

CAPITULO 11

Disfunción cardiaca de origen isquémico: Miocardio Atontado. Miocardio hibernado. Acondicionamiento.

La isquemia de miocardio y la hipertensión arterial son causas principales de insuficiencia cardiaca (IC). Según Gheorghide y Bonow^[1] el 70% de los pacientes con IC de países occidentales tiene como etiología a la cardiopatía isquémica. La disminución del aporte sanguíneo al miocardio puede generar formas clínicas de IC que pueden ser revertidas con el restablecimiento de la perfusión; de allí la importancia de su correcto diagnóstico.

Esas formas clínicas de IC son el corazón atontado y el corazón hibernado, cuadros con características fisiopatológicas muy especiales, que se distinguen de los producidos por otras etiologías. Con cierta relación con los anteriores, está el acondicionamiento miocárdico por isquemia previa

Miocardio atontado

El cese brusco o disminución del flujo sanguíneo hacia el miocardio provocada por una obstrucción coronaria genera de inmediato una secuencia de alteraciones funcionales: a los 8 segundos el metabolismo aeróbico normal cambia a metabolismo glucolítico anaeróbico; a continuación la contractilidad primero disminuye para luego cesar; disminuye el potencial de acción de la membrana celular y aparecen modificaciones electrocardiográficas^[2].

Inicialmente a nivel miocítico hay disminución del ATP y comienza a acumularse el ADP, observándose una rápida disminución de la fosfocreatina, quedando sólo un 10% de la misma a los 30 segundos del comienzo de la isquemia. Más tardíamente, en la fase reversible de isquemia permanece sólo el 20-25% del ATP existente al momento del inicio de la misma. Luego se regenera la fosfocreatina y los niveles de ATP se estabilizan pese a que persista la reducción del flujo.

Los fosfatos de alta energía (FAE) son provistos en un 80% por la glucólisis anaeróbica, utilizando el miocardio a la glucosa-1-fosfato como sustrato, generando 3 μmol de FAE cada μmol de glucosa-1-fosfato convertida en 2 μmol de lactato. El lactato, juntamente con iones H^+ , se acumula disminuyendo el pH a aproximadamente 5,8 favoreciendo la sobrecarga intracelular de partículas osmóticamente activas, quienes causan un grado leve de edema intracelular^[3].

El aumento del H^+ intracelular provoca entrada de Na^+ en la célula a través del intercambio Na^+/H^+ . El exceso de Na^+ induce entrada de Ca^{++} , por el intercambiador $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$.

El glucógeno disminuye mientras que aumentan la glucosa-1-fosfato, glucosa-6-fosfato, α -glicerolfosfato y el lactato. Disminuyen los nucleótidos de adenina (ATP,ADP Y AMP) a niveles que son el 30-40% del inicial^[2].

Cuando se restablece la perfusión, y si la isquemia ha sido fugaz, las cosas vuelven a lo normal. Pero hay circunstancias en las cuales - pese a que se ha reestablecido la perfusión - no se ha producido una recuperación funcional contráctil completa. Se dice en estos casos que el corazón ha quedado "atontado" o "aturdido" por el impacto producido por el episodio isquémico; su recuperación funcional completa demorará desde horas a días, o semanas. O sea que hay perfusión sanguínea adecuada restablecida pero función contráctil inadecuada, implicando discordancia entre perfusión y contractilidad^[3].

Para Bolli^[4] el atontamiento miocárdico "es la disfunción mecánica que persiste después de reperfusión pese a la ausencia de daño irreversible y restitución de flujo sanguíneo normal o casi normal. Los puntos esenciales de la definición son: 1) la disfunción luego de isquemia es una anomalía completamente reversible, sin que importe su severidad o su duración; y 2) la disfunción no es causada por un falla primaria de la perfusión".

Bolli propone dos hipótesis sobre los mecanismos causales del atontamiento: 1) la hipótesis de la acción oxidativa nociva de los radicales libres derivados del oxígeno (anión super-óxido, peróxido de

Tabla XI-I. Mecanismos de miocardio atontado
1) Radicales libres
2) Calcio
a) Alteración éxcito-contráctil por disfunción del Retículo Sarcoplásmico
b) Sobrecarga de calcio
c) Disminución sensibilidad de miofilamentos al calcio

hidrógeno) que se producen en la reperfusión y 2) la de la alteración del "transient" (intercambio cíclico) de Ca^{++} , por disfunción del retículo sarcoplásmico, o por sobrecarga de $Ca^{++[4-6]}$, o por disminución de la sensibilidad de los miofilamentos hacia el Ca^{++} todo esto observable en la reperfusión. Estas hipótesis no se

excluyen mutuamente, pero esencialmente se acepta la de los radicales libres. **(Tabla XI-I)**.

La sobrecarga de calcio puede alterar a la troponina contribuyendo a la pérdida de sensibilidad al calcio de la miofibrilla^[8].

La duración y severidad de la isquemia contribuyen a la cuantía de formación de radicales libres. Pero aún no está claro de donde provienen estos^[9]. Es probable que tanto el aumento de Ca^{++} como los radicales libres actúen conjuntamente dañando o alterando las proteínas contráctiles o el retículo sarcoplásmico^[7]. La intensidad del estrés oxidativo responsable del atontamiento está determinada fundamentalmente por la severidad del estímulo isquémico desencadenante^[7].

Atar y col.^[10] encuentran marcadas diferencias entre la fisiopatología de la alteración de la contractilidad observable en la IC y la del miocardio atontado. La alteración principal en el atontamiento se produce en las proteínas contráctiles, injuriadas por proteasas durante la reperfusión, mientras que el corazón insuficiente muestra mal manejo del "ciclo intracelular del Ca^{++} " por disfunción del retículo sarcoplásmico: hay además en la IC alteración de la expresión de genes y cambios de isoformas de miosina de los miofilamentos. En el corazón insuficiente hay cambios en la homeostasis del Ca^{++} intracelular y de la función de los filamentos, mientras que en el atontamiento se ve una discordancia entre el Ca^{++} y el estado contráctil.

La isquemia causa reducción de la contractilidad y se ha descartado que la causa estribe en una reducción del ATP miocárdico, dado que la disfunción contráctil ocurre antes que aparezcan cambios del ATP y además porque la falta de ATP lleva más al rigor de las miofibrillas que a la pérdida de

tensión de la pared muscular^[11]. Han sido propuestos como mecanismos: a) el cambio de la energía libre en la hidrólisis del ATP; b) una tasa disminuida de refosforilación del ADP citosólico; c) el desarrollo de acidosis intracelular; d) el acúmulo de fosfato inorgánico y e) trastornos del transporte de Ca⁺⁺.

Se presenta atontamiento miocárdico en situaciones en las cuales el corazón ha sido sometido a episodios transitorios de isquemia, tales como angina inestable, infarto de miocardio con reperfusión precoz, isquemia inducida por ejercicio, cirugía cardíaca, trasplante cardíaco.

En el corazón atontado se observa un cierto desperdicio de oxígeno el cual es causado predominantemente por una disminución de la eficiencia miofibrilar y en menor cuantía por un aumento de costo de oxígeno de la contractilidad^[12].

Los radicales libres derivados del oxígeno pueden dañar varios componentes celulares tales como proteínas, lípidos y nucleótidos de adenina (ADN). Producen 8-oxo-7,8-dihidrodesoxiguanosín trifosfato (8-oxo-dGTP) quien modifica las bases del ADN dando 8-oxo-7,8-dihidro-2'-desoxiguanosin (8-oxo-dG)^[13]. La 8-oxo-dGTPasa previene el daño oxidativo de los radicales libres al ADN.

El infarto de miocardio sin elevación del ST que ha sido revascularizado precozmente (trombolisis, angioplastia primaria) puede presentar miocardio atontado.

Se ha visto la aparición de miocardio atontado luego de ejercicio. Vatner e Hittinger^[14-17] han demostrado que en perros con hipertrofia ventricular **el ejercicio puede inducir disfunción miocárdica isquémica y atontamiento miocárdico en ausencia de estenosis coronaria.**

Cuando hay un defecto reversible de la contractilidad se plantea el problema de discernir si se debe a atontamiento, a isquemia silente o a hibernación. Es muy probable que en determinadas circunstancias puedan producirse episodios silentes de isquemia repetidos que van dejando al miocardio con atontamiento, produciéndose así una disfunción contráctil sostenida y que puede ser crónica. Bolli^[4] piensa que el atontamiento repetitivo puede ser una causa de disfunción ventricular izquierda crónica..

Puede presentarse miocardio atontado en pacientes con obstrucciones arteriales coronarias crónicas que experimentan episodios repetidos de isquemia sintomáticos o asintomáticos^[18]. El atontamiento miocárdico es una forma de injuria de reperfusión, dado que ésta produce una sobrecarga de Ca⁺⁺ que daña al aparato contráctil. La disfunción es reversible por completo siempre que el trastorno no se mantenga por largo tiempo, impidiendo así la recuperación del miocardio.

Los métodos propuestos para el diagnóstico de miocardio atontado pertenecen a dos grupos: 1) Los que pueden demostrar una discordancia entre perfusión y contracción (disminución de contractilidad pese a perfusión normal), dentro de los cuales están los estudios con Talio 201 y con tecnecio sestamibi, y el PET (Positron Emission Tomography) y 2) Los que pueden demostrar la preservación del inotropismo, como el ecocardiograma con estrés farmacológico usando dobutamina.

Corazón hibernado

Uno de los importantes avances de las últimas décadas ha sido conocer que la *IC crónica de pacientes coronarios puede ser sustancialmente mejorada por medio de la revascularización*. En 1978 Diamond y col.^[19] sugirieron que el miocardio isquémico no infartado puede vivir en un estado de hibernación funcional.

En el año 1989 Rahimtoola^[20], en un trascendente aporte, propuso el concepto de miocardio

Tabla XI-II . Miocardio con hibernación aguda o sub-aguda

1. Tendencia a equilibrar el flujo disminuido con reducción de la contractilidad
2. Si hay reperfusión se recupera la contractilidad
3. Si la isquemia persiste se recuperan la fosfocreatina y el lactato
4. Cuando se recupera el metabolismo celular hay un reclutamiento miocítico que incrementa la reserva contráctil.
5. Falta de necrosis

hibernado, planteando la posibilidad de revertir por revascularización a la IC crónica de origen isquémico.

Postuló que esta particular condición se debe a una respuesta a la reducción del flujo miocárdico en reposo - relativamente poco común - por la cual el corazón gradúa hacia abajo su función miocárdica al punto tal que se equilibran flujo y función, sin que se

presenten necrosis miocárdica y/o síntomas isquémicos. Este concepto implica 1) *Que el corazón puede adaptarse espontáneamente a la baja perfusión mantenida crónicamente (la teoría del corazón "astuto")*; 2) *Que se alcanza un nuevo estado estable de equilibrio entre perfusión y contracción* y 3) *Que ese equilibrio se mantiene a través del tiempo*.

