

11227  
16/64

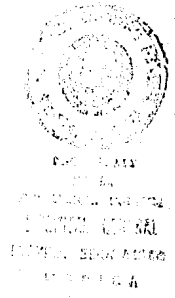


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO, S.S.

**“LA MEDICINA NUCLEAR EN EL DIAGNOSTICO  
DEL INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO”**

**T E S I S  
P R E S E N T A E L  
DR. PARIS TROYO BARRIGA  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
E S P E C I A L I S T A E N  
M E D I C I N A I N T E R N A**



**JEFE DEL CURSO:  
DR. JORGE LOZANO FLORES**

*Jorge Lozano Flores*  
*[Signature]*

MEXICO, D. F.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

1986



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

# I N D I C E

I. INTRODUCCION.....	1
1.- Breve introducción histórica.....	3
2.- Los radiofármacos en la Cardiología Nuclear.....	12
a) Centelleografía de Imágenes Frías.....	13
- Potasio y sus análogos.....	14
- Gases inertes.....	25
- Ventajas del 43K sobre el 201-Tl y 81-Rb.....	26
- Desventajas del 43K en comparación con 201Tl y 81Rb.....	26
- Ventajas del Potasio radioactivo y sus análogos sobre los trazadores fosfatados.....	27
- Desventajas del Potasio radioactivo y sus análogos sobre los trazadores fosfatados.....	27
- Emisores de positrones.....	33
b) Centelleografía de Imágenes Calientes.....	39
- Marcadores de Complejos Inmunes.....	40
- Marcadores del infiltrado inflamatorio.....	42
- Marcadores de tipo no inmunológico, de los constituyen tes celulares.....	43
3.- Fisiopatología de la captación de Pirofosfatos-99mTc... 49	
4.- Antecedentes clínicos de importancia en el uso de los Pirofosfatos-99mTc.....	55
5.- Valoración de la extensión y el tamaño del infarto mio cárdico con el empleo de 99mTc-Pirofosfatos.....	58
6.- Sensibilidad y especificidad de 99mTc-Pirofosfatos.....	61
II. MATERIAL Y METODOS.....	65
III RESULTADOS.....	66
IV. DISCUSION.....	71
V. CONCLUSIONES.....	75
VI. REFERENCIAS.....	76

# I. INTRODUCCION

Tradicionalmente, el diagnóstico de infarto agudo del miocardio está basado en el cuadro clínico y en los subsecuentes cambios electrocardiográficos y enzimáticos que le acompañan. Tales procedimientos proporcionan sólo una evidencia indirecta de la necrosis miocárdica, pero no alcanzan a determinar ni su extensión ni la masa en él involucrada.

Si bien es cierto que en la mayoría de los pacientes el diagnóstico de infarto agudo del miocardio se establece con relativa seguridad, en un buen número de casos no es posible determinar si un episodio de dolor, típico ó no, ha sido acompañado de daño tisular, especialmente en aquellos pacientes que representan problema diagnóstico por la presencia de un bloqueo de la rama izquierda del haz de His ó por la presencia de un infarto del miocardio antiguo, de cirugía cardíaca previa ó de infarto subendocárdico.

Por estas razones, el desarrollo de técnicas diagnósticas adicionales, capaces de identificar no sólo la presencia de un infarto agudo del miocardio, sino también su tamaño y extensión, podrán ser de valor diagnóstico y pronóstico inestimables y superiores a los procedimientos electrocardiográficos habituales, así como a la cuantificación enzimática. Aún más, a medida que progresa la Cardiología, son necesarios métodos de estudio más sensibles, capaces de valorar oportunamente la efectividad potencial de la intervención fisiológica y farmacológica encaminadas a limitar la extensión de la necrosis miocárdica, para así, correr paralelamente con la aplicación de nuevos procedimientos médicos, mecánicos y quirúrgicos tendientes a limitar también la isquemia miocárdica.

En la búsqueda de estos procedimientos, se han llevado a

cabo un gran número de investigaciones con materiales radio --  
activos y podemos afirmar, sin lugar a dudas, que cada día es  
mayor la utilidad y la utilización de tales procedimientos en  
la práctica médica cotidiana.

Es por ello que hoy la Medicina Nuclear y los radiotrazas  
dores han adquirido ya gran auge y han sido utilizados para la  
detección, localización y cuantificación de la necrosis mio -  
cárdica con resultados de un alto grado de sensibilidad, aunán  
dosele un costo mínimo, una seguridad máxima y una alta dispo-  
nibilidad de estas técnicas en nuestros centros hospitalarios.

Estamos perfectamente convencidos, que cualquiera de los  
puntos que acabamos de señalar, es de por sí suficiente para \_  
justificar el presente estudio, cuyo propósito es fundamental-  
mente el señalar experiencias obtenidas de algunos centros hos-  
pitalarios del orbe, así como de nuestro propio país, en el \_  
diagnóstico temprano del infarto agudo del miocardio con la u-  
tilización de la centelleografía con pirofosfatos marcados con  
99mTc. Añadiremos para finalizar una aclaración que es impor-  
tante: dichas técnicas no intentan competir con los procedi -  
mientos convencionales, sino que deben ser siempre utilizados\_  
como métodos complementarios en la medicina práctica actual.

## BREVE INTRODUCCION HISTORICA:

La Medicina de los tiempos actuales, considerando como tal la ciencia médica de los últimos cincuenta años, ha experimentado, en éste tan corto espacio, un desarrollo de tamaño tal, que es con mucho superior a todo lo que se había conseguido desde el principio de los días del hombre hasta esta última y reciente fecha. Indudablemente este florecimiento, no fué de ninguna manera espontáneo, sino que tuvo que tener como base, conocimientos previos obtenidos principalmente en la segunda mitad del siglo XIX: sin esos conocimientos hubiera sido totalmente imposible una evolución tan rápida y tan considerable. Podemos afirmar que paralelamente con las ciencias fisicomatemáticas las cuales en un período análogo han transformado concepto, forma y vida industrial, llevándola de su limitación y pobreza hasta un desarrollo inconcebible, la Medicina es la actividad humana de mayor repercusión y mayor avance que ha tenido el hombre en los últimos tiempos.

Al finalizar el siglo XIX, un médico contaba en su arsenal exploratorio con sus sentidos finamente agudizados y educados e indispensables en la práctica y era además auxiliado por media docena de aparatos elementales. Todo su equipaje exploratorio carecía de otros elementos, aún de aquellos de conocimiento incipiente, apenas esbozados y de los cuales se derivaron toda la gama de auxiliares diagnósticos desarrollados posteriormente. (95)

Roentgen, en noviembre de 1895, impresionó casualmente una placa fotográfica y extrañado por el hecho, obtuvo las primeras radiografías (43,95); junto a este elemento diagnóstico surge como consecuencia de la unión de la Química, Física y Me

dicina, iniciada años atrás principalmente por Claude Bernard y Justo von Liebig, otro grupo de posibilidades diagnósticas que, en conjunto, formaron un laboratorio médico especializado. (60,95)

Aprovechando el descubrimiento por Roentgen de los rayos X, algunos investigadores tales como Henri Poincaré (71) sospecharon la posibilidad de una relación entre la fosforescencia producida por los rayos X en un tubo de haces electrónicos y la luz emitida por algunos minerales, al ser expuestos a la acción de la luz del sol, sentando con ello los comienzos básicos iniciales, que dieron comienzo a lo que vino a ser la "era nuclear"; cuando en 1896 Henri Becquerel (44,77), joven polaca, profesora de ciencias y ayudante de investigación en París, junto con su esposo Pierre Curie, descubren el Polonio y el Radio, y demuestran la emisión espontánea de radiaciones de alta energía a la que llamaron "radioactividad". La laboriosa investigación que tuvo lugar en el mundo a partir de este momento, fué de hecho el origen de descubrimientos en cadena a cada cual más importantes. E. Rutherford en 1899, señaló el concepto revolucionario de la radiación como un efecto nuclear (71,77). En ese mismo año, Elster y Geitel, (60) enunciaron el principio de que toda emisión radioactiva producía la transformación de una sustancia activa en otra inactiva, ó bien en otras sustancias activas que a su vez terminaban en sustancias inactivas ó no radioactivas. Madame Curie, recogiendo las ideas de Elster y Geitel y otras hipótesis previas de Rutherford y Doddy, establece la hipótesis de que la radioactividad va ligada a la transformación atómica de los elementos (60,77), y es en 1909 cuando Hans Geiger y Ernest Marsden (44), descubren el núcleo del átomo, descubrimiento que dos años más tarde señala y publica Rutherford :

ford en el "Journal of Literary and Philosophical Society of Manchester", evento que señalamos, porque en esa misma revista un siglo antes Dalton publicó la existencia del átomo como unidad indivisible (77). Investigaciones posteriores fecundas demostraron los componentes del núcleo atómico: neutrones y protones.

En 1913, Richards (44,71), de la Universidad de Harvard, encontró dos pesos atómicos diferentes para el Plomo; ese mismo año Aston obtuvo los mismos resultados, teniendo como base el átomo de Neón. Estos resultados fueron interpretados por F. Soddy en Gran Bretaña, lanzando al conocimiento universal el concepto de "isótopos". (44,60)

Los progresos y adelantos de la técnica y de la maquinaria a partir de esos años son realmente sorprendentes y casi se puede hablar de un desarrollo violento y continuo. La Medicina en su evolución y en su práctica se vio obligada a participar en este proceso evolutivo y por el advenimiento de los nuevos descubrimientos aparecieron nuevas concepciones filosóficas y nuevas tentativas de actualización (44,95). Se enfrentó a la necesidad de desarrollar y generar equipos y tecnologías nuevas, para correr paralelamente al rápido desarrollo de la ciencia y así participar involucrada en el desarrollo de la Química, de la Física y de la Ciencia Nuclear; amparada en ello se crea una rápida secuencia de investigaciones que llegaron a ser pilares fundamentales en el campo de la Medicina Nuclear actual.

A principios del siglo XX y basados en el estudio del fascinante campo de la radioactividad, salen a la luz logros en aparatos especializados en la detección de radioactividad, y así tenemos los tubos Geiger-Muller, la cámara de ioniza



ción y otras modalidades de detectores utilizados en la investigación de energía nuclear avanzada como la cámara de niebla. Ernest O. Lawrence en 1931 (43), señala por primera vez el principio de la existencia de ciclotrones y sincrotrones como aceleradores de partículas. En este mismo año, Irene Curie (43,44) y su esposo Federico Joliot, obtienen a través del bombardeo nuclear de algunos elementos ligeros formas radioactivas llamadas "radioisótopos", motivo por el cual se les otorga el Premio Nobel de Química en 1935. Chadwick (44), descubre en 1932, el "neutrón" y también obtiene el Premio Nobel en 1935, en éste caso de Física.

En 1934, un joven físico italiano, Enrico Fermi (71, 43, 44), bombardea Uranio con neutrones y llega a la conclusión incorrecta de que había creado un nuevo elemento; sin embargo su esfuerzo de investigación lo llevó al desarrollo del "reactor nuclear". Cuatro años más tarde, en Berlín, Otto Hahn, Fritz Strassmann, Seaborg y Livingood (43,44), repiten los experimentos de Fermi y obtienen el isótopo radioactivo  $^{131}\text{I}$  a partir del Yodo. En Dinamarca la Dra. Lise Meitner (6,44), eminente científica, recién llegada de Alemania, supo de estos experimentos y los discutió con Niels Bohr y su sobrino Otto Frisch; los doctores Meitner y Frisch sugirieron que el Uranio se rompía cuando era bombardeado con neutrones lentos, en partes más ó menos iguales, lográndose la formación de una mezcla de núcleos más ligeros y de esta manera, sentaron las primeras bases de la llamada "física nuclear". Semanas después Niels Bohr (6), comunica en una conferencia en Washington estos hallazgos a físicos nucleares norteamericanos y europeos, señalando con ello la posibilidad de una reacción nuclear en cadena ó de autopropagación.

No podríamos continuar este boceto histórico, sin mencionar a Albert Einstein, el más grande físico teórico de nuestro siglo, que en 1905 publica su "Teoría Especial de la Relatividad" y en 1916 "Teoría General de la Relatividad"; en ellas expone ideas revolucionarias respecto al movimiento absoluto, al tiempo y al espacio y crea con bases firmes una nueva ciencia: "La Física Relativista". Su valor científico reconocido internacionalmente desde muy joven con un Premio Nobel en 1921 y su origen judío, le hacen expatriarse en 1933 de Alemania y hacerse ciudadano norteamericano. En 1939, escribe una carta a Roosevelt, en ése entonces Presidente de los Estados Unidos de Norteamérica, y con ella cambia el curso de la historia: le informaba de la posibilidad de obtener una "bomba atómica" (6,43).

A mediados del verano de 1940, ya se habían descubierto los hechos más importantes a propósito de la emisión de neutrones en la fisión nuclear. En los años en que la Segunda Guerra Mundial asolaba a Europa, desgarraba a Asia y aniquilaba el Norte de Africa, la investigación sobre energía nuclear no tuvo divulgación ó se mantuvo oscura; y es en 1943, cuando George C. Hevesy (43), químico húngaro, reanuda estudios sobre radioactividad, realizando experimentos en plantas y animales; y en 1945 el mundo se entera, con lujo de publicidad de la existencia de fisión nuclear y emisión de neutrones. Una "era de terror" con Hiroshima y Nagasaki, inicia una vez más el camino de la humanidad hacia su autodestrucción. Y es con la divulgación de esta noticia con lo que termina la Segunda Guerra Mundial.

La Cardiología participa a partir de 1948, de los conocimientos hasta aquí enumerados, utilizando éstos, no sólo para combatir la curiosidad innata del hombre, sino para aumen-

tar las posibilidades de técnicas diagnósticas. Prinzmetal, (79,83), recoge las experiencias de Blumgart y Weiss (9,107), pioneros en la utilización de radiofármacos en Medicina Cardiovascular, para medir el tiempo de circulación, y logra no sólo este conocimiento de tiempo de circulación, sino también la medición del gasto cardíaco y crea por decirlo así la "radiocardiografía", procedimiento que quiere conocer y estudiar la función del ventrículo izquierdo en la salud y en la enfermedad.

En 1949, Kety y sus colaboradores (51,107), describen un nuevo método para determinar el flujo sanguíneo, midiendo la velocidad de eliminación del sodio en el sitio de su inyección inicial.

Veall y Mac Intyre (107), con sus investigaciones de gasto cardíaco y función del ventrículo izquierdo, aportan enseñanzas que permiten introducir equipos de detección más complejos que posteriormente Donato y Van Dyke (107) modifican y refinan.

Yates (108), en 1952 fué el primero en estudiar, en forma experimental, con  $^{32}P$  el infarto del miocardio en perros y demostró una disminución de la radioactividad del área de miocardio dañada. Investigaciones subsecuentes se enfocaron al hallazgo de agentes radioactivos con afinidad especial y específica por las áreas isquémicas de miocardio señaladas.

En ese mismo año, el físico norteamericano, Donald Glaser (6,44), idea la cámara de burbujas como detector de radiaciones y poco más tarde en base a la emisión de luz y ya no en la ionización, surge el contador de centelleo.

Sapirstein -1956- fué el iniciador del uso del  $^{42}\text{K}$  como indicador del flujo sanguíneo regional (81); demostró también que podía incluso ser utilizado para medir el flujo sanguíneo regional del miocardio.

