

ENFERMEDAD CORONARIA

PLAQUETAS Y ENDOTELIO

J. A. CAMACHO

El endotelio vascular descansa sobre la membrana basal y forma una barrera para el paso de fluidos y elementos celulares al compartimiento extravascular. La membrana basal contiene colágeno, microfibrillas, elastina, laminina, mucopolisacáridos, fibronectina y trombopodina, etc., importantes para sus propiedades fisiopatológicas. El subendotelio está cubierto por las células endoteliales y éstas intactas no son estimulantes para la activación de las plaquetas. Sin embargo, por contracción o pérdida del endotelio, queda expuesto el subendotelio, desencadenando la hiperactividad plaquetaria. Pueden alterar el endotelio vascular: los cambios de flujo sanguíneo, los niveles elevados de colesterol, y otros lípidos, infecciones virales o bacterianas, los complejos antígeno-anticuerpo, las concentraciones de homocisteína, el humo, los desbalances ácido básicos, la hipoxia, etc. Una vez estimuladas las plaquetas por el subendotelio, se desencadena la primera fase de esta interacción plaquetas-endotelio, que es la adhesión plaquetaria. Esta envuelve varios componentes: a) una proteína plasmática, el complejo factor VIII/factor von Willebrand, que probablemente une y fija las plaquetas a los receptores del subendotelio, b) las microfibrillas del colágeno I, II y III y las de elastina, c) los receptores específicos de la membrana plaquetaria, que parecen corresponder específicamente al complejo de glicoproteínas IIb, IIIa y alaglicoproteína I, d) la trombina (potente inductor procoagulante), que estimula la actividad endotelial, la producción de factor von Willebrand y la interacción con el complejo enzimático de la coagulación sanguínea, e) los glóbulos rojos que causan una difusión radial, dependiente de la velocidad del flujo sanguíneo, f) la fibronectina, una glicoproteína que constituye el componente fundamental de muchas matrices del organismo y se encuentra sobre la membrana de afinidad de células (endoteliales, macrófagos etc.). Es liberada por las plaquetas bajo la acción de la trombina y es mediadora en la adhesión de las células al colágeno y tal vez a otros sustratos biológicos; participa en el enlace covalente al fibrinógeno y juega papel importante en los fenómenos de cicatrización.

El factor Willebrand, una glicoproteína de alto peso molecular, que forma parte del complejo asocia-

do a la fracción coagulante del factor VIII, es fundamental en la adhesión de las plaquetas al subendotelio y su cantidad determina la intensidad de la adhesión. Se sintetiza en las células endoteliales y en los megacariocitos. Para la interacción del factor Willebrand con el endotelio vascular debe mediar el estímulo de las microfibrillas I, II, III del colágeno del subendotelio, con la indispensable presencia de la glicoproteína Ib (especialmente la subunidad Ib-alfa), que se comporta como el receptor específico de la membrana plaquetaria, para que se desencadene la adhesión. La adhesión plaquetaria al endotelio lesionado es un paso crucial en la trombogénesis. Después del contacto plaquetario inicial, las plaquetas adheridas se dispersan en la superficie del subendotelio, dependiendo esta actividad fundamentalmente en tres componentes: el complejo de las glicoproteínas IIb/IIIa de la membrana plaquetaria; la presencia de calcio o magnesio y el factor von Willebrand y/o la fibronectina, que están unidos o incorporados en la matriz del subendotelio. Esas glicoproteínas representan un común receptor (en los sitios de las cadenas alfa y gama), para la familia de las proteínas adhesivas (fibrinógeno, fibronectina, factor von Willebrand).

El fibrinógeno (además de su definitiva participación en la coagulación sanguínea) interviene en la dispersión de la adhesión de las plaquetas a las superficies cubiertas de colágeno. Las plaquetas adheridas al subendotelio como una alfombra, se activan y degranulan rápidamente, iniciándose la secreción plaquetaria, que depende en gran parte del aumento de la concentración del calcio intraplaquetario y de la interacción con agonistas como el colágeno, el ADP y la trombina. El subendotelio provee un medio favorable para la acumulación local de proteínas de los gránulos alfa, como el factor de crecimiento plaquetario, el factor plaquetario 4 y la beta-trombo-globulina, entre otros. El factor plaquetario de crecimiento, derivado de éstas durante su subfraccionamiento estimulado por la trombina, tiene receptores específicos en las fibras del músculo liso de las células vasculares. Por su acción ocurren una serie de cambios bioquímicos, asociados a cambios morfológicos celulares ayudados por la actividad del factor de crecimiento de los fibroblastos y del músculo liso, del aumento de la síntesis del ADN, mediado por lipogenasas del ácido araquidónico, de la actividad de polimorfonucleares neutrófilos y de monocitos. El factor plaquetario 4, muestra su mayor acción como efecto antiheparina

Dr. Alvaro Camacho: Profesor Facultad de Medicina, Universidad Nacional, Bogotá.

y como potente estimulador quimiotáctico de los granulocitos. Inhibiendo la acción de la heparina sobre la Antitrombina III (AT-III), promueve un mecanismo que estimula la coagulación en el endotelio vascular, la actividad mitogénica y la proliferación miointimal, inhibidos por la heparina. La beta-tromboglobulina, probablemente comprometida en reacciones inflamatorias y en la actividad quimiotáctica de los fibroblastos, tiene un discreto efecto inhibitorio sobre la Prostaciclina. Las otras proteínas comprometidas en la adhesión y en la agregación plaquetarias como el factor von Willebrand, el fibrinógeno, la fibronectina y la tromboposdina, también son secretadas por los gránulos alfa. Los gránulos densos de las plaquetas por medio de la secreción de la serotonina, ATP y ADP, juegan un papel importante en la agregación plaquetaria. La serotonina cuenta con propiedades vasoactivas, activa el complemento y la adherencia de los granulocitos al endotelio, aumentando su lesión, con participación de los monocitos.

Toda la actividad secretora plaquetaria es simultánea y potente inductora de la agregación plaquetaria. Así planteado, la adhesión es la interacción de las plaquetas con el subendotelio y la agregación está determinada por la liberación (secreción) de sustancias por las plaquetas adheridas. El principal agregante y procoagulante producido por las plaquetas es el tromboxano A₂ (TBX-A₂), que hace parte de los diferentes metabolitos, que se derivan del metabolismo del ácido araquidónico, mediado por la ciclo-oxigenasa. El efecto vasoconstrictor del TBX-A₂ es bien conocido. Se le ha encontrado elevado en pacientes con angina y con infarto del miocardio y en pacientes diabéticos en quienes es ostensible la hiperagregabilidad plaquetaria. 50% de la población de polimorfonucleares se encuentran en el pool marginal del endotelio, que sintetiza y libera un factor estimulador de las colonias de granulocitos y macrófagos, actividad que aumenta en presencia de endotoxinas. Los leucocitos también pueden metabolizar ácido araquidónico por la vía de la ciclo-oxigenasa y producir TBX-A₂.

Por la vía de la lipo-oxigenasa dentro del metabolismo del ácido araquidónico se derivan los leucotrienos y dentro de éstos el B₄ es el más potente activador de la quimiotaxis de los polimorfonucleares, como también su migración y agregación especialmente durante los procesos inflamatorios, promoviendo la adherencia de éstos al endotelio vascular. La interleukina I liberada de los monocitos estimulados en los procesos inflamatorios, se comporta como un potente mediador de los procesos inmunológicos e inflamatorios y puede ser un sitio de unión entre la respuesta inflamatoria y el mecanismo de la coagulación sanguínea, dentro de un efecto procoagulante, iniciado por la acción de un factor tisular del endotelio lesionado. Este factor tisular reacciona con el factor VII de la coagulación sanguínea (vía extrínseca) en presencia de calcio, acelerando su capacidad de activar el factor X de la coagulación, mecanismo en el cual interviene

el factor V liberado por las propias plaquetas activadas (agregadas) o por el endotelio vascular, para promover la formación de trombina a partir de la protrombina. Por otra parte, el endotelio lesionado es capaz de activar el factor XII, el factor más superior en la activación de la vía intrínseca de la coagulación, para finalmente promover también la formación de trombina.

Las plaquetas activadas toman parte por medio del factor plaquetario 3, actuando particularmente como catalizadores de la activación del factor X por parte del factor IX activado y de la protrombina por parte del factor X activado. La formación de trombina, esencial activador procoagulante, promueve aún más la activación del mecanismo de la coagulación sanguínea, del endotelio vascular y de las plaquetas. Las plaquetas se adhieren además a la fibrina proveniente de la polimerización del fibrinógeno por acción de la trombina, para formar el trombo global, con la participación de glóbulos rojos y leucocitos.

El endotelio vascular posee receptores específicos para diferentes lipoproteínas, que en interacción pueden contribuir a su lesión y a la promoción de aterosclerosis, pero de alguna manera genera formas que sean más rápidamente degradadas por los macrófagos.

