de estos problemas.

El desarrollo del método tomográfico para la realización de cortes que permitan un análisis más detallado aumentó la sensibilidad y especificidad para indicar el vaso coronario comprometido. Aparece así la SPECT (*single photon mission tomography*), o tomografía por emisión simple de fotones.¹³⁻¹⁵

Por último, la técnica de marcación de anticuerpos antimiosina permite la detección de áreas de necrosis cardíaca, pero se encuentra en fase de investigación clínica.

El otro gran avance de la medicina nuclear para el estudio metabólico es la PET (*positron emission tomography*), o tomografía por emisión de positrones.¹⁷ Esta técnica utiliza radio-nucleídos de emisores de partículas beta (+). Con los isótopos emisores de positrones de vida media muy baja se obtiene la ventaja de marcar sustancias que constituyen sustratos o análogos del metabolismo cardíaco. La incorporación del radiofármaco no altera el comportamiento biológico de la sustancia, lo que permite una evaluación de las principales vías metabólicas. En la actualidad se dispone de diferentes marcadores, pero dos de ellos de mayor importancia para los estudios de perfusión. Con uno de ellos se puede marcar el flujo regional miocárdico: amonio marcado con nitrógeno 13, rubidio 82 y oxígeno 15.¹⁸ También es posible la marcación de glucosa y otros sustratos con C11, que permite el estudio metabólico de la célula. La combinación de ambos estudios (flujo y metabolismo) nos permite diferenciar áreas miocárdicas con flujo y metabolismo restablecidos o flujo restablecido con alteraciones metabólicas u otras combinaciones.²⁰

Si bien esta metodología parecería ser la respuesta definitiva para el problema de la detección de miocardio viable, tiene aún algunos serios inconvenientes difíciles de superar en la concepción actual de los equipos. En primer lugar, los radioisótopos emisores de positrones deben ser producidos en un ciclotrón que debe estar próximo al laboratorio de medicina nuclear debido a la vida media muy corta de estos radioisótopos. Desde el punto de vista técnico, su resolución espacial se encuentra por debajo de los niveles óptimos y la dieta influye sobre la calidad de las imágenes metabólicas. El punto más importante quizá sea el alto costo de los equipos, y su mantenimiento también es caro y dificultoso; en el mundo actualmente se utiliza principalmente en la investigación clínica y básica, pero su indicación asistencial es muy

limitada.

Hasta este punto podemos concluir que: los estudios radioisotópicos ofrecen información sobre viabilidad miocárdica; la utilización de trombolíticos podría incrementar en algunos casos el porcentaje de segmentos hibernados; en la fase crónica de la cardiopatía isquémica, el deterioro de la función ventricular puede estar asociado al componente de hibernación y por lo tanto recuperable con revascularización.

Existe la posibilidad de obtener información de viabilidad y reperfusión en la etapa aguda. Diferentes grupos de nuestro país y en el resto del mundo están describiendo diferentes patentes de reperfusión; esta información estaría relacionada con el estado de la arteria involucrada y con las características de los segmentos miocárdicos comprometidos (necrosis, hibernación, atontamiento).

Sería sumamente ventajoso poder desarrollar un test de fácil acceso clínico, que utilice los recursos de la cardiología nuclear disponibles actualmente y a bajo costo, para identificar en los pacientes crónicos viabilidad miocárdica, para establecer con mayor precisión los resultados y el riesgo de un paciente dilatado.

Con este objeto se está realizando en nuestro medio una investigación clínica sin otros antecedentes en la bibliografía internacional, que obtuvo la Beca de Investigación de la Sociedad Argentina de Cardiología 1989.

La hipótesis de este trabajo se basa en lograr establecer si, mediante la estimulación del miocardio, se puede obtener una respuesta de la motilidad parietal que sea perceptible en aquellas áreas que se mantienen viables, a pesar de estar severamente deprimidas en su función por sufrir una isquemia crónica, y diferenciarlas de la necrosis. Estudiar las imágenes de reperfusión y luego comparar la respuesta obtenida antes y después de revascularizar en forma quirúrgica los segmentos estudiados.

La estimulación se realiza con amrinona, droga que ha mostrado un marcado efecto inotrópico. Con su utilización no se observaron cambios significativos en la frecuencia cardíaca, tensión arterial media o en el consumo miocárdico de oxígeno. Esto la diferencia claramente de otros fármacos de acción inotrópica positiva como la dobutamina, los digitálicos, las xantinas, la dopamina, etc.²¹⁻²³

La amrinona actúa inhibiendo la III-fosfodiesterasa, con lo cual disminuye la degradación del MPc intracelular, y así consigue una mayor concentración de Ca⁺⁺ dentro de la célula, restaurándose la función contráctil del miocardio sin

incremento excesivo del consumo de oxígeno. La estimulación mejoraría la contractilidad y probablemente la perfusión en forma transitoria de los segmentos con miocardio viable que se encuentren hipoquinéticos o aquinéticos, estableciéndose una clara diferenciación con los segmentos necróticos.

El análisis de los cambios en la actividad miocárdica provocados por la estimulación inotrópica se realiza utilizando el test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica utilizando MIBI Tc99m.²⁵

El estudio se está realizando en forma multicéntrica en nuestro país y en la Universidad de Granada y sus resultados preliminares fueron presentados en el Congreso Argentino de Cardiología de 1989.^{26, 27}

Esta primera información avala las siguientes conclusiones: no se observaron complicaciones con la utilización en bolo de la amrinona en los pacientes con severa depresión de la función ventricular; los pacientes postquirúrgicos logran una función ventricular izquierda similar a la alcanzada durante la estimulación inotrópica prequirúrgica.

