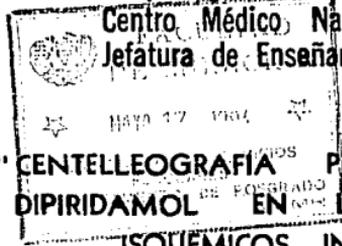


11205
N.º 6
2 E. j.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
División de Estudios de Posgrado
Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Cardiología "Luis Méndez"
Centro Médico Nacional "Siglo XXI"
Jefatura de Enseñanza e Investigación



"CENTELLEOGRAFIA PERFUSORIA CON
DIPIRIDAMOL EN LOS SINDROMES
ISQUEMICOS INESTABLES"

TESIS DE POSGRADO
Que para obtener el Título de
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA
p r e s e n t a

DR. LUIS APARICIO HERRERA



IMSS

México, D. F.

Febrero 1994

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

DR. ARMANDO MANSILLA OLIVARES

Jefe de la División de Enseñanza e

Investigación del Hospital de

Cardiología del Centro Médico Nacional

Siglo XXI I.M.S.S.



DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK

Profesor titular del curso de

posgrado de la especialidad de

Cardiología del Hospital de

Cardiología del Centro Médico

Nacional Siglo XXI I.M.S.S.

dedicatorias

Dedico ésta tesis:

*A Dios, nuestro señor por
haberme dado lo más sagrado,
la vida y por ser el creador
de todo lo que existe en el
universo.*

*A mi esposa Claudia,
por ser la compañera de mi
vida y por todo el cariño,
apoyo, comprensión y sinceridad
que me ha brindado con amor
para ella.*

*A mis hijos Atena y Luis,
por ser el mayor estímulo
para vivir día tras día,
por el amor que me de--
muestran y por todas las
satisfacciones que me han
brindado, con mucho cariño
para ellos.*

*A mis queridos padres,
Aureliano Aparicio Vazquez y
Lucina Herrera Grajeda
Con cariño y respeto en
agradecimiento por darme lo
mejor de cada uno de ellos,
los quiero sinceramente.*

*A mi abuelita,
Graciela Grajeda Vda. de Herrera
a ella, por darme el ejemplo
de luchar en la vida con respon-
sabilidad y honestidad y demos-
trar su amor sincero hacia los
demás. Finalmente porque tengo
la dicha de tenerla en vida, con
mucho cariño "gordis".*

*A mis hermanos con amor
fraternal
Aurelio,
Guillermo,
María del Carmen (q.e.p.d.)
Manuel*

A mis suegros,

Dr. Jaime Granados Valverde y

Dra. Bertha Gómez de Granados

Por todos sus consejos y enseñarme

día a día ser mejor en la vida en todos

sus aspectos, y a saber vivir, teniendo como

principal meta el bienestar familiar, para

ellos con mucho cariño, admiración y respeto.

Así mismo, agradezco a todas

aquellas personas que me ayudaron

a elaborar ésta tesis.

índice

	Página
I.- Título de la tesis _____	1
II.- Datos generales _____	2
III.- Objetivos _____	3
IV.- Antecedentes científicos _____	4
V.- Planteamiento del problema _____	8
VI.- Hipótesis _____	10
VII.- Identificación de variables _____	11
VIII.- Diseño del estudio _____	12
IX.- Material y métodos _____	13
Límite de tiempo	
Límite de espacio	
Universo de trabajo	
Criterios de inclusión	
Criterios de no inclusión	
Criterios de exclusión	
X.- Análisis estadístico _____	15
XI.- Consideraciones éticas _____	16
XII.- Recursos y factibilidad _____	17
Recursos humanos	
Recursos materiales	
Medicamentos	
XIII.- Programa de trabajo _____	18

	<i>Página</i>
XIV.-	<i>Cronograma de trabajo</i> _____ 21
XV.-	<i>Anexos</i> _____ 22
XVI.-	<i>Difusión de resultados</i> _____ 26
XVII.-	<i>Resultados</i> _____ 27
XVIII.-	<i>Discusión</i> _____ 30
XIX.-	<i>Conclusiones</i> _____ 34
XX.-	<i>Referencias bibliográficas</i> _____ 35

título de la tesis

**CENTELLEOGRAFIA PERFUSORIA CON
DIPIRIDAMOL EN LOS SINDROMES
ISQUEMICOS INESTABLES**

datos generales

Nombre y adscripción del investigador principal.

Dr. Luis Aparicio Herrera

Hospital de Cardiología "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S.

Nombre y adscripción del asesor de ésta tesis.

Dr. Alberto Ortega Ramirez

Hospital de Cardiología "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S.

*Nombre de los departamentos y/o unidades en donde se desarrollará el proyecto--
de investigación.*

*En el departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Men--
dez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S.*

Domicilio y teléfono del investigador principal.

Calle: Paseos de los jardines 22 - 202

Fraccionamiento Paseos de Taxqueña. C.P. 04250

Delegación Coyoacán, Distrito Federal.

Teléfono: 697-0578

objetivos

Objetivo general.

Establecer la seguridad de la prueba centelleográfica perfusoria Talio-201 y dipiridamol en los pacientes con síndromes isquémicos inestables.

Objetivos específicos.

Determinar la frecuencia de efectos colaterales de la prueba centelleográfica--- perfusoria Talio-201 y dipiridamol en los pacientes con angina inestable.

Conocer la frecuencia de la mortimortalidad del estudio centelleográfico perfusorio Talio-201 y dipiridamol en los pacientes con angina inestable.

antecedentes científicos

La cardiopatía isquémica es uno de los mayores problemas de salud pública a nivel mundial, que repercute en forma impresionante tanto en sociedades desarrolladas como no desarrolladas, al causar el mayor número de decesos en la población económicamente activa.- (1,2)

Por esta razón, la investigación y desarrollo de métodos diagnósticos confiables y precisos para su detección y estratificación ocupa un lugar primordial en la medicina contemporánea, y cada año se diseñan estrategias encaminadas a identificar aterosclerosis coronaria, con mucho la principal causa de la cardiopatía isquémica.- (3)

La ergometría, realizada a través de diversos protocolos y sistemas (banda sin fin bicicleta ergométrica, esfuerzo en escalones) es piedra angular del abordaje diagnóstico para la enfermedad arterial coronaria, ya que permite el inducir incremento en el consumo de oxígeno miocárdico bajo condiciones controladas y monitoreo continuo, provocar aumento en el flujo sanguíneo coronario y probar así la suficiencia y reserva del árbol arterial coronario.- (4,5)

Al respecto, se han estandarizado varios protocolos de ejercicio que someten a los pacientes a incrementos paulatinos en el consumo de oxígeno por el corazón, con etapas establecidas de acuerdo al tiempo necesario para permitir ajustes en el metabolismo cardíaco y evitar cambios bruscos que condujeran a eventos cardiovasculares desagradables ó a morbilidad derivada del estudio.- (6,7,8)

Así surgen los protocolos de Bruce, Blake, Astrand con cargas ergométricas máximas para lograr un diagnóstico con la mayor precisión posible. Otros sistemas de ejercicio controlado, como Naughton, pruebas modificadas de Astrand ó de Bruce, se desarrollaron para establecer básicamente la clase funcional del paciente, y--

finalmente, los protocolos submáximos se diseñaron con fines de rehabilitación. En todos ellos la intención es provocar isquemia y emitir un diagnóstico y pronóstico a partir de ella.- (8)

Desafortunadamente, una buena proporción de sujetos con cardiopatía isquémica no pueden realizar esfuerzo por limitaciones físicas, principalmente ortopédicas y--- neurológicas, pero también por enfermedad arterial periférica ó enfermedades concomitantes severas. Por ello a partir de la década de 1970, se buscó la manera de inducir estrés miocárdico a través de medicamentos.- (9,10)

El dipyridamol, un derivado pirimidico e inhibidor de la fosfodiesterasa plaquetaria con acciones antitrombóticas y vasodilatadoras, fue introducido en 1951 como agente antianginoso. Sin embargo se observó que en presencia de obstrucciones coronarias fijas, como las existentes en el curso de la enfermedad arterial coronaria por aterosclerosis, el dipyridamol inducía una reducción en el flujo sanguíneo subendocárdico, depresión del segmento S-T y una caída de la dp/dt ventricular izquierda, por lo que se propuso como fármaco inductor de isquemia en estudios diagnósticos inicialmente, en asociación a electrocardiografía.- (11,12,13)

Estudios posteriores revelaron que el dipyridamol inducía isquemia en una proporción baja de todos los sujetos con enfermedad arterial coronaria sometidos al estudio con el vasodilatador, ya que el medicamento no producía a dosis bajas, un incremento real en el consumo de oxígeno miocárdico. Su uso fue revalorado asociándolo a otros métodos para detección de cardiopatía isquémica, como la ecocardiografía y la medicina nuclear.- (14,15)

En medicina nuclear fue precisamente en donde el dipyridamol demostró su mayor utilidad diagnóstica. Esto se deriva del hecho de que los métodos radioisotópicos para estudiar a la cardiopatía isquémica, descansan sobre criterios perfusorios, es decir, utilizan indicadores radioactivos de flujo que permiten la observación directa, en pantallas de computadora, del estado de la perfusión arterial coronaria-

en distintas regiones correspondientes a los tres vasos epicárdicos mayores.