En endotelio vascular contiene antígenos de los grupos sanguíneos ABO, como de grupos HLA-A y B y en menor proporción el antígeno Ia. Factores inmunológicos y sus interacciones entre las plaquetas y la pared vascular tienen que ver con la agregación plaquetaria. Las inmunoglobulinas, sobre todo las que son parte integrante de un complejo antígeno anticuerpo (IgG). La activación de la cascada del complemento y la presencia del complejo inmunes y la participación de leucocitos, alteran la permeabilidad vascular y pueden lesionar el endotelio desencadenando una serie de reacciones promotoras de trombosis.

En frente de todas las secuencias que estimulan la lesión endotelial y la hiperactividad plaquetaria, varios factores contribuyen a la no trombogeneidad del endotelio como la repulsión electrostática ligada a la acumulación de cargas eléctricas negativas sobre las células endoteliales, la presencia de estructuras mucopolisacáridas análogas a la heparina (heparan-sulfato), la capacidad de captar la trombina removiéndola de donde podría activar las plaquetas, la presencia de inhibidores de las proteasas como la alfa-2 macroglobulina, la presencia de actividad nucleotidasa capaz de neutralizar agentes inductores de la agregación plaquetaria como el ADP, la capacidad de sintetizar y liberar un activador del plasminógeno, las propiedades anticoagulantes de la AT-III y la proteína C y la inhibición de la adhesión plaquetaria por la síntesis y liberación de Prostaciclina (PGI₂). Esta última es sintetizada por las células endoteliales a partir del ácido araquidónico y de ácidos grasos esenciales; tiene una vida media de unos 6 minutos. Su síntesis aumenta por el estímulo de la trombina, la bradiquinina, las lesiones inmuno-

lógicas, el estrés y por los granulocitos activados; también los nucleótidos de adenina y el factor plaquetario de crecimiento y algunas lipoproteínas (HDL especialmente). Inhiben la síntesis el ácido acetilsalicílico, los antiinflamatorios no esteroides, el ácido nicotínico y el ácido linoleico presente en dietas ricas en grasas poli-insaturadas.

Su actividad se encuentra disminuida en pacientes con diabetes mellitus, eclampsia, en el lupus eritematoso y en los fumadores. La inactivación de la trombina por la AT-III, es acelerada considerablemente por la heparina y por el sulfato de heparan de las células endoteliales.

La proteína C es dependiente de la vitamina K y se sintetiza en el hígado; inhibe los factores V y VIII de la coagulación sanguínea por proteólisis. Es activada por la trombina, pero en presencia de trombomodulina, una proteína de la superficie endotelial, su acción se multiplica. Dentro de las propiedades fibrinolíticas del endotelio figuran el ser activador del plasminógeno tipo urokinasa y el activador tisular (atP). En endotelio secreta ambas formas. La prostaciclina (PGI₂) y la plasmina formada a partir del plasminógeno por acción del activador tisular (atP), producen inhibición sinérgica de la activación plaquetaria, por medio del mecanismo del AMP cíclico o independiente de él.

Existen métodos para medir la hiperfunción plaquetaria en su interacción con el endotelio como la adhesión, la agregación plaquetarias, productos de su secreción como el TBX-A₂, la beta-tromboglobulina, el factor plaquetario 4, la vida media de las plaquetas, etc., o para dosificar el nivel de enzimas anticoagulantes como la AT-III, la proteína C o el activador tisular de plasminógeno, que disminuidos, están contribuyendo a la acción procoagulante.

Prácticamente no existen todavía medicamentos que inhiban la adhesión plaquetaria, a no ser el efecto transitorio de los dextranos. La estrategia terapéutica va encaminada a inhibir la agregación, interfiriéndola a nivel de diferentes mecanismos: 1) el metabolismo del ácido araquidónico, inhibiendo la ciclo-oxigenasa, siendo el más utilizado el ácido acetilsalicílico en dosis que oscilan entre 40, a 625 mgrs dos veces al día, o también la Prostaciclina (PGI₂) en dosis de 2 a 6 mgrs por kilo de peso, en infusión endovenosa, ya que tiene efecto fugaz. O por medio de la inhibición de la tromboxano-sintetasa con el uso de compuestos de imidazol o derivados de piridina; 2) inhibiendo la degradación del AMP cíclico por bloqueo de la fosfodiesterasa, mecanismo propuesto para el Dipyridamol, en dosis medias de 400 mgrs al día, vía oral; 3) por medio de los antagonistas del calcio, con Verapamil o Diltiazem, más utilizados en otras indicaciones terapéuticas y 4) por el bloqueo de receptores de mem-

brana, efecto que se le atribuye a la Ticlopidina. Indirectamente el activador tisular del plasminógeno (atP) y los potencializadores de la fibrinólisis (Uroquinasa, estreptoquinasa) al generar plasmina, inhiben la agregación plaquetaria.

Se han estudiado otras sustancias como el ácido sulfonamido fenilcarboxílico, también para inhibir la síntesis de Tromboxano; el Nafazatrom para estimular la síntesis de Prostaciclina o el Ketanserín para bloquear la serotonina o se proponen dietas ricas en ácido eicosapentanoico, al cual se le atribuyen propiedades antiagregantes y en cierto modo anticoagulantes.

El uso de los antiagregantes plaquetarios; es motivo aún de permanente estudio y controversia.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- CAMACHO JA: Plaquetas, trombosis y anticoagulantes. Act Med Col 1980; 5 (2) Supl A: 220.
- 2.- CHESTERMAN CN, BERNDT MC: Platelets and vessel wall interaction and the génesis of atherosclerosis. Clin Hematol 1986; 15: 323.
- 3.- DE GAETANO G, CERLETTI C, DEJANA E, et al: Current issues in thrombosis prevention with antiplatelet drugs. Drugs 1986; 31: 517.
- 4.- DE GAETANO G: Plaquetas, trombosis y aterosclerosis. La interacción de las plaquetas con la pared vascular. Masson SA. Barcelona, 1984; 57.
- 5.- FITZGERALD DG, ROY L, CATELLA F, et al: Platelet activation in unstable coronary disease. N E J Med 1986; 315 (16): 983.
- 6.- GUYTON DE, KHAYATA A, SCHREIBER H, et al: Endogenous plasminogen activator and venous flow: Therapeutic implications. Crit Care Med 1987; 5: 122.
- 7.- HOLMSEN H: Platelet metabolism and activation. Sem Hematol 1985; 22: 219.
- 8.- JAFFE EA: Cell biology of endothelial cells Hum Pathol 1987; 18: 234.
- 9.- MONCADA S, HIGGS EA: A Arachidonate metabolism in blood and the vessel wall. Hematol 1986; 15 (2): 273.
- 10.- MUSTARD J F: Injury to cultured endothelial cells by thrombin-stimulated platelets. Lab Invest 1986; 54 (4): 408.
- 11.- NAWROTH PP, HANDLEY D, STERN DM: The multiple levels of endothelial cell-coagulation factor interactions. Sem Hematol 1986; 22: 293.
- 12.- SEVITT S: Platelets and foam cells in the evolution of atherosclerosis. Histological and immunohistological studies on human lesions 1986; 61 (2): 107.
- 13.- SCHAFFER AI, ZAVOICO GB, LOSCALZO J, et al: Synergistic inhibition of platelet activation by plasmin and prostaglandin 12. Blood 1987; 69: 1504.
- 14.- SCHORER AE, MOLDOW CF, RICK ME: Interleukin I or endotoxin increases the release of von Willebrand factor from human endothelial cells Br J Hematol 1987; 67: 193.
- 15.- WALSH PN: Platelet-mediated coagulant protein interactions in hemostasis. Sem Hematol 1985; 22: 178.
- 16.- VERSTRAETE M, KIENAST J: Pharmacology of the interaction between platelets and vessel wall clin Hematol 1986; 22: 493.

DIAGNOSTICO NO INVASIVO DE LA ENFERMEDAD CORONARIA

A. BARON

La arteriografía coronaria es hasta la fecha el patrón de referencia para el diagnóstico de la enfermedad coronaria, ya que da un detalle anatómico de la circulación coronaria y permite delinear obstrucciones focales en las arterias. Tiene la limitación de que la evaluación de los segmentos epicárdicos no provee datos relacionados con la cantidad de tejido miocárdico sometido a isquemia en reposo o en situaciones de estrés. Por otro lado, el proceso aterosclerótico puede ser difuso, de manera que la evaluación en forma de porcentaje de obstrucción sería imprecisa. La principal limitación de la arteriografía es que por ser un procedimiento invasivo no se puede repetir fácilmente en un paciente para su seguimiento, implica una dosis elevada de rayos X y aunque el riesgo es bajo, existe la posibilidad de morbilidad o mortalidad. Esto nos obliga a buscar apoyo en los métodos no invasivos para obtener un diagnóstico funcional de la enfermedad y seleccionar mejor los pacientes que remitimos para cateterismo diagnóstico o terapéutico o para cirugía de revascularización miocárdica.