Es posible que este "latigazo" inotrópico diferencie el miocardio hibernado del necrótico. Sin embargo la implicancia clínica del estudio surgirá de la posibilidad de demostrar la recuperación, mediante cirugía de revascularización, de ese miocardio viable que responde al estímulo inotrópico.

Por el momento el mensaje clínico más importante es la experiencia que se está realizando en la recuperación de pacientes que hasta no hace mucho tiempo eran rechazados de cirugía y quedaban como posibles candidatos a trasplante. En conclusión, los cardiólogos debemos estar preparados para reconocer los pacientes que pueden ser recuperados, analizando la información clínica, como por ejemplo la presencia de angina en pacientes muy dilatados, y el conjunto de información no invasiva de viabilidad. Es probable que el cirujano logre mayores éxitos seleccionando adecuadamente estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Blumgart HL, Gilligan ER, Schelesinger MJ: Experimental studies on the temporary occlusion of the coronary arteries. II: The production of myocardial infarction. *Am Heart J* 21: 374, 1941.
2. Jennings RR: Early phase of myocardial ischemic injury and infarction. *Am J Cardiol* 24: 753, 1969.
3. Weiner JM, Apstein CS, Arthur JH, Pirzada FA, Hood WB: Persistence of myocardial injury following brief periods of coronary occlusion. *Cardiovasc Res* 10: 678, 1976.
4. Ninomiya L, Hashida J, Geft F, Chaux E, Ganz W et al:

- Brief repeat episodes of ischemia have acumulative effect and may cause myocardial necrosis (Abstr). *Am J Cardiol* 47: 445, 1981.
5. Jennings RB, Hawkins HK, Lowe JE, Hill ML, Klotman S, Reimer KA: Relation between high energy phosphate and lethal injury in miocardial ischemia in the dog. *Am J Pathol* 92: 187, 1978.
 6. Foxac, Reed GE, Mellman H, Silk BB: Release of nucleotides from canine and human hearts as an index of prior ischemia. *Am J Cardiol* 43: 52, 1979.
 7. Reibel DK, Rovetto JJ: Myocardial synthesis and mechanismal function following oxygen defficiency. *Am J Physiol* 234: 620, 1978.
 8. Rahimtoola SH: A perspective on the three large multicenter randomized clinical trials of coronary bypass surgery for chronic stable angina. *Circulation* 72 (Suppl V): 123, 1985.
 9. Braunwald E: The sturned myocardium: Prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 66 (6): 1146, 1982.
 10. Chua, Murdock R, Coob F: Relation between regional distribution of thallium 201 and myocardial blood flow in normal acutely ischemic and infarcted myocardium. *Am J Cardiol* 50: 1141, 1982.
 11. Nielson AP, Morriz AG, Murdock R et al: Linear relationship between the distribution of thallium 201 and blood flow in ischemic and non ischemic myocardium during exercise. *Circulation* 67: 767, 1980.
 12. Nishiyama II, Adolph RJ, Gabel M et al: Effect of coronary blood flow on thallium 201 uptake and washout. *Circulation* 65: 534, 1982.
 13. Folks R, Banks L, Plankey M et al: Cardiovascular spect. *J Nucl Med Tech* 13: 150, 1985.
 14. Maddahl J, Van Train K, Wong C et al: Quantitative analysis of Tl 201 myocardial spect: development validation and prospective application of an optimized computerized method. *J Am Coll Cardiol* 7: 22, 1986.
 15. Caldwell J II, Williams D, Harp G et al: Quantitatum of side relative myocardial perfusion defect by spect. *Circulation* 70: 1048, 1984.
 16. Corbett JR, Jansen D, Lewis S et al: Tomographic gated blood pool radionuclide ventriculography: Analysis of wall motion and left ventricular volumes in patients with coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 6: 349, 1985.
 17. Diagnosis and management marge in clinical pet. *Diagnosis imaping*. Miller Freeman Publ, agosto 1986.
 18. Walsh WF, Harper P, Resnckov L et al: Noninvasive evaluation of regyonal myocardial perfusion in 112 patients using a mobile scintillation camera and intravenous N13 labelled ammonia. *Circulation* 54: 226, 1976.
 19. Sobel BE, Weiss E, Welch M et al: Detection of remote myocardial infarction in patients with pet and intravenous II - D palmitate. *Circulation* 55: 853, 1977.
 20. Marshall RC, Tillisch J, Phelps M et al: Identification an differentiation of rerting myocardial ischemia an infarction in man with pet 15F2FD6 and 13NH. *Circulation* 67: 766, 1983.
 21. Benotti J, Mc Cueee J, Love D, Alpert J: Comparative inotropic therapy in heart failure. *Circulation* 68: 128 III, 1983.
 22. Klein NA, Siskind SJ, Frishman WH et al: Hemodynamic comparison of intravenous amrinone and dobutamine in patients with chronic congestive heart failure. *Am J Cardiol* 48: 170, 1981.
 23. Farah AE, Alousi AA: New cardiogonic agent: a search for digitalis substitutes. *Life Sci* 22: 1139, 1978.
 24. Honerluger P, Schafer-Korting M, Reiter M: Involvent of cyclic AMP in the direct inotropic action of amrinone bioceremical and functional evidence. *Nauynyn Schmiederbergts Arch Pharmacol* 318: 112, 1981.
 25. Holman BL, Sporn V, Jones AG, Pérez Baliño N et al: Myocardial imaging experience. *J Nucl Med* 28: 13, 1978.
 26. Pérez Baliño N, Rodríguez A: Tendencias actuales en cardiología. *Intermédica*, cap 4, 1989.
 27. Pérez Baliño N, Diasoli O, Ojeda G, Perrone S et al: Viabilidad miocárdica. Test de estimulación con amrinona (Abstr). *Congreso Arg Cardiol*, setiembre 1989.