Así, el dipiridamol que vasodilata las arteriolas de resistencia del árbol coronario, crea heterogeneidad en el flujo de existir obstrucciones arteriales coronarias sin necesidad de crear una isquemia verdadera.- (16,17,18)

A través de modelos matemáticos y análisis cuantitativos y cualitativos de las imágenes centelleográficas con dipiridamol, se ha logrado desarrollar un estudio altamente sensible y muy específico para detectar cardiopatía isquémica (sensibilidad del 95% y especificidad del 93%), particularmente si se asocia a sistemas tomográficos de detección, como son la tomografía computarizada por emisión de positrones, la tomografía computarizada por emisión de fotón único, alcanzando con la primera una precisión diagnóstica del 100%. - (19,20,21,22)

Además del alto desempeño diagnóstico del estudio centelleográfico con dipiridamol, existen otras ventajas de dicho método, particularmente, el dipiridamol ha sido empleado en asociación a la ecocardiografía para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, basándose en la detección ultrasonográfica de alteraciones segmentarias de la movilidad ventricular izquierda, marcador altamente específico de enfermedad arterial coronaria. (23,24) No obstante, la creación de trastornos en la movilidad regional requiere como punto diagnóstico final la inducción de isquemia miocárdica. Si el dipiridamol se utiliza con trazadores de flujo la dosis necesaria del fármaco para establecer el diagnóstico resulta menor que con la ecocardiografía, pues basta con la provocación de trastornos en el flujo para determinar si el sujeto es isquémico ó no, reduciendo ostensiblemente la incidencia de efectos colaterales y mejorando el desempeño diagnóstico del estudio. En sí, permite establecer la presencia de isquemia miocárdica, sin necesidad de inducir isquemia miocárdica.- (25)

Además, en caso de inducirse isquemia miocárdica, existe un medicamento que revierte el efecto del dipiridamol, la aminofilina, una metil-xantina que adminis-

-trada por vía intravenosa en bolo, permite abortar el estrés farmacológico y terminar con algún efecto adverso secundario a la administración del vasodilatador.-

(26,27)

Son muchos los estudios que se han efectuado en la última década y que confirman que la centelleografía con dipiridamol es un estudio seguro y con una precisión equivalente a la centelleografía radioisotópica de perfusión en asociación a prueba de esfuerzo máxima, por lo que se ha ganado un papel bien reconocido en el arsenal diagnóstico en la cardiopatía isquémica.- (28,29,30,31,32)

planteamiento del problema

El estudio centelleográfico con dipiridamol en asociación a indicadores de perfusión como el Talio-201, se ha empleado con éxito en aquellos pacientes que por alguna limitación física no pueden realizar un esfuerzo óptimo en la prueba ergométrica encaminada al diagnóstico de cardiopatía isquémica.-

La administración del medicamento no genera un incremento en el consumo de oxígeno miocárdico, por lo que se ha planteado otro posible uso de ésta técnica: su empleo en los pacientes que no deben efectuar esfuerzo.-

En este último renglón se agrupan a los pacientes que son portadores de los denominados síndromes isquémicos inestables, entidades relacionadas con patología coronaria y que evolucionan con un curso clínico inestable, eventos cardiovasculares mayores, anatomía coronaria de alto riesgo y mayor morbimortalidad. En ellos se incluye a la angina inestable de reciente inicio, angina inestable de patrón cambiante, angina posinfarto y a la angina de Prinzmetal.-

En cada una de éstas expresiones de cardiopatía isquémica, la realización de esfuerzo se encuentra plenamente contraindicada, al menos, durante el tiempo necesario para estabilizar el curso clínico, lo que consume recursos días-cama, medicamentos y estancia hospitalaria. Además, en tanto no se estratifique el riesgo isquémico del paciente, el mismo queda expuesto a eventos cardiovasculares mayores (fatales).-

Se plantea la posibilidad de emplear el estudio con Talio-201 y dipiridamol como un método temprano para obtener información acerca de la perfusión de los pacientes portadores de síndromes isquémicos inestables, antes de la estabilización del cuadro clínico, lo que permite una estratificación del riesgo ulterior de presentar eventos coronarios agudos, al identificar el miocardio isquémico en canti-

-dad y grado con precisión, sólo comparable a una prueba de esfuerzo máxima--- con radionúclidos, misma que está completamente proscrita en caso de inestabilidad en el curso clínico.-

En los Estados Unidos de Norteamérica, la información al respecto está limitada a una serie de 100 casos, ya que la Food And Drugs Administration (FDA) solamente ha aprobado el uso del dipiridamol intravenoso con fines diagnósticos muy recientemente.- (33)

En otros lugares del mundo y en nuestro país, no existe información publicada al respecto, por lo que un estudio de ésta naturaleza resulta muy importante.-

hipótesis

Ho (nula): El estudio centelleográfico perfusorio con dipiridamol no debe realizarse en pacientes con síndromes isquémicos inestables por ser inseguro.

Hi (alternativa): El estudio centelleográfico perfusorio con dipiridamol es seguro y se puede efectuar en pacientes con síndromes isquémicos inestables.

Ho (nula): Los pacientes con diagnóstico de síndromes isquémicos inestables que se les realiza estudios centelleográficos perfusorios con dipiridamol presentan efectos adversos graves.

Hi (alternativa): Los pacientes con diagnóstico de síndromes isquémicos inestables que se les realiza estudios centelleográficos perfusorios con dipiridamol no presentan efectos adversos graves.

identificación de variables

Variables independientes.

Pacientes con diagnóstico de síndromes isquémicos inestables (angina de reciente inicio, angina de patrón cambiante y angina posinfarto), sometidos a estudios con centelleografía perfusoria.

Variables dependientes.

Efectos adversos menores que se presenten durante el estudio centelleográfico---- perfusorio con Talio-201 y dipiridamol:

Dolor precordial, cefalea, vértigo, náuseas, cambios electrocardiográficos del segmento S-T, arritmias cardiacas, hipotensión, rubor facial, taquicardia, disnea, parestesias, fatiga y dispepsia.

Efectos adversos mayores que se presenten durante el estudio centelleográfico---- perfusorio con Talio-201 y dipiridamol:

Broncoespasmo severo, infarto agudo del miocardio y muerte.

Uso y efectividad de la aminofilina parenteral para el manejo de los efectos adversos provocados por el dipiridamol.

Uso de otros medicamentos para revertir los efectos adversos provocados por el-- dipiridamol como son los vasodilatadores coronarios.

diseño del estudio

El presente protocolo de investigación es un estudio:

CLINICO

RETROSPECTIVO

TRANSVERSAL

DESCRIPTIVO

OBSERVACIONAL

material y métodos

Límite de tiempo.

*El presente proyecto de investigación tuvo una duración de Junio de 1993 a-----
Enero de 1994.*

Límite de espacio.

*El presente trabajo de investigación, se llevó a cabo en el Departamento de Me--
dicina Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI-----
I.M.S.S.*

Universo de trabajo.