El diagnóstico no invasivo de la enfermedad coronaria se fundamenta en la demostración objetiva de su principal consecuencia que es la isquemia miocárdica, bien sea sintomática o silenciosa. Como primer paso es fundamental obtener una magnífica historia clínica, evaluando cuidadosamente los síntomas que pueden sugerir la enfermedad.

El electrocardiograma de reposo tiene la importancia histórica de ser el primer examen paraclínico que demostró los cambios isquémicos, representados por alteraciones en la repolarización. Desafortunadamente su sensibilidad y especificidad diagnóstica es muy baja, inferior a 40%, de manera que es un elemento útil cuando es patológico, pero un trazado normal no descarta la enfermedad.

La isquemia es un fenómeno dinámico, relacionado con el balance entre la oferta y la demanda de oxígeno miocárdico, siendo el subendocardio la zona más vulnerable. Con este principio se desarrolló la prueba de esfuerzo, en la cual el paciente es sometido a un ejercicio controlado, progresivo, monitorizando permanentemente su tensión arterial y electrocardiograma. Este aumento del requerimiento de oxígeno está asociado con un aumento del gasto cardíaco y del consumo miocárdico de oxígeno, de manera que si existe enfermedad coronaria significativa se puede

hacer manifiesta la isquemia con signos electrocardiográficos de lesión subendocárdica.

Tradicionalmente se ha considerado positiva la prueba cuando aparece un infradesnivel del ST mayor de 1 mm, 80 milisegundos después del punto J, o cuando hay supradesnivel mayor de 1 mm. La sensibilidad diagnóstica de la prueba oscila entre 57 y 82%, con una especificidad entre 65 y 95%, de acuerdo con las publicaciones de diferentes centros. Según el teorema de Bayes estos porcentajes están relacionados con las características de la población donde se realiza la prueba y cuando la prevalencia de enfermedad es alta se asocia con un mayor número de falsos positivos y por el contrario, cuando es baja, aumentan los falsos negativos. En igual forma, cuando se examinan poblaciones asintomáticas, el número de fallos positivos es grande.

Una ventaja de la prueba de esfuerzo es que permite una evaluación funcional y como tal, puede ser de gran utilidad para establecer el pronóstico. Se considera como indicador de mal pronóstico cuando aparece un infradesnivel o angina de pecho con poco ejercicio y frecuencia cardíaca baja, cuando el infradesnivel es mayor de 2 mm en cualquier etapa del ejercicio, si la frecuencia cardíaca es mayor de 140/min en las etapas iniciales o si aparecen extrasístoles ventriculares durante el esfuerzo o postejercicio inmediato. La presencia de dos o más de estos signos se asocia con una supervivencia de 31% a los 11 años, comparado con 69% cuando no existen. En otros estudios se ha demostrado que en pacientes que presentan infradesnivel del ST mayor de 2 mm en la primera etapa del protocolo de Bruce, la mortalidad anual es del 5%.

Es importante reconocer que la prueba de esfuerzo no se puede realizar en todas las personas. Está contraindicada en la angina inestable no controlada, durante la primera semana del infarto agudo del miocardio, en procesos inflamatorios como miocarditis o pericarditis, en aneurismas de la aorta, en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva, con hipertensión arterial severa, arritmia ventricular no controlada, estenosis aórtica severa o cuando ya se conoce la presencia de una lesión proximal o del tronco de la coronaria izquierda. La interpretación puede ser inadecuada cuando no se logra aumentar la frecuencia cardíaca o cuando hay alteraciones de la repolarización por bloqueos de rama, hipertrofia ventricular izquierda, preexcitación, o por la acción de drogas, tales como el digital, los diuréticos o los antidepresivos.

Con el fin de mejorar la confiabilidad diagnóstica, se ha asociado la prueba de esfuerzo con el uso de radioisótopos para obtener imágenes gammagráficas de la perfusión miocárdica. El más utilizado es el Talio

201, de vida media corta y que biológicamente se comporta como el potasio. Después de ser inyectado por vía intravenosa, la captación del radiotrazador es dependiente del flujo sanguíneo regional y de la extracción miocárdica del Talio, que normalmente es 80 a 85% en el primer paso. Esta se reduce por hipoxemia o acidosis. El miocardio dañado no puede concentrar el talio intracelular. En los individuos sanos, la captación es homogénea. Las áreas isquémicas son hipocaptantes en el postejercicio inmediato, pero tardíamente la redistribución mejora la concentración del trazador. Cuando hay zonas de infarto o fibrosis la zona fría persiste tanto en reposo como en ejercicio.

La sensibilidad diagnóstica del talio planar es de 83% con una especificidad de 90% con la ayuda del computador para su interpretación, ambas cifras son superiores a 90%. El estudio de perfusión miocárdica con talio es útil para discriminar los falsos positivos y falsos negativos y para mejorar la interpretación cuando existen alteraciones basales del segmento ST por hipertrofia, bloqueos, digital o wolff-parkinson-white. También es de gran ayuda cuando hay discrepancia entre la clínica y el resultado de la prueba de esfuerzo.

Algunas limitaciones que puede tener el talio están relacionadas con la anatomía. En individuos sanos puede existir una disminución de la concentración del trazador en el ápex o en los tractos de entrada o salida, simulando una lesión. El seno y la dilatación del ventrículo derecho pueden producir blindaje al isótopo. Recientemente se han desarrollado equipos que practican cortes tomográficos del corazón después de la inyección del talio (spect), mejorando la sensibilidad y la especificidad a valores superiores al 95%.

Cuando existe incapacidad para realizar el ejercicio, se puede realizar la gamagrafía miocárdica inyectando dipiridamol por vía intravenosa, que genera una vasodilatación coronaria aguda de las arterias sanas y en las áreas que dependen de una arteria no dilatada por obstrucción fija (aterosclerótica), se hace visible la zona hipoperfundida como una área fría.

El otro aporte de la medicina nuclear aplicada a la cardiología es el análisis de la función ventricular, con las curvas de actividad/tiempo y los estudios de motilidad segmentaria de la pared y análisis de fase que permiten conocer la fracción de eyección global y regional, así como los tiempos de relajación durante la diástole. Aunque en el país no existe, la tomografía de emisión de positrones es un examen confiable para evaluar las alteraciones de la perfusión local y algunos aspectos del metabolismo cardíaco, que son consecuencias de la isquemia miocárdica. Se pueden utilizar marcadores como el rubidio 82, que es análogo del potasio, o el amonio marcado con N13, de manera que cuando el positrón entra en contacto con un electrón, la aniquilación mutua genera 2 fotones que toman una dirección diametralmente opuesta y son detectados simultáneamente generando cortes tomográficos.

El ecocardiograma es útil para demostrar la anatomía dinámica del corazón. Permite reconocer las zonas de infarto del miocardio antiguo o reciente y sus complicaciones como comunicación interventricular, trombos murales o insuficiencia mitral. En algunos casos se pueden detectar áreas de hipoquinesia debido a mala perfusión. En nuestro medio la utilidad práctica del ecocardiograma se limita actualmente a la evaluación de la función ventricular sistólica y diastólica y a la evaluación segmentaria de la motilidad de las paredes.

Recientemente se ha descrito la utilización de ecos de altísima resolución, que permiten demostrar lesiones obstructivas en el lumen del tercio proximal de las coronarias, acercándonos aún más al detalle anatómico.

Un examen que puede ser complementario en la evaluación del enfermo coronario es el monitoreo Holter, en el cual se pueden encontrar cambios del ST durante episodios de angina variante por vasoespasmos, o episodios isquémicos silenciosos durante la vida cotidiana. Su sensibilidad diagnóstica es baja pero cuando aparecen signos de isquemia y lesión subendocárdica, la especificidad es mayor del 95%. Su principal limitación es que algunos equipos no tienen capacidad para analizar las alteraciones del segmento ST y pueden llevar a falsos diagnósticos.

En resumen, la historia clínica sigue siendo la piedra angular para encaminar el diagnóstico del enfermo coronario. La prueba de esfuerzo es de gran utilidad como primer paso en el estudio del dolor torácico, de la sospecha de enfermedad coronaria o en pacientes con varios factores de riesgo, permite una evaluación funcional. La gamagrafía con talio se debe indicar para aclarar las pruebas de esfuerzo dudosas, con alteraciones del segmento ST difíciles de evaluar como en los bloqueos o pre-ex citación, o cuando hay discrepancia entre la clínica y la prueba de esfuerzo.