En 1958, Rejali, Mac Intyre y Friedell (84), describen el estudio del sistema cardiovascular con isótopos radioactivos en el hombre, empleando seroalbúmina humana marcada con  $^{131}\text{I}$  y registrando imágenes utilizando un aparato de conteo lineal. Fué con esas imágenes con las que se pudo en ese entonces detectar con precisión derrames pericárdicos.

En 1960, otras investigaciones de Bonte, Mac Intyre, Sklaroff y Wagner (10,107) esencialmente, llegaron a precisar que el estudio de la perfusión miocárdica con radioisótopos, tenía cuatro propósitos fundamentalmente, para su utilización a saber:

- 1.- La identificación de derrames pericárdicos.
- 2.- El diagnóstico diferencial entre aneurismas y tumores sólidos de masas toraco-abdominales.
- 3.- La detección anatómica normal y patológica de las arterias y venas mediastinales.
- 4.- El hallazgo de ciertas anomalías del corazón, como pueden ser los engrosamientos de las cámaras cardíacas, los tumores intracardíacos ó cortocircuitos arterio-venosos.

El advenimiento de la cámara de centelleografía, descrita por Anger (43,79) a principios de 1960, significó un cambio importante en la tecnología utilizada para estudiar con isótopos radioactivos la perfusión del miocardio. Se le aunó

el uso del Tecnecio como isótopo radioactivo, que fué descrito por Richards y Harper (40,107). Estos descubrimientos fueron el origen de la "angiografía con isótopos radioactivos", enfocada ya como una serie de eventos dinámicos y registros secuenciales con la cámara de centelleografía, a diferencia de la imagen estática anteriormente obtenida con el contador lineal.

Carr y Beirwal (79,107), introducen en 1962 el  $^{131}\text{Cs}$  como radioisótopo de empleo en la centelleografía de perfusión miocárdica y pionero en la investigación de nuevos radiofármacos tales como el Potasio, inicialmente, y más recientemente el Talio.

D'Agostino (12,25), en 1964, con el descubrimiento de depósitos de un material electrondenso dentro de las mitocondrias de las células necróticas del miocardio y descrito como una estructura cristalina parecida ó similar a la hidroxiapatita del hueso, inició la comprensión y el conocimiento del comportamiento de algunos radiofármacos. Ocho años más tarde, Shen y sus colaboradores (93), confirman la existencia de los depósitos cálcicos en las células miocárdicas dañadas.

En 1964 Mac Intyre y Bonte (43,107), dieron a conocer el uso de una cinta magnética con circuitos especializados, que recogía los datos procesados y almacenados correspondientes a las imágenes dadas por los radiotrazadores. Este proceso significó un gran avance cuando muy poco tiempo después Brown (107), describió el uso de una computadora digitalizada para analizar las imágenes derivadas del contador lineal. Estos nuevos conceptos se adaptaron rápidamente a la cámara de centelleografía, con lo que se crearon sistemas sofisticados de angiografía nuclear que son descritos en 1968 por Ashburn y Wellman (107).



último la investigación de nuevos radiofármacos adecuados a una diversificación de nuevos estudios y de nuevas modalidades.

En 1971, Hunter y Monahan (42, 101), describen el uso del  $^{131}\text{I}$ -Amonio para obtener imágenes de la perfusión miocárdica y también describen la localización de este agente en el miocardio. Más tarde Harper (37), confirma este hecho. En 1973, Holman y sus colaboradores (38,81,108) desarrollan el  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ , en un principio unido a tetraciclina y lo señalan como el mejor radiofármaco reportado hasta esa fecha para ser utilizado en la centelleografía miocárdica. Bonte (11, 40, 75), utiliza  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -pirofosfato poco tiempo después y lo describe a su vez como el mejor agente utilizable para el diagnóstico del infarto del miocardio con centelleografía nuclear; estudios éstos confirmados posteriormente por Parkey, Willerson, y otros investigadores (75,105,106,107).

#### LOS RADIOFARMACOS EN LA CARDIOLOGIA NUCLEAR.

Las centelleografías del miocardio, con isótopos radioactivos, se están llevando a cabo con frecuencia creciente en muchos centros hospitalarios y sus resultados e importancia práctica son francamente promisorios. Dichos estudios reflejan la perfusión miocárdica, bien sea por un defecto ó por un exceso en la actividad registrada por los contadores, de los radiotrazadores empleados. La combinación de agentes que reflejen ambos aspectos: a) los defectos, llamados también imágenes frías, como son el Potasio y sus análogos, los emisores de positrones y los gases inertes; y b) los excesos, llamados

también imágenes calientes, como son los organomercuriales y los elementos marcados con Tecnecio, pueden proporcionar información adicional y complementaria en la necrosis del miocardio y en la actividad creciente del tejido lesionado, permitiendo al médico reconocer, no sólo la isquemia, sino también la diferencia entre infartos antiguos y recientes, así como tener la posibilidad de demostrar los efectos de distintos medicamentos y además la de conocer los resultados de diferentes intervenciones quirúrgicas, exponiéndonos la viabilidad e incremento celular activo aún del tejido isquémico en el infarto del miocardio (94).

A continuación, expondremos brevemente, las características más importantes de los radiofármacos empleados con estos propósitos.

#### a) Centelleografía de Imágenes Frías.

Podemos señalar en rasgos generales, que este tipo de centelleografía se logra, fundamentalmente, con tres grupos de radiotrazadores.

En el primer grupo tenemos al Potasio y sus análogos, que incluyen al Cesio, Rubidio y Talio. Son radionúclidos solubles que penetran rápidamente al espacio intracelular y su distribución no sólo depende del flujo sanguíneo, sino también del transporte activo a través de la membrana celular, por medio del sistema enzimático Na-K-ATPasa.

En el segundo grupo tenemos los gases inertes, tales como el Kriptón y el Xenón, que actúan difundiéndose rápidamente a través de los tejidos y su distribución depende directamente de la perfusión tisular.



Y por último, forman el tercer grupo los radiotrazadores emisores de positrones que incluyen al Nitrógeno, Flúor, Carbono, Galio y al Rubidio.

El Rubidio y el ion Amonio marcado con Nitrógeno, pudieran a su vez ser incluidos en el grupo del Potasio y sus análogos por compartir con éste, actividad biológica y química semejantes (107).

## 1.- POTASIO Y SUS ANALOGOS.

### 1.1.- Potasio:

El Potasio es un elemento que por el hecho de ser el constituyente catiónico intracelular más abundante y por su papel fisiológico en el organismo, se hace particularmente interesante.

Las investigaciones del Potasio como radiofármaco tienen sus inicios en el año de 1957, cuando Love (59), demostró la acumulación de este catión radioactivo en el miocardio; esta investigación fué el origen de la utilización por Sapirstein (40), del  $^{42}\text{K}$  como un indicador del flujo regional del miocardio, que tuvo poco éxito, por la problemática que representaba su obtención y la difícil detección de la emisión de partículas gamma con los aparatos hasta ése entonces desarrollados para dicho fin.

A fines de 1971, es introducido para estudiar al miocardio, el  $^{43}\text{K}$  como agente radioactivo, al parecer con ventajas sobre el  $^{42}\text{K}$ , ya que su obtención en el ciclotrón es más fácil y su detección puede realizarse tanto como con un registrador de conteo lineal como con una cámara de centelleografía (97,107).

Existe gran cantidad de literatura para explicar la naturaleza y el comportamiento biológico del Potasio, conocimientos que son todavía de tipo especulativo y día a día se están proponiendo teorías nuevas enfocadas a explicar la distribución miocárdica de este catión. Así se ha descrito que la alta concentración intracelular del Potasio es mantenida por un proceso enzimático que requiere de energía para su realización y también se ha visto que el mantenimiento de este gradiente de concentración es oxígeno dependiente, por lo que se afirma que un período transitorio de hipoxia, encamina a la pérdida intracelular de este ion. Si se pudiera medir este flujo iónico, tendríamos un método altamente sensitivo para detectar en forma rápida la hipoxia tisular de una región miocárdica en especial. Hasta la fecha, el radiopotasio ha sido utilizado con el fin básico de medir el flujo miocárdico regional. Al pasar por el corazón, el 70% del ion Potasio radioactivo disponible, penetra a las células del miocardio y un número equivalente de iones intracelulares abandonan la célula; dado al alto gradiente de concentración entre el Potasio intracelular y el extracelular, este intercambio es muy lento y permite la obtención de imágenes que representan la distribución del flujo miocárdico regional. Transcurrido un período de tiempo (horas), se obtendrá un equilibrio entre el Potasio radioactivo y el no radioactivo, y será entonces cuando la distribución del Potasio radioactivo registrada por la cámara de centelleografía podrá demostrarnos la reserva de Potasio. Por lo tanto, la información más fiel de la perfusión regional, se obtendrá en los primeros minutos posteriores a la administración del radiotrazador (81).

En 1973, Meyers (70), propuso el  $^{86}\text{K}$  como un posible agente útil para el estudio de procesos dinámicos en vivo.

Explicó los buenos resultados obtenidos en base a la vida media tan corta de este trazador de 7.7 minutos, que permitió un registro secuencial de imágenes a intervalos de tiempo corto.

Gorten (32,34), en 1977, realizó una amplia evaluación del uso del  $^{43}\text{KCl}$  en 130 pacientes. Obtuvo resultados muy halagadores y reporta un alto grado de sensibilidad en la detección de infartos miocárdicos especialmente de los agudos. Pudo detectar infartos dentro de las primeras horas de instalada la sintomatología, esencialmente cuando debe llevarse a cabo la decisión de hospitalizar en unidades de cuidados coronarios intensivos, monitoreo y terapia. Lo que no pudo, fué especificar si el infarto detectado, era reciente ó antiguo, dificultando con ello un diagnóstico diferencial en pacientes con historia sugestiva de infarto previo del miocardio. Gorten obtuvo también una buena correlación electrocardiográfica diagnóstica, con respecto a la localización del infarto.

El hecho de obtener resultados muy variados, no paralelos entre el grado de oclusión arterial y las imágenes centelleográficas obtenidas, llevó a la propuesta de nuevas teorías acerca del comportamiento del Potasio en el miocardio, especialmente en presencia de isquemia ó de necrosis. Aparte de explicar las imágenes frías, en base a una perfusión sanguínea disminuida, se ha demostrado que en la isquemia aguda del miocardio existe un balance negativo de Potasio, así como también se concentra menos Potasio en el tejido fibroso de cicatrización, que en el miocardio sano. Corrobora ésto, la teoría de Gorten de afirmar que tanto los infartos antiguos como los recientes disminuyen la captación de Potasio a partir del torrente sanguíneo, y aunque el mecanismo íntimo no es exactamente conocido, se cree que la permeabilidad de membrana es té francamente involucrada (33,34).

Con el advenimiento de nuevas investigaciones, se aportan los análogos del Potasio, tales como el Rubidio, Cesio, Amonio y Talio. Estas investigaciones están orientadas siempre a una mejor comprensión del comportamiento biológico de estos agentes. El mecanismo del transporte activo a través de la membrana celular, de estos cationes, dista mucho de estar íntegramente conocido; pero se piensa que el sistema enzimático Na-K-ATPasa, presente en la membrana celular y encargado de concentrar el Potasio dentro de la célula y de exteriorizar de ella al Sodio, tiene una franca participación. El Potasio y sus análogos compiten en su afinidad por el sitio activador de la ATPasa, para catalizar la conversión de adenosin-trifosfato (ATP) en adenosin-difosfato (ADP) y fósforo inactivo (Pi); mostrando diferencias que al parecer están dadas por este grado de afinidad. El Talio, por ejemplo, parece tener una mayor afinidad por el sitio activador de la ATPasa en un grado bastante mayor que el Potasio (96).

Nishiyama (73), en 1975, hace un análisis completo del comportamiento físico, químico y biológico de estos radiofármacos. Refiere en primer lugar que la velocidad de eliminación del radiofármaco, del torrente sanguíneo, es distinta para todos ellos. Encuentra una mayor velocidad de eliminación sanguínea para el Amonio y le siguen el Potasio, Rubidio, Talio y Cesio, respectivamente, siendo apreciablemente más lentos el Talio y el Cesio. Se ha analizado también la actividad de estos trazadores en diferentes órganos, para obtener una buena tabulación del momento oportuno de lograr imágenes miocárdicas más nítidas y con menos interferencia de actividad extramiocárdica. Así se demostró que para iniciar buenas tomas, se debe disminuir la actividad en el torrente sanguíneo a un 10% ó menos, en relación a la dosis administrada inicialmente.

Todos estos compuestos se acumulan en músculo esquelético, hígado, estómago, pulmones y otros órganos, en diferentes grados. Se ha encontrado por ejemplo, que el Potasio es el elemento que muestra más interferencias debido a la gran actividad de este en los diversos órganos, principalmente en hígado. El Talio comparte esta mayor actividad hepática y el Cesio la muestra en el hipocondrio izquierdo, en la zona correspondiente al fundus gástrico; actividad extracardíaca que tiene el inconveniente de contaminar la visualización nítida del área cardíaca; así pues, tenemos que tener siempre en cuenta la probable contaminación correspondiente a las áreas de actividad en distintos órganos y también la velocidad de concentración de estos trazadores en el miocardio. Tanto el Talio como el Potasio son rápidamente concentrados y eliminados del miocardio y, en cambio, el Cesio de lenta captación miocárdica, demostró tener un mayor tiempo de actividad miocárdica, probablemente debido no sólo a su lenta concentración, sino también a su lenta eliminación (96,73).

Como ya hemos visto, la cantidad de iones radioactivos que penetran al miocardio, depende del transporte activo de ellos a través de la membrana celular, de la permeabilidad del endotelio capilar, así como también de su tamaño molecular. Todo ello nos dá diferencias en el comportamiento biológico, químico y físico de estos agentes radioactivos.

#### 1.2.- Rubidio:

En 1962, Carr (21), describe por primera vez el uso del  $^{86}\text{Rb}$  y llega a la conclusión que al igual que el  $^{42}\text{K}$ , estos agentes no son prácticos para ser utilizados. Basados en esto Martin y Zaret (65), en 1974, utilizaron el  $^{81}\text{Rb}$  como nuevo agente. Este último ha sido el único radionúclido del Rubidio.

que ha podido ser registrado en forma efectiva y , en contraste con el  $^{45}\text{K}$  puede ser producido a un costo menor. El  $^{82}\text{Rb}$  tiene ciertas ventajas sobre el ion Amonio marcado con  $^{13}\text{N}$  y el  $^{81}\text{Rb}$ , ya que no requiere del ciclotrón como los otros para su obtención y producción; y su vida media media muy breve, permite obtener imágenes secuenciales a pequeños intervalos de tiempo (5 minutos), pero también esta brevedad vital media le impide ser utilizado con la computadora tridimensional. La primera cualidad señalada es de importancia para medir ó detectar cambios seriados y dinámicos a pesar de que sean imágenes bidimensionales (14).

Diversos radionúclidos del Rubidio han sido investigados y utilizados como indicadores de la perfusión miocárdica, aunque carecen de propiedades que los hagan particularmente prácticos (81).

### 1.3.- Cesio:

A diferencia del Rubidio y del Potasio, el Cesio requiere de un tiempo de eliminación del torrente sanguíneo mucho mayor, lo mismo que para se concentrado y expulsado del miocardio; atribuido ello, en ambos casos, a la mayor dificultad de difusión por la membrana celular.