*Nuestro universo de trabajo se conformó por pacientes con diagnóstico establecido
de cardiopatía isquémica que evolucionaron con inestabilidad en su curso clínico.
En lo que se refiere al número de pacientes, se consideró como muestra represen--
tativa 200 como límite inferior, sin tener un límite superior de los mismos. Así--
mismo, hubo criterios específicos en cuanto a la selección de los pacientes para--
ésta investigación.*

Criterios de inclusión.

*Se incluyen pacientes con diagnóstico de angina inestable de reciente inicio, ----
angina inestable de patrón cambiante y a la angina posinfarto, con estudio nu----
clear de perfusión efectuado con Talio-201 y dipiridamol.*

Criterios de no inclusión.

Pacientes con diagnóstico de angina estable.

Pacientes con infarto agudo del miocardio sin angina.

Criterios de exclusión.

Pacientes a quienes se les efectúe el estudio perfusorio con dipiridamol y metoxi-isobutil-isonitritos.

Falta de cooperación del paciente ó deseo de no continuar en el estudio.

análisis estadístico

*Dado que el estudio es descriptivo, para su análisis se usará en las variables----
continuas y discontinuas medidas de tendencia central con desviación standard.
Los resultados serán presentados por tablas de frecuencias, histogramas y algún---
otro tipo descriptivo que se requiera.*

*El estudio tiene la limitante de no contar con grupo ó subgrupos de control que--
permitan la obtención de datos útiles comparativos como serian sensibilidad, es--
pecificidad y valor predictivo, por lo que se recurre a estadística básica descrip--
tiva, ya que así está planteado en el objetivo del ensayo clínico.*

consideraciones éticas

De acuerdo a las normas éticas internacionales y de la Ley General de Salud de la República Mexicana, la realización del presente proyecto de investigación no afecta la integridad física ó moral del paciente y en ningún momento compromete en forma nociva la evolución de la enfermedad del mismo.-

El procedimiento es un método no invasivo y es parte del estudio y del manejo integral del paciente, prescrito por su médico tratante, por lo que no se somete a un riesgo innecesario durante la ejecución de éste protocolo de investigación.-

La obtención de los datos proporcionados por el estudio centelleográfico perfusorio Talio-201 y dipiridamol en pacientes con síndromes isquémicos inestables,---sentarán las bases para determinar su utilidad en éstos pacientes, cuya patología gravita en torno a la isquemia miocárdica y servirá de gran ayuda en cuanto al diagnóstico, tratamiento, pronóstico y seguimiento de los pacientes.-

Se adjunta hoja de consentimiento del paciente para la realización del estudio,--de éste protocolo de investigación.- (Anexo 3)

recursos y factibilidad

Recursos humanos.

Un médico especialista en cardiología (asesor de tesis).

Un médico residente del cuarto año del curso de especialización de cardiología-- (investigador).

Médicos y personal encargado del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S.

Recursos materiales.

Gammacámara para tomografía computarizada con emisión de fotón único marca--- Toshiba, Digital GCA-602A.

Gammacámara planar acoplada a computadora (Medical Data Sistem) con multi--- formato marca Picker.

Monitor electrocardiográfico marca Quinton y mortara Physio-Control Elixir y--- Elix-100.

Medicamentos.

Dipiridamol. Ampulas de 10 mgs. en 2 c.c. Laboratorios Lemary, México.

Talio-201. 37 MBq por ml. Ampulas de 10 ml. 1 mCi por ml. Laboratorios CIS,---- París, Francia.

Aminofilina. Ampulas de 250 mgs. en 10 ml. Laboratorios PISA, México.

Hojas de registro y captura de datos diseñadas específicamente para este protocolo de investigación. (Anexos 1 y 2)

programa de trabajo

Se considerará población de estudio a todos los sujetos a quienes se les haya---
realizado estudio con dipiridamol y centelleografía perfusoria con Talio-201 en---
el Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Mendez"-
C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S. en el período comprendido entre Enero de 1987 a Mayo
de 1993. La metodología para la realización del procedimiento fue la misma para
todos los pacientes.-

Los pacientes son derivados de los diferentes servicios del hospital al Departam---
mento de Medicina Nuclear por el médico tratante del caso, con el diagnóstico--
ya establecido ó de sospecha de cardiopatía isquémica, de consignarse la existen-
cia de un síndrome isquémico inestable, al paciente se le reinterrugaba para co--
motorar el diagnóstico clínico y se documentaba en la hoja de registro propia ---
del servicio de Medicina Nuclear.-

El estudio con dipiridamol se realiza en la sala de gamagrafía del departamento.
El paciente recibe indicaciones para presentarse sin haber ingerido alimentos---
desde las 22:00 hrs. del día anterior. Se le coloca en una silla y se monitoriza a
través de un sistema de ergometría Quinton, Mortara ó Siemens donde se visuali-
zan las 12 derivaciones del electrocardiograma y se lleva un registro gráfico de-
la actividad eléctrica del corazón.-

Tras registrar la tensión arterial y la frecuencia cardiaca del paciente y corro-
borar la inexistencia de contraindicaciones absolutas para el estudio (falta ven-
tricular izquierda de origen isquémico ó hipotensión arterial severa) se inicia la
infusión intravenosa del dipiridamol, a dosis de 0.142 mgs. por kilogramo de peso
por minuto durante 4 minutos, al finalizar ésta y si las condiciones del paciente-
lo permite se monitoriza al paciente por un período de 3 minutos ó sea hasta el-

-minuto 7 de la prueba, para posteriormente inyectar por vía intravenosa el radioisótopo Talio-201 (2 a 3 millicurios promedio), cuando se espera el pico máximo de la vasodilatación. Cada minuto durante el estudio, se registra en una hoja en especial (Anexo 2) la frecuencia cardíaca y la tensión arterial hasta 5 minutos después de administrar el Talio-201, cuando el paciente es llevado a la gammacámara para efectuar la adquisición de imágenes centelleográficas.-

En sala, se realiza centelleografía planar ó tomográfica. En el primer caso, se coloca al paciente en una camilla especial y se adquiere gammagramas en 3 posiciones estáticas; anteroposterior, oblicua izquierda anterior a 45 grados y lateral izquierda a 70 grados, mediante un equipo Picker acoplada a una computadora con multiformato. Con éstas proyecciones se visualizan correctamente todos los segmentos ventriculares, en anteroposterior se visualiza el segmento anterolateral inferior y apical, en oblicua izquierda anterior se visualiza el septum interventricular, la cara posterolateral y parte de la cara inferior y en la lateral izquierda se valoran los segmentos anterolateral, apical e inferior. Si se realiza tomografía computarizada por fotón único (SPECT), la adquisición se efectúa con una gammacámara marca Toshiba en forma dinámica, con una órbita circunferencial de 180 grados.-

En el caso de presentar los pacientes efectos colaterales tras la administración farmacológica del vasodilatador como serían dolor precordial típico de angor, cefalea intensa, hipotensión arterial sostenida severa ó la presencia de cambios electrocardiográficos que sugieran isquemia, se bloquea los efectos terapéuticos de éste medicamento mediante la inyección intravenosa de aminofilina, antídoto específico del dipiridamol, la dosis habitual es de 125 mgs. en bolo intravenoso, si no revierten los efectos secundarios ya descritos se puede repetir otra dosis similar, por otra parte se justifica el uso de vasodilatadores coronarios como son

*nitroglicerina ó isosorbide sublingual ó intravenoso en caso de urgencia si no re-
vieren los signos y síntomas de isquemia miocárdica.-*

cronograma de trabajo

Etapa 1.

Planeación de la investigación, recopilación bibliográfica y elaboración del proyecto de investigación en Mayo de 1993. Registro y aprobación del protocolo por parte del Comité Local de Investigación del Hospital de Cardiología "Luis Men--dez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S. ó en su caso, por la Comisión de Investigación--- Científica del I.M.S.S.-

Etapa 2.

Revisión del archivo del servicio de Medicina Nuclear del Hospital de Cardiolo--gia "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S. capturando los datos de los pacien--tes en la hoja denominada anexo 1, que desglosa los antecedentes, exploración---física, incidentes y complicaciones de los pacientes sometidos a estrés farmaco--lógico. Se consideró exclusivamente a aquellos pacientes estudiados con Talio-201 y dipiridamol durante el período comprendido entre 01-01-87 al 31-05-93.- Esta fase se realizó en los meses comprendidos de Junio a Diciembre de 1993.-

Etapa 3.