Cuando se reduce o desaparece el flujo a consecuencia de una obstrucción arterial aguda la demanda de energía del miocardio hipoperfundido supera al aporte que recibe. Pero la isquemia en sí reduce la función contráctil así como la demanda energética^[21,22]. La cuantía de la disfunción contráctil está proporcionada a la disminución del flujo, o sea que hay concordancia entre niveles de perfusión y contracción: menor perfusión acompañada de menor contracción. Es el estado de "**corazón hibernado**" agudo^[20]. En los primeros minutos de isquemia se observa reducción del contenido celular de fosfocreatina y aumento de la producción de lactato, pero cuando aquella se prolonga los niveles de fosfocreatina se recuperan hacia valores cercanos a los normales^[23] y se atenúa la producción de lactato^[24]. Quiere decir que *en el miocardio hibernado en el corto plazo hay mejoría metabólica pese a la persistente disfunción contráctil regional con reducción del flujo y del consumo de oxígeno*^[25]. **Tabla XI-II**

Después de producir experimentalmente en cerdos anestesiados reducción aguda del flujo coronario, se observa en pocos minutos disminución del pH venoso y de la extracción de lactato y aumento del PCO₂ del seno coronario; esos parámetros vuelven a lo normal dentro de los 180 minutos de isquemia moderada continua^[26]. O sea que hay inicialmente incremento de producción de lactato seguida luego de retorno del mismo a niveles normales o casi normales durante isquemia moderada continua. Hay recuperación del pH en la isquemia sostenida.

La hibernación en el corto plazo es una forma de adaptación que preserva la viabilidad miocárdica a expensas de la función contráctil, pero no puede prevenir el desarrollo de injuria irreversible. Schulz^[27] ha demostrado que en esa circunstancia la estimulación β-adrenérgica puede obtener respuesta de la reserva contráctil (RC) pero a expensas de alteraciones metabólicas isquémicas

evidenciables por liberación de lactato y disminución de niveles de fosfatos de alta energía. Cuando la isquemia se prolonga se produce infarto de miocardio, mostrando que la hibernación a corto plazo es un débil mecanismo adaptativo. Si la isquemia es moderada la viabilidad puede mantenerse por varias horas, pero si la reducción de flujo se mantiene por más de 24 horas se presenta necrosis subendocárdica^[27-29].

ACTUALIZACIÓN 2009

La hibernación se define por la presencia de disminución del flujo sanguíneo pero captación de glucosa preservada, que se demuestra por la Positron Emission Tomography (PET) e identifica a individuos con cardiopatía isquémica que se pueden beneficiar con revascularización. La reducida perfusión miocárdica se acompaña de más bajo consumo de oxígeno, o sea que hay una respuesta que balancea la utilización de energía con la capacidad de producción de la misma. Pero debe recordarse que hay cambios histopatológicos y funcionales que pueden llevar a poca o ausente recuperación de determinadas zonas pese a completa revascularización. Las regiones miocárdicas con mayores anomalías metabólicas son las que más tiempo demoran en recuperarse, si es que finalmente logran hacerlo. Nelly RF, Sluiter W, McFalls EO.: Hibernating Myocardium: Is the Program to Survive a Pathway to Failure?. *Circ. Res.* 2008;102;3-5

Cuando la isquemia es crónica puede observarse el mismo fenómeno de disminución de las actividades cardiacas como forma de evitar un déficit energético. Hay disminución funcional acompañando a disminución de la perfusión ("match"= concordancia). Este es el ejemplo conspicuo de miocardio hibernado. O sea que el estado de hibernación implica la presencia, en circunstancias de isquemia crónica, de disminución de la función contráctil en reposo; esto en ausencia de isquemia aguda y de necrosis miocítica. El metabolismo celular se mantiene dentro de límites normales, pese a la disminución de flujo: en este caso hay metabólicamente un desajuste (o "mismatch" = discordancia)^[11,20,25,30]. *La hibernación indica adaptación^[30,31], mientras que el atontamiento es consecuencia de una injuria.*

ACTUALIZACIÓN 2009

En la hibernación hay una regulación hacia abajo de la utilización de energía que previene el desarrollo de isquemia durante estrés por medio de atenuación de la función contráctil regional. En el cerdo luego de tres meses de constricción coronaria se presenta corazón hibernado con reducción de flujo sanguíneo y de engrosamiento de pared. Hibernación implica regulación hacia abajo de proteínas mitocondriales y regulación hacia arriba de proteínas de estrés. Se encuentran reducidas las proteínas involucradas en el transporte de electrones. El fenotipo proteómico del corazón hibernado es dinámico y tiene similitudes a cambios globales en el metabolismo de sustrato de energía y función del corazón con insuficiencia cardiaca avanzada. Page B, Young R, Iyer V, Suzuki G, Lis M, Korotchkina L, Patel MS, Blumenthal KM, Fallavollita JA, Canty JM. Persistent Regional Downregulation in Mitochondrial Enzymes and Upregulation of Stress Proteins in Swine With Chronic Hibernating Myocardium. *Circ Res.* 2008;102:103-112

Hay entonces disfunción miocárdica por isquemia crónica que puede ser reversible. Los pacientes con miocardio hibernado tienen la posibilidad de mejorar sustancialmente su función ventricular por medio de la revascularización^[20,25]. Es por ello que se buscan métodos que permitan establecer si el miocardio - pese a su disfunción contráctil - conserva sus potenciales fisiológicos, o sea si es viable.

La prevalencia de hibernación en pacientes con enfermedad miocárdica por isquemia se la estima en 25-40% para algunos mientras que para otros puede alcanzar al 50%^[30].

Para Vanoverschelde y col.^[32] el concepto de hibernación crónica tiene gran importancia para el manejo de los pacientes con enfermedad coronaria crónica al establecer que la disfunción contráctil se debe a la reducción mantenida del flujo coronario. Debe tenerse en cuenta la rapidez de la recuperación mecánica después de la revascularización, y la respuesta positiva del corazón hibernado a la estimulación inotrópica farmacológica o eléctrica (indicando que persiste RC). Pero el concepto de hibernación plantea dos preguntas : 1) *¿Puede el corazón adaptarse a prolongados períodos de hipoperfusión sin evolucionar a necrosis ?* y 2) *¿Es en verdad la disfunción contráctil un mecanismo de adaptación?* **Tabla XI-III**

Tabla XI-III. Aspectos morfológicos de hibernación crónica ^[26]
Alteraciones de miocitos cardiacos
Pérdida de miofilamentos (miosina, complejo de filamento fino, titina)
Pérdida de Retículo Sarcoplásmico
Pérdida de conexina 43
Mitocondrias numerosas, pequeñas, en rosca
Desorganización del citoesqueleto (desmina, tubulina, vinculina)
Secuestro de partículas celulares en el espacio extracelular
Aumento N° depósitos de glucógeno
Alteraciones intersticiales
Cantidad aumentada de proteínas de la matriz y estructurales (fibronectina, colágenos)
Número aumentado (p.ej.: fibrosis)

El tiempo durante el cual el corazón es capaz de adaptarse - con recuperación de los niveles de fosfatos de alta energía - sin desarrollar necrosis, es menor de 24 horas^[27-30,33].

En la hibernación existen cambios del número de los receptores α y β ^[34]. Un

aumento del número de receptores α y una disminución de la cantidad de receptores β se observa en el miocardio en disfunción. Se han demostrado profundas reducciones en el número de los receptores β con pequeños cambios en el de los receptores α en la disfunción ventricular crónica. En la isquemia experimental hay regulación hacia arriba de los receptores α y aumento de la densidad de los mismos, mientras que son menos definidos los cambios en los receptores β . Aparentemente cuando más irrecuperable se hace un tejido más aumenta la densidad de los receptores α y más disminuyen los receptores β .

El miocardio hibernado puede aún incrementar su contractilidad cuando recibe estimulación β -adrenérgica, pese a la limitación de la RC^[33-38].

Cuando hay estenosis coronaria el flujo subendocárdico se reduce más que el flujo subepicárdico, de tal forma que una reducción del 20% del flujo transmural puede provocar reducción del 40% del flujo subendocárdico. Una reducción del flujo subendocárdico del 50% (perro anestesiado) provoca pérdida o alteración de la motilidad parietal ventricular.

La presencia de mayor contractilidad en respuesta a estimulación β -adrenérgica identifica miocardio viable en pacientes con disfunción cardiaca; pero esta RC está frecuentemente ausente en miocardio con disfunción crónica con flujo sanguíneo en reposo reducido^[37]. Esta respuesta amortiguada a la estimulación beta plantea la posibilidad de que exista una muy fina concordancia (*match*) entre flujo y función en la isquemia moderada inducida por aumento de demanda, que prevenga el deterioro metabólico pero limite la función contráctil en esa circunstancia.

Hay cierta limitación en las respuestas de la RC a aumentos del trabajo externo, que significa un mecanismo adaptativo que previene el desarrollo de alteraciones metabólicas debidas a isquemia durante el estrés, como lo señala Fallavollita y col.^[33]. Las modificaciones fisiopatológicas características del miocardio hibernado (crónico) sirven para regular hacia abajo la utilización de energía de forma tal que previenen un desequilibrio entre aporte y demanda durante incrementos

submáximos de los determinantes externos de consumo miocárdico de oxígeno. Pese a que el flujo sanguíneo está reducido en reposo y la diferencia de perfusión entre miocardio normal e hibernado aumenta durante estrés, no sería realmente un estado de isquemia. Aparte hay un desacoplamiento entre perfusión, metabolismo y función que puede explicar la falta de deterioro anátomo-funcional progresivo del miocardio hibernado.

La determinación de la RC por medio de la estimulación beta-adrenérgica produce una gran variedad de resultados que limitan la seguridad del método para predecir viabilidad miocárdica. La mayoría de los estudios denotan que la presencia de RC es más frecuentemente apreciada en el atontamiento miocárdico con niveles normales de flujo en reposo, comparado con la hibernación (perfusión miocárdica en reposo reducida). En el caso de hibernación, puede haber – hasta en más del 50% de los casos - ausencia de evidencias de RC. En el cerdo se ha demostrado que la RC durante la estimulación beta-adrenérgica está significativamente amortiguada en comparación con el miocardio normal, siendo que esa disminución de respuesta no se debe al desarrollo de isquemia aguda, como lo indicaría – en caso de existir - la ausencia de producción local de lactato o cambios en el pH venoso. Hay además reducción de la afinidad del receptor para la ligadura y una desensibilización del señalamiento del receptor. Para Banas y col.^[39] la RC durante la estimulación beta es similar tanto en el atontamiento como en la hibernación, no habiendo diferencias significativas entre las respuestas a estimulación transitoria versus la graduada, y no hay atontamiento adicional luego de la estimulación submáxima con catecolaminas (tanto en miocardio atontado como en miocardio hibernado).

Ferrari^[40] considera que la hibernación es un estado singular de isquemia miocárdica en el cual los miocitos tienen su contractilidad disminuida pero permanecen viables, y en el que la revascularización obtiene la recuperación funcional a diferencia de lo que ocurre cuando el tejido se ha necrosado. El miocardio hibernado mantiene su capacidad contráctil y responde positivamente a estímulos inotrópicos como la dobutamina, pero no así el miocardio infartado. Tanto es así que una de las formas de identificar miocardio hibernado es observar su reacción en el ecocardiograma luego de administrar, aguda y brevemente, un estimulante inotrópico como la dobutamina. Para Ferrari la prueba de estrés farmacológico ecocardiográfico tiene una sensibilidad del 93% y una especificidad del 78%.

Vemos entonces que un aspecto clave del concepto de hibernación es la concordancia o ajuste ("*matching*") entre perfusión y contracción o sea entre aporte y gasto energético. Hay energía disponible en el miocardio isquémico que no es usada para apoyar o apuntalar la función basal pero que sirve para aumentar la función contráctil durante estimulación inotrópica. Pero el aumento de la contractilidad durante la estimulación inotrópica provoca disminución de la concentración miocárdica de fosfocreatina y aumenta la producción de lactato, indicando un nuevo equilibrio oferta-demanda (contribuyendo a la respuesta "bifásica" a la dobutamina, que se verá mas adelante).