Romihlt (87), utilizó el  $^{131}\text{Cs}$  y el  $^{129}\text{Cs}$  y obtuvo resultados sorprendentes en la detección de isquemia miocárdica. El primero se produce en el reactor nuclear y el segundo en el ciclotrón. Sus vidas medias son de 9 días y 32 horas , respectivamente.

El interés de estos radiofármacos, así como las nuevas investigaciones con el  $^{134}\text{Cs}$ , son de carácter casi practicamente histórico y de experimentación, puesto que ninguno de

los tres está comercialmente disponible en el mercado (81, -- 96).

#### 1.4.- Ion Amonio:

Aunque el ion Amonio técnicamente no pertenece al grupo I de la tabla periódica, comparte muchas características químicas y biológicas con el Potasio (81). Hunter y Monahan (42) en 1971, introducen este ion marcado con  $^{15}\text{N}$ , producido en el ciclotrón, para obtener imágenes de la perfusión miocárdica, en forma experimental con perros; obteniendo una correlación proporcional entre la distribución del radiofármaco y la perfusión regional del miocardio. Posteriormente Harner (36,37), demostró su utilidad clínica en el hombre, y señala también la ventaja de que aunado al hecho de servir como indicador de la perfusión regional, es también un buen indicador de la integridad y viabilidad tisular. Walsh y sus colaboradores --- (101), en 1976, confirman ésto y hacen una buena revisión del comportamiento biológico de este catión como radiofármaco. Como ya hemos mencionado, después de su inyección, es rápidamente eliminado del torrente sanguíneo y concentrado en el miocardio, proceso que permite un registro rápido, sin obtener imágenes con interferencia de actividad en el flujo sanguíneo. Sin embargo, es también captado en forma importante por el hígado (aproximadamente un 15%), pulmones, cerebro y riñones; sin embargo, la concentración miocárdica mantiene un alto porcentaje (aproximadamente de un 2 a 4% de la dosis administrada es retenida en el miocardio), y este nivel de actividad permanece constante en el hombre durante aproximadamente 30 minutos. Como ya hemos señalado, existe una captación sustancial en los pulmones, inmediatamente después de la administración de este agente, y su eliminación es variable y dependiente del hábito tabáquico de los pacientes. Ocasionalmente esta eliminación es lenta; sobre todo en aquellos pa -

cientes fumadores crónicos, la alta actividad pulmonar interfiere en forma importante con la visualización del corazón en las imágenes centelleográficas. Sin embargo, en la actualidad existen técnicas para eliminar esta interferencia. Asimismo, es bueno mencionar que la dosis de radiación del paciente es mínima.

Como ya se revisó, el Amoníaco ( $\text{NH}_3$ ) es permeable en forma libre a todas las membranas celulares, pero a un pH fisiológico está presente, predominantemente en forma ionizada, como ion Amonio ( $\text{NH}_4^+$ ), catión relativamente impermeable. Estudios realizados han demostrado que el  $\text{NH}_4^+$  puede penetrar la célula como un sustituto del Potasio por medio del sistema enzimático Na-K-ATPasa. Dado a que un exceso de Amonio en el organismo puede resultar tóxico, el miocardio como otros órganos posee un mecanismo protector de eliminación.

Para el registro de imágenes es necesario un contador con un colimador especial para rayos de alta energía, y como también es un componente emisor de positrones, puede también registrarse empleando una cámara de positrones. Con ello, estos mismos autores, obtuvieron resultados francamente sorprendentes. Demostraron defectos de perfusión en un 82% de aquellos pacientes con estenosis coronaria significativa y en un 96% en aquellos pacientes con infarto del miocardio. La centelleografía perfusoria del miocardio con este agente, demostró una incapacidad para distinguir entre defectos de perfusión dados por infarto del miocardio, de los presentados por otros procesos isquémicos agudos, en los que las anomalías en la perfusión han sido ampliamente documentadas; también muestra inhabilidad para distinguir, en reposo, el tejido isquémico agudo, del tejido cicatricial secundario a un infarto antiguo.



Los datos hasta aquí mencionados, hacen de este radiofármaco el de elección para ser utilizado en las pruebas de esfuerzo y de reposo, empleadas ambas comparativamente en la valoración de la perfusión miocárdica para el diagnóstico diferencial entre un proceso isquémico agudo, ó bien de uno cicatrizal.

#### 1.5.- Talio:

El Talio-201, es el radiofármaco de moda, utilizado en la centelleografía perfusoria del miocardio. Fué inicialmente introducido en 1970 por Kawana (50,98), al pretender establecer una relación comparativa de comportamiento con el Potasio y demostrando ambos en sistemas biológicos. Dos años más tarde, Belgrave y Lebowitz (7,58,81), desarrollan un método eficaz para producir Talio-201 con un alto grado de pureza. Una vez desarrolladas las técnicas de producción, Bradley-Moore y sus colaboradores (13,98) evaluaron la utilidad de este radiotrazador en la centelleografía de la perfusión miocárdica. Aunque técnicamente hablando tampoco es un análogo del Potasio, se le considera como tal por la similitud de comportamiento químico, biológico y físico que guarda con éste último elemento. Tiene una vida media de 73 horas y puede ser registrado con la cámara de centelleografía fácilmente. Aún no está claramente comprendido el mecanismo mediante el cual es concentrado en el miocardio, pero se cree que sea similar al del Potasio, como ya se explicó. Existe una diferencia importante entre el Potasio y el Talio, que pone en ventaja a éste último y es el hecho de que tiene una mayor retención celular; sin embargo, cuenta con dos desventajas importantes: un alto costo de producción y un índice bajo de conteo por mililitro de dosis administrada.

Después de la administración intravenosa, el  $^{201}\text{Tl}$  se distribuye en todo el organismo. Su concentración sanguínea

disminuye rápidamente y posteriormente es captado por el miocardio (81). La centelleografía con Talio-201 se realiza en la actualidad, fundamentalmente con dos propósitos: 1) La evaluación de cambios en la perfusión y 2) La determinación de la perfusión regional de reserva. Maseri y colaboradores (66,67), hacen una extensa revisión y sientan bases de importancia para la comprensión del comportamiento del Talio. Se ha demostrado también de acuerdo a la fisiología y fisiopatología del infarto, que en los estadios iniciales definitivamente hay edema e isquemia peri-infarto, que hacen a la lesión relativamente mayor. La afluencia sanguínea a este tejido isquémico, en lugar de estar incrementada para responder a las demandas de la región, puede estar disminuída, incluso a valores de cero, pero este grado de disminución sólo ocurre si el infarto es transmural, dando en consecuencia una de las mayores limitaciones del empleo del  $^{201}\text{Tl}$  como radiotrazador: su inhabilidad para detectar lesiones que se encuentran limitadas al subendocardio. Maseri y colaboradores divulgan este conocimiento. Para valorar la perfusión regional de reserva, es necesario realizar estudios tanto en reposo, como con esfuerzo.

Wackers y sus colaboradores (98,100) en 1976, a su vez investigan el uso del  $^{201}\text{Tl}$  en el diagnóstico de infarto agudo del miocardio, encontrando que en la mayoría de los pacientes, habiéndoseles realizado las centelleografías en las primeras 24 horas de iniciada la sintomatología, la sensibilidad de este estudio era alta y confiable. Esta sensibilidad sí diferentemente disminuía conforme se prolongaba más la realización del estudio; pero aún así, la sensibilidad obtenida, era mayor que la conseguida con el monitoreo electrocardiográfico convencional.

Bailey (5) poco tiempo después realizó un estudio comparativo en pacientes tanto con enfermedad coronaria obstructiva significativa, demostrada mediante angiografía, como con pacientes con historia de infarto antiguo del miocardio y obtuvo un porcentaje diagnóstico mayor con imágenes centelleográficas positivas que el que pudo conseguir con el electrocardiograma convencional.

Inicialmente, se pensó que la centelleografía con  $^{201}\text{Tl}$  no sería de valor para el diagnóstico diferencial entre un infarto agudo y uno antiguo. Experiencias recientes han demostrado que esta diferenciación es posible, con un registro secuencial.

William Strauss (97,98) en 1977, realizó un amplio estudio sobre el Talio radioactivo y enumeró en él las diferentes aplicaciones clínicas de su utilización, a saber:

- 1.- Definir tamaño, forma y posición del corazón.
- 2.- Determinar la distribución miocárdica del radiotrazador y valorar de acuerdo a ésta, si hay engrosamiento muscular del ventrículo izquierdo.
- 3.- Detectar la presencia de infarto del miocardio, sitio y extensión del mismo.
- 4.- Detectar la presencia de isquemia miocárdica transitoria.
- 5.- Detectar algunas enfermedades cardíacas congénitas.
- 6.- Detectar cardiomiopatías.

Los estudios de perfusión del miocardio con  $^{201}\text{Tl}$  después del ejercicio en individuos asintomáticos ó enfermos con sospecha de angor pectoris, a menudo son más confiables que las pruebas de esfuerzo realizadas sobre la banda sin fin. Una lesión que aparece en la centelleografía post-ejercicio

que no se visualizó en la centelleografía de reposo, es altamente sugestiva de isquemia miocárdica transitoria. Aquellas áreas donde hubo un infarto previo ó una cicatriz, generalmente permanecen iguales ó bien empeoran en el estudio realizado después del ejercicio. Actualmente, Strauss y Pitt (98), han desarrollado un nuevo método para evaluar esta isquemia transitoria, mediante el uso de un potente fármaco vasodilatador coronario de corta acción, que puede administrarse en forma intravenosa. Esta vasodilatación ocurrirá en aquellos vasos normales, pero en aquellos estenosados, la vasodilatación será en un grado con mucho menor. Si se realiza pues la centelleografía con Talio-201 en el transcurso del pico máximo de acción de este vasodilatador, se podrá observar el flujo alterado de diferente manera en arterias normales y patológicas.

También se ha señalado la utilidad y el gran campo de acción que tiene este agente en el diagnóstico de cardiopatías congénitas y de cardiomiopatías.

A las experiencias previamente citadas que evidencian la gran variedad de aplicaciones clínicas del Talio-201, habría que añadir que éstas habrán de verse posteriormente aumentadas con el advenimiento, ya en puerta, del uso de este radio-trazador en la tomografía computarizada.

Como resumen de lo anteriormente dicho, en las tablas 1 y 2 se enumeran algunas características, ventajas y desventajas del Potasio y sus análogos.

## 2.- GASES INERTES.

La valoración hemodinámica cardiopulmonar a partir del conocimiento tanto de la perfusión miocárdica como de la ven-

## T A B L A 1 \*

VENTAJAS DEL 43 K SOBRE EL 201 T1 y 81 Rb:

- 1.- Velocidad de eliminación del torrente sanguíneo y concentración miocárdica más rápidas.
- 2.- Velocidad de eliminación miocárdica rápida que permite la realización de estudios secuenciales en períodos de tiempo cortos.
- 3.- El estudio puede realizarse inmediatamente después de practicada la centelleografía con Pirofosfatos, en aquellos casos en que se deseé:
  - a) Confirmar diagnósticos inciertos.
  - b) Determinar la localización y la extensión del tejido miocárdico infartado, en forma más precisa.
  - c) Detectar en adición, un infarto antiguo.
- 4.- Mejor resolución.
- 5.- Menos actividad en otros órganos como pulmones, hígado, estómago, intestino, tiroides y riñones, que pudiera mostrar interferencia en las imágenes centelleográficas.

DESVENTAJAS DEL 43 K EN COMPARACION CON EL 201 T1 Y EL 81 Rb:

- 1.- El tener un alto costo de producción y una baja disponibilidad comercial.
- 2.- El requerir una cámara de rayos gamma ó un contador lineal especiales y modificados, para su detección externa.
- 3.- El tener una vida media corta, que dificulta su almacenamiento y conservación.

\* Gorten, R.J.: Evaluation of Radioactive Potassium and its Analogues for Imaging Myocardial Infarcts.- Sem. Nucl. Med. 7:57-48, 1977.

## T A B L A 2 \*

VENTAJAS DEL POTASIO RADIOACTIVO Y SUS ANALOGOS SOBRE LOS TRAZADORES FOSFATADOS:

- 1.- Pueden detectar infartos del miocardio de cualquier edad, (desde 30 minutos hasta 15 años).
- 2.- En términos generales, pueden definir bien las lesiones y sus bordes.
- 3.- Determinan fácilmente la localización de los infartos tanto transmurales como endocárdicos.
- 4.- No hay dificultad diagnóstica en la interpretación de las imágenes, ya que no hay interferencia dada por la actividad del esternón, costillas, fracturas costales o tejido mamario.
- 5.- Pueden determinar en forma más precisa la porción del miocardio afectado en presencia de un infarto.
- 6.- Se pueden obtener imágenes 5 minutos después de la administración del radiofármaco.
- 7.- Generalmente es sencillo decidir si el estudio es normal o si muestra alguna anormalidad.

DESVENTAJAS DEL POTASIO RADIOACTIVO Y SUS ANALOGOS SOBRE LOS TRAZADORES FOSFATADOS:

- 1.- No se puede hacer diagnóstico diferencial entre un infarto reciente y uno antiguo sin los estudios comparativos.
- 2.- Alto costo.
- 3.- Mayor absorción de radiación.
- 4.- Menos flexibilidad en la elección del instrumental para su detección externa.

\* Gorten, R.J.: Evaluation of Radioactive Potassium and its Analogues for Imaging Myocardial Infarcts.- Sem. Nucl. Med. 7:37-48, 1977.

tilación pulmonar se ha logrado por medio de técnicas que utilizan radioisótopos fácilmente difundibles a través de la membrana celular. Ellos son los gases inertes: Kriptón-81m y el Xenón-133 (43).

### 2.1.- Kriptón:

El advenimiento del Rubidio-81, significó un gran avance en la Medicina Nuclear, ya que representó la creación de un sistema generador a partir del cual se obtuvo el Kr-81m que por las múltiples ventajas que tiene se le augura un gran futuro. Este último radionúclido tiene una vida media de 13 segundos y puede ser administrado por vía respiratoria (inhala-ción) como por vía vascular (intravenosa e intra-arterial). Esta brevísima vida media ocasiona que su distribución esté regulada en forma dominante por el flujo sanguíneo.

Asimismo, a través de estudios basados en la ventilación pulmonar, se ha podido demostrar que en la utilización de este trazador no existe una fase de "lavado de arrastre", ya que su rápida disminución hace imposible, desde un punto de vista físico, un equilibrio de adaptación y su rápida eliminación no permite su detección externa. Una imagen pues, obtenida en un momento estable, después de la inhalación del Kr-81m representará la distribución del aire inspirado detectando así el volumen de ventilación pulmonar, principalmente la capacidad vital, la capacidad residual funcional y el volumen residual (82,79).

Se han realizado estudios de corazón izquierdo con la administración de 81mKr intra-arterialmente. El cateterismo arterial es necesario porque el Kr-81m al ser administrado por vía intravenosa, tiene la propiedad de difundirse rápidamente al gas alveolar. El cateterismo permite también la administración en infusión arterial continua, y el poder pasarlo por u-

na rama de las arterias coronarias permite monitorizar continuamente y simultáneamente la actividad regional miocárdica. Se pueden observar también simultáneamente los cambios en la perfusión miocárdica causados por "stress" ó bien por drogas administradas con éste ó con diferentes propósitos.

Mayron y Kaplan (49), en 1976, reportan la gran utilidad de esta forma de administración y señalan muchas de sus ventajas. Hacen hincapié en que se puede eliminar la superposición de las cámaras cardíacas suspendiendo la infusión del radio - trazador y permitiendo así en unos segundos mientras se vacían dichas cámaras, la visualización de la actividad cardíaca. Dada la corta vida media del  $^{81m}\text{Kr}$ , existe poca actividad pulmonar y por lo tanto existe una mínima interferencia, con lo que se obtiene un alto grado de nitidez.