La medicina nuclear y el ecocardiograma ayudan a cuantificar la función ventricular y a estudiar la motilidad segmentaria y el Holter permite detectar pacientes con episodios de isquemia silenciosa o angina vasoespástica.

La principal ventaja de todos estos exámenes es que son estudios fisiológicos, en las condiciones normales del paciente, y que son reproducibles para el seguimiento. El uso racional de estos exámenes no invasivos permite un mejor diagnóstico y una mejor selección de los pacientes que remitimos para cateterismo o cirugía. Su uso indiscriminado puede llevar a confusión y a elevar los costos para pacientes y hospitales sin justificación.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BARTEL AG, BEHAR VS, PETER RH, et al: Graded exercise stress tests in angiographically documented coronary artery disease. *Circulation* 1974; 49: 348-356.
- 2.- BELLER GA, HOLZGREFE HH, WATSON DD: Effects of dipyridamole-induced vasodilation on myo-

- cardial uptake and clearance kinetics of thallium-201. *Circulation* 1983; 68: 1328-1333.
- 3.- BELLER GA, GIBSON RS: Sensitivity, specificity and prognostic significance of noninvasive testing for occult or known coronary disease. *Progg Cardiovasc Dis* 1987; 24: 241-270.
 - 4.- BORER JS, BACHARACH SL, GREEN MV, et al: Assessment of ventricular function by radionuclide angiography. Applications and results. *Cardiology* 1984; 71: 136-161.
 - 5.- CASS principal investigators and their associates. Coronary artery surgery study (CASS): A randomized trial of coronary artery bypass surgery. Survival data. *Circulation* 1983;68: 939-950.
 - 6.- DUNN RF, FREEDMAN B, BAILEY K, et al. Localization of coronary artery disease in exercise electrocardiography: correlation with thallium-201 myocardial perfusion scanning. *Am J Cardiol* 1981; 48: 837-843.
 - 7.- HENZE E, SCHELBERT HR, BARRIO JR, et al: Evaluation of myocardial metabolism, with N-13-C11-labelled aminoacids and positron computed tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 671-681.
 - 8.- HOLMAN BL, IDOINE JD, TANCREDL R, et al: Tomographic scintigraphy of regional myocardial perfusion. *J Nucl Med* 1977; 18: 764-769.
 - 9.- KAUL S, NEWELL JB, CHESTER DA, et al: Quantitative thallium imaging findings in patients with normal coronary angiographic finding in clinically normal subjects. *Am J Cardiol* 1986; 57: 509-512.
 - 10.- LEPPA JA, O'BRIEN J, ROTHENDER JA. Dipyridamolethallium 201 scintigraphy in the prediction of future cardiac event after acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984;310: 1114-1018.
 - 11.- MARTIN CM, MCCONAHEY DR: Maximal treadmill exercise electrocardiography. Correlations with coronary arteriography and cardiac hemodynamics. *Circulation* 1972; 46: 956-962.
 - 12.- MCNEER JF, MARGOLIS JR, LEE KL, et al: The role of exercise test in the evaluation of patients for ischemic heart disease. *Circulation* 1978; 57: 64-70.
 - 13.- PATTERSON RE, ENG C, HOROWITZ SF: Practical diagnosis of coronary artery disease: ABayes: theorem nomogram to correlate clinical data with noninvasive exercise tests. *Am J Cardiol* 1984; 53: 252-256.
 - 14.- PATTERSON HE, HOROWITZ SF, ENG C, et al: Can noninvasive exercise test criteriae identify patients with left main of three vessel coronary artery disease after a first myocardial infarction? *Am J Cardiol* 1983; 51: 361-371.
 - 15.- NEINRE DA, RYAN DJ, MCCABE CH, et al. Correlations between history and exercise ECH with coronary arteriography. *N Engl Med* 1979; 301: 230-235.

CARDIOLOGIA NUCLEAR EN EL DIAGNOSTICO DE LA ARTERIOPATIA CORONARIA

E. GONZALEZ

Los métodos no invasivos para evaluar la cardiopatía coronaria están ganando aceptación como resultado de la escasa correlación clínica entre los síntomas de la isquemia miocárdica (es decir, dolor torácico) y la severidad de la enfermedad subyacente. Mientras que la angina típica está asociada con la cardiopatía coronaria anatómica en más del 90% de las veces, la isquemia silenciosa (isquemia en ausencia de síntomas clínicos) se presenta con mucho mayor frecuencia que la isquemia acompañada de dolor y puede ser responsable de más de dos tercios de todos los episodios isquémicos, incluso en los pacientes con enfermedad coronaria documentada. El médico que espera a que se desarrolle una angina típica, antes de decidir si el paciente tiene una cardiopatía coronaria severa, no podrá detectar dicha enfermedad en una gran proporción de estos pacientes. Esto puede apreciarse clínicamente, puesto que casi la mitad de los pacientes que se presentan con un infarto agudo del miocardio, no experimenta ningún aviso clínico previo. La exploración visualizada por perfusión del miocardio

mejora sustancialmente la capacidad de identificar estos pacientes que potencialmente corren un elevado riesgo.

En las siguientes secciones se analizan las bases fisiológicas de la exploración con talio y la aplicación de esta información a los cuidados del paciente.

BASES DE LA EXPLORACION VISUALIZADA POR PERFUSION MIOCARDICA

El uso del talio-201, iónico, para la evaluación de la isquemia miocárdica se basa en su rápida concentración en el miocardio en proporción a la perfusión miocárdica. El talio es transportado activamente hasta el tejido vía el sistema sodio-potasio adenosina-trifosfatasa (Na-K ATPasa) con 88% de extracción en un paso a través de la circulación coronaria, estando el paciente en reposo. Después de la inyección intravenosa de talio, con el paciente en reposo, aproximadamente el 3,5% de la dosis inyectada se localiza en el miocardio; luego de la inyección efectuada durante ejercicio dinámico de los músculos mayores, aproximadamente el 4,4% de la dosis inyectada se localiza en el miocardio. La administración de vasodilatadores coronarios (por ejemplo, dipiridamol,

cuando se mantiene la presión arterial) hace que el 8-10% de la dosis se concentre en el corazón.

CINETICA DEL TALIO: BASES PARA DIFERENCIAR LA ISQUEMIA DE UNA CICATRIZ

La "redistribución" del talio —el relativo aumento de la concentración regional de talio en el miocardio en una lesión entre las imágenes registradas inicialmente y las imágenes registradas varias horas después— constituye un medio para identificar la isquemia miocárdica. Esta "redistribución" aparente usualmente se debe a una diferencia en la depuración del talio, depurándose con más rapidez las zonas profundadas normalmente que las áreas isquémicas. El talio en el miocardio está en equilibrio dinámico con el de la sangre. En las zonas de perfusión normal, la concentración intracelular de talio es alta, en comparación con la cantidad residual en la sangre y se presenta una pérdida neta de talio. En las zonas de isquemia, donde la concentración inicial de talio es relativamente baja, el gradiente entre los medios intra y extra-celulares es más bajo y la velocidad de la pérdida mucho más lenta. La isquemia producida después de administrado el talio no provoca una diferencia demostrable en cuanto a la depuración. Las áreas de fibrosis tienen perfusión mínima y de ahí la baja concentración inicial de talio. La pérdida de talio de estas áreas se presenta con aproximadamente la misma velocidad que la pérdida desde un miocardio normal. El resultado es que no se observa ninguna depuración diferencial (redistribución). Mucho después de la inyección de talio (más de 24 horas), el trazador se distribuye en el tejido, posiblemente en proporción con el volumen de este espacio catiónico y su distribución ya no está relacionada con el flujo.

Además de la isquemia existen por lo menos otros dos factores que pueden alterar la tasa de depuración de talio del miocardio:

1. La glucosa y la insulina producen una pérdida acelerada tanto de las zonas normales como isquémicas del miocardio. La rápida depuración puede hacer que las áreas de isquemia parezcan lesiones "fijas". Este fenómeno se puede presentar si el paciente come entre la exploración inicial y la posterior. Para evitar este problema, los pacientes no deben ingerir alimentos que contienen carbohidratos entre la escanografía inicial y la posterior.

2. La frecuencia cardíaca alcanzada durante el ejercicio es inversamente proporcional a las tasas de depuración del talio. Esto puede deberse a una alteración en la cinética celular por catecolaminas elevadas, o a la redistribución del gasto cardíaco desde el lecho esplácnico hasta la musculatura esquelética durante el ejercicio fuerte, con una reducción concomitante del nivel sanguíneo. En un análisis sobre tasas globales de depuración hay que tomar en cuenta el nivel del ejercicio. Cuando el talio se inyecta durante frecuencias cardíacas de 100 lat/min, la vida media

de depuración desde el miocardio es de aproximadamente 8 horas, mientras que durante frecuencias cardíacas de más de 100 lat/min, la vida media es de menos de 4 horas.