*Concentración y ordenación de los datos, análisis estadístico, reporte de los re--sultados obtenidos y conclusiones del protocolo de investigación.
Durante el mes de Enero de 1994.-*

Etapa 4.

Presentación como tesis y publicación en 1994.-

anexos

Anexo 1.

Hoja de captación inicial del paciente con angina inestable y de control estadístico para el presente protocolo de investigación, con aplicación en el archivo del Departamento de Medicina Nuclear del Hospital de Cardiología "Luis Mendez" C.M.N. SIGLO XXI I.M.S.S.-

Anexo 2.

Hoja de reporte de estrés farmacológico en estudios centelleográficos realizados con Talio-201 y dipiridamol.-

Anexo 3.

Hoja de consentimiento del paciente y/o familiares para la realización y autorización del presente protocolo de investigación.-

ANEXO I.

FECHA _____ Estudios previos de M.N. _____ No. de Exp. _____

Nombre _____ Edad _____ Sexo _____

Cédula _____ Domicilio _____

Tel _____ Peso _____ Talla _____ Procedencia _____

DIAGNOSTICO DE ENVIO _____ Fecha de Inicio _____

ANTECEDENTES FAMILIARES: Card. Inq; _____ HAS _____ DM _____ Otros _____

ANTECEDENTES PERSONALES: (Tiempo de evolución, tratamiento, complicaciones secundarias

D.M. _____ HAS _____ Tab. _____

Hiperlipidemia (tipo) _____ Hiperuricemia _____

EVC(mencionar secuelas) _____ Enf. Ronal _____

Enf. Vasc. Per. _____ ¿POC (tipo) _____

Valvulopatías(tipos) _____

Sedentarismo _____ Stress _____ Obesidad _____ Pers. A _____

Infartos previos (fecha localización y complicaciones) _____

Pad. Actual: Fecha de inicio _____ angor No. de cuadros _____ duración _____

_____, Disnea _____ Palpitaciones _____ Síncope _____ C.P _____

otros _____

Cateterismo cardiaco (lugar y fecha) _____

Ecocardiograma (lugar y fecha) _____

Cirugía previa(lugar tipo y fecha) _____

Tratamiento actual (Todos los medicamentos,dosis y tiempo de uso) _____

ECC Basal FC _____ Ritmo _____ AQRS _____ PR _____ P _____ QRS _____ QTc _____ QTc _____ VM _____

Trastornos del Ritmo _____ Lown _____ Trast.de conducción _____

Conclusión _____

Cambios durante el estudio (especificar tipo magnitud localización y duración) AAV _____

_____ AASV _____ trast.de cond. _____ trast.ST-T _____

otros _____

Efectos secundarios de el estudio (consignarlos todos, tipo, magnitud,momento de aparición y desaparición y medicación o medida utilizada para revertirlo) _____

Urografía excretora (lugar y fecha) _____ Otros estudios _____

EXPLORACION FISICA: TA _____ FC _____

Corazón _____ Pulmón _____ Otros _____

Observaciones y comentarios _____

Elaboró _____

ANEXO 2. INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA "LUIS MENDEZ"

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGIA NUCLEAR

NOMBRE _____ SERVICIO _____
CEDULA _____ CAMA _____ EXTERNO _____
EDAD _____ MEDICO TRATANTE _____
DIAGNOSTICO _____

ESTUDIO DE STRESS FARMACOLOGICO:

tiempo	1'	2'	3'	4'	5'	6'	7'	8'	9'
F.C.									
T.A									
F.E.									

ECG REPOSO:

STRESS FARMACOLÓGICO:

SE REALIZÓ ESTUDIO CON _____, POR _____
_____, PRESENTO COMO EFECTOS ADVERSOS _____

REQUIRIÓ AMINOFILINA SI NO OTROS _____

CAMBIOS ELECTROCARDIOGRÁFICOS _____

D.P INICIAL. _____ D.P.FINAL A LOS _____
PORCENTAJE DE INCREMENTO EN LA F.C. _____

FECHA _____

DR. FROYLAN MARTINEZ

DRA. NORMA AREVILA

DR. ALBERTO ORTEGA

R3

Anexo 3.

Hoja de consentimiento y autorización del paciente y/o familiares para la realización del estudio de éste protocolo de investigación.-

A quien corresponda,

Por medio del presente documento yo _____

_____, y yo _____

familiar directo de dicho paciente, autorizo plenamente a los especialistas a cargo del protocolo de investigación titulado: Centelleografía perfusoria con dipiridamol en los síndromes isquémicos inestables, a administrar los fármacos denominados Talio-201 y dipiridamol y a tomar las alícuotas necesarias para el desarrollo de ésta investigación, en el entendimiento de que en primer lugar dicho procedimiento no agravará la evolución de la enfermedad, en segundo lugar que éste estudio servirá para el desarrollo ulterior de tratamientos más eficaces y en tercer lugar, que mi familiar o yo que autorizamos este estudio, podemos retirar la autorización previamente firmada en cualquier momento del desarrollo de esta investigación.

PACIENTE

TESTIGO

TESTIGO

México D.F., a ___ de _____ de 199__.

difusión de resultados

Los resultados obtenidos del presente estudio de investigación se darán a conocer de la siguiente manera:

Presentación como de tesis de posgrado de la especialidad de Cardiología.

Difusión en revistas de medicina, tanto nacionales (Archivos del Instituto Nacional de Cardiología), como internacionales (Journal Nuclear Medicine, U.S.A.)

Presentación en Congresos Nacionales de Cardiología.

resultados

En el período de tiempo que comprendió el estudio, se realizaron un total de 545 estudios centelleográficos con estimulación farmacológica con dipiridamol. Del total de pacientes, 289 fueron hombres (53%) y 256 mujeres (47%), cuyas edades variaron en un rango de los 5 a los 87 años de edad con promedio de 56.9 años y desviación standard de ± 11.7 años. Estos datos demográficos se ilustran en la gráfica No.1.-

Además de la cardiopatía isquémica sospechada ó confirmada en éstos pacientes, coexisten otras entidades nosológicas que en un momento determinado, podrían disminuir la tolerancia de los pacientes a un esfuerzo físico. Estas enfermedades fueron en orden de importancia la hipertensión arterial sistémica, la diabetes mellitus, las enfermedades pulmonares (comprendiendo en ellas a las neumopatías restrictivas y obstructivas), los padecimientos neurológicos y las enfermedades vasculares periféricas, en la gráfica No.2. se muestra la frecuencia relativa de las mismas.-

Las indicaciones para efectuar el estudio con dipiridamol y no con ergometría convencional fueron varias, mismas que se desglosan en la gráfica No.3. si bien las limitaciones físicas en pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica ó condiciones anginosas estables fueron la principal indicación para el estudio, entre 178 de ellos (32.7%), la tercera parte de la población total, la centelleografía con estrés farmacológico estuvo indicada por la contraindicación al esfuerzo determinada por la presencia de algún síndrome isquémico inestable. A la vez en el rubro de otras indicaciones, se incluyen otros pacientes que en la etapa temprana (antes de los 7 días) posinfarto y sin tener angina, fueron sometidos al examen para determinar pronóstico y tratamiento comprendiendo a 49 pacientes (9%).