Jones y Matthews (48), en 1971, enfocan el empleo de este radiotrazador desde un punto de vista diferente, al proponer la medición de la perfusión miocárdica mediante la administración intravenosa de  $\text{Rb-}^{81}$ . Una vez que éste es concentrado en el miocardio, es posible detectar las radiaciones emitidas no sólomente por el  $^{81}\text{Rb}$  sino también las correspondientemente emitidas por el  $\text{Kr-}^{81m}$ , generado en el organismo a partir del  $\text{Rb-}^{81}$ . Este enfoque es actualmente muy atractivo porque la distribución intracelular del  $^{81}\text{Rb}$ , la naturaleza de la libre difusión del Kriptón inerte y la relación de flujos  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$ , representan por sí mismas una función directamente proporcional a la perfusión miocárdica regional.

Después de la administración intravenosa del  $^{81}\text{Rb}$  es posible monitorizar la perfusión regional miocárdica durante aproximadamente 12 hrs. También es posible mediante el índice



de la relación de flujos  $^{81}\text{Rb}/^{81m}\text{Kr}$  detectar cambios específicos que pudieren presentarse en algún momento del monitoreo.

Las limitaciones de este procedimiento consisten esencialmente en el alto grado de pureza que es menester conseguir en el  $\text{Rb-81}$  utilizado, para descartar cargas radioactivas que sus impurezas ocasionan al paciente.

## 2.2.- Xenón:

El Xenón-133 ha sido ampliamente utilizado en la valoración de la circulación coronaria y de la función cardíaca. El uso del  $^{133}\text{Xe}$  tiene como propósito fundamental el determinar la repercusión y el significado fisiopatológico de la lesión coronaria en término de los efectos que cause sobre el flujo capilar miocárdico, tanto en reposo como bajo "stress", ya que por sí sola la arteriografía es incapaz de medir el flujo coronario distal a la estenosis coronaria, ó bien de valorar la relación entre el flujo coronario y las demandas metabólicas del miocardio de oxígeno y otros nutrientes (107).

Cada una de las arterias coronarias aporta su función a un área específica y pequeña del miocardio. En condiciones basales el requerimiento de oxígeno aportado por el flujo coronario es de por sí elevado. Ahora bien, el incremento en los requerimientos metabólicos del músculo cardíaco generalmente son proporcionados al incremento del flujo coronario regional aunque haya un mínimo incremento en la difusión de oxígeno al miocardio. Cuando el incremento en el flujo coronario es suficiente para satisfacer el incremento en las demandas de oxígeno y otros nutrientes, no se presenta el proceso isquémico. Sin embargo, en presencia de una arteria estenosada, puede ser insuficiente para satisfacer los requerimientos señalados

y por lo tanto se presenta isquemia del miocardio, representa da clínicamente por angor pectoris y electrocardiográficamente por alteraciones en el segmento ST. Puede facilitarse la identificación de la isquemia miocárdica al establecer una relación obtenida con las mediciones del flujo sanguíneo y de la función ventricular.

Gould y Lipscomb (35), en 1964, demostraron experimentalmente en perros, que la estenosis de una arteria coronaria en condiciones de reposo, no origina una disminución en el flujo coronario a menos que esta estenosis sea del 90% ó más. Conforme va disminuyendo el diámetro de una arteria coronaria se van dilatando las arteriolas más distales, de tal forma que en condiciones basales se mantiene relativamente constante la perfusión capilar miocárdica (72). Sin embargo, existe un límite en este sistema de autoregulación; si la estenosis coronaria progresa, la capacidad de dilatación de las arteriolas disminuye y el flujo coronario depende entonces del gradiente de presión que se establezca a través del sitio estenosado.

La perfusión miocárdica puede ser normal incluso con una obstrucción coronaria de menos de 90%, pero la capacidad que tiene el miocardio de responder a los estímulos de demanda de flujo sanguíneo es progresiva y paralela al grado de obstrucción. Cuando esta obstrucción sobrepasa el 50%, comienza a disminuir notablemente esta capacidad de respuesta, para alcanzar en obstrucciones de más de 90% una total abolición.

El flujo sanguíneo coronario reducido ocasiona naturalmente alteraciones de función ventricular tanto segmentarias como globales (35,107).

Las mediciones del flujo sanguíneo y función ventricular pueden obtenerse con la administración directa de  $^{133}\text{Xe}$  en una arteria coronaria. Este gas inerte se difunde rápidamente en el tejido irrigado por esa arteria y es eliminado en un 95% por el torrente sanguíneo a través del pulmón.

Cannon y sus colaboradores (18) en 1975, realizaron una extensa revisión sobre el uso del  $^{133}\text{Xe}$  en el estudio cintileográfico de perfusión miocárdica. Con este estudio, llevado a efecto en 400 pacientes, señalan los puntos esenciales a seguir en el uso de este radiotrazador producido en el reactor nuclear (54). Registraron los datos observados simultáneamente en una cinta magnética y posteriormente ésta fué procesada y analizada por una computadora digitalizada. Este análisis fué hecho valorando simultáneamente función ventricular y diferentes curvas de eliminación miocárdica de  $^{133}\text{Xe}$  para posteriormente llevar a efecto un estudio comparativo con las curvas de eliminación representativas del miocardio normal y con las obtenidas de tejido isquémico (19).

Este radiotrazador ha permitido una novel y gran variedad de estudios de experimentación que incluyen entre otros:

- a) El establecimiento de patrones de perfusión miocárdica, tanto en el miocardio sano como en el miocardio con enfermedad coronaria.
- b) La valoración de la respuesta a las intervenciones quirúrgicas realizadas como intento terapéutico de enfermedad coronaria.
- c) La valoración de la circulación coronaria colateral.
- d) La valoración del empleo de diversos fármacos que muestren diferentes patrones de circulación coronaria.

Para terminar señalaremos que últimamente se han llevado a efecto estudios con Xenón-127. Lo reciente e incipiente de las investigaciones, no permiten todavía confirmar su auténtica y segura utilidad (4).

### 5.- EMISORES DE POSITRONES.

En este grupo están incluidos el Rubidio, el Amonio marcado con Nitrógeno-13 y el Potasio, agentes que ya hemos discutido ampliamente cuando hemos tratado el grupo del Potasio y sus análogos. Están incluidos también el Carbono y el Oxígeno, clasificados ambos como radioagentes de vida media corta (107), así como finalmente el Flúor y el Galio.

#### 3.1.- Oxígeno:

El Oxígeno-15 es producido en el ciclotrón. El agente más adecuado para el estudio de la función cardíaca ha sido el C 15O2. Pocos segundos después de su inhalación, el carbono 15 O2 es convertido en agua por medio de un sistema transformador catalizado por la anhidrasa carbónica, permitiendo el que llegue a ventrículo izquierdo en esta forma líquida, donde su actividad puede ser identificada durante aproximadamente 10 ciclos cardíacos antes de ser eliminado. Esta vida media de 2 minutos representa problemas de producción, almacenamiento y manejo, pero a sabiendas de esto, el hecho de tener un tránsito alveolo-capilar rápido; una conversión en agua prácticamente instantánea y finalmente una fácil administración y detección externa con cámara de Anger, lo hacen representar un armamento de suma utilidad en estudios sucesionales de la función cardíaca (82).

Watson y sus colaboradores (102) en 1970, realizaron un estudio empleando el C 15 O2 para detectar cortocircuitos arteriovenosos de izquierda a derecha y obtuvieron resultados

sorprendentes; reportaron una sensibilidad del 100% (15/15) , y lo indicaron como un magnífico método cuantitativo y cualitativo en la identificación de esta entidad, ya que no se obtienen con él, diagnósticos falsos positivos ni falsos negativos.

### 3.2.- Ácidos Grasos Marcados:

En 1954, fueron sugeridas las combinaciones de agentes emisores de positrones de vida media corta (principalmente el Carbono-11) con radionúclidos emisores de radiaciones gamma como son los ácidos grasos y también combinaciones de estos emisores de vida media corta con otros agentes emisores de positrones de vida media larga, entre los cuales estuvo incluido el Flúor-18. Robinson (86), basado en los estudios de Evans (29), con Acido Oléico marcado con I-131, introduce el uso de los ácidos grasos (Acido 16-Hexadecanoico radioyodado) para su uso. Estos dos estudios pioneros pudieron describir el comportamiento biológico, físico y químico que fué muy similar al del Potasio, pero no alcanzaron una utilidad clínica práctica porque el 131-I utilizado por Evans tiene poca especificidad y el 125-I utilizado por Robinson tiene muy poca disponibilidad comercial por el hecho de tener un alto costo de producción.

La problemática de los productos radioyodados fué base para que nacieran sustitutos de éstos, tales como el Carbono-14, Carbono-11 y el Flúor-18 (79).

#### Flúor:

El primer estudio experimental llevado a efecto fué el de Poe (80) en 1975, con el Tetradecanoato marcado con F-18. Si bien desde el punto de vista de utilidad práctica Poe no obtuvo resultados diferentes a los de Evans y Robinson, sí

obtuvo éxito sin embargo en la investigación del comportamiento fisiológico de los ácidos grasos en el miocardio, resultados que le permitieron establecer las primeras bases de su conocimiento y de las cuales se derivaron las posteriores aplicaciones de estos radiotrazadores.

La acumulación de estos radioagentes en el miocardio depende de factores que involucran esencialmente el metabolismo de los ácidos grasos.

El 60 a 80% de la energía producida en el corazón parte fundamentalmente de la oxidación grasa cuyo sustrato básico son los ácidos grasos. Aún cuando tenga lugar una hipoxia moderada ó pueda sobrevenir una isquemia, los ácidos grasos exógenos y endógenos liberan triglicéridos y son metabolizados en forma preferente a la glucosa.

La vía metabólica de los ácidos grasos, está bien definida. Las cadenas largas de los ácidos grasos, son sintetizadas en el hígado y en el tejido graso; son también transportadas en el torrente sanguíneo primordialmente unidas a una albúmina y captadas por el miocardio en función a varios factores, a saber: la longitud de su cadena, la molaridad tanto de la albúmina como de los ácidos grasos, la integridad metabólica de la célula, la perfusión (el flujo coronario regional determina su tiempo de estancia) y los requerimientos de oxígeno por el miocardio. Tanto isquemia como hipoxia conducen a un decremento en su captación.

Los triglicéridos circulantes y otras lipoproteínas pueden ser fuente de producción de ácidos grasos después de ser fuente de producción de ácidos grasos después de ser hidrolizados.

zados mediante lipasas lipoproteicas presentes en las células del miocardio y del endotelio capilar.

Los ácidos grasos en los fluidos intersticiales ó intracelulares, están en combinación con proteínas solubles y la captación de los ácidos grasos por las células parece depender de una competencia de afinidad entre los receptores celulares y los receptores del sitio de unión con albúmina. Los ácidos grasos intracelulares, son activados y esterificados en el citosol, con una serie de reacciones que requieren de la Coenzima A y ATP. Los ácidos grasos pueden a su vez, seguir un proceso oxidativo ó bien ser incorporados a triglicéridos. El metabolismo de los ácidos grasos derivado a su vez de triglicéridos endógenos, puede tener lugar en aquellos casos en que el aporte de ácidos grasos exógenos sea insuficiente para que el aporte de ácidos grasos derivados satisfagan las necesidades del metabolismo aeróbico. Por otro lado, la acumulación de triglicéridos puede fungir como marcador ó indicador de procesos isquémicos repetitivos, en parte por el acúmulo de glicerol derivado de la glicólisis anaeróbica y en parte por el bloqueo de la oxidación de los ácidos grasos. La cantidad determinada de ácidos grasos activados en el citosol no pueden ser directamente oxidados, sino que primeramente deben ser transportados a través de la membrana mitocondrial por medio de una transferasa específica para la longitud de su cadena e íntimamente asociada a dicha membrana. Esta transferasa facilita a su vez el ingreso de la Acil CoA en la matriz mitocondrial, donde se realiza la Beta-oxidación. La Acil CoA es entonces oxidada para producir la Acetil CoA que será a su vez oxidada vía ciclo de Krebs con liberación de bióxido de carbono, con formación de nucleótidos piridínicos reducidos y de flavoproteínas y con la subsecuente síntesis intracelular de ATP (107).

### Carbono:

En estudios muy recientes, Goldstein (30) utiliza en forma experimental en conejos y por primera vez el Palmitato marcado con Carbono-14. Realiza un estudio comparativo de las concentraciones de este compuesto en corazones con circulación normal y corazones con flujo circulatorio disminuido. Obtiene como resultado una disminución de concentraciones que es proporcional a la disminución del flujo sanguíneo circulatorio, lo cual vino a confirmar la sospecha que se tenía de que el tejido miocárdico isquémico, incorpora ácidos grasos en cantidades deficientes a la par que presenta un ligero incremento en la incorporación de triglicéridos como consecuencia de esa disminución en la oxidación de los ácidos grasos.

Los fenómenos arriba señalados, pueden ser detectados externamente. El uso del Palmitato ahora marcado con Carbono-11 y llevado a efecto por Budinger y Parker (107) en 1975, confirma estos estudios previos, a la par que introduce el uso de una computadora reconstructora de imágenes obtenidas por tomografía trnsaxial. Estas imágenes mostraron una captación distintamente disminuida del trazador en regiones isquémicas del miocardio, que pudieron ser demostradas en autopsias y por análisis histológicos y enzimáticos tisulares.

Dado a la rápida eliminación de estos trazadores del torrente sanguíneo circulatorio que es de 3 minutos y puesto que no hay acumulación sustancial de éstos en regiones pulmonares, los bordes epicárdicos y endocárdicos aparecen bien definidos.

Se han obtenido resultados análogos en estudios realizados en el hombre con infartos antiguos. Conviene señalar la imposibilidad de distinguir entre infartos antiguos y recién-



tes, así como diferenciar el tejido isquémico con la necrosis tisular, es decir, distinguir el daño reversible del irreversible (103).

#### Telurio y Selenio:

En estudios experimentales hechos en ratas muy recientemente (1979) con el uso de otros agentes marcadores de ácidos grasos: Te-123m y su análogo el Se-75, se ha podido demostrar la gran afinidad de ambos por el tejido miocárdico y su comportamiento y mecanismo de acción es muy similar al de aquellos ácidos grasos marcados con C-11 ó bien radioiodados. Aunque las propiedades del Se-75 no son tan preferenciales como las del Te-123m, el hecho de tener una mayor estabilidad y de originar una dosis radioactiva mucho menor en el paciente, explican el estímulo y el interés en su utilización.

Todavía no han sido reportados trabajos con estos agentes en la especie humana y es menester esperar etapas futuras para señalar las condiciones precisas de su probable utilidad (96).

Podemos pues, resumir, que el uso de los ácidos grasos marcados con agentes radioactivos emisores de positrones de vida media corta, parecen ser de gran utilidad en el conocimiento del metabolismo miocárdico regional esencialmente en términos cuantitativos y por consiguiente, esta utilidad se extiende a la valoración de pacientes no sólo con enfermedad coronaria, sino también a aquellos pacientes que tengan procesos cardiomiopáticos. Todo lo dicho explica el uso de ácidos grasos y más recientemente de aminoácidos y carbohidratos marcados con emisores de positrones, en la detección de alteraciones metabólicas cardíacas asociadas al alcoholismo, a la terapia con esteroides, a infecciones virales y a diabetes mé

llitus.