Aunque el flujo subendocárdico no aumenta pese a incrementos graduales de demanda, los movimientos de pared ventricular no se alteran^[37]. Esto se explicaría por adaptaciones a nivel celular que regulan hacia abajo la utilización regional de energía para prevenir el desarrollo de isquemia

metabólica. Es probable que de esa forma se minimicen los períodos repetitivos de desbalance aporte/demanda que llevan a atontamiento miocárdico agudo. La adaptación protectora se caracteriza celularmente en el corazón humano (biopsias endomiocárdicas durante cirugía a cielo abierto) por presencia de abundante glucógeno y aumento de la glucólisis anaeróbica, que limitan el daño estructural^[38].

Hay observaciones que señalan que el flujo regional basal no está necesariamente significativamente disminuido en el corazón hibernado, habiéndose propuesto, como alternativa, la teoría que el miocardio está sujeto a episodios repetitivos de isquemia seguida de reperfusión que provocan un desbalance entre la demanda metabólica miocárdica (que puede aumentar durante ejercicio), y el aporte miocárdico de oxígeno, que no puede aumentar apropiadamente debido a la presencia de enfermedad coronaria y disminución de la RC^[41]. Este desbalance gatilla episodios repetidos de disfunción isquémica seguidos de atontamiento que eventualmente crean una depresión sostenida de la contractilidad. De esta forma se establece una diferencia con la hipótesis de Rahimtoola de que la alteración primaria es la disminución del flujo, mientras que la descrita propone una alteración de la RC. Además Depre y Vatner^[41] encuentran que a nivel molecular la hibernación se caracteriza por la activación de un programa genético de supervivencia celular que incluye genes antiapoptóticos, protectores celulares, y promotores de crecimiento, inducidos por isquemia y mantenidos crónicamente a través de la repetición de episodios isquémicos

Chen y col.^[36] en un modelo experimental en el cerdo demostraron que la inducción de isquemia aguda miocárdica por una moderada reducción de flujo se acompaña ultraestructuralmente de alteraciones secuenciales metabólicas y morfológicas consistentes en pérdida parcial de miofibrillas y un aumento en mitocondrias y de depósito de glucógeno. Luego de reestablecida la perfusión obtuvieron recuperación del engrosamiento sistólico de la pared ventricular en la mayoría de los animales. Es decir que se mantiene la capacidad de recuperarse tanto morfológica como funcionalmente por medio de la revascularización.

No debe creerse que la hibernación es un estado que se mantiene en equilibrio estable, y que no progresa. El miocardio hibernado no presenta una morfología histológica uniforme. Varios grados de cambios degenerativos y pérdida de material contráctil se asocian con similares grados de perfusión y alteraciones metabólicas así como evolución funcional después de restitución del flujo. En investigaciones realizadas por Schwarz y col.^[42] todas las muestras biópsicas mostraron signos de degeneración a largo plazo, muy probablemente vinculada a isquemia. El grado de alteración morfológica no se correlacionó con las anomalías de motilidad parietal, ni con diferente captación de 18flúor-desoxiglucosa (FDG) en la Tomografía por Emisión de Positrones (PET), ni con la evolución funcional o clínica.

Según Thijssen y col.^[43] los cambios estructurales miocárdicos que han sido interpretados como un fenómeno adaptativo en respuesta a isquemia crónica repetitiva, se deben en realidad a elevaciones de la precarga que afectan el fenotipo del miocito cardiaco; cambios similares se han visto en el tejido cardiaco después de fibrilación auricular y enfermedad de la válvula mitral. La expresión de proteínas estructurales indicativas de adaptación miocítica cambia continuamente

durante la transición de atontamiento a hibernación. Los cambios son globales e independientes de reducción de flujo y pueden ser reproducidos rápidamente después de una elevación transitoria de la precarga en el miocardio normal. La mayoría de los cambios estructurales en el miocardio hibernado remedan a los que se observan en la remodelación, y consisten en pérdida de la expresión de titina, expresión desorganizada de desmina en el citoplasma, pérdida de la misma en los discos intercalares, y además dobles estriaciones de la titina, y reexpresión de la actina alfa del músculo liso.

La progresividad de las lesiones indica que en presencia de miocardio hibernado debe plantearse cuanto antes la revascularización.

Elsässer y col.^[44] también encuentran en el miocardio hibernado que hay proporcionalmente más degeneración celular que fenómenos adaptativos. Significa que hay una progresiva disminución de posibilidades de recuperación completa estructural y funcional después de la restitución del flujo sanguíneo. La conclusión práctica debería ser indicación temprana de revascularización en pacientes que muestren áreas de hibernación.

Áreas del corazón sujetas a isquemia crónica presentan pérdida de miocitos por apoptosis en asociación con la hibernación. No hay necrosis y se observa un aumento mínimo del tejido conectivo miocárdico. Hay hipertrofia compensadora de los miocitos no isquémicos. La hipertrofia miocítica compensadora y la pérdida celular por apoptosis pueden ser un mecanismo importante en el desarrollo de la cardiopatía isquémica y explica la incompleta recuperación de función luego de revascularización. Se discute sobre la existencia de apoptosis en el corazón hibernado, pero si se admite definitivamente la presencia de pérdida de miocitos sin fibrosis^[45].

Histopatológicamente hay pérdida de proteínas contráctiles, zonas perinucleares ricas de glucógeno, numerosas pequeñas mitocondrias en forma de "rosca", y pérdida de retículo sarcoplásmico. Hay acumulación de proteínas de la matriz extracelular (desmina, tubulina y vinculina), y las del sarcómero (titina, cardiotina) están distribuidas según el patrón embrionario, indicando que falta diferenciación (en inglés "dedifferentiation"), es decir que se ha vuelto al fenotipo embrional^[46-48].

Bitó y col.^[49] han reportado acerca de la reducción de contractilidad de miocitos aislados de miocardio hibernado en el cerdo y sugirieron que además de la alteración el manejo del Ca^{++} , podría estar presente un defecto intrínseco en la función del miofilamento. Luego demostraron que efectivamente existe una reducción de la respuesta máxima a la activación por Ca^{++} sin cambios en la sensibilidad al mismo. Podría ser una explicación la degradación de la troponina I. Encontraron función preservada de la titina, y ausencia de modificaciones de las isoformas de la proteína o de procesos de fosforilación. Según esos investigadores la reducción de desarrollo de fuerza es el resultado de la disminución de la densidad de los miofilamentos. La pérdida de desarrollo de fuerza por área seccional en miocitos individuales es de alrededor del 35%: comunican haber encontrado reducción de la densidad de la corriente de Ca^{2+} , que incrementaría la alteración funcional de los miofilamentos. Podrían existir además alteraciones en la densidad de túbulos T que contribuyen a un aumento de asincronía. La conclusión es que la disminución del potencial de desarrollo de fuerza en el corazón hibernado se relaciona con la reducción de proteínas miofibrilares por unidad de volumen celular, asociado con reorganización estructural.

Carluccio y col.^[50] encontraron que en pacientes con infarto de miocardio (IM) sin onda Q o sin IM previo pero con motilidad anormal de la pared ventricular y con hibernación, hay remodelación del VI, aumentando el VFD y el VFS con cambio geométrico del ventrículo tendiendo a la esfericidad. Quiere decir que la presencia de disfunción ventricular más hibernación lleva a la remodelación. En esos casos la revascularización logra inversión de la remodelación^[50,51]. Habría un estadio precoz durante el cual se presentarían anomalías de la motilidad y no habría remodelación o sería mínima, constituyendo el "tiempo de oro" (golden time) para la revascularización^[51]. A más tiempo transcurrido la remodelación aumenta y la cuantía de reversión de la misma disminuye. Cuando el trastorno estructural y funcional ha llegado al estadio final, deberá estudiarse si es que hubieran beneficios con la revascularización. El tiempo de recuperación luego de revascularización dependerá de la cuantía de las lesiones ultraestructurales^[52].

En un estudio de Shivalkar y col.^[53] se considera que hay déficit de flujo cuando éste es menor del 80%. En 50 pacientes estudiados encontraron un subgrupo de pacientes con bajo grado de fibrosis transmural, disminución de perfusión y metabolismo próximo a normal, y que fueron precisamente los que mostraron una significativa recuperación de la función tres meses después de la revascularización. Pero la normalización de la función no fue completa. En el grupo que mostró un cierto ajuste entre disminución moderada de flujo y metabolismo, la mitad obtuvo una mejoría de la F.Ey. regional, pero no hubo recuperación de función luego de 3 meses. Estos últimos pacientes presentaron en las biopsias abundancia de células M con pérdida considerable de material contráctil (miolisis). El contenido de fosfatos de alta energía de estas células M parece estar mas o menos preservado.

Flameng, que es uno de los co-autores del estudio de Shivalkar, encontró en aquellos pacientes con estenosis severa de la arteria coronaria descendente anterior, y motilidad anormal de pared (sin IM en el ECG), que el "pool" de adenilato estaba sólo parcialmente disminuido pero que la función mitocondrial era normal; el miocito mantenía una morfología viable aunque alterada, a diferencia de lo que se ve en infartados que tienen una disminución del adenilato del 52%, acumulación de inosina, y presentación de cambios ultraestructurales irreversibles. Las conclusiones a las que llegaron Shivalkar y Flameng fueron las siguientes: 1) hay un subgrupo de pacientes (positivos para hibernación) que muestran rápida recuperación funcional después de revascularización y en los cuales la estructura celular está preservada. 2) otro subgrupo de pacientes con miocitos viables pero con extensas alteraciones morfológicas no muestran mejoría precoz aunque la pueden presentar a más largo plazo. y 3) la baja F.Ey. regional en asociación con metabolismo cercano a lo normal es el mejor predeterminante de recuperación funcional 4) cuanto mejor el metabolismo menor la fibrosis transmural.

El patrón áureo de viabilidad es la mejoría de la motilidad regional parietal y de la función global ventricular después de revascularización. Diagnosticar viabilidad es predecir recuperación funcional, muy relevante con respecto a decisiones de manejo^[53,54].

Se ha generalizado lo que vino a llamarse una "sabiduría convencional"^[25] que sustenta que si el paciente tiene disfunción de VI en reposo y tiene angina estable o inestable y enfermedad coronaria

de tres vasos o tronco debe ir a revascularización sin necesidad de establecer la existencia de hibernación. Pero se torna importante saber previamente si existe o no miocardio recuperable, cuando se plantean dudas sobre la indicación de trasplante, en pacientes coronarios sin angina con IC avanzada^[54-56].

Diagnóstico de viabilidad miocárdica

La detección de presencia de viabilidad miocárdica es de imperiosa necesidad para el correcto manejo de los pacientes, ante la posibilidad de procedimientos de revascularización.

Se ha señalado que cuando hay captación persistente de FDG en la PET por segmentos hipoperfundidos con disfunción contráctil se puede predecir la recuperación funcional luego de revascularización. Los estudios con PET indican que los segmentos miocárdicos disfuncionantes pero recuperables corresponden a áreas con reducción de perfusión pero que mantienen metabolismo normal. **Es decir que hay discordancia (mismatch) entre perfusión (baja) y metabolismo (normal o alto).** Estudiando pacientes de Clase III-IV (NYHA) de IC sometidos a revascularización, por medio de la PET usando amonio con nitrógeno 13 (isótopo) y la FDG, para evidenciar actividad metabólica, Di Carli y col.^[57] observaron que el 71% de los aquellos que mostraron discordancia (hipoflujo con actividad metabólica conservada), obtuvieron marcada mejoría de sus síntomas.