En relación a los efectos adversos mayores secundarios al estudio centelleográfico perfusorio con Talio-201 y dipiridamol, no se presentó ninguno, según la-----
 Clasificación Del Grupo de Estudio de la Centelleografía con Talio-201 y Dipiridamol,(26) ó sea no hubo broncoespasmo severo, infartos ni muertes. Sin embargo-
 409 pacientes que corresponde a tres cuartas partes de la población estudiada----
 presentaron efectos adversos menores, los cuales se describen en la gráfica No. 4,
 en forma detallada, siendo lo más frecuentes: Cefalea 27.5%, dolor precordial ---
 18.5%, mareo 6.7%, náuseas 4.5%, taquicardia 3.1%, dolor inespecifico e hipotensión
 arterial 2.5% de la población total, y con menor incidencia encontramos a la dis-
 nea, fatiga, diaforesis, vómito, angustia y a la bradicardia.-

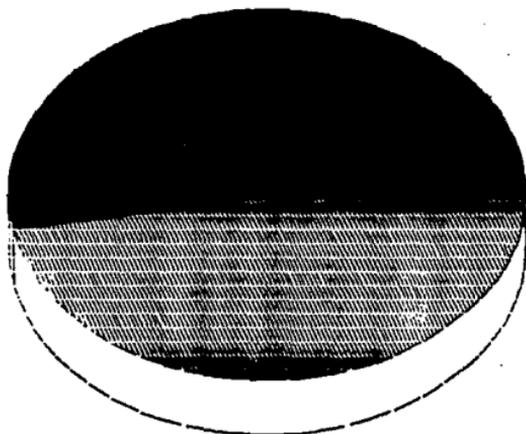
Al comparar la frecuencia de los efectos adversos durante el estudio perfusorio--
 con dipiridamol entre el grupo de pacientes con angina inestable y el grupo de--
 pacientes con angina estable, observamos que hubo una gran diferencia en lo que-
 se refiere al dolor precordial presentándose en 44 pacientes (24.7%) en el primer
 grupo y en 20 pacientes (11.5%) del segundo grupo, mientras que la proporción de
 pacientes con náuseas e hipotensión arterial es bastante baja en ambos subgrupos,-
 no hubo diferencias significativas para el resto de los efectos adversos entre los
 diferentes subgrupos. (Ver gráfica No. 5)

El electrocardiograma mostró cambios significativos en el segmento S-T en 67 pa-
 cientes, ó sea, en el 12.3% de la población total. Tales cambios eléctricos se aso-
 ciaron a dolor precordial en 28 pacientes (5.1%), permaneciendo asintomáticos---
 otros 39 pacientes (7.2%). (Ver gráfica No. 6) Como se puede apreciar en 6 pa-
 cientes se documentaron cambios en el segmento S-T sin acompañarse de manifes-
 taciones clínicas, representando el 3.3% de todos los sujetos con angina inestable-
 mientras que en 13 pacientes (7.3%) los cambios electrocardiográficos se acompa-
 ñaron de dolor precordial.-

En cuanto a la efectividad de la administración de la aminofilina la dosis de---
125 mgs. en bolo intravenoso, resultó suficiente para revertir la sintomatología ó
los cambios electrocardiográficos provocados por la infusión del dipiridamol, en--
la mayoría de los 65 pacientes que requirieron de su aplicación, es decir el----
11.9% de todos los sujetos estudiados, solamente en 6 pacientes que manifestaron-
dolor precordial con cambios electrocardiográficos se necesitó duplicar la dosis--
del fármaco, cediendo así en 4 más, en los 2 pacientes restantes la administra--
ción de nitratos sublingüales eliminó los efectos adversos. (Ver gráfica No. 7)

RELACION POR SEXO.

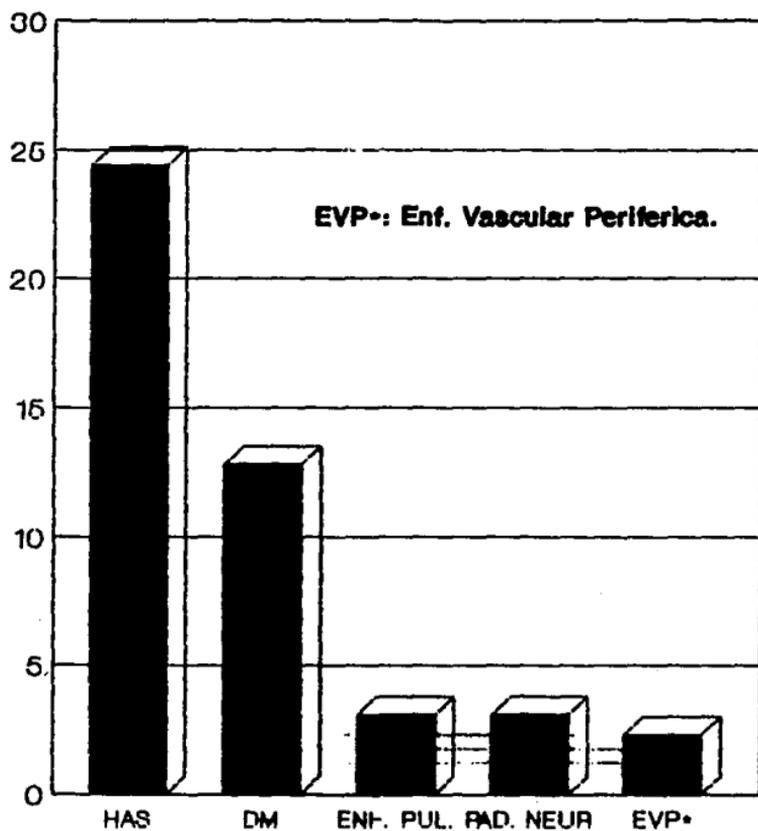
MASCULINO
53



FFMFNINO
47

UNIVERSO 545p

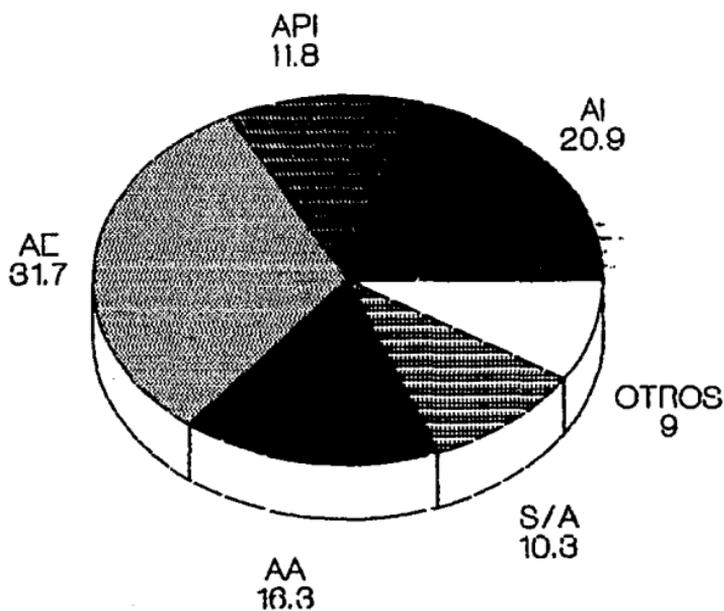
GRAFICA No 1

ENFERMEDADES CONCOMITANTES.

Series A

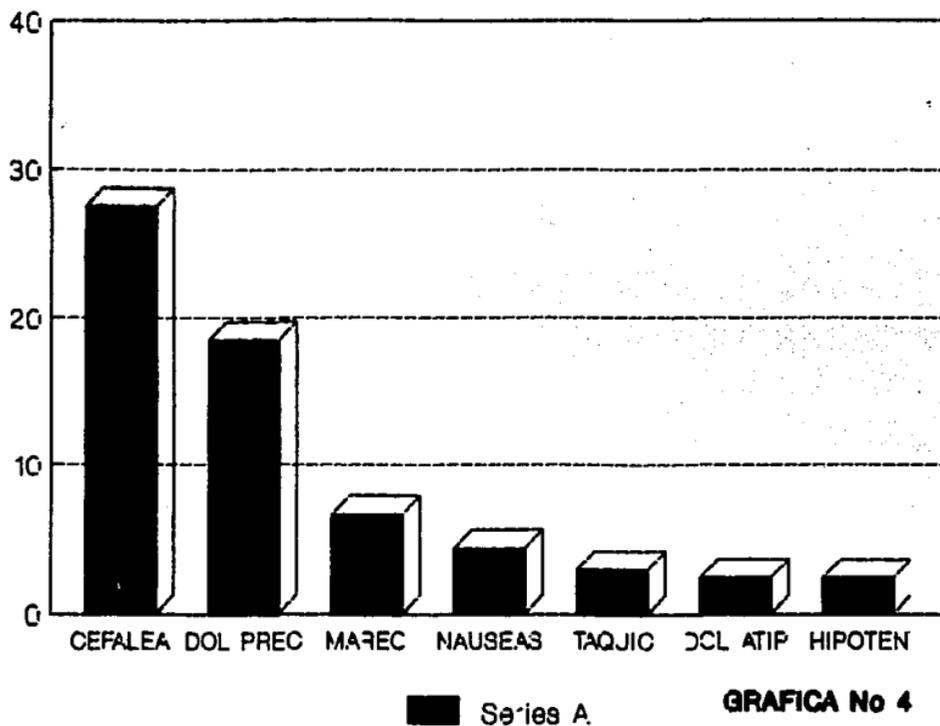
GRAFICA 2

INDICACIONES DE CENTELLEOGRAFIA PERFUSORIA.