### 5.3.- Galio:

Cabe por último señalar el Galio-68, que también ha sido utilizado para valorar la perfusión miocárdica. Tiene la gran ventaja de ser generado por el Germanio-68, que por tener una vida media de 267 días, puede generar Galio-68 por un muy largo período. Tiene el Ga-68 el grave inconveniente de tener que ser administrado por vía intracoronaria. El  $^{68}\text{Ga}$  es ávidamente acumulado en áreas infartadas del miocardio, en forma análoga al  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Pirofosfatos; sin embargo, no presenta ninguna ventaja sobre éste último, sino al contrario, tiene grandes limitaciones debido a lo tardío de la presentación de imágenes anormales (107).

#### b) Centelleografía de Imágenes Calientes:

En términos generales, los radiofármacos a utilizar se agrupan de acuerdo al mecanismo de su concentración en los tejidos miocárdicos lesionados.

En el primer grupo están los agentes cuya concentración responde a bases inmunológicas, es decir, aquellos con complejos inmunológicos de anticuerpos específicos marcados, y que corresponden a varios de los componentes del miocardio. Los agentes más comúnmente empleados en este grupo son los anticuerpos antimiosina marcados y los anticuerpos antimióglobina marcados.

El segundo grupo lo integran agentes cuya concentración depende del infiltrado inflamatorio que acompaña al tejido miocárdico infartado. Se incluyen en este grupo los leucocitos marcados con citrato de Galio-68 y los leucocitos marcados con Indio-111.

El tercer y último grupo corresponde a radiofármacos cuyo mecanismo de concentración es el resultado de una reacción bioquímica no específica que acompaña a los componentes de las células miocárdicas dañadas. Se incluyen en él diferentes fosfatos marcados con Tecnecio-99m como son los Difosfatos y los Pirofosfatos. Se incluyen también compuestos marcados con Tecnecio-99m como son la Tetraciclina, el Glucoheptonato y la Heparina y por último son también incluidos compuestos orgánicos mercuriales (69,107).

#### 1.- MARCADORES DE COMPLEJOS INMUNES:

Una de las innovaciones más prometedoras en técnicas de Medicina Nuclear, que está en experimentación, ha sido el uso de fragmentos de anticuerpos antimiosina y de fragmentos de anticuerpos antimióglobina marcados con yodo radioactivo (94) en forma reciente.

El desarrollo de la necrosis del miocardio transcurre con alteraciones en la permeabilidad de la membrana celular que deja pasar a las macromoléculas, lo cual permite la entrada de anticuerpos al espacio intracelular, al mismo tiempo que la salida de enzimas intracelulares como la creatinfosfoquinasa (CPK).

Basados en este principio, Khaw, Beller y sus colaboradores (8) en 1977 preparan anticuerpos antimiosina radioyodados como indicadores de la necrosis miocárdica. La administración de este compuesto 4 horas después de una ligadura arterial coronaria dió como resultado una concentración de este radiógeno en el tejido infartado aumentada en las primeras 24 hrs después de su administración. La máxima absorción de anticuerpos antimiosina fue en aquellas áreas miocárdicas donde el flujo sanguíneo estaba reducido un 0-10% de lo normal y disminuía conforme se incrementaba el flujo sanguíneo.

Estos resultados fueron confirmados en dos revisiones experimentales más en 1978 y 1979 (52,53). Estas demostraron la existencia de una relación inversa entre el flujo sanguíneo coronario regional y la concentración de las microesferas radioactivas de anticuerpos antimiosina. Se verificó la zona de captación matando al animal y demostrando que la región que concentraba los fragmentos de anticuerpos correspondía a la zona infartada.

Parkey y Buja (76) en 1977, hicieron una extensa revisión del empleo de anticuerpos antimióglobina marcados con I-131. Analizaron la localización de esta macromolécula radiodada en el miocardio y los factores que favorecen esta localización. En términos generales, al igual que los anticuerpos antimiosina, la concentración de los anticuerpos antimióglobina marcados con I-131 parece depender del daño de la membrana celular con su consecuente alteración de la permeabilidad, de la presencia de un flujo sanguíneo reducido al mínimo y de la presencia de una reacción inmunológica específica a algunos componentes subcelulares del miocito, conjunto que permite la exposición de estos anticuerpos macromoleculares a los componentes del interior celular.

Estos estudios aún incipientes muestran el camino a seguir, ya no en una forma experimental, sino trasladado al ser humano, para conocer detección específica y valoración de la viabilidad del tejido miocárdico isquémico. Así pues, queda mucho campo de investigación por delante, respecto a estos agentes (96,107).

## 2.- MARCADORES DEL INFILTRADO INFLAMATORIO:

Weiss y Ahmed (104), en un intento más para desarrollar agentes utilizables en la centelleografía miocárdica, introducen en 1977 los leucocitos marcados con In-111. En forma experimental registraron la respuesta inflamatoria del miocardio isquémico.

La infiltración de leucocitos polimorfonucleares presentes en las zonas infartadas del miocardio, plantea la posibilidad del desarrollo de gran variedad de técnicas de evaluación directa del miocardio infartado.

En 1979, Thakur (98) estudió en forma experimental la distribución de estos polimorfonucleares marcados con In-111, en el miocardio infartado, basado en la presencia de acúmulos mayores en aquellas zonas endocárdicas ó epicárdicas en proceso de isquemia ó bien con infarto y en la presencia de un flujo sanguíneo reducido hasta un 60% de los valores normales. El máximo acúmulo de radiotrazador se observó en aquellas zonas en que el flujo circulatorio estaba reducido en un 10% ó menos de lo normal. También pudo establecer diferencias en cuanto a las características de acumulación entre las zonas infartadas endocárdicas y entre las epicárdicas: el tiempo requerido para un pico máximo de acumulación ó concentración en las regiones endocárdicas fué de 72 horas y para las epicárdicas de 24 horas, ambas posteriores al establecimiento de infarto. Tanto en las áreas endocárdicas solas como epicárdicas la acumulación de polimorfonucleares marcados disminuye a valores normales 120 horas después de ocurrido el infarto.

La utilidad y el valor diagnóstico de este procedimiento puede verse limitado por el hecho de que estos polimorfonucleares radioactivos tienen una eliminación sanguínea lenta que junto a la elevada actividad hepática que presentan, pueden interferir la visualización de las imágenes de la silueta cardíaca.

Por último, también pueden verse entorpecidos por la brevedad del período con el cual el infarto del miocardio es acompañado de la respuesta inflamatoria.

También es menester señalar que se pueden observar patrones de distribución anormal, cuando existen tanto aglutinaciones leucocitarias como viabilidad disminuida, posibles ambas por la aparición de endotoxinas de los leucocitos.

Si bien es cierto que los resultados de los estudios reportados hasta la fecha son halagadores, también lo es el hecho de que el campo por investigar nuevos y mejores radionúclidos marcadores y mecanismos fisiopatológicos involucrados en la problemática tecnológica, está aún por realizarse.

### 3.- MARCADORES DE TIPO NO INMUNOLOGICO, DE LOS CONSTITUYENTES CELULARES:

Están incluidos en este grupo dos tipos de radioagentes: Los Organomercuriales y aquellos compuestos marcados con Tecnecio-99m.

#### 3.1.- Organomercuriales:

Los primeros intentos de utilizar los Organomercuriales fueron realizados por Carr y sus colaboradores (22,81), en 1963 al introducir la Clormeridina marcada con Mercurio-203. En este grupo de estudio, se observó una concentración mayor del radioagente en áreas del miocardio infartado.

Posteriormente en 1966 Gorten (31) confirma estos hallazgos con un estudio experimental en cerdos. Señala sin embargo a este respecto, la imposibilidad de trasnolar estos estudios desde un punto de vista clínico al hombre, por el hecho de que este radioagente produce altas dosis de radioactividad acumulada principalmente en el riñón.

Malek (62) en 1967, enfoca la utilización de la Fluoresceína marcada con radiomercuriales. Observó que la Hidroxi-mercurofluoresceína marcada con Hg-203, era captada en el tejido miocárdico infartado en una relación mayor a la del tejido miocárdico normal. Esta diferencia se hizo notoria en las primeras 24 horas de instalado el infarto. El pico máximo de actividad miocárdica se observó en el tercer día para después disminuir paulatinamente hasta alcanzar valores normales.

Davis y Holman (26,40) en 1976, alentados por estas observaciones, realizaron un estudio comparativo de la captación relativamente selectiva del miocardio infartado, de Mercuriofluoresceína-Hg-203 y de Pirofosfatos-Tc-99m. La Mercuriofluoresceína-Hg-203 mostró ser objeto de una captación mayor, sin embargo, su selectividad por el miocardio isquémico ó necrótico fué menor que la de los Pirofosfatos-Tc99m. Así mismo estableció la existencia de dos pasos secuenciales de los Organomercuriales en su afinidad por el miocardio dañado: la membrana celular de las células dañadas tiene una permeabilidad alterada que permite la entrada de sustancias exógenas al interior celular: una vez que estas sustancias se encuentran en el espacio intracelular, se unen a los diferentes constituyentes celulares, en este caso en particular, la Mercuriofluoresceína-Hg-203 se une a los ácidos nucleares, junto con otras macromoléculas no específicas.

Las investigaciones clínicas en el hombre con estos radiotrazadores han sido desalentadoras. La introducción del Mercurio-197 que muestra algunas ventajas sobre el Mercurio 203, no ha reportado tampoco ningún éxito (40,79).

### 3.2.- Tecnecio:

A principios de los años sesentas, aparece uno de los radionúclidos más seguro en Medicina Nuclear: el Tecnecio-99m. Ciertas de sus características lo hacen especialmente afín para la centelleografía en detección de necrosis miocárdica. Debido a su breve vida media de 6 horas, la dosis radioactiva a los pacientes es mínima y además es menos penetrante comparado con otros radionúclidos de uso frecuente. Su emisión radioactiva es fácilmente detectada con las cámaras centelleográficas habituales.

Una vez que los investigadores analizaron las características técnicas específicas para su empleo, se orientaron esfuerzos para el hallazgo de compuestos que mostraran una afinidad adecuada tanto a las propiedades del Tecnecio-99m como a la del miocardio infartado y lograr así obtener complejos radioactivos marcados efectivos con el isótopo Tecnecio-99m (108).

#### 3.2.1.- Tetraciclina-99mTc:

El primer complejo descrito en la literatura fué el de la tetraciclina-Tc99m, introducido por Dewanjee (27), en 1972 basado en los estudios de Malek -1965- (61) que habían demostrado una alta concentración de este antibiótico en el tejido miocárdico. Los estudios experimentales de Dewanjee sugirieron la posibilidad no sólo de detectar, sino también de localizar y cuantificar los infartos agudos del miocardio.

Estos experimentos iniciales sirvieron para enfocar las bases de los patrones técnicos a seguir en las subsiguientes investigaciones clínicas. Valoraron el tiempo óptimo para la obtención de imágenes no sólo después de la administración del radiofármaco, sino también el tiempo óptimo para la obtención de las imágenes centelleográficas después de establecido el infarto.



Está bien sabido, que esta concentración del radiofármaco en el tejido miocárdico infartado, disminuye paulatinamente y en aquellos casos que evolucionan sin complicación, la captación miocárdica será insuficiente ó nula en el término de una semana. Si las imágenes centelleográficas obtenidas persisten con un acúmulo miocárdico después de una semana, es altamente sugestivo de re-extensión del infarto inicial ó bien la existencia de alguna complicación que presente esta entidad (40,81).

Holman realizó un estudio clínico en 23 pacientes, en el que confirmó los hallazgos mencionados. Obtuvo resultados halagadores en la correlación centelleográfica, electrocardiográfica y enzimática en cuanto a localización y extensión del infarto. Por último, sugirió el empleo de imágenes centelleográficas secuenciales en el estudio evolutivo de pacientes con infarto miocárdico para poder detectar, en caso de actividad persistente, una re-extensión ó bien un re-infarto.

La lenta eliminación del torrente sanguíneo hace preciso esperar un mínimo de 24 hrs. después de su administración para no obtener un alto grado de contaminación. Esto, aunado a la actividad hepática que presentan estos radiotrazadores, pueden dificultar el diagnóstico, la localización y la cuantificación de la masa involucrada en el infarto miocárdico inferior (40,110).

Existe una correlación directa entre el flujo circulatorio presente en esta entidad y el incremento en la captación de complejos radioactivos por el miocardio; por ello, consideran a la Tetraciclina- $Tc^{99m}$  como el mejor indicador de necrosis miocárdica (108).

El mismo Holman (38,40,96), posteriormente pudo establecer que la utilización de este radioagente facilita la distinción entre el tejido miocárdico dañado viable, del dañado en forma irreversible. Observó una concentración de este radio-trazador en el tejido miocárdico normal y en el isquémico. En el momento que exista un flujo sanguíneo reducido hasta un 45% de los valores normales, se establece una correlación directa entre el flujo circulatorio y la concentración miocárdica del complejo radioactivo.

### 3.2.2.- Glucoheptonato-99mTc:

Casi simultáneamente por estas fechas fué introducido otro agente indicador de tejido miocárdico infartado: el Glucoheptonato marcado con Tc99m. (40).

Con el nacimiento de este otro complejo radioactivo, se llevaron a cabo una serie de estudios comparativos con el fin de analizar las ventajas y desventajas no sólo de la Tetraciclina y del Glucoheptonato marcados ambos con 99mTc, sino también las de los Pirofosfatos marcados con 99mTc. Los estudios señalados, demostraron que el Glucoheptonato-99mTc presenta junto con la tetraciclina-Tc99m una alta selectividad por el miocardio lesionado y que se requiere aparentemente una reducción del flujo sanguíneo circulatorio del 40% para que la concentración de ambos radiotrazadores sea suficiente para poder ser detectada en las imágenes centelleográficas. El Glucoheptonato marcado con Tc99m es concentrado en la zona infartada 3 horas después de efectuada la oclusión coronaria, pero se requiere de una espera de aproximadamente 6 horas después de su administración para obtener las imágenes.

También cabe señalar, que su rápida eliminación del organismo por los riñones y a su mínima actividad que presenta en

otros órganos cooperan en la obtención de imágenes centelleográficas nítidas y con mínima interferencia (81,96). Roseman (88) traspolo estas investigaciones al hombre y confirma los hechos antes reportados.

### 3.2.5.- Heparina-99mTc:

Kulkarni y sus colaboradores (56) en 1978, señalaron que el daño en el endotelio capilar originaba cambios en las cargas eléctricas en su superficie y que macromoléculas cargadas negativamente como la Heparina podrían ser atrapadas en el área de endotelio vascular dañado, ya que éste cambia su polaridad negativa a positiva en estos procesos. Así nace la Heparina marcada con Tc99m en el uso de la centelleografía miocárdica. Se demostró la acumulación de ésta en forma experimental, no sólo en aquellos vasos coronarios lesionados, sino también en el tejido miocárdico dañado. Existe pues, una clara explicación de su acúmulo en el endotelio lesionado, pero todavía no se sabe el mecanismo por medio del cual este complejo radioactivo es concentrado en el miocardio y en la médula ósea (96).

### 3.2.5.- Pirofosfatos-99mTc:

El agente más usado en la actualidad en centelleografía miocárdica para el diagnóstico del infarto agudo del miocardio es el 99mTc-Pirofosfato.