Pero no se conoce bien cuales son las respuestas metabólicas del tejido hibernado a la revascularización: Marwick y col.^[58] encuentran en seguimientos de revascularizados que los segmentos que habían estado hibernados mejoran su perfusión y motilidad y muestran reducción de captación de FDG, pero que un cierto número de segmentos presentan captación anormalmente elevada de la sustancia, correspondiendo a los que tenían peor perfusión antes de la intervención.

Tabla 11-I. Métodos para viabilidad miocárdica^[60]

- 1. Pruebas evocadoras de isquemia**
Prueba de esfuerzo graduado (PEG)
Eco-estrés (ejercicio, farmacológico)
Ejercicio
Dipiridamol
Dobutamina
Arbutamina
Radioisotópicas
Perfusión miocárdica
Ventriculograma
- 2. Pruebas con optimización de las cargas ventriculares**
NTG
Potenciación extrasistólica
Pruebas con inotrópicos
Dobutamina- Arbutamina
- 3. Pruebas de evaluación de la integridad vascular**
Cinecoronariografía
Perfusión miocárdica radioisotópica
Talio²⁰¹ SPECT
Tc 99m MIBI SPECT
- 4. Pruebas para evaluar la actividad metabólica celular**
Metabolismo de 18-fluorodeoxiglucosa por medio de
Tomografía con emisión de positrones (PET), o por
medio de SPECT

Entonces aunque hay mejorías de perfusión y motilidad del tejido hibernado con la revascularización, el metabolismo puede permanecer anormal en un significativo número de segmentos.

Para McGhie^[59] los métodos para el diagnóstico de hibernación pueden ser divididos en dos grupos: 1) Trazadores radiactivos que dependen de la integridad de la membrana celular para la captación y retención del elemento, o de la preservación del metabolismo miocárdico; y 2) Estimulantes de la reserva inotrópica, siendo el mas común la dobutamina. Una clasificación mas amplia de los métodos diagnósticos para viabilidad

miocárdica es la propuesta por Belziti^[60] (ver **Tabla 11-I**):

Los radionúclidos evalúan la viabilidad estructural, mientras que la dobutamina baja-dosis evalúa recuperación de función. De esta forma la dobutamina parecería ser un indicador más directo de la recuperación funcional. Solamente después de la recuperación de la función puede demostrarse que los efectos de la isquemia han sido transitorios y que el miocardio disfuncionante estaba hibernado.

El talio 201 ha mostrado su excelente capacidad para el estudio de viabilidad. Últimamente se está usando el ^{99m}Tc MIBI, trazador de viabilidad, que se relaciona en forma lineal con la fibrosis miocárdica, es decir que reflejaría no solamente flujo sino también, en parte, viabilidad miocárdica. Se usa un umbral óptimo de captación de MIBI del 50%, para indicar viabilidad^[61].

Elhendy y col.^[62] han investigado pacientes con IAM reciente con ecocardiograma con dobutamina y con ^{201}Tl para ver la relación entre los dos métodos para diagnosticar viabilidad miocárdica; describir los cambios espontáneos de la función regional ventricular izquierda y de la perfusión 3 meses después del IAM; y evaluar los valores relativos de ambos procedimientos, para predecir el mejoramiento tardío de la función regional ventricular izquierda. Se estudió la recuperación tardía entre 1 semana y tres meses después del IAM observando si la mejoría se acompaña de recuperación de la perfusión, si es predecible, y si cual método es mejor para estudiar la evolución. Así vieron que: 1) El 31% de los segmentos disinérgicos tienen recuperación espontánea, 2) Hay una mejoría de la captación del talio en las regiones disinérgicas en un 10% promedio; 3) **La presencia de reserva contráctil en las regiones disinérgicas detectable por ecocardiograma-dobutamina a baja dosis es un poderoso indicador de la recuperación tardía de la función regional VI** y 4) *Un patrón de redistribución con talio de viabilidad miocárdica es igualmente sensible pero menos específico de recuperación espontánea tardía de la contractilidad.*

El ecocardiograma con dobutamina como estrés es un poderoso indicador de mejoría espontánea de la motilidad regional de pared^[63,64].

Para Armstrong^[56] el estándar apropiado para determinar viabilidad no es la presencia de actividad metabólica por PET ni la perfusión por redistribución de Talio o el incremento sistólico durante el ecocardiograma estrés con dobutamina, sino la recuperación funcional y reducción de síntomas después de revascularización. Las técnicas mencionadas son simplemente marcadores de viabilidad.

La gran mayoría de los pacientes con disfunción isquémica crónica y en los que presuntamente hay miocardio hibernado tienen probablemente una combinación de hibernación con IAM sin elevación del ST, siendo este último el responsable del fracaso en la recuperación de la función basal. En estas circunstancias la recuperación de la reserva cardiovascular, cuantificada idealmente por el aumento de la tolerancia al ejercicio y la disminución de los síntomas, es también un marcador de viabilidad^[56].

Estudiando métodos de evaluación de la viabilidad miocárdica, Piscione y col.^[65] analizaron la reserva contráctil, el Talio201 SPECT, el ecocardiograma con estrés con dobutamina (eco-dobutamina) y la circulación colateral (angiográfica) y concluyeron con que la circulación colateral tiene muy baja especificidad en la evaluación de viabilidad, el eco-dobutamina muy baja sensibilidad, y que el Talio SPECT es el método más confiable, sobretodo en segmentos acinéticos, y que además identifica a los pacientes que tienen más posibilidad de beneficiarse con la revascularización

El ecocardiograma con reacción inotrópica positiva a la dobutamina en baja dosis es un poderoso premonitor de mejoría espontánea de la motilidad regional de pared^[66,67].

Tanto en el atontamiento como en la hibernación el miocardio afectado conserva la propiedad de reaccionar positivamente a estímulos inotrópicos, mientras que el tejido cicatrizal o infartado no muestra cambios. La infusión de dobutamina en bajas dosis aumenta la contractilidad de segmentos recuperables, que luego se sigue, al incrementar las dosis, de pérdida de capacidad funcional (respuesta bifásica). Es decir que el incremento más allá de un cierto umbral de requerimiento de nutrientes, hace notar la deficiente perfusión para altos niveles de demanda, pero aceptable para mínimos.

En la identificación de viabilidad puede recurrirse entonces al estudio de la RC, pero recordando que hay una gran variabilidad en la sensibilidad de este parámetro, en el caso de miocardio con disfunción crónica. La presencia de RC es más frecuente en el corazón crónicamente atontado (con perfusión de reposo normal). Empleando adrenalina como inotrópico, Banas y col.^[39], han constatado - en la pared de zonas en disfunción - incremento de espesor, tanto en caso de corazón crónicamente atontado como en miocardio hibernado. También se observó, con frecuencia, respuesta bifásica.

La magnitud de RC detectada con estimulación β -adrenérgica es similar en las circunstancias de atontamiento y/o hibernación; además no hay diferencias significativas en respuestas a distinto tipo de estimulación con catecolaminas: a) graduada; b) transitoria. La estimulación submáxima con catecolaminas no induce atontamiento adicional en cualquiera de las dos circunstancias: atontamiento e hibernación^[67].

Sawada y col.^[68] han examinado el valor de establecer puntajes para los movimientos

ecocardiográficos de pared en reposo y con baja (10 mg/kg/m) y alta dosis de infusión de dobutamina como forma de predecir la evolución y el beneficio probable de la revascularización en pacientes con cardiopatía isquémica. Los puntajes en reposo y con baja dosis pudieron predecir evolución fatal, aunque no así los puntajes con dosis altas. De esta forma los puntajes por movimiento parietal en reposo

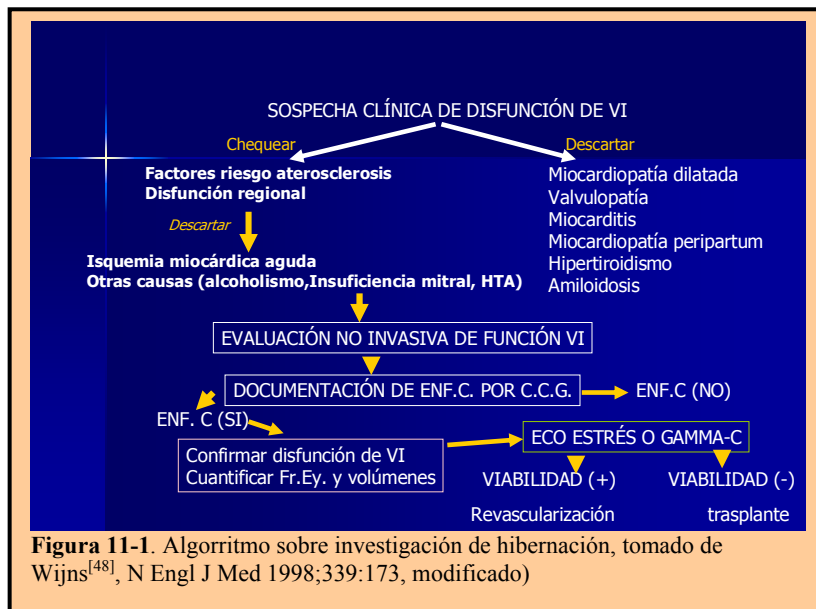


Figura 11-1. Algoritmo sobre investigación de hibernación, tomado de Wijns^[48], N Engl J Med 1998;339:173, modificado)

y con bajas dosis de dobutamina permiten hacer una estratificación de riesgos en pacientes con cardiopatía isquémica e identificar a los que pueden o no beneficiarse con la revascularización.

En el estudio de Arnese, Cornel y col.^[69] se logró mejoría de la función regional con revascularización en el 22% de segmentos acinéticos o severamente hipocinéticos. El ecocardiograma con dobutamina en baja dosis fue sensible (28 de 33 segmentos) y específico (127 de 137 segmentos), y tuvo un valor predictivo positivo del 85% (95% CI, 80% a 90%) y un valor predictivo negativo de 93%. El Talio SPECT indicó la presencia de viabilidad más frecuentemente que el ecocardiograma con dobutamina (103 de 170 vs 33 de 170); pero la técnica fue menos apropiada que el ecocardiograma para predecir mejoría funcional postoperatoria. Por esa razón consideran que el ecocardiograma con dobutamina a baja dosis debe ser la técnica preferida para predecir la evolución funcional de pacientes con IC severa que deban ser sometidos a revascularización.

El estrés con altas dosis de dobutamina provoca aumento de la contractilidad, de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial sistólica, resultando en aumento del consumo de oxígeno^[70]. Cuando hay estenosis coronaria la dobutamina provoca un incremento no homogéneo del flujo miocárdico, que puede ocasionar un fenómeno de robo que provoca isquemia. Puede entonces la dobutamina producir cierto aumento de la contractilidad al mismo tiempo que produce isquemia. El segmento con redistribución leve a moderada (Talio-201) en el área peri-infarto responde a dobutamina con aumento de la contractilidad, mientras que cuando la redistribución marca severidad la respuesta será empeoramiento de la motilidad de pared.

Para Afridi^[71] la respuesta bifásica a la dobutamina en el ecocardiograma es el mejor indicador de cuáles segmentos mejorarán con la revascularización, o sea que identifica segmentos con RC. La observación de que la respuesta bifásica puede presentarse en segmentos con perfusión normal sugiere que la disfunción en reposo de estos segmentos expresa atontamiento miocárdico.