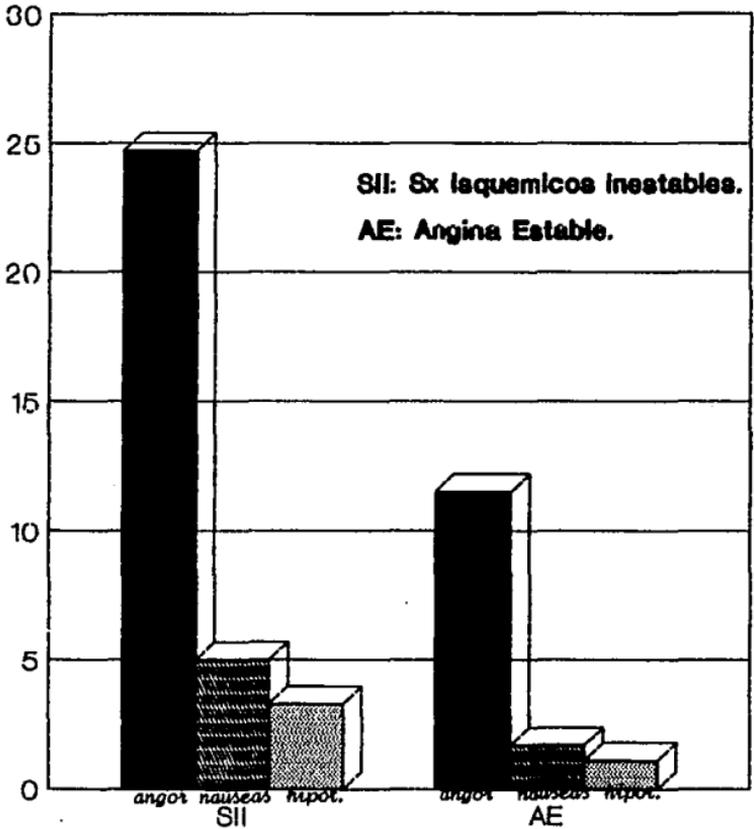


GRAFICA No 3

EFFECTOS ADVERSOS.



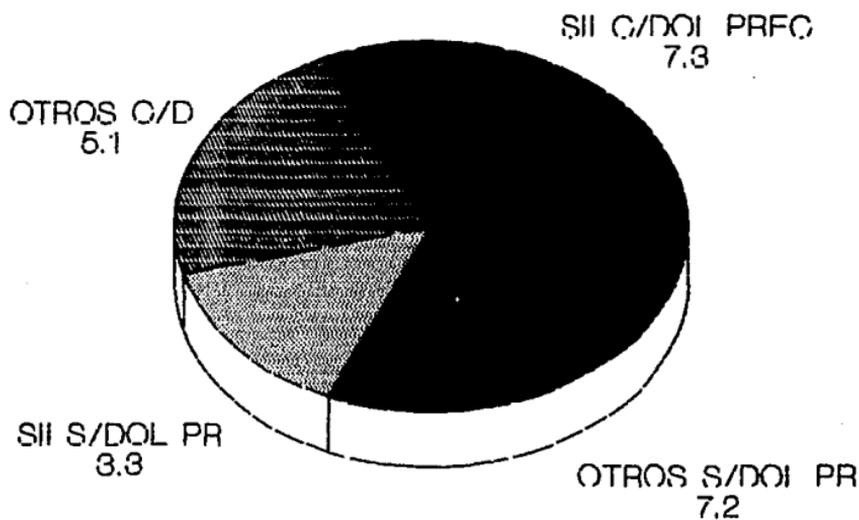
COMPARACION EFECTOS ADVERSOS SII Vs AE



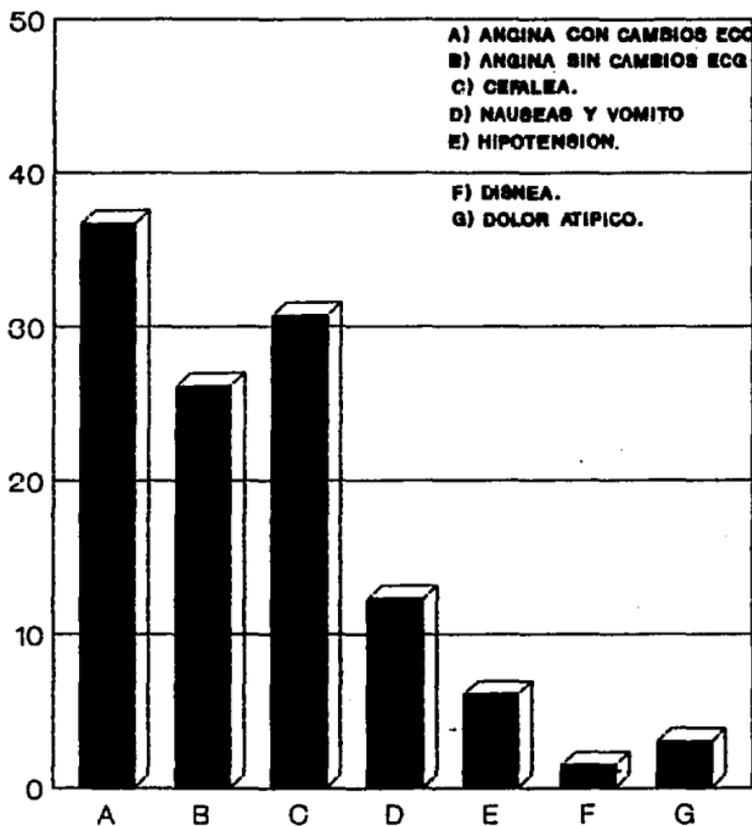
GRAFICA No 5

Series A
 Series B
 Series C

CAMBIOS EN EL SEGMENTO ST.



GRAFICA No 6

EMPLEO CON AMINOFILINA.**GRAFICA No 7**

■ High

discusión

Datos muy importantes y significativos se desprenden a partir de éste estudio. Si bien en una buena parte de los sujetos con angina inestable existen cambios electrocardiográficos que permiten el pronto diagnóstico, otra importante proporción de ellos no revelan otras manifestaciones clínicas además del dolor anginoso. Está claro que en ellos el esfuerzo tiene contraindicación absoluta y se requiere de una prueba diagnóstica segura y rápida que nos permita evaluar en forma integral al paciente, disminuyendo los días de estancia en la unidad coronaria.-

En el presente estudio encontramos amplia aplicación de la centelleografía perfusoria con Talio-201 y dipiridamol. En un hospital como el nuestro, de concentración, alta tecnología y tercer nivel de atención, no debe sorprender que la proporción de mujeres con sospecha de cardiopatía isquémica sea similar a la de los hombres (53% vs 47% respectivamente), como tampoco debe de extrañar el rango tan amplio en las edades de los pacientes sometidos al estudio (5 a 87 años). Específicamente, el Talio-201 con dipiridamol tiene aplicación en cardiopediatría como estudio alterno para suplir las necesidades de ergometría en un niño que no puede ser colocado en un cicloergómetro ó en una banda sin fin, y que requiere del estudio de perfusión miocárdica para evaluar enfermedad de Kawasaki. En los ancianos, el deterioro biológico por el envejecimiento merma en forma significativa el desempeño físico en el sistema ergométrico, por lo que el dipiridamol sustituye con ventajas a la ergometría, tal como diversas series lo sugieren. (16, 17,19)