Aun cuando la mayoría de las lesiones isquémicas mostró redistribución, en algunos pacientes con isquemia las lesiones en los escanigramas iniciales no se redistribuyen. Después del restablecimiento del flujo sanguíneo por medio de angioplastia o cirugía de "bypass", muchas de estas lesiones se normalizan. Las razones de este fenómeno no son muy claras, pero pueden deberse a una diferencia en el metabolismo entre el miocardio agudamente o crónicamente isquémico. Rara vez se puede observar una perfusión miocárdica anormal en ausencia de una afección de las coronarias mayores. Esto se ha encontrado en a) cardiomiopatía hipertrófica; b) sarcoidosis en la cardiomiopatía congestiva; c) enfermedad de Chagas (Kushnir E., comunicación personal, 1981); d) estenosis aórtica; y e) bloqueo de la rama izquierda del haz. La causa de estas anomalías no es muy clara y puede involucrar muchos factores, tales como un cambio en la forma y el tamaño de la cavidad ventricular, o puede representar una afección ya sea a nivel del miocito o de la membrana sarcolémica capilar.

APLICACIONES CLINICAS

La exploración con talio ha ganado aceptación clínica en tres áreas: a) detección de una cardiopatía coronaria; b) como pronóstico de la probabilidad de un evento isquémico mayor (muerte repentina, infarto o la iniciación de angina inestable); y c) control post-tratamiento.

Puesto que la exploración con talio es una prueba fisiológica que identifica las diferencias en la perfusión regional, se pueden presentar discrepancias entre los resultados de la evaluación anatómica y la fisiológica. No todos los casos de un estrechamiento en el diámetro luminal de más de 50% son detectados y, a la inversa, puede haber defectos de la perfusión del talio en los casos de menos de 50% de estenosis.

Para detectar una isquemia, las exploraciones con talio usualmente se realizan luego de su aplicación durante estrés (usualmente ejercicio), con el fin de revelar las diferencias regionales de la perfusión miocárdica. El ejercicio aumenta las demandas de oxígeno del miocardio y, por lo tanto, se requiere un incremento en la perfusión miocárdica. Las zonas de isquemia • muestran una disminución moderada o marcada de la perfusión, en comparación con el resto del miocardio. Si la diferencia regional en la perfusión es mayor de 25% puede ser detectada mediante la exploración planar con talio.

Un medio alternativo para detectar las arteriopatías coronarias no involucra la producción de isquemia, sino que define las diferencias regionales en la perfusión que pueden ser inducidas a través de un vasodilatador coronario potente, el dipiridamol. El vasodilatador disminuye la resistencia periférica en

las arterias coronarias. Los vasos normales responden a un incremento marcado (3 a 5 veces más) del flujo, mientras que los vasos con lesiones hemodinámicamente significativas (más de 50% de estenosis) no pueden responder con el mismo incremento de perfusión. El talio administrado en el momento del efecto vasodilatador máximo (en ausencia de isquemia) se distribuye en el miocardio en proporción con la distribución de la perfusión. Al igual que la exploración con talio durante ejercicio, las zonas donde la concentración de talio se halla relativamente disminuida reflejan las áreas irrigadas por vasos estenosados o una cicatriz.

SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD

La sensibilidad y especificidad de la exploración por perfusión miocárdica se han comparado con las de la electrocardiografía en la detección de cardiopatías coronarias, usándose el arteriograma coronario como árbitro. La sensibilidad promedio de la exploración con talio, cualitativa o cuantitativa, es de aproximadamente 90%. La sensibilidad del talio cambia con el número de vasos afectados; 80% cuando un solo vaso está afectado, 83% si son dos, y 96% cuando son tres los vasos afectados. Los niveles inadecuados de esfuerzo disminuyen la sensibilidad de la detección de una cardiopatía coronaria. La especificidad de la exploración con talio durante ejercicio de la detección de una arteriopatía coronaria es de aproximadamente 90%, en comparación con el 82% de la electrocardiografía.

PRONOSTICO

En los pacientes estables, libres de insuficiencia cardíaca congestiva severa, depresión severa de la función ventricular izquierda o taquiarritmias ventriculares, hay dos hallazgos que constituyen potentes indicadores de eventos cardíacos futuros: a) defectos de perfusión que se redistribuyen (revelados durante esfuerzo) y b) mayor captación pulmonar del talio.

EXTENSION DE LA ISQUEMIA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA CORONARIA CONOCIDA

Las pruebas con talio se efectúan para cuantificar la severidad de la cardiopatía coronaria en los pacientes con angina cuadro típico estable de pecho o luego de un infarto del miocardio. Estos estudios se realizan porque cada vez hay mayor conciencia acerca del papel de la isquemia silenciosa como un factor pronóstico de eventos futuros. Los pacientes con potencial de isquemia, identificados mediante escanografía con talio durante esfuerzo y que corren un mayor riesgo de eventos cardíacos futuros, son considerados seriamente como candidatos para procedimientos quirúrgicos para re-establecer el flujo sanguíneo coronario (angioplastia o cirugía de "bypass" coronario), con el fin de reducir el riesgo de un infarto futuro. Por lo tanto, estas intervenciones quirúrgicas no se utilizan solamente para aliviar los síntomas, sino

también para mejorar la sobrevivencia de los pacientes con mayor riesgo de sufrir un evento coronario.

DIAGNOSTICO EN LA ARTERIOPATIA CORONARIA

La exploración con talio inyectado durante ejercicio resulta particularmente útil en los siguientes grupos de pacientes: los pacientes con dolor torácico atípico o anomalías del segmento ST no específicas en reposo (en quienes la respuesta electrocardiográfica al sólo esfuerzo es de poco valor); los pacientes con factores de riesgo coronarios, múltiples y severos (antecedentes familiares de afecciones coronarias, niveles elevados de colesterol/lipoproteínas, etc.); los pacientes con depresión del segmento ST durante la prueba de esfuerzo, sin dolor; y los pacientes con dolor torácico y una prueba de esfuerzo electrocardiográfica negativa o sin diagnóstico. En este marco se debe considerar la exploración con talio durante ejercicio como el primer procedimiento, más bien que como un seguimiento a una prueba de ejercicio sin talio, debido a la mayor precisión del examen con talio.

PRUEBAS DE POST-TRATAMIENTO

Se pueden estudiar tanto las intervenciones mecánicas de angioplastia y cirugía de "bypass" como las consecuencias del tratamiento médico para determinar si el tratamiento ha enmascarado o eliminado la isquemia. Tanto los enfoques médicos como mecánicos pueden eliminar las respuestas isquémicas electrocardiográficas y del talio, pero esto no necesariamente implica que no haya una afección coronaria presente —puede indicar sencillamente que no se ha presentado isquemia. Para verificar si la intervención sigue teniendo éxito, son útiles las pruebas seriadas de exploración con talio durante ejercicio. Puesto que la progresión de la enfermedad cause una recurrencia de la isquemia, en especial después de angioplastia coronaria, recomendamos exámenes anuales de exploración con talio durante ejercicio.

EVALUACION DE ISQUEMIA SEVERA MEDIANTE EXPLORACION CON TALIO EN REPOSO

En los pacientes con formas inestables de arteriopatía coronaria puede resultar peligrosa una evaluación con ejercicio, aun cuando sea necesario obtener información acerca de la presencia de una afección severa. Si es posible, la exploración con talio debe retrasarse hasta el momento en que el paciente pueda hacer ejercicio. No obstante, la exploración con talio, incluso mediante inyección en reposo, resulta sensible para la detección de un infarto agudo del miocardio y puede identificar áreas de isquemia severa en situaciones en las cuales la respuesta ECG no tiene ningún valor. Estos usos del talio son poco comunes. La exploración con talio se hace típicamente en pacientes ya hospitalizados por una cardiopatía coronaria inestable,

que han sido sometidos a arteriografía coronaria. La exploración con talio se emplea en estos casos para predecir la reversibilidad de las anomalías en los movimientos de la pared luego de la revascularización. Las regiones que no muestran redistribución tienen más probabilidades de ser viables y representan el miocardio crónicamente isquémico o privado (pero viable). En muchas regiones, el movimiento mural se normaliza después de la revascularización.