Sin embargo, Klaar y col.^[72] obtuvieron resultados que desafían la aseveración sobre que la respuesta bifásica a la dobutamina es el mejor criterio para identificar miocardio hibernado. Estudiaron 38 pacientes con enfermedad coronaria crónica y Fr.Ey.<35%, por medio de ecocardiografía con estrés (dobutamina baja dosis y alta dosis) y cinecoronariografía cuantitativa dentro de un margen de 4 semanas: encontraron que los segmentos miocárdicos disinérgicos que mejoraron con la dobutamina baja-dosis estaban en su mayoría con una irrigación dependiente de una arteria significativamente obstruida, pero sólo un pequeño porcentaje de esos segmentos mostró empeoramiento de su motilidad con altas dosis de dobutamina, o sea respuesta bifásica. La estenosis coronaria, en promedio, fue más importante en segmentos que mostraron respuesta bifásica. El ~70% de los segmentos con mejoramiento sostenido de motilidad con dobutamina, estaba también irrigado por arterias con amplias obstrucciones.

Wijns, Vatner y Camici^[52] han propuesto un algoritmo para la investigación de hibernación. **Figura 11-1**

El espesor diastólico de la pared ventricular menor de 5 mms en el ecocardiograma es el mejor y más simple premonitor de la no recuperación de la viabilidad miocárdica. Esta determinación tiene alta sensibilidad pero baja especificidad para el diagnóstico de miocardio hibernado^[73].

Cuando un infarto agudo de miocardio abarca una porción sustancial del espesor de pared el engrosamiento de la pared en reposo queda abolido. Pero si ha habido reperfusión a su debido tiempo, existirá recuperación del miocardio, aunque en función de la gravedad y duración del episodio isquémico. Esto se evidencia por un aumento del engrosamiento de la pared provocado por la dobutamina (si es que ha escapado a la necrosis)^[74].

Aunque el engrosamiento segmentario y el movimiento hacia adentro del segmento son tomados como signos de viabilidad, los estudios anátomo-patológicos han demostrado viabilidad en segmentos con disfunción así como cicatrices en segmentos aparentemente contráctiles. La ausencia de motilidad sistólica no es signo seguro de miocardio inviable. El engrosamiento de pared acompaña habitualmente a la motilidad sistólica y es de valor complementario diagnóstico; sobre todo si lo determina en un segmento de buen espesor y ecogenicidad. La localización exacta e identificación del segmento cuya viabilidad está en estudio es problemática cuando existen múltiples segmentos disfuncionantes (algunos viables, otros no)^[75].

El ecocardiograma transesofágico con dobutamina baja dosis es altamente sensible y según Baer y col. casi comparable al PET para el diagnóstico de viabilidad^[76].

La discordancia perfusión/metabolismo se acompaña de disminución de la reserva inotrópica y coronaria^[77]. Habría entonces una relación entre captación del Talio y la respuesta inotrópica a la dobutamina, en pacientes con enfermedad coronaria y disfunción cardíaca. Los mecanismos celulares responsables de producir una respuesta inotrópica positiva ante estimulación adrenérgica requieren mayor integridad funcional miocárdica que aquellos vinculados a la captación del talio^[78].

La dobutamina identifica miocardio viable. Pero el aumento de demanda de oxígeno provocado por la dobutamina puede agregarse a la isquemia de la hibernación manteniéndose la alteración funcional contráctil, indicando falsamente miocardio inviable o irrecuperable.

Los estudios con SPECT Talio-201 de estrés redistribución reinyección muestran un valor predictivo positivo del 69% y negativo del 89% , a consecuencia de su mayor sensibilidad y menor especificidad, cuando se lo compara con los estudios con PET. Con respecto al Talio y citando a Perrone-Filardi^[79] se haría aparente una relación casi lineal entre actividad regional del radioisótopo y la posibilidad de recuperación de la función regional luego de la revascularización. En ese estudio se consideraron viables los segmentos miocárdicos con actividad de Talio >50% de lo normal. Sólo el 56% de los segmentos con actividad de talio >50% mejoraron después de revascularización, mientras que el 83% de los segmentos con actividad de talio >80% mostraron mejoría. El ecocardiograma con dobutamina (baja dosis) confiere en estos casos una seguridad predictiva positiva del 83% y negativa del 81%.

De esos estudios se infiere que el estudio con Talio SPECT es mas sensible pero menos específico, comparado con el eco-dobutamina, para el diagnóstico de viabilidad miocárdica. Cuando existe atontamiento hay una excelente correlación entre PET y eco-dobutamina, pero se tiende a la discordancia entre los dos métodos cuando el caso es de hibernación.

Puede ser que, en el caso de hibernación, el mayor consumo de oxígeno exigido por la dobutamina añada isquemia y perturbación funcional (atontamiento), o que se presenten alteraciones bioquímicas celulares con acumulación de glucógeno y falta de respuesta a estímulos contráctiles.

Debe recordarse que encontrar miocardio viable no es suficiente si no se garantiza reserva funcional.

La presencia de reducción progresiva de la RC en los segmentos atontados, hibernados o cicatrízales dan apoyo a la hipótesis que estas alteraciones representan un daño estructural gradual a nivel miocítico.^[80]

En pacientes con enfermedad coronaria crónica y disfunción ventricular sistólica, *la asinergia miocárdica en reposo puede ser consecuencia de miocardio inviable o viable pero hipoperfundido (con perturbación funcional)*. Los estudios con PET han demostrado que persiste actividad metabólica en muchas regiones con reducción de grosor diastólico o falta de engrosamiento sistólico de pared. La presencia de alteraciones regionales de la contractilidad de pared, aún marcadas, no indica con certeza la presencia de miocardio inviable^[79]. Con PET se ha demostrado la presencia de regiones con actividad metabólica pese a mostrar severas limitaciones de su motilidad en reposo. Las zonas inviables se asocian con reducción del espesor de pared de fin de diástole y falta de engrosamiento sistólico, pero las mediciones son de valor muy limitado.

Bourdillon y col.^[81] compararon los resultados de cinecoronariografías y ventriculogramas izquierdos con los de PET, en 64 pacientes con enfermedad coronaria y disminución de la función ventricular, y llegaron a la conclusión que la presencia de movimiento sistólico hacia adentro en el ventriculograma se correlaciona con viabilidad miocárdica según el PET, mientras que el movimiento hacia fuera se correlaciona con ausencia de viabilidad. Consideran así que en muchos casos es innecesario recurrir al PET para el diagnóstico.

Es importante la determinación de integridad microvascular, que se hace por medio de la **ecocardiografía de contraste**^[82], en los segmentos miocárdicos que no responden a la dobutamina. La combinación de estos métodos puede ser usada para predecir la recuperación funcional en segmentos que no responden, luego de infarto de miocardio .

La isquemia prolongada seguida de reperfusión puede provocar alteración de la función contráctil del miocardio, eventualmente reversible. La recuperación puede hacerse espontáneamente en un músculo hipofuncionante pero normoperfundido (corazón atontado), o después de revascularización en un músculo hipofuncionante hipoperfundido (corazón hibernado). La integridad microvascular se ha mostrado como fundamental para que exista reserva coronaria y recuperación funcional^[83] .

Shimoni y col.^[84] estudiaron 20 pacientes con disfunción contráctil antes de revascularización, por medio de ecocardiografía miocárdica de contraste(EMC). Los parámetros por eco fueron mayores en los segmentos con reserva contráctil y captación de Talio²⁰¹ $\geq 60\%$ e identificaron segmentos como viables que no habían tenido reserva contráctil en la eco-dobutamina. La sensibilidad de la EMC para recuperación funcional fue del 90%, similar al Talio²⁰¹ (92%) y la especificidad fue mayor que con el Talio²⁰¹ y el eco-dobutamina (63%, 45% y 54%, respectivamente): O sea que la EMC identifica

miocardio hibernado, y aporta mayor certeza diagnóstica que el eco-dobutamina y el estudio con Talio²⁰¹.

¿Flujo sanguíneo conservado o disminuido?

Hemos dicho que la descripción clásica de miocardio hibernado involucra el concepto de perfusión cónicamente disminuida. Sin embargo Gerber, Vanoverschelde y col.^[85], en un estudio de 39 pacientes con disfunción de la motilidad de la pared anterior del ventrículo por medio de ecocardiografía con dobutamina y con PET (¹³N amonio y FDG), llegaron a la conclusión que la disfunción isquémica crónica reversible estaba asociada a perfusión miocárdica de reposo casi normal y que por consiguiente la hibernación no es consecuencia de reducción de la perfusión miocárdica transmural en reposo.

Sawada y col.^[86] han señalado que la disfunción persistente de segmentos con perfusión normal puede resultar de atontamientos sucesivos causado por episodios repetidos de isquemia. En sus investigaciones en casos de enfermedad coronaria avanzada la frecuencia de segmentos con alteraciones funcionales pero con perfusión normal les sugirió que el atontamiento juega un rol significativo en la fisiopatología de la disfunción ventricular persistente. Entonces hay perfusión y metabolismo concordantes más frecuentemente que discordantes, sugiriendo que es más común el atontamiento que la hibernación en pacientes con enfermedad coronaria avanzada y disfunción ventricular izquierda. Encontraron que la mejoría de la motilidad con dobutamina fue más frecuente en los segmentos con perfusión normal y que la respuesta bifásica sería indicativa de miocardio viable que se hace isquémico por el estrés. Para Sawada cuando hay disminución leve de perfusión y de metabolismo es poco probable que esos segmentos mejoren su motilidad con dobutamina, y ello se debería a que ha existido necrosis subendocárdica.

Para Camici y col.^[87] se han señalado tres características principales que caracterizarían al corazón hibernado: 1) El flujo miocárdico basal está crónicamente disminuido en magnitud suficiente como para deprimir la función miocárdica, siendo esta una condición *sine qua non* para el diagnóstico; 2) Hay consecuencias de la isquemia tisular, tal como remodelación sin necrosis y 3) Puede demostrarse reserva contráctil en segmentos hibernados. Analizando la primera característica, o sea disminución del flujo miocárdico basal, Camici señala, luego de revisar distintos estudios realizados con PET, que los datos demuestran que el flujo basal al miocardio hibernado está en la mayoría de los casos dentro del rango de valores similar al de voluntarios normales. Aun remitiéndose a estudios donde se constató disminución de flujo, la misma no superó el 20% de flujo transmural - que implica una reducción del 40% del flujo subendocárdico - insuficiente como para provocar el fenómeno de hibernación. Otra característica que puede añadirse es la recuperación de la función deprimida luego de revascularización. Miocardio hibernado significa, en definitiva, tejido con disfunción pero viable^[88].

En una revisión de la literatura al respecto, de Camici y Rimoldi^[89], se señala: a) En la mayoría de los estudios el flujo miocárdico basal regional en reposo en casos de miocardio hibernado no es diferente del flujo del tejido ubicado a distancia en el mismo paciente o del flujo observable en

voluntarios normales; b) En una minoría de segmentos con hibernación comprobada ha podido demostrarse una reducción de ~20% del flujo en las zonas afectadas comparado con el flujo en tejido miocárdico distante o el flujo miocárdico de sujetos normales (con ajuste a edad); y c) el miocardio hibernado se caracteriza por una reserva coronaria severamente alterada, la cual mejora luego de revascularización, así como la función contráctil. Además citan aquella comprobación de que la isquemia repetitiva, en pacientes con enfermedad coronaria, puede ser acumulativa y llevar a atontamiento más severo y prolongado, permitiendo la hipótesis de que el atontamiento y la hibernación “son las dos caras de una misma moneda”(sic).

