



11205
N=38
2 Ej.

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**

**"COMPARACION DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOPAGICO
DE ESTRES DOBUTAMINA CON EL CENTELLEGRAMA
TALIO 201 - DIPIRIDAMOL EN LA DETECCION DE ISQUEMIA
MIOCARDICA".**

TESIS DE POSTGRADO

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:**

CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. GUILLERMO VILLA GODINEZ

ASESOR:

Dr. Arturo Abundes Velasco



IMSS

MEXICO, 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.

CONTENIDO

TITULO DEL PROYECTO.....	1
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.....	2
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	16
HIPOTESIS.....	17
OBJETIVO ESPECIFICO.....	18
MATERIAL Y METODOS.....	19
ANALISIS ESTADISTICO.....	24
CARTA DE CONSENTIMIENTO.....	29
RESULTADOS.....	30
DISCUSION.....	33
CONCLUSIONES.....	35
ANEXOS.....	36
BIBLIOGRAFIA.....	44

Vo. Bo.



DR. ARMANDO MANCILLA OLIVARES

JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION



UNIVERSIDAD NACIONAL DE MÉXICO
CALLE SOLÍS XVI
D.F. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION

Vo. Bo.



DR. DAVID SKROMNE KADLUBIK

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA DE POSTGRADO

AGRADECIMIENTOS

A mis padres:

PEDRO VILLA RUIZ

FELIPA GODINEZ SERRANO

Por su comprensión y cariño

A mis amigos:

EMMA ROSAS MUNIVE

ARMANDO MANCILLA OLIVARES

ARTURO ABUNDES VELASCO

ALONSO AUTREY CABALLERO

Por su ejemplo y bondad

TITULO DEL PROYECTO :

COMPARACION DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOPAGICO-DOBUTAMINA CON EL
CENTELLOGRAMA TALIO-DIPIRIDAMOL EN LA DETECCION DE ISQUEMIA
MIOCARDICA.

INVESTIGADOR TITULAR :

Guillermo Villa Godínez, residente de cuarto año de la especialidad en cardiología, hospital de cardiología, Centro médico nacional, siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.

INVESTIGADORES ASOCIADOS :

Emma Rosas Munive, departamento de gabinetes HC CMN siglo XXI.

Arturo Abundes Velasco, departamento de hemodinámica del hospital de cardiología del centro médico nacional, siglo XXI.

Froylan Martínez Rodríguez, departamento de medicina nuclear del hospital de cardiología del Centro médico Nacional, siglo XXI.

Luis Miguel Hernández Álvarez, residente de 3er. año HC CMN siglo XXI

DOMICILIO DEL INVESTIGADOR TITULAR :

Yacatas #7, interior 11, colonia Narvarte, delegación Benito Juárez, código postal 03020, México, Distrito Federal. Teléfono 538-43-69.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS :

Para apreciar la cardiopatía isquémica, es útil revisar algunos hechos históricos. La angina de pecho es un buen ejemplo porque es la presentación clínica más común de la cardiopatía isquémica. El término fue empleado por primera vez por el Dr. William Heberden, en un informe publicado en 1772 (1,11,13). En vez de la palabra "dolor" que significa aflicción, uso la palabra "angina" para indicar una sensación de estrangulamiento. La descripción de Heberden es tan precisa ahora como lo fue hace dos siglos.

El mecanismo fisiopatológico de la angina de pecho en relación con el equilibrio entre el aporte miocárdico de oxígeno y la demanda fueron descritos por vez primera en 1799 por C.H. Parry (2,12,13).

Después de la comunicación original de Heberden de la angina de pecho, pocos informes trataron este síndrome antes del inicio del siglo XX. Por ejemplo, en su libro de texto de medicina publicado por Austin Flint en 1866 (3), sólo se dedicaron dos páginas a la angina de pecho, parece que había bastante menos enfermedades de arterias coronarias hace 100 años que ahora, ya que es difícil creer que hubiera escapado a la atención si se presentaran el infarto miocárdico y muerte súbita, sea cual fuere la frecuencia en hombres jóvenes y de edad mediana. Hacia la mitad del siglo XIX, se renovó el interés por la angina de pecho debido al informe de Brunton del uso de nitrito de amilo para el tratamiento de esta afección (4,12); aún cuando William Osler (5) consideraba que la obstrucción completa de la arteria coronaria que se producía de manera súbita, por lo general era mortal. Aunque identificó grados de dolor anginoso, el infarto

miocárdico agudo no mortal fue identificado como una entidad separada por primera vez en los informes editados por Obrastov y Strazhesko en Rusia en 1910 (6), y por Kerrick en los Estados Unidos en 1912 (7,12).