PRUEBA DE ESFUERZO SIN EJERCICIO Y CON DIPIRIDAMOL

Muchas pacientes, en quienes una evaluación no invasiva de la severidad de su cardiopatía coronaria sería deseable, no son capaces de hacer ejercicios en forma adecuada para una prueba de estrés. En los pacientes que no son candidatos obvios para una cateterización cardíaca, porque no presentan síntomas inestables o severos, se puede pensar en una forma alternativa de prueba de esfuerzo —como, por ej., estimulación auricular, infusión de catecolaminas o ergometría de brazo. Para este propósito puede ser preferible una infusión intravenosa de dipiridamol, la cual causa una vasodilatación coronaria máxima, pero predecible. Se trata de un enfoque seguro. La prueba del estrés con dipiridamol no ha producido muertes, infartos del miocardio, ni taquiarritmias ventriculares sostenidas. La situación más común donde usar este enfoque es la del paciente con vasculopatía periférica y claudicación, artritis, déficit neurológico, amputación, miopatía o estado físico pobre. La prueba se hace exactamente en la misma forma que la prueba de ejercicio mencionada anteriormente. El único grupo en el cual podría resultar útil, pero en el que no se puede usar fácilmente, consiste en los pacientes con broncoespasmo y alguna enfermedad pulmonar crónica bajo tratamiento con preparados de teofilina, debido a que el efecto vasodilatador de las coronarias del dipiridamol es anulado por la teofilina.

CONCLUSION

Durante esta última década, el talio-201 ha avanzado desde un procedimiento destinado primordialmente a la detección de afecciones coronarias hasta una prueba fisiológica para identificar la probabilidad de un "evento cardíaco" debido a isquemia. Esta "evaluación de los riesgos", basada en el grado de disfunción ventricular izquierdo (identificada por captación pulmonar) y la extensión de la isquemia (basada en el número de segmentos miocárdicos con redistribución), se efectúa fácilmente a través de la exploración por perfusión miocárdica

EXPLORACION VISUALIZADA DE LA FUNCION VENTRICULAR

El advenimiento de las técnicas de cardiología nuclear que permiten la evaluación global y segmental de la función ventricular le ha brindado al médico una forma no invasiva para diagnosticar la causa de

una insuficiencia cardíaca en muchos años, así como para detectar una arteriopatía coronaria subyacente y predecir la viabilidad miocárdica. La exploración de la función ventricular sólo se puede efectuar con el paciente en reposo o en conjunción con ejercicios de bicicleta en posición supina y erecta. Los avances más recientes en la tecnología de computadores han permitido la medición de los volúmenes ventriculares en reposo y durante ejercicio, así como la determinación de las fracciones de eyección izquierda y derecha. La exploración de sangre acumulada difiere significativamente de la perfusión miocárdica o de los métodos de exploración de infartos, en el sentido de que el trazador radioactivo permanece en la sangre acumulada durante la gammagrafía, y la hemodinámica cardíaca se determina en una forma similar a la usada con la ventriculografía con medio de contraste. Han surgido dos enfoques en cuanto a la exploración de sangre acumulada detenida: el método de primer paso y el de equilibrio.

ARTERIOPATIA CORONARIA CRONICA

Un propósito importante de las pruebas cardíacas no invasivas es el de identificar a los pacientes que corren riesgo de una muerte repentina y de infarto agudo del miocardio. La investigación inicial, luego de elaborada la anamnesis, el examen físico y el ECG, suele ser una prueba de esfuerzo en la banda sin fin. Cuando una prueba de esfuerzo positiva es definida por una depresión del segmento ST de 1 mm, su sensibilidad para predecir una arteriopatía coronaria significativa es de aproximadamente 60% y su especificidad de más o menos 90%. La sensibilidad depende del nivel de ejercicio alcanzado y los criterios electrocardiográficos empleados para la interpretación. En muchos pacientes la presencia de alteraciones ST en reposo, a causa de hipertrofia ventricular, anomalías de conducción, infarto anterior, o efectos medicamentosos y electrolíticos, impide el análisis del segmento ST durante el ejercicio. Estas limitaciones han impulsado el desarrollo de técnicas más sensibles, tales como la exploración visualizada por perfusión miocárdica con talio-201 y la exploración de sangre acumulada con radionucleótidos para la detención y evaluación de las cardiopatías coronarias.

DETECCION DE LAS CARDIOPATIAS CORONARIAS

Puesto que muchos pacientes con una arteriopatía coronaria tienen una función ventricular normal en reposo, a menudo son necesarias intervenciones tales como ejercicios, estimulación eléctrica o drogas para detectar si la reserva cardíaca se encuentra disminuida (manifestada como una respuesta anormal de la fracción de eyección o una anomalía regional en el movimiento mural). Borer *et al.* fueron los primeros en describir el uso de la ventriculografía de radionucleótidos durante ejercicio, para detectar una cardiopatía coronaria. En su estudio, los individuos normales

presentaron un incremento en la fracción de eyección durante ejercicio, mientras que los pacientes con cardiopatía coronaria no presentaron este fenómeno y muchos desarrollaron nuevas anomalías en el movimiento mural.

EVALUACION DE LA SEVERIDAD DE LAS CARDIOPATIAS CORONARIAS

Las escanigrafías de sangre acumulada con radionucleótidos durante ejercicio son útiles para evaluar la extensión y la severidad de una arteriopatía coronaria. Usualmente se efectúan en la proyección LAO, permitiendo la exploración del septum, irrigado por la arteria descendente anterior izquierda y de la pared posterolateral, irrigada por la arteria circunfleja izquierda la región interoapical es difícil de evaluar a causa del traslado de la pared inferior y del ápice. Esta área puede estar irrigada por la arteria circunfleja o la descendente anterior derecha o izquierda. La evaluación del movimiento de la pared ventricular derecha dará alguna información sobre la arteria coronaria derecha.

En varios estudios se ha tratado de localizar la enfermedad empleando escanigrafías de sangre acumulada durante ejercicio. La sensibilidad de detección de las lesiones de la coronaria descendente anterior izquierda (82-96%) es mucho mayor que la detección de las lesiones en la circunfleja (58-61%). Otros autores han presentado sensibilidades del 95% cuando la afección cubre tres vasos y del 73% cuando la afección compromete uno solo o dos.

La presencia de una anomalía regional del movimiento mural es altamente específica. Las anomalías que comprometen el septum implica una lesión significativa en la arteria descendente anterior izquierda y las que comprometen la pared posterolateral implican una lesión significativa en la circunfleja izquierda. La detección de una lesión en la arteria coronaria derecha es más complicada y requiere la determinación de las respuestas RVEF (fracción de eyección ventricular derecha), así como de los cambios en el volumen sanguíneo pulmonar. La detección de lesiones de las arterias coronarias depende en sumo grado del nivel de esfuerzo alcanzado y la ausencia de una anomalía en el movimiento mural en el territorio de una arteria coronaria dada no prueba que esa arteria no está afectada. No obstante, la presencia de varias anomalías regionales en el movimiento mural sí implica una afección multivascular.

FORMAS ALTERNATIVAS DE ESFUERZO

Cuando los pacientes no pueden hacer ejercicios es posible utilizar formas alternativas de esfuerzo. Estas incluyen ejercicios isométricos, estimulación eléctrica y la prueba de presión en frío. Los ejercicios isométricos se efectúan haciendo que el paciente mantenga agarrado un objeto a un tercio de la fuerza máxima predeterminada, durante tres minutos. En los individuos normales, la frecuencia cardíaca y la presión

arterial aumentan y el volumen telediastólico, el volumen sistólico y la fracción de eyección cambian poco. En la mayoría de los pacientes con cardiopatía coronaria, la frecuencia cardíaca y la presión arterial incrementan sustancialmente, los volúmenes telediastólicos y sistólicos cambian poco y la fracción de eyección disminuye.

Se puede utilizar la estimulación eléctrica auricular creciente para inducir isquemia y varios investigadores han presentado sus resultados, obtenidos con esta técnica en asociación con la ventriculografía de radionucleótidos. En los individuos normales, la presión telediastólica ventricular izquierda, el volumen telediastólico y el volumen sistólico disminuyen, en tanto que el gasto cardíaco, la presión arterial y la fracción de eyección se mantienen inalterados. La mayoría de los pacientes muestran una disminución significativa de la fracción de eyección y muchos desarrollan nuevas anomalías en el movimiento mural. La técnica de estimulación es altamente reproducible, aunque invasiva.

LOS EFECTOS DE LAS DROGAS

Muchos de los pacientes, examinados para la detección de una cardiopatía coronaria, están tomando drogas que pueden afectar los resultados de la ventriculografía de radionucleótidos durante ejercicio. Los beta-bloqueadores disminuyen el producto frecuencia cardíaca-presión arterial en las personas normales y en los pacientes con una arteriopatía coronaria, tanto en reposo como durante el ejercicio máximo. La presión y el volumen telediastólicos ventriculares izquierdos se elevan ligeramente en reposo y durante ejercicio máximo. El efecto del propranolol sobre la fracción de eyección no está muy claro.

La mayoría de los pacientes con arteriopatía coronaria está tomando nitratos en una forma u otra. La nitroglicerina usualmente produce un aumento leve de la frecuencia cardíaca y una disminución de la presión arterial y de los volúmenes telediastólico y telesistólico. En los individuos normales, la nitroglicerina aumenta la fracción de eyección en reposo, pero no altera la respuesta al ejercicio. En los pacientes con cardiopatía coronaria, las fracciones de eyección en reposo y durante ejercicio aumentan significativamente después de la administración de nitroglicerina. El cambio más dramático es la mejoría en el movimiento regional mural, tanto en reposo como durante el ejercicio máximo.