Nowak, Schaefer y col.^[90] determinaron el flujo miocárdico basal por medio de PET (Agua O-15 y FDG) y encontraron que no hay una reducción significativa en el miocardio hibernado, comparado con el normocinético. Estos los ha llevado a creer que la reducción de flujo de reposo es un mecanismo fisiopatológico poco probable de la hibernación.

Rahimtoola ha manifestado que no comparte las conclusiones de aquellos que señalan la presencia de perfusión normal o casi normal en la hibernación^[25]. Opina que las técnicas usadas con PET si bien muestran valores de flujo dentro del rango normal, solamente reflejan el flujo transmural promedio, sin determinar el aporte al subendocardio. Destaca como ejemplo que una eventual reducción del flujo transmural en un 20% significaría reducción del subendocardio del 40%.

Estas posiciones antagónicas han sido motivo de fuerte controversia entre los que mantienen el concepto de hibernación como fenómeno independiente, con los que sostienen que es simplemente consecuencia de episodios repetidos de atontamiento. La disfunción contráctil en presencia de estenosis coronaria severa sería, para algunos investigadores, más expresión de atontamiento que de hibernación. Hay evidencias de que la perfusión disminuye cuando hay reducción de la contractilidad. Se ha observado además que podrían producirse ajustes funcionales agudos o en el corto plazo durante disminuciones de flujo poco severas, con regulación hacia abajo de la demanda miocárdica de O₂.

Kaprielian y col.^[91] han señalado que la hipoperfusión crónica no es un requisito previo para el desarrollo de disfunción crónica en la presencia de estenosis coronarias. Presentan la hipótesis de que las “gap junctions” donde interviene las conexinas, tienen un papel de importancia en la fisiopatología del corazón hibernado.

Heusch y Schulz^[92], en el año 1996, manifestaban que pueden presentarse casos con disfunción contráctil crónica en los cuales es difícil discernir si la perturbación funcional se debe a hibernación o es debida a atontamiento por isquemia repetitiva. Estos autores se plantearon las siguientes preguntas: 1) ¿Por cuanto tiempo puede el miocardio isquémico mantener su integridad?; 2) ¿Por cuanto tiempo el miocardio responderá positivamente ante un estímulo inotrópico?; 3) ¿Cuáles son los mecanismos por los cuales un estado de desbalance entre aporte y demanda se transforma en un estado en que concuerdan perfusión y contracción?; y 4) ¿Puede inducirse o reforzarse la hibernación miocárdica ?

Los mismos autores, pero en el año 2002, presentaron nuevas respuestas pero se plantearon nuevas preguntas^[93], en una Editorial comentando un importante trabajo de Thomas y col.^[94]. Citaron

los trabajos de Camici^[87] y de Shen y Vatner^[95], relatando que estos y otros autores dejaron de lado el concepto de hibernación como adaptación a una reducción persistente de flujo, y propusieron al atontamiento acumulativo como el mecanismo actuante. También citaron las conclusiones de Fallavollita y Canty^[96], investigadores que usaron un modelo experimental consistente en implantar dispositivos constrictores fijos en arterias coronarias en cerdos jóvenes, que van limitando progresivamente la perfusión miocárdica con el crecimiento del animal, y encontraron flujo normal pero reducción de función 1 o 2 meses después de la producción de la estenosis, o sea atontamiento acumulativo, y a continuación - 3-4 meses después - disminución de flujo y de función. Así pudieron demostrar que hay una progresión desde atontamiento hasta hibernación a través del tiempo.

En el trabajo de Thomas^[94], (en el que participaron Fallavollita, Canty y otros) se demostró que la oclusión parcial coronaria durante 15 minutos y reperfusión a través de una estenosis crítica da lugar a disminuciones concordantes de flujo y función (hibernación) después de una semana, dejando de lado aquellas críticas sobre falta de estudios experimentales de hibernación crónica. Además encontraron signos de miolisis y aumento del contenido de glucógeno en el miocardio, similares a los observables en la hibernación^[52]. El miocardio disfuncionante presenta disminución de SERCA2a, de fosfolamban y de mARN (mensajero del ARN), y reducción de la expresión de proteínas, aunque no de troponina I, dando crédito a la hipótesis de existencia de alteración éxcito-contráctil.

Hay evidencias de que la hibernación resulta de episodios repetitivos de isquemia/reperfusión y que se produce una evolución desde discordancia entre perfusión y contracción hasta una renovada concordancia; esta renovación podría deberse a que la relación entre flujo sanguíneo y función contráctil en la hibernación crónica es distinto a la del corazón normal, sugiriendo alteración en la regulación metabólica de la perfusión.

La isquemia seguida de reperfusión inicia un programa genético de supervivencia celular, en el cual participaría la PK38^[41]. Ha sido reportado en animales de experimentación y en seres humanos la regulación hacia arriba de genes antiapoptóticos, protectores celulares y proteínas como la HSP-70 (Heat Shock Proteín-70) y HIF-1 α (Hipoxia-Inducible Factor-1 α)^[97]. Esta idea de alteración de la expresión de proteínas y de actividad incluye a la adaptación de la hibernación crónica en el contexto de acondicionamiento previo retardado adonde el aumento de expresión y actividad de la NO sintasa (NOs) y la ciclooxigenasa ha sido establecida, siendo estas identificadas como factores causales de la protección cardíaca^[41].

Hay asimismo evidencias de inflamación en el proceso, con aumento de quimioquinas y citoquinas inflamatorias (TNF- α), infiltración de macrófagos, reclutamiento de leucocitos y mayor actividad de la MCP-1 (Monocyte Chemotactic Protein-1)

Para Bito y col.^[98] la disfunción existente en el miocardio hibernado se debe a la presencia de remodelación: hay hipertrofia miocítica, prolongación de los potenciales de acción y disminución de la entrada de Ca⁺⁺ por los canales L y de liberación de Ca⁺⁺ por el retículo sarcoplásmico. Probablemente haya disminución de la capacidad de respuesta del miofilamento.

Selvanayagam y col. demostraron recientemente^[99], estudiando perfusión por medio de Resonancia Magnética Cuantitativa con imagen de primer paso (que permite cuantificación absoluta

del flujo sanguíneo miocárdico), que **existe reducción significativa de flujo miocárdico en reposo en segmentos miocárdicos disfuncionantes alimentados por arterias coronarias con estenosis severas.**

Protección miocárdica de efectos de isquemia por isquemia previa (Acondicionamiento por isquemia previa) nota al pie¹

La isquemia miocárdica - como hemos visto - genera una serie de trastornos metabólicos y energéticos que van aumentando hasta que se produce la muerte celular. Durante ese proceso progresivo se activan mecanismos sensores y protectores que tratan de evitar o postergar el final, y que se ponen en marcha ante la emergencia. Cuando períodos de isquemia son seguidos por períodos de reperfusión se produce un estado - en el cual el miocardio queda protegido de nuevas injurias isquémicas - que ha sido denominado en inglés “preconditioning”, que podría traducirse como acondicionamiento por isquemia previa^[100].

Acondicionamiento por isquemia previa es la capacidad adquirida por el miocardio de tolerar la isquemia producida por una oclusión coronaria prolongada, y que le es otorgada por medio de un previo corto período de isquemia seguido de reperfusión^[101,102].

La protección miocárdica que se obtiene se evidencia por^[102]: 1) disminución del tamaño del IAM consecutivo a la obstrucción coronaria, clínica o experimental; 2) atenuación del grado de atontamiento miocárdico y 3) disminución de las arritmias de reperfusión.

Dentro de la aplicabilidad clínica del fenómeno de acondicionamiento esta su uso en la cirugía cardíaca con bypass cardiopulmonar. Kloner y Rezkalla^[103] citan las investigaciones de Teoh, quien encontró que con períodos de 3 minutos de isquemia seguidos de 2 minutos de reperfusión disminuye la liberación de troponina luego de 90 minutos de bomba. También citan a Wu, quien interpreta que durante la isquemia se generan radicales libres derivados de oxígeno que gatillan el acondicionamiento. Este último autor señala el efecto de acondicionamiento favorable que produce la angina de pecho presentada entre las 48 y 72 horas antes de cirugía (no así si ocurre en las últimas 48 horas). En el caso de infarto de miocardio los que han presentado angina previa tienen necrosis de menor extensión, menos insuficiencia cardíaca, menos mortalidad, y función cardíaca mejorada (estos efectos no se producen en diabéticos). En el acondicionamiento parece intervenir la activación del canal K_{ATP} , que está dificultada en diabéticos (además dogas como la glibenclamida bloquean ese canal). Esta es la base teórica del uso del nicorandil, droga que produce la apertura del canal K_{ATP} , que ha sido estudiado en el ensayo IONA (Impact of Nicorandil in Angina) que se realizó en 5.126 pacientes (2.565 droga vs. 2.561 placebo) con la hipótesis de que la droga podría disminuir eventos cardiovasculares en pacientes con factores de riesgo y angina de esfuerzo; el resultado fue que hubo

¹ . En comunicaciones y presentaciones en nuestro país se usa habitualmente el vocablo “precondicionamiento”, inexistente en el Diccionario de la Real Academia Española. El verbo acondicionar explica mejor la significación y naturaleza del fenómeno. El verbo condicionar tiene un significado no adaptable. Nota del Autor

una significativa reducción. Se supone que parte de los efectos del nicorandil se deben a un acondicionamiento farmacológico. Otra droga estudiada es la adenosina. El estudio AMISTAD-II (Acute Myocardial Infarction Study of Adenosine) observó los efectos de la droga administrada 15 minutos antes de trombolisis o angioplastia primaria. No se encontraron diferencias significativas con respecto a muerte o presentación de insuficiencia cardiaca.

Se ha conjeturado que la disfunción contráctil post-isquémica o atontamiento podría ser la causa del acondicionamiento, pero como el primero persiste mas allá de la duración del efecto protector, indica que no es factor causal. El acondicionamiento reduce el atontamiento cuando se restablece el flujo, siendo este efecto imitado por la adenosina^[104].

Se ha encontrado que el acondicionamiento protege al miocardio del atontamiento. Mosca, Gelpi y Cingolani^[104] mostraron que el acondicionamiento por isquemia previa (con un ciclo de 5 minutos de isquemia/reperfusión) mejora la función sistólica y la diastólica del atontamiento miocárdico obtenido con una isquemia global de 15 min seguida de 30 min de reperfusión; obtuvieron resultados similares con la administración de adenosina o dipiridamol antes de la isquemia global. Miura y col.^[105] en experimentos en cerdos lograron producir resistencia miocárdica al atontamiento a las 24 horas del último de diez ciclos de isquemia de 2 minutos seguida de 2 m de reperfusión (durante 3 días consecutivos), que desaparece a los 10 días del último estímulo isquémico.

En el corazón aislado de rata sujeto a isquemia global, el acondicionamiento por isquemia mejora la recuperación de la función contráctil por disminución del tamaño del IM y atenuación del atontamiento^[106].

Son necesarias nuevas investigaciones para dilucidar los aspectos involucrados en este proceso y su interrelación con otros fenómenos isquémicos, tales como el atontamiento, la hibernación aguda y la isquemia silente, y su participación en la fisiopatología y clínica de la IC.

Otro fenómeno descrito recientemente es el acondicionamiento producido por interrupciones de la reperfusión, que se realizan después de un episodio isquémico (en inglés "postconditioning"). De comprobarse su existencia adecuadamente, podría ser mas aplicable en terapéutica que el acondicionamiento que requiere un episodio isquémico previo, dado que drogas que puedan intervenir serán administradas después de producido el mismo, y no antes como debe hacerse con el acondicionamiento por isquemia previa.