Pero en sí, una de las grandes ventajas que se han atribuido a éste estudio diagnóstico es su aplicación en pacientes con síndromes isquémicos inestables. Nosotros encontramos que en nuestra unidad, más de la tercera parte de todos los es-

-tudios centelleográficos con estrés farmacológico efectuados en los últimos 6--- años fueron precisamente indicados en ésta subpoblación. El 32.7% de todos los--- pacientes tenían el diagnóstico de angina inestable, de reciente inicio, de patrón cambiante ó angor posinfarto. Como se sabe, los síndromes coronarios isquémicos--- inestables se asocian a alta prevalencia de enfermedad arterial coronaria compleja, crítica y con trombos intravasculares (34), que preexcluyen cualquier intento de ergometría con fines diagnósticos ó pronósticos.-

Los resultados confirman que la centelleografía perfusoria con dipiridamol puede ser aplicada confiablemente y con seguridad en los pacientes isquémicos inesta--- bles, ya que no se encontró morbilidad ni mortalidad derivada del estudio. La razón es que el dipiridamol no genera isquemia en sí, sino exclusivamente mal dis--- tribución de flujo al provocar vasodilatación regional diferencial entre el lecho vascular sano y el lecho vascular enfermo (12), permitiendo el diagnóstico a--- través de un indicador radioactivo de flujo sanguíneo.-

Por ésta razón, la incidencia encontrada de cambios electrocardiográficos de is--- quemia en sujetos con síndromes inestables fué muy baja (10.6%). En ello, tiene--- que ver la dosis que empleamos en el estudio, de 0.142 mgs. de dipiridamol por kilogramo de peso durante 4 minutos, sensiblemente más baja que la utilizada por los ecocardiografistas ó los departamentos de resonancia magnética nuclear. La--- razón es que cualquier método que diagnostique isquemia a través de la movilidad ventricular segmentaria, requiere de provocar isquemia verdadera, y en el caso de los estudios de perfusión ésto no es así. Nuestro punto final diagnóstico es la--- creación de una diferencia regional en la perfusión y no la inducción de isque--- mia y cambios en la movilidad ventricular.-

Por otro lado, observamos efectos adversos menores en el 75% de la población, no existiendo una diferencia ostensible entre los sujetos con angor estable y quienes

eran portadores de angor inestable. Si bien los efectos adversos menores como la cefalea, náuseas y vómito son molestos, no colocan a los pacientes en situación de riesgo. Además, se cuenta con la facilidad de revertir el estrés farmacológico inducido por el dipiridamol. Ello se logra con la administración endovenosa de aminofilina, fármaco que compite con la adenosina por los receptores A1 y A2 del endotelio vascular, cesando el efecto farmacológico. En nuestro estudio, la aminofilina a dosis standard de 125 mgs. en bolo intravenoso, fué suficiente para yugular los efectos adversos en el 90.7% de los pacientes a quienes fué administrada. En el 6.1% la duplicación de la dosis del fármaco logro abortar el efecto del dipiridamol. Solamente en 2 pacientes (3%) hubo necesidad de emplear medicamentos adicionales, como atropina, lidocaina ó nitratos. Estas observaciones son similares a las encontradas en otras series.-

Al respecto, Laarman y colaboradores reportaron en 1988 ausencia de mortalidad en su grupo de 301 pacientes en Holanda, pero excluyeron a quienes eran portadores de angina inestable ó tenían un infarto agudo del miocardio reciente. El grupo encabezado por Zhu, realizó el estudio en 170 pacientes con angina inestable, sin presentarse muertes pero encontrando como efecto adverso mayor infarto sin onda Q en 2 pacientes. Ranhosky, quién reportó una serie de 3911 pacientes provenientes de 64 centros médicos en Estados Unidos, tuvo un grado mayor de complicaciones mayores 0.25%, derivados de 6 pacientes con broncoespasmos agudos, 2 infartos y 2 muertes, para una mortalidad del 0.05%. Ellos trabajaron con un porcentaje de 12.9% de pacientes portadores de síndromes isquémicos inestables. En ésta serie las 2 muertes y un infarto se presentaron en pacientes portadores de angina inestable de patrón cambiante. (Ver gráfica No.8)

Los efectos adversos menores se presentan en tres cuartas partes de los pacientes sometidos al estudio, mismo hallazgo de las otras series ya mencionadas. La natu-

raleza de los síntomas es variable en las diferentes poblaciones. En la serie de éste hospital y en la de Laarman, el síntoma predominante fué la cefalea, mientras que en las 2 series estadounidenses el dolor precordial fué el hallazgo más frecuente. De cualquier forma, la aminofilina intravenosa es sumamente efectiva para revertir los efectos colaterales inducidos por el dipiridamol. (Ver gráfica No.9)

La incidencia de cambios electrocardiográficos en el segmento S-T es del 12.3% en nuestra población estudiada, consistente en lo reportado en otras series. Se hace evidente que pese a la heterogeneidad en la conformación de los grupos, por ejemplo, la serie de Laarman con sujetos portadores de angina inestable, la frecuencia de alteraciones electrocardiográficas es similar, por lo que el electrocardiograma resulta una mala guía para la identificación de cardiopatía isquémica en asociación a dipiridamol, ni se relaciona con la estabilidad ó inestabilidad de su expresión clínica. (Ver gráfica No. 10)

Así pues, en nuestra experiencia, el empleo del dipiridamol durante los síndromes isquémicos inestables es totalmente seguro, y se asocia comunmente a efectos adversos menores fácilmente controlables. Sin embargo y en atención a los reportes de otros centros, debemos considerar que el estudio no está exento de riesgos en dicha subpoblación, por lo que debe ser realizado a nivel intrahospitalario y con los recursos necesarios para tratar cualquier complicación.-

*dipiridamol**efectos adversos mayores*

AUTOR	PACIENTES	S.I.I.	E.A.M.	MORTALIDAD
APARICIO/ORTEGA	545	32.7%	0	0
LAARMAN	301	0	0	0
ZHU	170	100%	1.1%	0
RANHOSKY	3911	12.9%	0.25%	0.05%

GRAFICA No.8

Int J Cardiol 1988;20:231-238*Am Heart J* 1991;121:33-43*Circulation* 1990;81:1205-1209

*dipiridamol**efectos adversos menores*

AUTOR	INCIDENCIA	AMINOFILINA (EFECTIVIDAD)
APARICIO/ORTEGA	43.3%	96.9%
LAARMAN	47%	100%
ZHU	48%	93%
RANHOSKY	46.5%	96.7%

GRAFICA No. 9

Int J Cardiol 1988;20:231-238*Am Heart J* 1991;121:33-43*Circulation* 1990;81:1205-1209

*dipiridamol**cambios ecg (segmento s-t)*

AUTOR	INCIDENCIA
APARICIO/ORTEGA	12.3%
LAARMAN	12%
ZHU	13%
RANHOSKY	7.5%

GRAFICA No.10

Int J Cardiol 1988;20:231-238*Am Heart J* 1991;121:33-43*Circulation* 1990;81:1205-1209

conclusiones

- 1.- El estudio centelleográfico de la perfusión miocárdica con Talio-201 y dipiridamol es seguro, no asociado a morbimortalidad, cuando es aplicado en pacientes con síndromes isquémicos inestables, ó en forma temprana posterior a un infarto agudo del miocardio.
- 2.- Los efectos adversos menores del fármaco son yugulados fácilmente con la administración de aminofilina endovenosa, haciendo aún más confiable su uso.
- 3.- El estudio permite obtener información sobre la perfusión miocárdica, el grado y localización del problema isquémico, en forma rápida en sujetos de alto riesgo, optimizando recursos hospitalarios como días de estancia en cuidados intensivos, al permitir una pronta toma de decisiones sobre una base diagnóstica altamente precisa.
- 4.- Su valor diagnóstico y pronóstico es comparable a la de la prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce y centelleograma, misma que de ninguna forma puede ser aplicada en la subpoblación de sujetos inestables.
- 5.- Al evaluar directamente la perfusión miocárdica (flujo sanguíneo) se constituye como un estudio único en su tipo, muy confiable, de alta precisión, y con información funcional que complementa en forma ideal los datos morfológicos obtenidos a través del angiograma coronario de contraste.
- 6.- Nuestro estudio constituye la serie más grande en América en una sola institución, reportando estrés farmacológico y centelleografía, (el estudio de Rahnosky de 3911 pacientes involucra a 64 hospitales).