P.D. White(8), se interesó por la arteriopatía coronaria al principio del siglo XX, señalando que cuando era estudiante en Harvard no recibió información ni experiencia que le ayudara a identificar el trastorno. En 1968 revisó los registros hospitalarios de 800 pacientes del Massachusetts General Hospital comprendidos entre 1912 y 1913, concluyendo que la cardiopatía isquémica era bastante poco frecuente, o solo rara vez se diagnosticaba. Cuando se inició el decenio en 1920, la cardiopatía isquémica despertó mayor interés y aumentaron las publicaciones acerca de su presentación. Wearn(9), en el Peter Bent Brigham Hospital describió un síndrome premonitorio de dolor en el pecho, antes de que se presentara el infarto miocárdico: el síndrome llamado ordinariamente "angina inestable".

Con el desarrollo de la cardiología como especialidad, creció con gran rapidez el interés por la arteriopatía coronaria. El valor diagnóstico del electrocardiograma fue evidente, en especial durante el esfuerzo. Tal vez el siguiente paso más importante en la comprensión de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica y su relación clínico patológica fué el realizado por Blumgart, Schelesinger y Zoll en el Boston Beth Israel Hospital (10,12,13).

En 1959 empezó la era moderna del estudio de la coronariopatía con la introducción de la coronariografía por Sones (11,12), que permitió la evaluación de la anatomía de estos vasos in vivo.

En la actualidad, la importancia de la cardiopatía isquémica esta confirmada por el número casi epidémico de personas afectadas. La coronariopatía causa más muertes, incapacidades y pérdidas económicas en naciones industrializadas que cualquier otro grupo de enfermedades. En México aunque no se conocen datos exactos, constituye la primera causa de muerte no traumática en individuos de 45-55 años de edad (14). En Estados Unidos, a la aterosclerosis se le atribuye casi el 50% de todas las muertes. Cada año cuando menos 200,000 estadounidenses fallecen a consecuencia de cardiopatía isquémica y otros cinco millones estan afectados por ésta. se calcula que en 1987 el costo económico de las enfermedades cardiovasculares, de las cuales la cardiopatía isquémica es el factor principal, es mayor de 85 mil millones de dólares en gastos médicos y pérdidas mayores en productividad.

En este siglo hubo un aumento notable en la mortalidad por coronariopatía en la mayor parte de los países industrializados, con un nivel máximo a finales del decenio iniciado en 1960, desde entonces se ha notado un descenso persistente en la tendencia de la mortalidad por coronariopatía en norteamérica, Bélgica, Finlandia, Israel, Japón, Australia y Nueva Zelanda (12,13). En contraste, en la mayor parte de Europa Oriental, Rusia y Suecia las tasas de mortalidad por cardiopatía isquémica siguen aumentando considerablemente.

Falta saber si la disminución en la mortalidad por coronariopatía, en los países en que esto ha sucedido, se debe a la reducción en su incidencia, a un cambio en las tasas de mortalidad o a ambos factores. Aunque el cambio en la incidencia indica que las medidas

preventivas surgieron efecto, la modificación en las tasas de mortalidad permiten vislumbrar avances en el tratamiento médico y quirúrgico de los cardiopatas en cuestión. El hecho de que las tasas de cardiopatía coronaria en la población puedan cambiar sustancialmente en el curso de varios años proporciona un poderoso argumento en favor de los esfuerzos por prevenir y tratar la enfermedad, con la posibilidad de dar buenos resultados (12,13,15,16,17).

Por lo anteriormente expuesto se sabe que la cardiopatía isquémica representa un grave problema de salud dado el impacto que produce esta enfermedad a nivel mundial y en población económicamente activa. En este siglo se han hecho grandes esfuerzos para prevenir, diagnosticar oportunamente y tratar la enfermedad con posibilidades de obtener buenos resultados (12,13,15-19).

Desde el inicio de este siglo se han utilizado múltiples métodos para el diagnóstico, dividiéndose en invasivos y no invasivos.

Los que implican penetración corporal son el cateterismo cardiaco y la angiografía coronaria o coronariografía, mediante estos métodos invasivos, se establece el diagnóstico definitivo de la arteriopatía coronaria y la valoración precisa de la gravedad anatómica, así como sus efectos sobre la función cardiaca, considerándose estrechamiento "significativo" cuando es mayor del 50% de la luz de vaso, y "crítico" cuando es mayor del 90% (12,13,20).