Bibliografía

1. Gheorghade M, Bonow RO.: Heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998;97:282-89
2. Kloner RA, Jennings RB: Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. *Circulation* 2001;104:2981-89
3. Sherman AJ, Harris KR, Hedjbeli S, Yaroshenko Y, Scafer D, Shroff S, Sung J, Klocke FJ.: Proportionate reversible decreases in systolic function and myocardial oxygen consumption after modest reductions in coronary flow: Hibernation versus stunning. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1623-31
4. Bolli R.: Basic and clinical aspects of myocardial stunning. *Progr Cardiovasc Dis* 1998;40:477-516
5. Ehring T, Bohm M, Heusch G : The calcium antagonist nisoldipine improves the functional recovery of reperfused myocardium only when given before ischemia. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20:63-74
6. Opie LH, du Toit EF : Postschemic stunning: the two-phase model for the role of calcium as pathogen. *J Cardiovasc Pharmacol* 1992;20(Suppl 5):S1-4
7. Opie LH : Postschemic stunning--the case for calcium as the ultimate culprit. *Cardiovasc Drugs Ther* 1991;5:895-99
8. Kloner RA, Jennings RB : Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications. *Circulation* 2001;104:2981-89

9. Dunccker DJ, Schulz R, Ferrari R, García-Dorado D, Guarnieri C, Heusch G, Verdouw PD : Myocardial stunning, remaining questions. *Cardiovasc Res* 1998;38:549-58
10. Atar D; Gao WD; Marban E: Alterations of excitation-contraction coupling in stunned myocardium and in failing myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1995, 27:783-91
11. Ross J Jr.: Myocardial perfusion-contraction matching. Implications for coronary heart disease and hibernation. *Circulation* 1991;83:1076-83
12. Trines SAIP, Slager CJ, Onderwater TAM, Lamers JMJ, Verdow PD, Krams R : Oxygen wastage of stunned myocardium in vivo is due to an increased oxygen cost of contractility and a decreases myobrillar efficiency. *Cardiovasc Res* 2001;51:122-30
13. Tsutsui H, Ide T, Shiomi T, et al : 8-oxo-dGTPase, which prevents oxidative stress-induced DNA damage, increases in the mitochondria from failing hearts. *Circulation* 2001;104:2883-85
14. Vatner SF; Heyndrickx GR : Ubiquity of myocardial stunning. *Basic Res Cardiol* 1995;90:253-56
15. Hittinger L; Patrick T; Ihara T; Hasebe N; Shen YT; Kalthof B; Shannon RP; Vatner SF : Exercise induces cardiac dysfunction in both moderate, compensated and severe hypertrophy. *Circulation* 1994;89:2219-31
16. Vatner SF; Shannon R; Hittinger L : Reduced subendocardial coronary reserve. A potential mechanism for impaired diastolic function in the hypertrophied and failing heart. *Circulation* 1990;81(suppl 3):III8-14
17. Hittinger L; Shannon RP; Kohin S; Manders WT; Kelly P; Vatner SF: Exercise-induced subendocardial dysfunction in dogs with left ventricular hypertrophy. *Circ Res* 1990;66:329-43
18. Burrel S, Dorbala S, Di Carli M: Single photo emisión computed tomography perfusion imaging for assessment of myocardial viability and management of heart failure. *Curr Cardiol Rep* 2003;5:32-39
19. Diamond GA; Forrester JS; deLuz PL; Wyatt HL; Swan HJC. : Post-extrasystolic potentiation of ischemic myocardium by atrial stimulation. *Am Heart J* 1978;95:204-09
20. Rahimtoola SH.: The hibernating myocardium. *Am Heart J* 1989;117:211-21
21. Guth BD, Schulz R, Heusch G.: Time course and mechanisms of contractile dysfunction during acute myocardial ischemia. *Circulation* 1993;87(suppl IV):IV35-42
22. Arai AE, Pantely GA, Anselone CG, Bristow J, Bristow JD.: Active downregulation of myocardial energy requirements during prolonged moderate ischemia in swine. *Circ Res* 1991;69:1458-69
23. Fedele FA, Gerwitz H, Capone RJ, Sharaf B, Most AS.: Metabolic response to prolonged reduction of myocardial blood flow distal to a severe coronary artery stenosis. *Circulation* 1988;78:729-35
24. Schulz R, Heusch G.: Characterization of hibernating and stunned myocardium. *Eur Heart J* 1995;16(suppl J):J19-25
25. Rahimtoola SH.: Importance of diagnosing hibernating myocardium: How and in whom ?. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1701-0
26. Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH.: Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H984-H999
27. Schulz R, Post H, Neumann T, Gres P, Lüss H, Heusch G. Progressive loss of perfusion-contraction matching during sustained moderate ischemia in pigs. *Am J Physiol.* 2001; 280: H1945–H1953.
28. Chen C, Ma L, Linfert DR, Lai T, Fallon JT, Gillam LD, Waters DD, Tsongalis GJ. Myocardial cell death and apoptosis in hibernating myocardium. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1407–1412.
29. Kudej RK, Ghaleh B, Sato N, Shen YT, Bishop SP, Vatner SF. Ineffective perfusion-contraction matching in conscious, chronically instrumented pigs with an extended period of coronary stenosis. *Circ Res.* 1998; 82: 1199–1205.
30. Hearse DJ : Myocardial hibernation. A form of endogenous protection? . *Eur Heart J* 1997;18(suppl A):A2-7
31. Bukachi F, Henein MY, Underwood SR. Predicting the outcome of revascularization in ischemic left ventricular dysfunction. *Eur Heart J* 2000;21:1290-92
32. Vanoverschelde J-L, Wijns W, Borgers M, Heyndrickx G, Depré C, Flameng W, Melin JA.: Chronic myocardial hibernation in humans. From bedside to bench. *Circulation* 1997;95:1961-71
33. Fallavollita JA, Malm BJ, Cauty JM Jr. Hibernating myocardium retains metabolic and contractile reserve despite regional reductions in flow, function, and oxygen consumption at rest. *Circ Res* 2003;92:48-55
34. Shan K, Bick RJ, Poindexter BJ, Nagueh SF, et al : Altered adrenergic receptor density in myocardial hibernation in humans. A possible mechanism of depressed myocardial function. *Circulation* 2000;102:2599-606
35. Heusch G. Hibernating myocardium. *Physiol Rev.* 1998; 78: 1055–1085.
36. Chen C; Chen L; Fallon JT; Ma L; Li L; Bow L; Knibbs D; McKay R; Gillam LD; Waters DD: Functional and structural alterations with 24-hour myocardial hibernation and recovery after reperfusion: a pig model of myocardial hibernation. *Circulation* 1996;94:507-16
37. Malm BJ, Suzuki G, Cauty JM Jr, Fallavollita JA. Variability of contractile reserve in hibernating myocardium: dependence on the method of stimulation. *Cardiovasc Res.* 2002; 56: 422–432
38. Vogt AM, Elsasser A, Nef H, Bode C, Kubler W, Schaper J : Increased glycolysis as protective adaptation on energy depleted, degenerating human hibernating myocardium. *J Mol Cell Biochem* 2003;242:101-07
39. Banas MD, Baldwa S, Suzuki G, Cauty JM, Fallavollita JA.: Determinants of contractile reserve in viable, chronically dysfunctional myocardium. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2007;292:H2791-97
40. Ferrari R; La Canna G; Giubbini R; Alfieri O; Visioli O . Hibernating myocardium in patients with coronary artery disease: identification and clinical importance. *Cardiovasc Drugs Ther* 1992;6:287-93
41. Depre C, Vatner SF. Mechanisms of cell survival in myocardial hibernation. *Trends Cardiovasc Med* 2005;15:101-110
42. Schwarz ER, Schaper J, vom Dahl J, Althoefer C, Grohmann B, Schoendube F, Sheehan FH, Uebis R, Buell U, Messmer BJ, Schaper W, Hanrath P.: Myocyte degeneration and cell death in hibernating human myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1577-85
43. Thijssen VLJL, Borgers M, Lenders M-H, Ramaekers FGS, , Suzuki G, Palka B, Fallavollita JA, Thomas SA, Canti Jr JM.: Temporal and spatial variations in structural proteins expression during the progression from stunned to hibernating myocardium. *Circulation* 2004;110:3313-21
44. Elsasser A; Schlepper M; Klovekorn WP; Cai WJ; Zimmermann R; Muller KD; Strasser R; Kostin S; Gagel C; Munkel B; Schaper W; Schaper J :Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-31
45. Lim H, Fallavollita JA, Hard R, Kerr CW, Cauty JM : Profound apoptosis-mediated regional myocyte loss and compensatory hypertrophy in pigs with hibernating myocardium. *Circulation* 1999;100:2380-86