El reporte inicial de Bonte y sus colaboradores (11), señala la habilidad de este radiotrazador, utilizado en sus inicios como radioagente en las centelleografías óseas (68), para identificar los infartos agudos del miocardio. Dicho reporte estimuló el estudio de su utilidad clínica y la investigación del mecanismo de su comportamiento en situaciones de isquemia, necrosis ó muerte celular miocárdicas (11).

## FISIOPATOLOGIA DE LA CAPTACION DE PIROFOSFATOS-99mTc:

La posibilidad de utilizar los Pirofosfatos marcados con Tc-99m nace de las observaciones realizadas por D'Agostino en 1964(24), cuando en un estudio experimental de necrosis cardíaca en ratas, producida por la administración de corticosteroides y fosfato sódico, observó cambios histológicos en las fibras musculares en degeneración consistentes en condensaciones electrondensas intramitocondriales que presumiblemente correspondían a depósitos cálcicos. Cinco años más tarde, el mismo D'Agostino junto con Chiga (25), realizó un estudio clínico con el fin de localizar en forma más precisa el sitio de mineralización intracelular. En los 2 pacientes postoperados de cirugía vascular observados, se pudo mostrar en el estudio microscópico las calcificaciones representadas como gránulos basófilos, en los que se confirmó la presencia de sales de calcio con la tinción de Von Kossa. Estos gránulos fueron localizados dentro de las células de fibras miocárdicas normales no adyacentes a cicatrices y sin reacción inflamatoria. El exámen al microscopio electrónico de estas fibras musculares mostró a los gránulos basófilos como agregados de cristales localizados predominantemente en las mitocondrias. Debido a la similitud de la disposición de estos agregados con la hidroxiapatita del hueso, se creyó que estos cristales estuvieran compuestos en forma similar a ésta última. Así mismo, la localización donde ocurre esta mineralización fué intramitocondrial.

Ante la interrogante del mecanismo de depósito intramitocondrial en el tejido miocárdico lesionado, Shen y Jennings en 1972 (23), lo analizaron en forma experimental. Encontraron que las células miocárdicas dañadas en forma irreversible por un episodio transitorio de isquemia, tenían un marcado incremento de calcio intracelular localizado preferentemente en

las mitocondrias y en forma de depósitos densos de fosfatos cálcicos; estos depósitos eran característicos ya que no se pudieron observar ni en las células miocárdicas normales ni en aquellas dañadas en forma reversible. Aunque las mitocondrias que contienen estos depósitos mostraron daños funcionales importantes, se pudo demostrar que la acumulación inicial de calcio en ellas se realizaba mediante un proceso activo que consumía energía y que permitía una captación rápida del calcio sérico, circunstancia que requería un proceso reperfusionario y una permeabilidad mitocondrial y celular alteradas e inducidas primariamente por la misma isquemia.

En cuanto a la utilidad de los Pirofosfatos marcados con Tc99m en la identificación del tejido miocárdico dañado irreversiblemente, Bonte (11) basado en la teoría sobre la afinidad del fosfato con el calcio, planteó la posibilidad de la formación de complejos fosfato marcado-calcio, fácilmente detectables por medio de la centelleografía, y sentó las bases fisiopatológicas involucradas en su captación y que podemos resumir diciendo que está determinada por los siguientes factores:

- 1.- La presencia de necrosis miocárdica.
- 2.- La presencia de un flujo coronario colateral persistente en el área del miocardio dañado irreversiblemente.
- 3.- El transcurso de un tiempo determinado entre el establecimiento del daño miocárdico y la obtención de imágenes centelleográficas.

Los factores arriba señalados han sido confirmados por varios autores y alguno de ellos añade un cuarto factor esencial: la presencia mínima de 5 gramos de tejido necrótico para poder ser detectado centelleográficamente (107).

Estudios experimentales han demostrado que las bases fisiopatológicas para la obtención de imágenes centelleográficas efectivas con Pirofosfato- $Tc^{99m}$  dependen de la concentración selectiva de estos radioagentes en el miocardio severamente lesionado en presencia de acumulaciones cálcicas y de flujo circulatorio residual. Una imagen centelleográfica es positiva en los casos de infarto agudo provocado en estos estudios experimentales una vez que han transcurrido aproximadamente 12 horas de la oclusión coronaria y muestran una actividad incrementada en las siguientes 48 a 72 horas hasta tornarse negativas en forma paulatina 1 ó 2 semanas después, como demostraron Bonte (11) y posteriormente Buja (15,16). Un tiempo semejante se ha demostrado en los estudios clínicos en el hombre. Estos datos supieren que el inicio de la captación de Pirofosfatos- $^{99m}Tc$ , ocurre en forma proporcional al curso ó evolución del infarto del miocardio y que el tiempo exacto en que se presente la positividad centelleográfica está influido por esta misma evolución clínica y por la variación de los niveles perfusorios en la región isquémica.

Estudios clínicos analíticos han demostrado que la concentración selectiva "in vivo" de los Pirofosfatos- $^{99m}Tc$  en algunos tejidos blandos alterados, así como en el hueso, está invariablemente asociada al alto contenido de calcio: sin embargo, llama la atención el hecho de que no exista una relación lineal entre los niveles de calcio tisular y la captación de Pirofosfatos- $^{99m}Tc$ . Una explicación aceptable ha sido basándose en la afinidad variable del fosfato por los diferentes tipos de calcio tisular en adición a la disponibilidad de fosfato dependiente de la irrigación local y de las variaciones del flujo circulatorio regional.

La concentración de este radioagente en el miocardio es el resultado de la formación de un complejo compuesto por este radiotrazador unido a moléculas orgánicas y a depósitos cálcicos inorgánicos solubles ó insolubles. Este proceso formativo puede ser llevado a cabo bien sea con la unión de la porción glúcida del fosfato con el calcio ó bien a través de la unión del  $^{99m}\text{Tc}$  con calcio, asociado éste a su vez, en ambos casos a macromoléculas. Se ha sugerido también que este mecanismo de concentración sea consecuencia de una translocación producida por otras sustancias presentes en el sitio de la lesión, al reducirse el  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato (80). En base a la observación de que una captación incrementada de Pirofosfato- $^{99m}\text{Tc}$  no requiere de un extenso depósito de sales cálcicas ha sido sugerido que ésta pueda estar asociada a un acúmulo tisular de calcio en forma relativamente soluble no detectable por los métodos histoquímicos de rutina. Los estudios de Schelbert y sus colaboradores (91), han demostrado que la captación de este trazador puede ocurrir "in vitro" cuando se induce el proceso necrótico en el miocardio de embriones de ratones y se previene simultáneamente la acumulación de calcio mediante una incubación en un medio carente de calcio, pero este estudio no descarta de hecho la participación de calcio tisular en la captación del miocardio isquémico.

Dewanjee (28) introduce una nueva teoría explicativa al opinar que la captación de Pirofosfato- $^{99m}\text{Tc}$  por el miocardio depende primordialmente de la formación de complejos polinucleares con macromoléculas desnaturalizadas. Esto último basado en el hecho de que el apareamiento del Pirofosfato con el  $^{99m}\text{Tc}$  confiere una afinidad mayor para la unión proteica y como resultado un mayor índice de afinidad con el complejo  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato que con los Pirofosfatos libres.

Sin embargo, otros estudios como los de Buja y Coleman (15,25) demuestran que la presencia ó ausencia de Tecnecio-99 no influencia los niveles de concentración de los fosfatos ó difosfatos en el miocardio infartado. Jennings (47) demostró que la captación de este radionúclido por los depósitos cálcicos intramitocondriales del tejido infartado es mínima.

Las diversas opiniones antes mencionadas, hacen concluir que existen múltiples mecanismos involucrados en la captación de  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos "in vivo", y están primordialmente incluidos en estos mecanismos: la formación de complejos de Pirofosfatos- $\text{Tc}^{99m}$  con depósitos cálcicos inorgánicos solubles ó insolubles, así como la formación de complejos con macromoléculas (107).

Otros estudios experimentales han sugerido que la captación miocárdica de  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato depende de la presencia de tejido miocárdico dañado en forma irreversible. Esto está basado en evidencias dadas por estudios autoradiográficos que demuestran una captación intensa del radiofármaco en aquellas células musculares francamente necróticas, así como también una captación significativa en una población pequeña de adipocitos dañados, adyacentes al tejido miocárdico necrótico.

La presencia de niveles significativos de perfusión en las zonas periféricas y externas de los infartos, se explica en base a la existencia de un flujo circulatorio colateral. Así pues, existe una relación directa entre el flujo circulatorio residual de estas zonas y la presencia de múltiples miocitos dañados irreversiblemente que contienen bandas de constricción y depósitos cálcicos. Los experimentos han demostrado que sólo se desarrolla necrosis de la célula miocárdica



con formación de calcificaciones y de bandas de constricción cuando la perfusión está presente en un período de tiempo variable, durante el transcurso evolutivo de la lesión y como ya hemos mencionado, estos depósitos cálcicos presentes en los miocitos dañados irreversiblemente se encuentran localizados en las mitocondrias en forma de cristales semejantes a los de hidroxapatita del hueso (93). Las regiones centrales de los infartos, con reducción severa del flujo sanguíneo con tienen células necróticas carentes de bandas de constricción y de estos depósitos de calcio.

La detección centelleográfica del  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato parece entonces depender no sólo de la presencia de estos depósitos cálcicos en el tejido necrótico, sino también de la presencia de un flujo circulatorio residual; por lo tanto, la captación miocárdica de este radioagente es mayor en aquellas regiones en las que el flujo coronario está reducido a niveles del 20 al 40% en relación a lo normal. Presumiblemente, este flujo circulatorio colateral alcanza la zona central del infarto y reperfunde un área que con anterioridad no recibía flujo circulatorio alguno. Esta observación enfatiza el hecho de que la captación de Pirofosfatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  depende de un flujo coronario mínimo que irrigue el área del miocardio dañado. Aunque estos estudios han demostrado que la máxima captación es en aquellas áreas periféricas a la necrosis también se ha visto que sucede en aquellas zonas donde existe tejido isquémico y necrótico intercalado. Basado en ello, aparece la posibilidad de que los Pirofosfatos- $^{99m}\text{Tc}$  no sólo sean un indicador del tejido necrótico, sino también del tejido isquémico miocárdico (75).

## ANTECEDENTES CLINICOS DE IMPORTANCIA EN EL USO DE LOS PIROFOSFATOS-99mTc.

El reporte inicial de Bonte (11) establece los principios técnicos básicos, aunque en una forma experimental, para el empleo de los Pirofosfatos-99mTc. Demostró, por decirlo así, que este radiotrazador se localiza principalmente en aquellas células "moribundas", pero no es acumulado en las células que están desintegradas. Establece basado en estudios previos que los depósitos de hidroxapatita no son detectables hasta que no han transcurrido de 12 a 24 horas y que para obtener imágenes secuenciales 2 horas después de la administración del radioisótopo, debe darse primero un lapso de 12 a 24 hrs. después de establecido el infarto: coincide este período con el pico máximo de actividad miocárdica del trazador. Basado en que este complejo radioactivo solamente es concentrado en el hueso y en el miocardio, establece también que es necesario esperar un mínimo de 2 horas después de su administración, para permitir así, la disminución en la actividad del tejido óseo y obtener por lo tanto imágenes limpias y con un mínimo de interferencia.

Buja y sus colaboradores (15) realizaron un estudio experimental en 22 perros con oclusión de la arteria coronaria descendente anterior; registraron imágenes contelleográficas secuenciales a los 8, 12 y 60 minutos después de la administración del radiofármaco. Pudieron establecer que a los 8 minutos, la presencia de actividad abarcaba toda la silueta cardíaca, probablemente por la persistencia activa en el torrente circulatorio; minutos después esta actividad sanguínea disminuía para dar lugar a los 12 minutos a una concentración del radiofármaco en el tejido óseo y en el miocardio infartado.

Después de 1 hora su actividad en sangre era nula, en hueso mínima y en tejido miocárdico infartado máxima. Observaron también que las imágenes se hacían más positivas 1 ó 2 días después de producido el infarto y que la actividad disminuía a niveles mínimos una vez transcurridos 7 días para desaparecer totalmente a los 15 días. Por último, midieron esta-blecer el nivel de actividad en diferentes segmentos miocárdicos: una actividad uniforme mayor en aquellas zonas periféricas al infarto, un nivel menor en la zona central del infarto aunque significativamente mayor que en el miocardio normal.

En 1974, Parkey, Bonte, Meyer y otros investigadores (75), extrapolaron estos resultados al hombre en un estudio clínico en 23 pacientes. Confirmaron el hecho de que los Pirofosfatos marcados con  $99mTc$  son un excelente agente trazador en la visualización de las áreas miocárdicas con infarto agudo y que no lo son en el tejido cicatrizal secundario a su vez a infartos previos ó antiguos. También confirmaron una correlación electrocardiográfica y centelleográfica tanto a la presencia del infarto como a su localización. Obtuvieron un bajo porcentaje de falsas positivas y finalmente señalaron una lista de entidades nosológicas que podían ser las causantes de ellas, entre otras: tumores mamarios, fracturas costales en resolución y lesiones cutáneas.

En ese mismo año, Willerson junto con Parkey y Bonte (105), tomando en cuenta la dificultad de establecer diagnóstico electrocardiográfico de infartos subendocárdicos, observaron 88 pacientes con diagnóstico probable de esta entidad. Los infartos subendocárdicos detectados centelleográficamente con Pirofosfatos mostraron diversos patrones de concentración desde formas difusas, hasta imágenes francamente focalizadas.

Sin embargo, no les fué posible localizar en forma exacta el área de miocardio infartado y por lo tanto en esta entidad en particular la centelleografía es sólo un elemento diagnóstico auxiliar de los métodos convencionales (59).

También se han realizado estudios comparativos entre el  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos y otros radioagentes de empleo frecuente. Entre estos estudios está incluido el de McLaughlin (68) en el que muestra en forma comparativa las múltiples ventajas de los pirofosfatos- $^{99m}\text{Tc}$ , a saber: fáciles en cuanto a su disponibilidad, obtención y manejo, mínima dosis de radiación para el paciente, alto grado de sensibilidad en la detección y localización de los infartos agudos del miocardio y posibilidad de repetir estudios centelleográficos cada 24 a 48 horas en caso que se desee seguir la evolución de un paciente en especial.

La experiencia clínica más notoria y definitiva ha sido la reportada por Willerson y sus colaboradores (105). Su estudio se basó en 202 pacientes con dolor precordial de etiología variable. De éstos, 101 fueron diagnosticados como infarto agudo del miocardio con criterios convencionales: obtuvieron en ellos 96 centelleografías positivas. Encontraron también entre electrocardiografía y centelleografía una correlación constante en el diagnóstico de localización de infartos miocárdicos transmurales, pero no siempre pudieron establecerla en los infartos miocárdicos no transmurales, subendocárdicos.

En los otros 101 pacientes sin diagnóstico de infarto miocárdico agudo, obtuvieron centelleografías negativas en 93 de ellos, imágenes difusas en 7 pacientes que tenían diagnóstico de angor inestable y 2 positivas sin evidencia electro-

cardiográfica de infarto agudo y sin diagnóstico de angor inestable. Achacaron ésto último, amparándose en los estudios de Parkev y Bonto, que probablemente estaban en relación con infartos subendocárdicos subclínicos.