En lo que respecta a la función ventricular izquierda, la disfunción ventricular provocada por la isquemia se detecta con mayor precisión por medio de la ventriculografía biplana de contraste. Las anomalías globales de la función ventricular izquierda se expresan en la

elevación de los volúmenes telediastólicos y telesistólicos del ventrículo izquierdo y por la depresión de la fracción de expulsión. Sin embargo, las alteraciones del movimiento regional de la pared (hipocinesia, acinesia o discinesia) son más sensibles, específicas y características de arteriopatía, ya que esta última tiene distribución regional (20).

De los procedimientos no invasivos o que no implican penetración corporal, se cuenta con el electrocardiograma de reposo el cual es normal en el 25-50% de los pacientes con angina de pecho estable crónica, y depende de la incidencia de infarto miocárdico previo en las distintas series de pacientes (21). El electrocardiograma de esfuerzo, tiene valor aunque limitado para predecir la ausencia o presencia de arteriopatía coronaria después de que se han tomado en cuenta otros datos clínicos de fácil obtención, como la presencia o ausencia de síntomas anginosos típicos, la existencia o no de ondas Q, una historia clínica de infarto del miocardio agudo, antecedentes de tabaquismo, colesterol elevado y edad del paciente (12,13,22). Otro método de importancia es el monitoreo electrocardiográfico ambulatorio o Holter (12,13).

Otro estudio no invasivo de medicina nuclear para el diagnóstico de cardiopatía isquémica es el Gammagrama perfusorio miocárdico con Talio-201, que se realiza conjuntamente con una prueba de esfuerzo o una prueba farmacológica. El talio 201 es un elemento metálico con un comportamiento biológico similar al potasio, se introdujo para su uso clínico desde 1975. La cinética del talio 201 se divide en 2 fases: a) incorporación al miocito y b) redistribución. Así, la incorporación del talio 201 al miocito en condiciones de integridad

celular, sera directamente proporcional al flujo coronario y aumentará en condiciones de hiperemia y de mayor consumo de oxígeno, como sucede durante el ejercicio o con la administración de drogas vasodilatadoras como el dipiridamol. Por otra parte, existe una gradación en el compartimiento de los territorios isquémicos, de manera que cuanto mayor es el grado de isquemia, menor será la concentración alcanzada, y tardará más en alcanzar el pico máximo. Y en lo referente al proceso de redistribución, se explica por un simple fenómeno de equilibrio entre los territorios que presentan distintas concentraciones de talio 201 (23).

En gammagrafía perfusoria con talio 201, ya sea con estrés físico o farmacológico, las causas que determinan falsas positivas para el diagnóstico de enfermedad coronaria son: interposición de otras estructuras (diafragma, mamas), masas intramiocárdicas no vascularizadas, angioplastia reciente, angina con coronarias normales, valvulopatía aórtica, miocardiopatías, bloqueo de rama izquierda, Wolff-Parkinson-White, y prolapso mitral. Como causas de falsos negativos tenemos : tiempo de exposición insuficiente, defectos inferiores a 5 gramos, poca taquicardización, enfermedad de 3 vasos e hipertrofia ventricular izquierda.

Gammagrama perfusorio miocárdico con Talio-201 durante el esfuerzo :

Es un estudio en el cual se inyecta el radionúclido en el nivel máximo de ejercicio y se obtienen imagenes minutos después de que el paciente se encuentra en reposo (12,23,24), así se muestra el patrón de perfusión regional que existió durante la tensión del ejercicio. Los defectos de captación representan zonas de hipoperfusión o de infarto; si se obtienen imagenes dos o tres horas

más tarde y persiste el defecto inicial, es probable que haya infarto, por otra parte, si muestra captación retardada (redistribución), corresponde a una zona de miocardio isquémico.

En resumen, de 22 estudios publicados, el gammagrama de esfuerzo con talio 201, fue superior a la prueba de esfuerzo convencional, con una sensibilidad de 83% (en comparación con el 73% del electrocardiograma de esfuerzo) y una especificidad del 90% (en comparación con el 82% del electrocardiograma de esfuerzo). (12,23,25).

Si bien, la prueba de esfuerzo con talio 201 debe considerarse por su evidente mayor carácter fisiológico, existen condiciones o situaciones clínicas que la hacen impracticable o insuficiente y se ha utilizado el gammagrama perfusorio miocárdico con Talio 201-Dipiridamol. El principio básico de este método es poner de manifiesto la heterogeneidad del flujo sanguíneo miocárdico de manera farmacológica.