46. Depré C; Vanoverschelde JL; Melin JA; Borgers M; Bol A; Ausma J; Dion R; Wijns W : Structural and metabolic correlates of the reversibility of chronic left ventricular ischemic dysfunction in humans. *Am J Physiol* 1995;268:H1265-75
47. Melin J; Vanoverschelde JL : Decompensation cardiaque: mecanismes de sa reversibilité. *Bull Mem Acad R Med Belg* 1997;152:101-08
48. Ausma J; van Eys GJ; Broers JL; Thone F; Flameng W; Ramaekers FC; Borgers M : Nuclear lamin expression in chronic hibernating myocardium in man. *J Mol Cell Cardiol* 1996;28:1297-305
49. Bito V, van der Velden J, Claus P, et al.: Reduced Force Generating Capacity in Myocytes From Chronically Ischemic, Hibernating Myocardium. *Circ Res* 2007;100:229-37
50. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, Murrone A, Giombolini C, Ragni T, Marino PN, Reboldi G, Ambrosio G.: Patients with hibernating myocardium show altered left ventricular volumes and shape, which revert after revascularization. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:969-77
51. Rahimtoola SH, La Canna G, Ferrari R.: Hibernating myocardium: another piece of the puzzle falls into place. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:978-80
52. Wijns W; Vatner SF; Camici PG : Hibernating myocardium. *N Eng J Med* 1998;339:173-81
53. Shivalkar B, Maes A, Borgers M, Ausma J, Scheys I, Nuyts J, Mortelmans L, Flameng W.: Only hibernating myocardium invariably shows early recovery after coronary revascularization. *Circulation* 1996;94:308-15
54. Pagley PR, Beller GA, Watson DD, Gimble LW, Ragosta M.: Improved outcome after coronary bypass surgery in patients with ischemic cardiomyopathy and residual myocardial viability. *Circulation* 1997;96:793-800
55. Hendel RC; Bonow RO : Disparity in coronary perfusion and regional wall motion: effect on clinical assessment of viability. *Coron Artery Dis* 1993;4:512-20
56. Armstrong WF : "Hibernating" myocardium: asleep or part dead?. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:530-35
57. Di Carli MF, Davidson M, Little R, Khanna S, Mody FV, Brunken RC, Czernin J, Rokhsar S, Stebensson LW, Laks H, Hawkins R, Schebert HR, Phelps ME, Maddahi J.: Value of metabolic imaging with positron emission tomography for evaluating prognosis in patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1994;73:527-33
58. Marwick TH; MacIntyre WJ; Lafont A; Nemeč JJ; Salcedo EE.: Metabolic responses of hibernating and infarcted myocardium to revascularization. A follow-up study of regional perfusion, function, and metabolism. *Circulation (United States)*, Apr 1992, 85(4) p1347-53
59. McGhie AI, Weyman A.: Searching for hibernating myocardium. Time to reevaluate investigative strategies?. *Circulation* 1996;94:2685-88
60. Belziti CA : Diagnóstico de viabilidad miocárdica. En IC, editado por R.Oliveri. Ed. Médica Panamericana S.A., Buenos Aires, 1999. Cap. 19
61. Maes AF, Borgers M, Flameng W, Nuyts JL, van de Werf F, Ausma JJ, Dergeant P, Mortelmans LA.: Assessment of myocardial viability in chronic coronary artery disease using technetium-99m sestamibi SPECT. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:62-8
62. Elhendy A, Trocino G, Salustri A, Cornel JH, Roelandt JRTC, Boersma E, vom Domburg RT, Krenning EP, El-Said GM, Fioretti PM.: Low-dose dobutamine echocardiography and rest-redistribution thallium-201 tomography in the assessment of spontaneous recovery of left ventricular function after recent myocardial infarction. *Am Heart J* 1996;131:1088-96
63. Pierard LA, De Landesheere CM, Berthe C, Rigo P, Kulbertus HE.: Identification of viable myocardium by echocardiography during dobutamine infusion in patients with myocardial infarction after thrombolytic therapy: comparison with positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1990;15:1021-31
64. Smart SC, Sawada S, Ryan T, Segar D, Atherton L, Berkovitz K, Bourdillon PD, Feigenbaum H.: Low-dose dobutamine echocardiography detects reversible dysfunction after thrombolytic therapy of acute myocardial infarction. *Circulation* 1993;88:405-15
65. Piscione F, De Luca G, Perrone-Filardi P, Prastaro M, Pace L, Galasso G, Marrazzo G, Salvatore M, Chiariello M. Relationship between contractile reserve, Tl-201 uptake, and collateral angiographic circulation in collateral-dependent myocardium: implications regarding the evaluation of myocardial viability. *J Nucl Cardiol* 2003;10:17-27
66. Sun KT, Czernin J, Krioparich J, Lau YK, Böttcher M, Maurer G, Phelps ME, Schelbert HR.: Effects of dobutamine stimulation on myocardial blood flow, glucose metabolism and wall motion in normal and dysfunctional myocardium. *Circulation* 1996;94:3146-54
67. Panza JA, Dilsizian V, Laurienzo JM, Curiel RV, Katsiyannis PT.: Relation between thallium uptake and contractile response to dobutamine. *Circulation* 1995;91:990-98
68. Sawada SG, Lewis SJ, Foltz J, Ando A, Khouri S, Kaser S, Gradus-Pizlo I, Gill W, Fineberg N, Segar D, Feigenbaum H. Usefulness of rest and low-dose dobutamine wall motion scores in predicting survival and benefit from revascularization in patients with ischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2002;89:811-6
69. Arnes M, Cornel J, Salustri a; Maat A, Elhendy A, Reijs A, Ten Cate F, Keane D, Balk A, Roelandt J, Fioretti P.: Prediction of improvement of regional left ventricular function after surgical revascularization. *Circulation* 1995;91:2748-52
70. Coma-Canella I, Gómez Martínez MV, Rodrigo F, Castro Beiras JM.: The dobutamine stress test with thallium-201 single-photon emission computed tomography and radionuclide angiography: Postinfarction study. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:399-406
71. Afridi I, Kleiman NS, Raizner AE, Zoghbi WA.: Dobutamine echocardiography in myocardial hibernation: optimal dose and accuracy in predicting recovery of ventricular function after coronary angioplasty. *Circulation* 1995;91:663-70
72. Klaar U, Berger R, Gwechenberger M, Wutte M, Porenta G, Sochor H, Maurer G, Baumgartner H. Relationship between dobutamine response of dyssynergic myocardium and angiographically documented blood supply. *J Am Soc Echocardiogr.* 2003;16:949-57.
73. La Canna G, Rahimtoola SH, Visioli O, Giubbini R, Alfieri O, Zognio M, Milan E, Ceconi C, Cargano M, Lo Russo R, Ferrari R : Sensitivity, specificity, and predictive accuracies of non-invasive tests, single and in combination, for diagnosis of hibernating myocardium. *Eur Heart J* 2000;21:1358-67
74. Sklenar J, Ismail S, Villanueva FS, Goodman C, Glasheen WP, Kaul S.: Dobutamine echocardiography for determining the extent of myocardial salvage after reperfusion. An experimental evaluation. *Circulation* 1994;90:1502-12.

75. Lucas JR, Botvinick EH, Dae MW.: Myocardial viability: evidence provided by the analysis of left ventricular systolic function. *Coronary Art Dis* 1993;4:485-94
76. Baer FM, Voth E, Deutsch HJ, Schneider CA, Schicha H, Sechtem U.: Assessment of viable myocardium by dobutamine transesophageal echocardiography and comparison with fluorine-18-fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:343-53
77. Bonow RO.: Identification of viable myocardium. *Circulation* 1996;94:2674-80
78. Elefteriades JA, Tolis G Jr, Levi E, Mills LK, Zaret B.: Coronary artery bypass grafting in severe left ventricular dysfunction: excellent survival with improved ejection fraction and functional state. *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1411-17
79. Perrone-Filardi P, Pace L, Prastaro M, Squame F, Betocchi S, Soricelli A, Piscione F, Indolfi C, Crisci T, Salvatore M, Chiariello M.: Assessment of myocardial viability in patients with chronic coronary artery disease. Rest-4 hour-24 hour 201.Tl tomography versus dobutamine echocardiography. *Circulation* 1996;94:2712-19
80. Schinkel AF, Bax JJ, van Domburg R, Elhendy A, Valkema R, Vourvouri EC, Sozzi FB, Roelandt JR, Poldermans D. Dobutamine-induced contractile reserve in stunned, hibernating, and scarred myocardium in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Med* 2003 Feb;44(2):127-33
81. Bourdillon PD, von der Lohe E, Lewis SJ, Sharifi M, Burt RW, Sawada SG : Comparison of left ventriculography and coronary arteriography with positron emission tomography in assessment of myocardial viability. *Clin Cardiol* 2003;26:60-6
82. Zoghbi WA : Evaluation of myocardial viability with contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 2002;90(suppl 10A):65J-71J
83. Iliceto S, Galiuto L, Marchese A, Cavalalri D, Colonna P, Biasco G, Rizzon P.: Analysis of microvascular integrity, contractil reserve, and myocardial viability after acute myocardial infarction by dobutamine echocardiography and myocardial contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1996;77:441,1996
84. Shimoni S, Frangogiannis NG, Aggeli CJ, Shan K, Verani MS, Quinones MA, Espada R, Letsou GV, Lawrie GM, Winters WL, Reardon MJ, Zoghbi WA. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography: comparison with dobutamine echocardiography and thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003;107:538-44
85. Gerber BL; Vanoverschelde JL; Bol A; Michel C; Labar D; Wijns W; Melin JA .: Myocardial blood flow, glucose uptake, and recruitment of inotropic reserve in chronic left ventricular ischemic dysfunction. Implications for the pathophysiology of chronic myocardial hibernation. *Circulation* 1996;94:651-9
86. Sawada S, Elsner G, Segar DS, O'Shaughnessy M, Khouri S, Foltz J, Bourdillon PDV, Bates JR, Fineberg N, Ryan T, Hutchins GD, Feigenbaum H.: Evaluation of patterns of perfusion and metabolism in dobutamine-responsive myocardium. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:55-61
87. Camici PG, Wijns W, Borgers M, De Silva R, Ferrari R, Knuuti J, Lammertsma AA, Liettke AJ, Paternostro G, Vatner SF.: Pathophysiological mechanisms of chronic reversible left ventricular dysfunction due to coronary artery disease (Hibernating myocardium). *Circulation* 1997;96:3205-14
88. Montano M, Camici PG : Stunning, hibernation ed insufficienza cardiaca nei pazienti con malattia coronarica: il ruolo centrale di una ridotta riserva coronarica. *Ital Heart J Suppl* 2003;4:727-32
89. Camici PG, Rimoldi OE : Myocardial flow in patients with hibernating myocardium. *Cardiovasc Res* 2003;57:302-11
90. Nowak B, Schaefer WM, Koch KC, Kaiser HJ, Block S, Knackstedt C, Zimny M, Vom Dahl J, Buell U. Assessment of myocardial viability in dysfunctional myocardium by resting myocardial blood flow determined with oxygen 15 water PET. *J Nucl Cardiol* 2003;10:34-45
91. Kaprielian RR, Gunning M, Dupont E, Sheppard MN et al. Downregulation of immunodetectable Connexin43 and decreased gap junction size in the pathogenesis of chronic hibernation in the human left ventricle. *Circulation* 1998;97:651-660
92. Heusch G, Schulz H.: Myocardial hibernation. Adaptation to ischemia. *European Heart Journal* 1996;17:824-828
93. Heusch G, Schulz R : Hibernating Myocardium. New answers, still more questions! *Circ Res* 2002;91:863-65
94. Thomas SA, Fallavollita JA, Suzuki G, Borgers M, Canty JM Jr : Dissociation of regional adaptations to ischemia and global myolysis in an accelerated swine model of chronic hibernating myocardium. *Circ Res* 2002;91:970-77.
95. Shen Y-T, Vatner SF : Mechanism of impaired myocardial function during progressive coronary stenosis in conscious pigs: hibernation versus stunning. *Circ Res* 1995;76:479-88
96. Fallavollita JA, Canty JM : Differential 18F-2-deoxyglucose uptake in viable dysfunctional myocardium with normal resting perfusion. *Circulation* 1999;99:2798-805
97. Heusch G, Schulz R, Rahimtoola SH. Myocardial hibernation: a delicate balance. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H984-H999
98. Bito V, Heinzel FR, Weidemann F, Dommke C, et al.: Cellular mechanisms of contractile dysfunction in hibernating myocardium. *Circ Res* 2004;94:794-801
99. Selvanayagam JB, Jerosch-Herold M, Porto I, Sheridan D, Cheng ASH, Petersen SE, Searle N, Channon KM, Banning AP, Neubauer S.: Resting myocardial blood flow is impaired in hibernating myocardium. A magnetic resonance study of quantitative perfusion assessment. *Circulation* 2005;112:3289-96.
100. Murry CE, Jennings RB, Reimer KA : Preconditioning with ischemia: a delay of lethal injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36
101. Murry CE, Richard VJ, Jennings RB, Reimer KA : Myocardial protection is lost before contractile function recovers from ischemic preconditioning. *Am J Physiol* 1991;260:H796-804
102. de la Serna F, Mosca MM : Preacondicionamiento isquémico. *Rev Fed Arg Cardiol* 1997;26:173-80
103. Kloner RA, Rezkalla SH.: Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006;70:297-307
104. Mosca SM; Gelpi RJ; Cingolani HE : Adenosine and dipyridamole mimic the effects of ischemic preconditioning. *J Mol Cell Cardiol* 1994;26:1403-09
105. Miura T; Ogawa T; Iwamoto T; Shimamoto K; Iimura O : Dipyridamole potentiates the myocardial infarct size-limiting effect of ischemic preconditioning. *Circulation* 1992;86:979-85
106. Mosca SM, Salas MA, Portiansky EL, Cingolani HE, MOrayra AE : Early ischemic preconditioning protects against infarct and myocardial stunning in isolated rat heart. *Exp Clin Cardiol* 1999;4:43-48
107. Kloner RA, Rezkalla SH.: Preconditioning, postconditioning and their application to clinical cardiology. *Cardiovasc Res* 2006;70:297-307