#### VALORACION DE LA EXTENSION Y DEL TAMAÑO DEL INFARTO MIOCARDICO CON EL EMPLEO DE $^{99m}\text{Tc}$ -PIROFOSFATOS.

Es útil considerar al infarto del miocardio como una creciente continuidad de necrosis celular hasta llegar a la isquemia y lesión masivas. Al principio origina una sintomatología leve que se caracteriza típicamente y casi en forma exclusiva por la presencia de dolor precordial, sin trastornos en la función del ventrículo izquierdo y con manifestaciones generalizadas mínimas, así mismo con poca elevación enzimática y con patrón electrocardiográfico diagnóstico. Cuando la necrosis es mayor y afecta muchas células y una gran zona, especialmente si hay infarto previo, el cuadro clínico se confunde y se complica con la presencia de arritmias ventriculares, choque cardiogénico, alteraciones de la función del ventrículo izquierdo con insuficiencia cardíaca, bloqueos, paro cardíaco y muerte. Es por eso, por lo que debe intentarse valorar la extensión del infarto de acuerdo a los cambios hemodinámicos y establecer su localización y tamaño. El cuadro clínico se verá influido además tanto por la extensión del infarto, siendo este antiguo, como por la del actual, ya que la función del ventrículo izquierdo estará mayormente afectada. Si la zona de cicatrización previa es extensa, limitando la función ventricular izquierda, inclusive un infarto agudo pequeño adicional, puede ser suficiente para producir manifestaciones hemodinámicas severas como pueden ser, insuficiencias cardíacas, edemas agudos del pulmón y choque cardiogénico.

Los métodos para la cuantificación del tamaño del infarto del miocardio incluyen:

- 1.- Determinación de la extensión de las anomalías en el electrocardiograma.
- 2.- Mapeo electrocardiográfico del segmento ST.
- 3.- Determinación enzimática seriada, principalmente de la isoenzima CPK-MB.
- 4.- Estudios centelleográficos de Medicina Nuclear.

El reconocimiento de la presencia y extensión del infarto agudo del miocardio, ha sido ampliamente evaluada mediante estudios de perfusión con isótopos radioactivos. Empleando Pirofosfatos marcados con  $99mTc$ , se puede poner de manifiesto hasta 4 gramos de músculo cardíaco infartado. Botvinick (12), en 1975, hizo un estudio en 48 perros, donde correlaciona los resultados centelleográficos con  $99mTc$ -Pirofosfatos con estudios histopatológicos y con cuantificación de niveles de CPK. Las centelleografías demostraron todos los infartos exceptuando 2: mostraron una buena correlación con el grado de depleción de CPK en el tejido infartado. El tamaño calculado en imágenes centelleográficas fué establecido con base en que la concentración de radiofármaco era proporcional a la depleción miocárdica de CPK. También obtuvieron correlación entre el peso del tejido infartado con las imágenes centelleográficas obtenidas "in vivo".

Por último, conforme se ha obtenido mayor experiencia con los agentes marcadores de infarto del miocardio, se ha comprendido que la relación entre el tamaño real del infarto y el determinado en las imágenes centelleográficas, es más compleja y difícil de interpretar de lo que se pensaba. Rude (89) en 1980, hace una extensa revisión en 77 pacientes correlacionando los niveles de CPK-MB medidos ó cuantificados con radioinmunoensayo y las centelleografías miocárdicas con Piro

fosfatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ : encontró un incremento en los niveles séricos de CPK-MB en las primeras 24 horas de iniciada la sintomatología de un proceso necrótico y al parecer es un marcador altamente específico del infarto agudo del miocardio ya que tiene una sensibilidad del 100% y una especificidad del 92%. La centelleografía con Pirofosfatos  $^{99m}\text{Tc}$  presentó una sensibilidad del 94% y una especificidad del 85%. Hace hincapié en que los estudios secuenciales tienen más valor diagnóstico que aquellos que se realizan en forma única. Esta hace ventajas de la centelleografía sobre la determinación de la isoenzima MB: mayor economía y disponibilidad y facilitación de la localización anatómica. Afirman que ambos estudios son útiles en el diagnóstico del infarto agudo del miocardio, sobre todo en aquellos pacientes que presentan dificultad diagnóstica en base a los métodos convencionales, y aún más, estos dos estudios deben ser complementarios en la determinación de la extensión, localización y evolución del infarto agudo del miocardio.

Centelleográficamente, la existencia de los infartos se calcula ya sea de acuerdo al tamaño del defecto ó a la intensidad de las imágenes, utilizando ambas en acción complementaria.

Existen autores que no participan los mismos hallazgos hasta ahora señalados. Así tenemos que Zaret y sus colaboradores (109), investigaron la captación del  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfato en múltiples zonas miocárdicas infartadas y la compararon en biopsias con la depleción de CPK y con el flujo circulatorio obtenido con seroalbúmina marcada. No encontraron correlación entre unos y otros. En las regiones con flujo sanguíneo disminuido a menos de 50% de lo normal, disminuía la captación de

Pirofosfato- $^{99m}\text{Tc}$ , así como a medida que aumentaba el flujo circulatorio por encima del 40%, obtuvo el mismo resultado. El pico máximo de captación es pues en flujos circulatorios entre el 30 y 40% de lo normal.

Aunque se ha sugerido que la mejor forma de estimar el tamaño del infarto es combinando el estudio y hacerlo con Pirofosfatos con el mapeo electrocardiográfico del segmento ST, la geometría tridimensional compleja de los infartos miocárdicos hace difícil el pensar que se pueda calcular el tamaño ó masa involucrada en él con éste procedimiento. Es por lo mismo que en esta entidad en particular, la tomografía axial tridimensional juega un papel importante. Holman (41) ha obtenido una excelente correlación con este método en la medición de la masa miocárdica involucrada en el infarto con estudios histológicos en investigaciones experimentales.

#### SENSIBILIDAD Y ESPECIFICIDAD DE $^{99m}\text{Tc}$ -PIROFOSFATOS:

Otros muchos estudios han sido reportados, prácticamente todos ellos con resultados similares a los antes señalados. Si hiciéramos una revisión de los resultados, obtendríamos en promedio de todos ellos, que la centelleografía miocárdica con pirofosfatos- $^{99m}\text{Tc}$  fué positiva para infarto en un 93% y negativa en su ausencia en un 85%, dando como resultado un 17% de falsos positivos y un 7% de falsas negativas. Es, pues una prueba altamente sensitiva en la detección de infartos transmurales y aunque también es alta en la detección de infartos subendocárdicos, pierde especificidad en éste último.

De acuerdo al índice tan significativo de falsas positivas en centelleografías con Pirofosfatos es importante el establecer que hay otras circunstancias orgánicas capaces de concentrar  $^{99m}\text{Tc}$ -Pirofosfatos (108). Sin embargo, el utilizar diferentes posiciones en su proyección puede establecer el diagnóstico diferencial con relativa facilidad.



Existen reportes aislados como el de Campeau (17), que reporta un caso en que se detectó un aneurisma aórtico, planteando nuevamente la interrogante del mecanismo mediante el cual este agente se concentra en los tejidos. Schmitt y Holmes, supieron a éste respecto que este agente se adhiere a los tejidos blandos que tienen un alto contenido de enzimas fosfatadas particularmente la fosfatasa ácida.

Janowitz (46) a su vez reportó el caso de una captación miocárdica intensa en un paciente urémico, con hipertiroidismo secundario y pericarditis; el estudio centelleográfico se realizó cuando la pericarditis estaba en resolución, por lo que no encontraron explicación para este hallazgo.

Por último señalaremos que hasta la fecha, no hay evidencia alguna reportada de que el miocardio sano concentre Pirofosfatos marcados con  $99\text{mTc}$  (108).

## I I . MATERIAL Y METODOS .

Fueron considerados en este estudio 40 pacientes en total.

El primer grupo, lo formaron 30 pacientes que ingresaron a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", en el período comprendido entre los años 1980 y 1983 y que presentaron a su ingreso, cuadro clínico de dolor precordial sugestivo de insuficiencia coronaria ó de infarto agudo del miocardio. Todos ellos fueron pacientes monitorizados electrocardiográficamente y enzimáticamente, para seguir la rutina de esta Unidad Coronaria de Cuidados Intensivos.

El segundo grupo lo integraron 10 pacientes no internados en la Unidad Coronaria y que tenían antecedentes de cardiopatía coronaria antigua, sin evidencia de cuadro agudo.

### ESTUDIO CENTELLEOGRAFICO CON $99m\text{-Tc}$ -PIROFOSFATOS:

Todos los pacientes de uno y otro grupo, fueron estudiados con centelleografía miocárdica con  $99m\text{Tc}$ -Pirofosfatos. Los estudios se realizaron, en el primer grupo, durante las primeras 36 a 72 horas de iniciada la sintomatología dolorosa.

El mismo estudio se realizó en 10 enfermos del segundo grupo, como un estudio de actualización en su cardiopatía y siempre con la aquiescencia voluntaria de todos ellos.

En el procedimiento, se inyectaron 20 milicurios por vía intravenosa de Pirofosfatos marcados con  $99m\text{Tc}$  y 60 minutos más tarde el paciente fué trasladado al Departamento de Medicina Nuclear, vigilado mediante equipo de monitoreo por-

tátil y contando con carro transporte de reanimación.

#### EQUIPO:

Se utilizó una cámara Anger (auto-gamma system) utilizando un colimador de alta resolución con 800 000 cuentas y 250 de intensidad en posición A-2.

#### POSICIONES:

A los 80 minutos de la administración intravenosa del radiofármaco, fueron tomadas las imágenes en 3 posiciones:

- 1.- Anterior.
- 2.- Oblicua izquierda Anterior a 45°.
- 3.- Lateral Izquierda.

Todos los pacientes fueron rutinariamente analizados en posición supina. En la lateral izquierda, el paciente acostado en la orilla de la camilla. Se tomó como punto eje de foco de referencia la parte media del esternón, en la proyección anterior y en la oblicua izquierda anterior; y en la posición lateral, el punto medio entre el esternón y la columna vertebral.

#### INTERPRETACION DE IMAGENES:

La imagen centelleográfica fué graduada de 0 a 4+, dependiendo de la radioactividad del trazador sobre el miocardio. Esta graduación se refiere a la visibilidad de la lesión sospechosa y no al tamaño.

0 Representa ausencia de actividad miocárdica.

1+ Mínima actividad del miocardio.

2+ Definitiva actividad miocárdica, pero de menor intensidad que la de los huesos.

3+ Actividad miocárdica de misma intensidad que la de los huesos.

4+ Actividad miocárdica de mayor intensidad que la de los huesos.

Fueron consideradas centelleografías negativas aquellas con graduación de cero y 1+. Los patrones 3+ y 4+ fueron considerados como centelleografías positivas.

Las imágenes centelleográficas también fueron analizadas en cuanto a la localización de la captación en:

#### 1.- Focal:

Localizada a un área anatómica del corazón. Estas pueden ser:

a) Anterior: actividad incrementada adyacente al esternón y que rota conjuntamente con éste, conforme el paciente es girado de la posición anterior a la oblicua izquierda anterior.

b) Posterior: actividad también adyacente al esternón, pero que no rota conjuntamente con éste, conforme el paciente es girado de la posición anterior a la oblicua izquierda anterior.

c) Inferior: actividad incrementada que se visualiza como un área curvilínea delgada adyacente al esternón de la porción inferior en su borde izquierdo.

#### 2.- Difusa:

Patrón de captación miocárdica que excede a la del hemitórax derecho, pero que es menos intensa que la del esternón y que está distribuida prácticamente sobre toda la silueta cardíaca.

En aquellos casos de duda de centelleografía negativa en los pacientes con fuertes sospechas de infarto agudo del miocardio, se repitió el procedimiento 12 a 24 horas más tarde.

### III. RESULTADOS.

Fueron estudiados una totalidad de 40 pacientes, 24 hombres (60%) y 16 mujeres (40%), con edad que varió entre 19 años y 79 años, y con un promedio global de 60.5 años.

Estos pacientes se integraron en 2 grandes grupos: el primero conformado por 30 personas que ingresaron a la Unidad Coronaria del I.N.C. con cuadro clínico de dolor precordial sugestivo de insuficiencia coronaria ó de infarto agudo del miocardio. De ellos, fueron 19 hombres (63.3%) y 11 mujeres (36.7%; su edad promedio fué de 59.6 años.

El segundo grupo lo integraron 10 personas con historia conocida de cardiopatía coronaria. De ellos, 5 fueron hombres (50%) y 5 mujeres (50%), con edad promedio de 63.3 años.

#### PRIMER GRUPO:

Fueron considerados dentro de este grupo, 2 parámetros a comparar:

- a) El diagnóstico de infarto agudo del miocardio con métodos convencionales.
- b) El diagnóstico de infarto agudo del miocardio con estudio médico nuclear.

El diagnóstico con métodos convencionales se estableció conforme a uno ó varios de los siguientes estudios:

- 1.- Clínico: por la presencia ó ausencia de dolor precordial típico.
- 2.- Electrocardiográfico: por la presencia de los cambios característicos secuenciales en el segmento ST.
- 3.- Enzimático: mediante el monitoreo de CPK-MB en su elevación anormal.

Tomando en cuenta estos puntos, los pacientes fueron diagnosticados: 18 con infarto agudo del miocardio (60%). Su relación fué la siguiente:

- Diagnóstico establecido clínica, electrocardiográfica y enzimáticamente: 8 pacientes (44.4%).
- Diagnóstico establecido electrocardiográfica y enzimáticamente: 6 pacientes (33.3%).
- Diagnóstico establecido electrocardiográficamente: 4 pacientes (22.2%).

Su localización fué como sigue:

* Inferolateral.....	4 casos	(22.2%)
* Lateral .....	3 casos	(16.8%)
* Anterior .....	2 casos	(11.1%)
* Posteroinferior .....	1 caso	(5.5%)
* Anterior y Lateral .....	1 caso	(5.5%)
* Anterior extenso, lateral alto e inferior	1 caso	(5.5%)
* Re-extensión de infarto antiguo .....	1 caso	(5.5%)
* Subendocárdico .....	1 caso	(5.5%)
* Subendocárdico inferior.....	2 casos	(11.1%)

Los otros 12 pacientes (40%) integrantes de este primer grupo fueron diagnosticados como muestra la siguiente relación:

* Angor inestable.....	4 casos	(13.3%)
* Pericarditis .....	4 casos	(13.3%)
* Nodo sinusal enfermo.....	2 casos	(6.7%)
* Angor Post Infarto .....	1 caso	(3.3%)
* Angor Pectoris .....	1 caso	(3.3%)

El diagnóstico con estudio médico nuclear se basó en el hecho de realizar en todos los pacientes un estudio centelleográfico con Pirofosfatos- $^{99m}\text{Tc}$ .

Cabe señalar el que no se registró accidente ó complicación alguna en la ejecución de la centelleografía miocárdica. Los estudios fueron realizados en tiempo promedio de 81.3 horas de iniciado el cuadro clínico, siendo la más temprana a las 22 horas y la más tardía a las 228 horas.

Los resultados fueron los siguientes:

Para el grupo de 18 pacientes clasificados con diagnóstico de infarto agudo del miocardio, la centelleografía miocárdica fué positiva en 15 pacientes (83.3%), negativa en 2 pacientes (11.1%), y de difícil interpretación en 1 caso (5.6%) de los estudiados.

El estudio centelleográfico se repitió en 2 casos del grupo arriba señalado, por el hecho de haberse presentado duda diagnóstica.