La administración endovenosa de dipiridamol produce una vasodilatación coronaria mediante la inhibición de las fosfodiesterasas y el incremento del monofosfato de adenosina (AMP), lo que disminuye la resistencia vascular coronaria. El aumento del flujo coronario en las arterias coronarias sin lesiones, con respecto a los vasos con estenosis, es el motivo básico que permite detectar diferencia de perfusión en el gammagrama miocárdico con talio 201.

Hemodinámicamente, se producen ligeros incrementos del gasto cardíaco (33%), de la frecuencia cardíaca (20-40%) así como discreta disminución (4-10%) de la presión arterial sistólica. En conjunto, el doble producto aumenta en un 11 a 28%. La aparición de efectos

indeseables con la administración de dipiridamol no es infrecuente, alrededor del 30% presentan angina, un 12% depresión del segmento ST, un 11% cefalea y un 10% sensación de mareo, pero que pueden ser contrarrestados en pocos segundos con la administración de aminofilina. los valores de sensibilidad para detectar isquemia varían entre el 67 y el 95% con media de 76%, y especificidad entre el 67 y 100% con media de 70% (12,13,23).

Entre otros métodos de medicina nuclear no invasivos contamos con la tomografía con emisión de positrones, ventriculografía con radionúclidos e imágenes de resonancia magnética (23).

Otra prueba de gabinete que se ha utilizado en el diagnóstico de cardiopatía isquémica es la ecocardiografía y sus variantes. En la ecocardiografía modo M se pueden visualizar áreas del ventrículo de manera limitada, por lo general no se visualizan la punta, la pared inferior ni lateral del ventrículo izquierdo. Las secciones más grandes del corazón se observan con Ecocardiografía bidimensional. Los registros seriados a menudo ponen de manifiesto trastornos del movimiento de la pared que se exagera o disminuye con la isquemia (26).

La ecocardiografía que se realiza inmediatamente después del ejercicio, es útil para diagnosticar anomalías en el movimiento de la pared y puede mejorar el diagnóstico de la prueba de esfuerzo en banda sin fin. En la ecocardiografía bidimensional posterior al esfuerzo, para identificar arteriopatía coronaria, (basada en una respuesta anormal de la fracción de expulsión, en anomalías regionales del movimiento de la pared, o en ambas), la sensibilidad es del 95% y su especificidad es del 88%, con sensibilidad para

enfermedad de 1, 2 y 3 vasos de 64, 95 y 100% respectivamente (27,30). A pesar que se han diseñado nuevos transductores para la mejor detección de las anomalías del movimiento durante el ejercicio, la ecocardiografía bidimensional durante el ejercicio en bicicleta o banda sin fin, o inmediatamente después de estos, no ha sido ampliamente utilizado ya que presenta dificultades técnicas por la interferencia de imágenes causada por un aumento en la movilidad de la caja torácica .

Después de haber revisado brevemente los principales métodos utilizados actualmente para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, llegamos a la revisión del método propuesto para este trabajo de investigación, que es el Ecocardiograma Transesofágico de Estrés Farmacológico con Dobutamina. Considerando que el ecocardiograma transesofágico (ETE) es un método complementario y no sustituto del ecocardiograma transtorácico (ETT), y que tiene sus indicaciones precisas que incluyen disfunción de prótesis (particularmente mitral), sospecha de embolia sistémica de origen auricular izquierdo, endocarditis y sus complicaciones, defecto septal atrial, valoración de la extensión, infiltración y punto de ataque de tumores cardíacos, además de mayor seguridad en la imagen del flujo en color y valoración anatómica de la insuficiencia mitral, pudiendo utilizarse en pacientes con ventilador o en unidades de cuidados intensivos (26,31,32,40).

La ETE se introdujo por primera vez en el año 1977, sin embargo fue perfeccionada hasta 1980, teniendo ventajas sobre la ETT, que no tiene la limitante de malas ventanas ecocardiográficas y solo como complicación infrecuente la perforación esofágica que se reporta

entre el 0.02 a 0.03%. Por el momento no existen citas bibliográficas a nuestro alcance donde se compare el ecocardiograma transesofágico-dobutamina con el talio 201-dipiridamol para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica, solo las hay con ecocardiografía transtorácica de estrés-dobutamina con otros metodos de diagnóstico, por lo tanto, no hay datos que nos permitan anticipar que la ecocardiografía transesofágica-dobutamina, pueda tener ventajas sobre la centelleografía con talio 201 dipiridamol en el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Partiendo del hecho que la ecocardiografía transesofágica visualiza los mismos segmentos que la ecocardiografía transtorácica con excepción de la punta del corazón, tomaremos las referencias existentes de la ecocardiografía transtorácica con estrés farmacológico (dobutamina), para nuestro proposito.