Se ha encontrado que el verapamil, un antagonista del calcio, disminuye la fracción de eyección en reposo de los pacientes con una arteriopatía coronaria evidente, pero la respuesta al ejercicio no cambia. También se ha observado que el verapamil previene un descenso, inducido por el ejercicio, de la fracción de eyección. Curiosamente, el llenado diastólico aumentó tanto en el reposo como durante el ejercicio. Los efectos de la nifedipina y del diltiazem se desconocen.

EVALUACION DE LOS PACIENTES ANTES Y DESPUES DE CIRUGIA DE "BYPASS" CORONARIO

La ventriculografía con radionucleótidos es invaluable para la evaluación de pacientes programados para una cirugía de bypass coronario. Puede establecer la presencia, extensión y severidad de una cardiopatía coronaria. Los pacientes con mayor probabilidad de beneficiarse con esta cirugía son los que tienen un buen movimiento mural, a pesar de la presencia de una arteriopatía coronaria significativa. Muchas anomalías regionales del movimiento mural mejoran con el ejercicio o la nitroglicerina, lo cual sugiere que el miocardio se encuentra en peligro, pero es viable. Rozanski *et al.* comprobaron recientemente que una mejoría del movimiento mural en la imagen inmediatamente después del ejercicio indica una elevada probabilidad de éxito para el "bypass" coronario.

La ventriculografía de radionucleótidos también se ha utilizado para determinar la significancia funcional de una lesión detectada en la arteriografía coronaria. Esto es especialmente el caso si un paciente tiene un 50% de lesión y dolores torácicos. Una anomalía en el movimiento mural, inducida por ejercicio, en el territorio irrigado por esa arteria, sugiere que la lesión es hemodinámicamente significativa. La significancia funcional de las colaterales coronarias también puede ser determinada en esta misma forma.

Las escanografías cardíacas de sangre acumulada en reposo también son muy útiles en el período inmediatamente después de la operación, ya que diferencian las causas de la disfunción cardíaca. Estas causas incluyen una disfunción global con una LVEF (fracción de eyección ventricular izquierda) pobre, disfunción ventricular derecha, infarto agudo del miocardio con acinesis regional, y un coágulo en el pericardio (escanografía normal). Gray *et al.* encontraron recientemente disfunción ventricular derecha e izquierda transitoria en las primeras 24 horas luego de cirugía cardíaca y opinan que esto se debe a una isquemia intraoperatoria. El segundo día se observó un retorno a los valores preoperatorios.

Más adelante en el período se puede hacer una evaluación objetiva de la mejoría funcional, comparando las escanografías pre- y post-operatorias en reposo y durante ejercicio. Esto resulta particularmente útil en los pacientes que siguen teniendo síntomas. Una respuesta normal al esfuerzo es alentador. Una nueva anomalía en el movimiento mural en un segmento que mejoró poco después de la cirugía sugiere una oclusión del injerto.

INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO

Dentro de las primeras 24 horas, los pacientes con un infarto agudo del miocardio exhiben una limitación del movimiento mural en el segmento comprometido. Desafortunadamente, las anomalías de movimiento se pueden deber a una isquemia o a un infarto reciente o remoto. Sin embargo, si no hay ninguna anomalía

en el movimiento mural, es muy poco probable que el paciente haya sufrido un infarto transmural en las 24 horas anteriores. En un estudio multicéntrico en progreso se ha encontrado una fracción de eyección promedio de 0,48 en las 18 horas transcurridas después de la iniciación del infarto.

Shah *et al.* estudiaron 56 pacientes con infarto agudo del miocardio en las 24 horas después de iniciado el dolor torácico y encontraron que los pacientes con infartos anteriores presentaban una fracción de eyección significativamente más baja (FE = 0,34) que los pacientes con infarto inferior. La FE era más baja si había una depresión del segmento ST asociada en las derivaciones anteriores (FE = 0,41), que cuando no la había (FE = 0,61). Esto sugiere que la depresión del segmento ST anterior puede indicar más bien una isquemia que "cambios recíprocos" en muchas pacientes.

PRONOSTICO

El pronóstico en el infarto del miocardio está relacionado con la extensión de la necrosis. Los pacientes con infartos miocárdicos extensos presentan una mayor mortalidad y una menor incidencia de arritmias y la insuficiencia cardíaca congestiva. Las medidas cuantitativas de la fracción de eyección ventricular izquierda y el grado de acinesis tienen correlación con el tamaño del infarto. La fracción de eyección global es el indicador más importante de la sobrevivencia a corto plazo. Divide los pacientes en grupos de alto y bajo riesgo. Los pacientes con una fracción de eyección normal durante las primeras 24 horas postinfarto no desarrollan una disfunción miocárdica. Shat *et al.* encontraron que la fracción de eyección promedio era baja (FE = 0,34) en los 24 pacientes con complicaciones y normal (FE = 0,52) en los 29 pacientes sin complicaciones. La fracción de eyección promedio de los pacientes que murieron en los 14 días después del infarto era mucho más baja (FE = 0,27) que la de los sobrevivientes (FE = 0,46). Los pacientes con una fracción de eyección de menos de 0,30 presentaban un pronóstico muy pobre. Cinco de los 11 pacientes de esta categoría no tenían evidencia clínica de insuficiencia cardíaca congestiva o hipotensión, lo cual indica la relativa insensibilidad de los soplos variables clínicos. En resumen, la fracción de eyección es un potente medio de predicción para el pronóstico a corto plazo.

En varios informes se indica que la ventriculografía con radionucleótidos también proporcionan información útil acerca del pronóstico a largo plazo. La ectopia ventricular puede predecir la muerte repentina en los pacientes con una fracción de eyección por debajo de 0,40. En un estudio de pacientes que sobrevivieron un paro cardíaco antes de llegar al hospital, se muestra que la mortalidad es muy elevada entre los pacientes con una FE < 0,30 (55% a las 4 semanas), en comparación con los pacientes con una FE > 0,30 (22%). Una baja en la fracción de eyección por

ejercicio luego de un infarto del miocardio indica un pronóstico más pobre. En varios estudios se ha observado una mejoría en la respuesta de la fracción de eyección al esfuerzo después de la rehabilitación cardíaca.

La ventriculografía con radionucleótidos es un excelente medio para evaluar el grado de compromiso ventricular izquierdo, que puede ser difícil de diagnosticar clínicamente. Una disminución en la fracción de eyección ventricular izquierda o del movimiento mural constituye una disfunción ventricular derecha, en ausencia de estenosis pulmonar o hipertensión pulmonar.

COMPLICACIONES DEL INFARTO DEL MIOCARDIO

Las complicaciones importantes del infarto del miocardio —falta de bomba, regurgitación mitral y defecto septal ventricular— pueden ser diagnosticadas mediante la ventriculografía de radionucleótidos. Las fallas de bomba pueden ser el resultado de un infarto ventricular izquierdo o derecho extenso, o ambos. La exploración de sangre acumulada puede definir el grado de la disfunción, tanto global como regional, del ventrículo izquierdo o del derecho. Una comparación de los volúmenes sistólicos relativos de los dos ventrículos puede ayudar a la diferenciación entre una falla primaria de bomba y una lesión regurgitante adquirida o de un defecto septal ventricular, porque las consecuencias hemodinámicas son similares y los soplos pueden sonar igual. Las técnicas de primer paso, sin embargo, son capaces de detectar un corto-circuito de izquierda a derecha, observado con un defecto septal ventricular.

La ventriculografía de radionucleótidos se puede utilizar para controlar las intervenciones terapéuticas. Se ha comprobado que la nitroglicerina mejora el movimiento mural en los pacientes con infarto agudo del miocardio. Los nitroprusiatos mejoran las fracciones de eyección ventricular izquierda y derecha, así como el movimiento mural regional. La eficacia de la bomba de balón intraaórtica también ha sido comprobada.

La escanografía de sangre acumulada puede detectar y definir la extensión de los aneurismas ventriculares. Su correlación con la angiografía de contraste es excelente; no obstante, puesto que la escanografía de sangre acumulada se hace en varias imágenes, su sensibilidad puede ser superior. La ventriculografía de radionucleótidos puede diferenciar entre un aneurisma discreto reseccable y una hipocinesia ventricular izquierda.

Ocasionalmente la ruptura de la pared libre del ventrículo izquierdo después de un infarto del miocardio puede dar por resultado un pseudoaneurisma. El reconocimiento de éste es importante, puesto que los pseudoaneurismas presentan una mortalidad muy alta a no ser que se reparen quirúrgicamente. Una cámara grande acinética extracardíaca, separada del

ventrículo izquierdo por el cuello estrecho, sugiere un pseudoaneurisma.