Los resultados centelleográficos para el grupo de los 12 pacientes clasificados sin diagnóstico de infarto miocárdico fueron los siguientes:

Centelleografía negativa en 10 pacientes (53.3%), positiva en 1 paciente (3.3%) y de difícil interpretación en 1 caso (3.3%).

En este primer grupo también se trató de establecer una correlación comparativa en cuanto a la localización del infarto agudo del miocardio se refiere.

Esta correlación se estableció en 15 casos (83.3%) de los cuales 7 (46.7%) mostraron una notable concordancia con los dos procedimientos. En otros 3 pacientes (20%), el estudio centelleográfico mostró la misma localización, pero señaló

una mayor extensión de la lesión miocárdica: en tanto que el electrocardiograma mostró a su vez, en otros e pacientes (20% de los casos), una mayor extensión. En los 2 casos restantes (13.3%), no se pudo establecer ninguna correlación, porque el estudio médico nuclear arrojó un patrón difuso que no permitió ninguna afirmación diagnóstica de localización.

La particular localización subendocárdica de los infartos del miocardio ha dado origen a múltiples referencias en la literatura.

En el estudio realizado, 3 pacientes (16.7%) tuvieron tal diagnóstico electrocardiográfico, uno de ellos extenso (5.5%) y 2 inferiores (11.1%). Los resultados centelleográficos pudieron mostrar en 2 casos una distribución difusa, uno de ellos considerado de difícil interpretación, precisamente por presentar este patrón, y en el catalogado como extenso, la centelleografía mostró la misma localización que en el electrocardiograma.

Por último, pudimos comparar en este primer grupo, el estudio centelleográfico en aquellos pacientes con historia de bloqueo de la rama izquierda del haz de His. En nuestra serie, sólo encontramos 2 pacientes (11.1%) con dicho antecedente y con infarto del miocardio actual. En estos 2 casos, el estudio centelleográfico mostró ser positivo para un infarto miocárdico posteroinferior que coincidió con el diagnóstico electrocardiográfico, y en otro caso fué negativo, aunque el electrocardiograma lo había clasificado como un infarto miocárdico lateral.



## SEGUNDO GRUPO:

Integrado por 10 pacientes con antecedentes de:

- \* Infarto Miocárdico Inferior ..... 6 pacientes (60%)
- \* Infarto Miocárdico Posteroinferior..... 1 paciente (10%)
- \* Infarto Miocárdico Anterior Extenso..... 1 paciente (10%)
- \* Infarto Miocárdico Anterosental..... 1 paciente (10%)
- \* Infarto Miocárdico del Tercio Inferior  
del Septum Interventricular..... 1 paciente (10%)

En todos ellos se llevó a cabo estudio médico nuclear \_  
con Pirofosfatos- $^{99m}\text{Tc}$  y los resultados obtenidos fueron:  
- Centelleografía negativa en 8 pacientes (80%), positiva en \_  
un paciente (10%) y de difícil interpretación en 1 caso \_  
(10%).

## I V . D I S C U S I O N .

Es curioso pensar que a medida en que uno se adentra en el conocimiento y en la actualización de los Pirofosfatos marcados con  $99mTc$ , más queda uno íntimamente convencido no sólo de su utilidad, sino de sus posibles alcances. Es además muy positivo el hecho de no arrastrar consigo accidentes ó complicaciones en la ejecución del procedimiento.

Su utilidad ya bien cimentada por los reportes de otros autores, se ve confirmada a través de los resultados por nosotros señalados anteriormente. Con nuestra investigación, podemos afirmar que el valor de predicción del estudio centelleográfico con Pirofosfato- $99mTc$  pudo alcanzar un 75% de exactitud y que además con la existencia de una lesión miocárdica, se pudo también lograr una sensibilidad de 83.33% que se acerca al 95% por la mayoría de los autores.

Asímismo, cuando no existió lesión del miocardio, pudimos tener una especificidad del 77.27%, algo menor que la de 83% por otros autores referida.

Probablemente con una mayor experiencia y con un mayor número de casos también, estos porcentajes pudieran ser mejorados en el futuro.

A propósito de la topografía del infarto del miocardio, la correlación del estudio nuclear y el electrocardiograma, nos dió buenos resultados (80%) y a propósito de ello, nuestras conclusiones son que en aquellos infartos subendocárdicos se pudo diagnosticar centelleográficamente en 2/3 (66.6%) y sólo en 1 de ellos hubo coincidencia con la localización presentada por el electrocardiograma. Lo que aquí se señala,

coincide con el reporte de algunos autores que afirman que la localización subendocárdica del infarto arroja un patrón centelleográfico difuso en la mayoría de las veces. En esta casuística, tuvimos 2 casos de patrón difuso en los 3 casos de infarto subendocárdico.

Es conocido que la presencia de bloqueo de la rama izquierda del haz de His dificulta el diagnóstico electrocardiográfico de infarto miocárdico y es aquí donde el estudio médico nuclear podría tener un gran valor complementario para facilitar el diagnóstico. Nosotros sólo encontramos 2 casos con estas características y por ello no podríamos señalar datos concluyentes, aunque sí señalaremos la relación de positividad, que fué de 1 caso (50%).

Podemos comentar a propósito de los casos con positividad falsa, que en nuestro estudio fueron 2/22 (9.09%), y que uno de ellos se trató de un paciente masculino de 70 años y antecedente de infarto miocárdico posterolateral 2 semanas antes de su segundo ingreso, motivado éste último por la presencia de dolor precordial atípico, sin elevación enzimática. El estudio centelleográfico realizado 45 horas después de este segundo internamiento, mostró una imagen compatible con infarto miocárdico posterolateral, localización análoga a la que nos había señalado el electrocardiograma. Interpretamos esa positividad, que normalmente debía haber desaparecido ya, como una imagen persistente, debida probablemente a alguna alteración en la eliminación del radiotrazador. Este enfermo fué catalogado finalmente como angor post-infarto inestable.

El otro caso se presentó en una paciente del sexo femenino de 74 años, también con diagnóstico de infarto miocárdico.

inferior antiguo y con datos de angor inestable reciente, con comitante con cambios electrocardiográficos.

Es pues, interesante señalar el hallazgo que los 2 falsos positivos coincidieron con el diagnóstico de angor inestable reciente. El número de casos es pequeño para poder tener alguna conclusión válida.

Por lo que se refiere a los falsos negativos que en este estudio fueron 2/18 (11.1%), correspondieron en uno a enferma de 74 años de edad con dolor precordial atípico a su ingreso, elevación enzimática y diagnóstico electrocardiográfico de infarto miocárdico inferior y lateral, con bloqueo de la rama izquierda del haz de His, a la cual se le realizó un primer estudio médico nuclear 60 horas después de iniciada la sintomatología dolorosa y que por mostrar muy discreto incremento en actividad en forma difusa, se le consideró negativa. Repetido por persistencia de sintomatología dolorosa y orientación diagnóstica de probable re-extensión del infarto, el estudio centelleográfico 228 horas después de su ingreso, dió resultado totalmente negativo.

El segundo caso correspondió a enferma de 79 años, con antecedente de infarto miocárdico inferior antiguo. Había ingresado a la Unidad Coronaria con cuadro clínico de dolor precordial atípico, sin elevación enzimática y con diagnóstico electrocardiográfico sugestivo de re-extensión del infarto miocárdico antiguo. Se le realizó estudio médico nuclear 120 horas después de iniciado el cuadro clínico y su resultado, como ya se refirió, fué negativo.

El hecho de haber encontrado en 2 de los 4 casos clasificados como de difícil interpretación, lesión correspondiente a pericarditis, es a nuestro parecer una aportación al hecho

ya por algunos autores establecido, de que esta entidad nosológica puede originar la presencia de patrones centelleográficos difusos e inespecíficos.

## V. CONCLUSIONES

- 1.- Se realizó estudio centelleográfico con Pirofosfatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$  en 40 pacientes.
- 2.- Se encontró como valor de predicción del estudio centelleográfico con este radiotrazador un 75% de exactitud, una sensibilidad de 83.33% y una especificidad de 77.27%.
- 3.- Se estableció correlación diagnóstica con métodos convencionales conocidos.
- 4.- Se encontró una buena correlación de diagnóstico y localización de infarto agudo del miocardio con dichos procedimientos tradicionales.
- 5.- Se establecieron algunos datos estadísticos en nuestro medio.
- 6.- Se concluye que el estudio centelleográfico con Pirofosfatos marcados con  $^{99m}\text{Tc}$ , no se valora como un sustituto, pero sí se señala como un excelente procedimiento complementario a los métodos diagnósticos convencionales comúnmente utilizados.

Agradezco al Dr. Luis Cueto García y al Dr. Cornelio Anaya, médicos de los servicios de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" y del Hospital General de México de la Secretaría de Salud, respectivamente, por el aporte clínico, la ayuda académica, y el material bibliográfico dados.

## VI. REFERENCIAS:

- 1.- Circulation, 53:833-838, 1976.
- 2.- Am. J. Cardiol. 39:50-54, 1977.
- 3.- Am. J. Cardiol. 37: 382-387, 1976.
- 4.- J. Nucl. Med. 18:655:, 1977.
- 5.- Circulation 65: 901-919, 1985.
- 6.- Semin. Nucl. Med. 10:2, 1980.
- 7.- J. Nucl. Med. 13:781, 1982.
- 8.- Circulation, 55:74, 1977.
- 9.- J. Clin. Invest. 4:15, 1927.
- 10.- JAMA 175:221, 1961.
- 11.- Radiology, 110: 473, 1974.
- 12.- Circulation, 52:909-915, 1975.
- 13.- J. Nucl. Med. 16:156, 1976.
- 14.- J. Nucl. Med. 16:429, 1975.
- 15.- Circulation, 52: 596, 1975.
- 16.- J. Clin. Invest. 60:724, 1977.
- 17.- J. Nucl. Med. 18:272, 1977.
- 18.- Circulation. 40: 277, 1969.
- 19.- Semin. Nucl. Med. 9:257, 1980.
- 20.- Am. J. Cardiol. 50:89, 1982.
- 21.- J. Nucl. Med. 3:76, 1962.
- 22.- W. Mich. Med. Bull. 29:27, 1965.
- 23.- Am. J. Cardiol. 39:55, 1977.
- 24.- Am. J. Pathol. 45: 633, 1964.
- 25.- Am. J. Clin. Pathol. 53:820, 1970.
- 26.- J. Nucl. Med. 17: 911, 1976.
- 27.- J. Nucl. Med. 15: 176, 1974.
- 28.- J. Nucl. Med. 17:639, 1976.
- 29.- Circ. Res. 16:1, 1965.
- 30.- Am. J. Cardiol. 52:601, 1985.

- 31.- Am. Heart, J. 72:71, 1966.
- 32.- J. Nucl. Med. 13:432, 1972.
- 33.- Am. J. Cardiol. 51:136, 1973.
- 34.- Sem. Nucl. Med. 7:37-48, 1977.
- 35.- Am. J. Cardiol. 55:87, 1974.
- 36.- Radiology, 106:613, 1973.
- 37.- N.E.J.M. 291: 159, 1974.
- 38.- Am. J. Cardiol. 50:255, 1982.
- 39.- Am. J. Cardiol. 52:451, 1983.
- 40.- Sem. Nucl. Med. 7:29-36, 1977.
- 41.- J. Nucl. Med. 20:736, 1979.
- 42.- Radiology 108:613, 1973.
- 43.- Clin. Res. 32:150A, 1984.
- 44.- Am. J. Cardiol. 50:954, 1982.
- 45.- Radiology 109:369, 1973.
- 46.- J. Nucl. Med. 17:896, 1976.
- 47.- Circ. Res. 38 (suppl 1):80, 1976.
- 48.- Nature, 230:119, 1971.
- 49.- J. Nucl. Med. 11:533, 1970.
- 50.- Sem. Nucl Med. 6:163-192, 1976.
- 51.- Am. Heart J. 38: 321, 1949.
- 52.- Am. J. Cardiol., 45:197, 1980.
- 53.- Am. J. Cardiol., 51:1275, 1983.
- 54.- N. E. J. M. 306:1065, 1982.
- 55.- J. Nucl. Med., 19:810, 1978.
- 56.- Am. J. Med. 66:13, 1979.
- 57.- Circulation, 59:60, 1979.
- 58.- J. Nucl. Med. 16: 151, 1975.
- 59.- N.E.J.M., 309:518, 1983.
- 60.- Circulation, 64:952, 1981.



- 61.- Cardiology Res. 82:135, 1981.
- 62.- Cardiology, 51:22, 1978.
- 63.- Circulation, 54: 647, 1976.
- 64.- Am. J. Cardiol. 29:223, 1972.
- 65.- Radiology, 111: 652, 1974.
- 66.- Circulation, 57:514, 1978.
- 67.- Circulation, 54:280, 1976.
- 68.- Am. J. Cardiol. 35:390-396, 1975.
- 69.- J. Nucl. Med. 14:359, 1973.
- 70.- J.A.M.A. 236:2439, 1976.
- 71.- Am. J. Cardiology, 44:1297, 1979.
- 72.- Am. Heart. J. 103:498, 1982.
- 73.- J. Nucl. Med. 17:889, 1976.
- 74.- Circulation, 50: 540-546, 1974.
- 75.- Sem. Nucl. Med. 7:15-28, 1977.
- 76.- J. Nucl. Med. 18:611, 1977.
- 77.- Circulation, 67:178, 1983.
- 78.- Sem. Nucl. Med. 7:85-100, 1977.
- 79.- Sem. Nucl. Med. 7:5-6, 1977.
- 80.- J. Nucl. Med. 14:440, 1973.
- 81.- Sem. Nucl. Med. 7:7-14, 1977.
- 82.- Sem. Nucl. Med. 7:101-105, 1977.
- 83.- Science, 108:540, 1948.
- 84.- Am. J. Roentgenol. 79:129, 1958.
- 85.- Am. J. Cardiol. 37:166, 1976.
- 86.- J. Nucl. Med. 16:17, 1975.
- 87.- Circulation, 48: 1242, 1973.
- 88.- J. Nucl. Med. 16:980, 1975.
- 89.- Am. J. Med. 68:405, 1980.
- 90.- Circ. Res. 4:689, 1956.

- 91.- Circ. Res. 39:860, 1976.
- 92.- Am. J. Cardiol. 45:1219, 1980.
- 93.- Am. J. Pathol. 67:441, 1972.
- 94.- Circulation, 63:133, 1981.
- 95.- Am. J. Cardiol, 51:1189, 1983.
- 96.- Radiology, 121: 257, 1976.
- 97.- J. Nucl. Med. 22:P47, 1981.
- 98.- Sem. Nucl. Med. 7:49-58, 1977.
- 99.- Circulation, 60:297, 1979.
- 100.- N.E.J.M., 295:1, 1976.
- 101.- Sem. Nucl. Med. 7:59-66, 1977.
- 102.- Radiology, 119:615, 1976.
- 103.- Circ. Res. 39:24, 1976.
- 104.- Am. J. Cardiol. 40: 195, 1977.
- 105.- Circulation, 51:436-441, 1975.
- 106.- Circulation, 51: 1046-1051, 1975.
- 107.- Med. Clin. N.A. 64: 119-149, 1980.
- 108.- Cardiovasc. Clin. F.A. Davis Company. Phil, PA. 1980.
- 109.- Circulation, 53:422, 1976.
- 110.- Am. J. Cardiol. 53:764, 1984.

ESTA TESIS NO DEBE  
CALIFICARSE COMO TAL