referencias bibliográficas

- 1.- U.S. Department of Health and Human Services and National Heart, Lung and Blood Institute. *Morbidity and mortality chartbook in cardiovascular lung and blood disease*. Washington D.C.: Government printing office 1990; Series P-25-- No. 952.
- 2.- González AJ, Pérez H, Nieto A. *Importancia de las enfermedades crónico de-- generativas dentro del panorama epidemiológico actual de México*. Salud Pú-- blica 1986; 28:3-13.
- 3.- Filho JP. *Optimization of noninvasive testing in the diagnosis of coronary--- insufficiency*. Arq Bras Cardiol 1990;55:255-262.
- 4.- Gould KL. *Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation*. Am J Cardiol 1978;41: 267-278.
- 5.- Iskandrian AS, Heo A. *Myocardial ischemia during pharmacologic coronary di-- sease vasodilatation: A concept in search of definition*. Catheterization and-- Cardiovascular Diagnosis 1989;18:65-66.
- 6.- Hamilton GW. *Myocardial imaging with Thallium-201: The controversy over--- its clinical usefulness in ischemic heart disease*. J Nucl Med 1979;20:1201---- 1205.
- 7.- Haskell WL. *Cardiovascular complications during exercise training in normal-- subjects and cardiac patients*. Circulation 1978;57:920-924.
- 8.- Chausen JP. *Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of phys-- ical training in normal subjects and patients with coronary artery disease.---* Prog Cardiovasc Dis 1976;18:450-495.
- 9.- Gould KL, Westcott RJ, Albro PC, et al. *Noninvasive assessment of coronary---*

- stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation part-II. Clinical methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 1978;41:279-289.
- 10.- Picano E. Dipyridamol-Echocardiography test: Historical background and physiologic basis. *Eur Heart J* 1989;10:365-375.
- 11.- Oates JA, Wood AJ. Dipyridamole. *N Engl J Med* 1987;316:1247-1256.
- 12.- De Puey EG, Rozanski A. Pharmacologic and other non exercise alternatives to exercise testing to evaluate myocardial perfusion and left ventricular functions with radionuclides. *Semin Nucl Med* 1991;21:92-102.
- 13.- Eichhorn EJ, Konstann MA, Salem DN, et al. Dipyridamole Thallium-201 imaging pre and post coronary angioplasty for assessment of regional myocardial ischemia in humans. *Am Heart J* 1989;117:1203-1209.
- 14.- Younis LT, Chaitman BR. Update on intravenous dipyridamole cardiac imaging in the assessment of ischemia heart disease. *Clin Cardiol* 1990;13:3-10.
- 15.- Bolognese L, Sarasso G, Bongo AS, et al. Dipyridamole echocardiography test A new tool for selecting jeopardized myocardium after thrombolytic therapy. *Circulation* 1991;84:1100-1106.
- 16.- Beller GA. Pharmacologic stress imaging. *Jama* 1991;265:633-638.
- 17.- Leppo JA. Dipyridamole-Thallium-201 imaging: The Lazy mans stress test. *J Nucl Med* 1989;30:281-287.
- 18.- Picano E, Lattanzi F, Distante A, et al. Role of myocardial oxygen consumption in dipyridamole induced ischemia. *Am Heart J* 1989;118:314-319.
- 19.- Beer SG, Heo J, Iskandrian AS. Dipyridamole Thallium imaging. *Am J Cardiol* 1991;67:18-26.
- 20.- Botwinick EH, Dae MW. Dipyridamole perfusion scintigraphy. *Semin Nucl Med* 1991;21:242-265.
- 21.- Iskandrian AS. Single-photon emission computed tomographic Thallium ima---

- ging with adenosine, dipyridamole and exercise. *Am Heart J* 1991;122:279--284.
- 22.- Go RT, Marwick TH, Mac Intyse WJ, et al. A propositive comparision of rubidium-82 PET and Thallium-201 SPECT myocardial perfusion imaging utilizing a single dipyridamole stress in the diagnosis of coronary artery disease *J Nucl Med* 1990;31:1899-1905.
- 23.- Grayburn PA, Pompa JJ, Pryor SL, et al. Comparision of dipyridamole Doppler echocardiography to Thallium-201 imaging and quantitative coronary arteriography in the assessment of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1989;63:1315-1320.
- 24.- Bolognese L, Sarasso G, Aralda D, et al. High dose dipyridamole echocardiography early after un complicated acute myocardial infarction: Correlation with exercise testing and coronary angiography. *Am J Cardiol* 1989;14:357-363.
- 25.- Laarman G, Niemenger MG, Vander Wall EE, et al. Dipyridamole Thallium testing: Noncardiac side effects, cardiac effects, electrocardiographic changes and hemodynamic changes after dipyridamole infusion with and without exercise. *Int J Cardiol* 1988;20:231-238.
- 26.- Ranhosky A, Kempt HJ. The safety of intravenous dipyridamole Thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990;81:1205-1209.
- 27.- Beller GA. Dipyridamole Thallium-201 imaging. How safe is it ? *Circulation* 1990;81:1425-1427.
- 28.- Miller AD, Scott PA, Riesmeyer JJ, et al. Acute hemodynamic changes during intravenous dipyridamole Thallium imaging early after infarction. *Am Heart J* 1989;118:686-694.
- 29.- Rossen DA, Simonetti D, Marcus ML, et al. Coronary dilatation with standard

- dose dipyridamole and dipyridamole combined with handgrip. *Circulation* 1989;79:566-572.
- 30.- Takeishi Y, Tono-Oka I, Ikeda K, et al. Dilatation of the left ventricular cavity on dipyridamole Thallium-201 imaging. A new marker of triple-vessel-disease. *Am Heart J* 1991;12:466-475.
- 31.- Wackers FJ. Pharmacologic stress with dipyridamole: How lazy can one be? *J Nucl Med* 1990;31:1024-1027.
- 32.- Lette J, Leverdiere M, Ceriño M, et al. Is dipyridamole Thallium imaging preferable to submaximal exercise Thallium testing for risk stratification after thrombolysis? *Am Heart J* 1990;119:671-672.
- 33.- Zhu Y, Chung WS, Botvinick EH, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy: The experience with its application in one hundred seventy patients with or suspected unstable angina. *Am Heart J* 1991;121:33-43.
- 34.- Cools FJ, Vrints LJ, Snoeck JP. Angiographic coronary artery lesion morphology and pathogenetic mechanisms of myocardial ischemia in stable and unstable coronary artery disease syndromes. *Acta Cardiologica* 1992;47:13-30.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

Dr.Armando Mansilla Olivares
Jefe de la División de Enseñanza
e Investigación del
Hospital de Cardiología del
Centro Médico Nacional
Siglo XXI
I.M.S.S

DR.LUIS APARICIO HERRERA
P r e s e n t e

Febrero 4, 1994

Estimado Dr.Aparicio,

Con relación al protocolo de investigación
Nº 112693/37 titulado:"CENTELLEOGRAFIA PERFUSORIA CON DIPI
RIDAMOL EN LOS SINDROMES ISQUEMICOS INESTABLES", queremos
señalar que,

Dicho protocolo, después de someterse al dictámen elaborado por el comité de Investigación y Etica de -- nuestro hospital y por haber sufrido las modificaciones -- pertinentes para el caso en cuestión, ha sido aprobado para que se lleve a cabo bajo los auspicios de nuestras instalaciones, haciendo uso de nuestros propios recursos materiales y humanos, con los pacientes, que bajo pleno conocimiento de la importancia de éste estudio de investigación científica, hayan decidido aceptar su inclusión al protocolo. De la misma manera, queremos recalcar el compromiso -- que los autores adquieren para con los sujetos de investigación, así como para con nuestro Hospital y nuestro Instituto, dentro de las más estrictas normas de la ética profesional.

Haciendo votos de confianza para que éste estudio - alcance las metas propuestas, quedamos a sus muy distinguidas consideraciones.

Dr.Armando Mansilla O.

Dr.Rubén Argüero Sánchez
D i r e c t o r