EXPLORACION VISUALIZADA DEL METABOLISMO MIOCARDICO

El metabolismo intermedio del corazón comprende una compleja acción recíproca entre ácidos grasos, carbohidratos y aminoácidos. La utilización de estos substratos se ve significativamente alterada en diferentes trastornos cardíacos y es posible que puedan ser determinados en pacientes vivos a través de la exploración del metabolismo. Para poder interpretar estos estudios metabólicos en el hombre es necesario entender las vías del metabolismo intermedio.

Los emisores de positrones constituyen los radionucleótidos de mayor uso para la exploración metabólica en el hombre. Los nucleótidos, tales como C-11, O-15 y N-13, pueden ser sustituidos dentro de la estructura de compuestos fisiológicamente importantes, sin que se alteren sus propiedades bioquímicas. La marcación con flúor-18 de azúcares y ácidos grasos proporciona análogos que son extraídos de la misma forma que sus análogos no marcados, pero una vez dentro de la célula, su metabolismo no es completo y son atrapados. Además, los emisores de positrones tienen características físicas, especialmente adecuadas para los procedimientos de exploración metabólico "*in vivo*".

La nueva generación "time-of-flight" de cámaras de positrones, tal como la TOPPET, resulta especialmente adecuada para los estudios dinámicos, porque permite la recolección de datos a intervalos breves, lo cual mejora las estadísticas y la resolución.

La visualización clínica del metabolismo es un paso importante hacia el entendimiento y, por lo tanto, el tratamiento de las enfermedades cardíacas, porque se usa el hombre como el modelo "clínico" experimental, en vez de atenerse a la extrapolación con los resultados en animales. Representa una nueva ciencia multidisciplinaria que requiere un esfuerzo unido de los investigadores de bioquímica, radioquímica, física nuclear y de enfermedades funcionales. Esta área debe pregonar una nueva forma de considerar los trastornos clínicos, donde la caracterización de las afecciones metabólicas produce nuevas formas de tratamiento, diseñadas a restablecer la normalidad metabólica.

EXPLORACION VISUALIZADA DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ANTIMIOCINA Fab MONOCLONAL MARCADA CON INDIO-111

La exploración radioinmunológica con anticuerpos monoclonales ha sido propuesta para la visualización "*in vivo*" de marcadores específicos en células o tejidos. Aun cuando los anticuerpos monoclonales radiomarcados han sido empleados principalmente para la detección de tumores, las investigaciones en nuestro laboratorio comprobaron la factibilidad de usar anticuerpos monoclonales radiomarcados diri-

gidos contra la miosina cardiaca para la detección de zonas de necrosis miocárdica aguda.

GAMMAGRAFIA DH PERFUSION MIOCARDICA CON ISONITRILES Tc-99m

En 1982 fue desarrollada una nueva clase de compuestos catiónicos de tecnecio, los complejos de nexakis (alquilisonitril)-tecnecio (I), por un grupo de la Facultad de Medicina de Harvard y de MIT, encabezados por Jones y Davison. Una serie de estos complejos ha mostrado captación miocárdica en especies animales y ha sido sometida a pruebas adicionales en seres humanos.

Los isonitriles Tc-99m prometen ampliar sustancialmente las aplicaciones clínicas de la gammagrafía miocárdica en los pacientes con una arteriopatía coronaria manifiesta o sospechada. El más prometedor de los isonitriles, el Tc-99m MIBI, es una microesfera química en el sentido de que su distribución inicial es proporcional al flujo sanguíneo miocárdico y se mantiene fija dentro del miocardio. Su biodistribución equilibrada permite que sea administrado por vía intravenosa en dosis de 20-30 mCi. Gracias al elevado flujo de fotones, se pueden efectuar angiocardiografías de radionucleótidos de primer paso y estudios tomográficos de alta calidad durante ejercicio y en reposo. Los isonitriles, en especial Tc-99m CPI y Tc-99m MIBI, correlacionan bien con el Tl-201 para la detección de isquemia transitoria, y su distribución miocárdica fija permite llevar la gammagrafía miocárdica hasta la unidad de cuidados coronarios, el laboratorio de ejercicios y la sala de urgencias.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- BROWN KA, BOUCHER CA, OKADA RD, STRAUSS HW, POHOST GM: Quantification of pulmonary thallium-201 activity following upright exercise in normal subjects; importance of peak heart rate and propranolol usage in defining normal values. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1678-1682.
- 2.- BELLER GA, WATSON DD, GIBSON RS: Assessment of myocardial perfusión. In: Come PC, ed. *Diagnostic cardiology noninvasive imaging techniques*. Philadelphia: Lippincott, 1985; 125-149.
- 3.- GARCIA EV, VAN TRAIN K, MADDAHI J, et al: Quantification of rotational thallium-201 myocardial tomography. *J Nucl Med* 1985; 1116: 17-26.
- 4.- GERWITZ H, O'KEEFE DD, POHOST GM, STRAUSS HW, DAGGETT WM: The effect of ischemia on thallium-201 clearance from the myocardium. *Circulation* 1978; 58: 215-219.
- 5.- GILL JB, LILLER DD, BOUCHER CA, STRAUSS HW: Clinical decision making; dipyridamole thallium imaging. *J Nucl Med* 1986; 27: 132-137.
- 6.- GOTTLIEB SO, WEISIELDT ML, OUYANG P, MELLITS F.D, GERSTENBLITH G: Silent ischemia as a marker for early unfavorable outcomes in patients with instable angina. *N Engl Med* 1986; 314: 1214-1219.
- 7.- HOLMAN BL, JONES AG, LISTEER JAMES J, et al: A new Tc-99 m labeled myocardial imaging.
- 8.- KAUL S, CHESLER DA, POHOST GM, STRAUSS HW, OKADA RD, BOUCHER CA: Influence of peak exercise heart rate on normal thallium-201 clearance. *J Nuc Med* 1986; 27: 26-30.
- 9.- KNUST EJ, KUPPERNAGELCH, STOCKLIN G: Long-chain F-18 fatty acids for the study of regional metabolism in heart and liver; odd-even effects of metabolism in mice. *J Nucl Med* 20: 1170-1175, 1979.
- 10.- LIU P, KEISS MC, OKADA RD, et al: The persistent defect on exercise thallium imaging and its fate after myocardial revascularization; does it represent scar or ischemia? *Am Heart J* 1985; 110(5): 996-1001.
- 11.- MACHULLA JH, STOCKLIN G, KUPPERNAGEL CH: Comparative evaluation of fatty acids labeled with C-11, C-13, Br-77, I-123 for metabolic studies of the myocardium: concise communication. *J Nucl Med* 19: 298-302, 1978.
- 12.- MULLANI NA, WONG WH, PHILIPPE EA, et al: Sensitivity improvement of TOF PET by the utilization of the interslice coincidences. *IEEE Trans Nucl Sci* 1982; 29: 479-483.
- 13.- MUDGE GH, Jr, MILLS RM Jr, TAEGTMEYER H, et al: Alternations of myocardial amino acid metabolism in chronic ischemic heart disease. *J Clin Invest* 1976; 58: 11-1192.
- 14.- NEELY JR, ROVETTO MJ, ORAM JF: Myocardial utilization of carbohydrates and lipids. *Prog Cardiovasc Dis* 1972; 15: 289-329.
- 15.- POHOST GM, ALPERT NM, INGWALL JS, STRAUSS HW: Thallium redistribution mechanism and clinical utility. *Semin Nucl Med* 1980; 10(1): 70-93.
- 16.- RATÍB O, PHELPS ME, HUANG SC, et al: The deoxyglucose method for the estimation of local myocardial glucose metabolism with positron computed tomography. *J Nucl Med* 1982; 23: 000-000.
- 17.- SVENSSON SE, LOMSKYM, OLSSON L, PERSON S, STRAUSS HW: Non invasive determination of the distribution of cardiac output in man at rest and during exercise. *Clin Physiol* 1982; 2: 467-477.
- 18.- TAMAKI NM, MUKAI T, ISHII Y, et al: Comparative study of thallium emission myocardial tomography with 190° and 360° data collection *J Nucl Med* 1982; 113: 661-666.
- 19.- THOMPSON DS, NAQVI N, JUUL SM, et al: Cardiac work and myocardial substrate extraction in congestive heart failure. *Br Heart J* 47: 130-136. 1982.
- 20.- WEICH H, STRAUSS HW, PITT B: The extraction of thallium-201 by the myocardium. *Circulation* 1977; 56: 188-191.
- 21.- WILSON RA, OKADA RD, STRAUSS HW, POHOST GM: Effect of glucose insulin-Potassium infusion on thallium clearance. *Circulation* 1983; 68(1): 201-209.