Características de la dobutamina :

La dobutamina es una amina simpaticomimética sintética que estimula los receptores Beta1, Beta2, y alfa adrenérgicos. Según estudios radioactivos, la actividad Beta1 de este farmaco predomina sobre la actividad Beta2 y la actividad alfa1, sobre la actividad alfa2.

La dobutamina es una mezcla racémica; el isómero L es fundamentalmente un potente alfa 1 agonista, mientras que el isómero D es un potente estimulador de receptores Beta 1 y 2. Por estimulación de los receptores alfa y beta 1, aumenta la contractilidad miocárdica (efecto inotrópico positivo). La dobutamina no activa receptores dopaminérgicos y no libera noraadrenalina en las terminaciones nerviosas adrenérgicas.

La dobutamina administrada en pacientes con insuficiencia cardiaca, disminuye la resistencia vascular sistémica y aumenta el gasto cardiaco, por lo tanto la presión arterial sistémica permanece relativamente constante.

La dobutamina no produce vasodilatación renal, pero sí distribución del gasto cardiaco en favor de la circulación coronaria y de los músculos esqueléticos a expensas de la circulación mesentérica y renal (33-37).

ALGUNAS ACCIONES DE LOS RECEPTORES DE LAS CATECOLAMINAS

RECEPTOR ADRENERGICO	SITIO	ACCION
	<i>Miocardio</i>	<i>Aumenta la contractilidad auricular y ventricular.</i>
Beta 1	<i>Nodo sinoauricular.</i>	<i>Aumenta la frecuencia cardiaca.</i>
	<i>Sistema de conducción A-V</i>	<i>Aumenta la conducción A-V.</i>
Beta 2	<i>Arterias</i>	<i>Vasodilatación</i>
	<i>Pulmones</i>	<i>Broncodilatación</i>
alfa	<i>Arterias periféricas.</i>	<i>Vasoconstricción</i>

ACTIVIDAD DE LA DOBUTAMINA SOBRE LOS RECEPTORES
ADRENERGICOS.

RECEPTORES PERIFERICOS ALFA	RECEPTORES CARDIACOS BETA 1	RECEPTORES PERIFERICOS BETA 2
DOBUTAMINA +	++++	+

La dobutamina aumenta la contractilidad miocárdica y con ello aumenta el consumo miocárdico de oxígeno. Debido a que la dobutamina presenta un ligero efecto sobre los otros dos determinantes del consumo de oxígeno miocárdico (frecuencia cardíaca y presión aórtica) y debido a que disminuye el tercer factor (presión de llenado ventricular, que es un factor determinante del tamaño ventricular), es posible que sus efectos sean mejores que los de la dopamina en pacientes con síndrome de bajo gasto cardíaco asociado a cardiopatía isquémica (36).

Los efectos colaterales más graves de la dobutamina consisten en taquicardia sinusal y otras arritmias cardíacas. Las características electrofisiológicas son: acelerar la despolarización espontánea de fibras sinoauriculares con el aumento consiguiente de la frecuencia cardíaca), acelera la despolarización diastólica y favorece la activación de marcapasos latentes, acorta el período refractario de las fibras auriculares y ventriculares, y aumenta la velocidad de conducción auriculoventricular. En pacientes con cardiopatía isquémica puede desencadenar angina de pecho (36,37).

otros efectos que suele producir la infusión de dobutamina aunque en menor grado son: náusea, ansiedad, cefalea, visión borrosa, temblores, palpitaciones y calosfríos.

Las complicaciones de la infusión de dobutamina pueden ser tratados con la administración intravenosa de beta-bloqueadores de acción corta.

La sensibilidad del ecocardiograma de estrés con dobutamina, cuando se realiza con transductor transtorácico, se ve parcialmente limitada en los pacientes que desarrollan arritmias serias o que presentan efectos colaterales que requieren la suspensión de la infusión de dobutamina antes del desarrollo de la isquemia.

La contractilidad ventricular izquierda aumenta progresivamente con el incremento de la dosis de dobutamina en la ausencia de enfermedad arterial coronaria. Una respuesta normal a la infusión de dobutamina se define como el incremento progresivo en el engrosamiento y la movilidad de la pared miocárdica, a bajas y máximas dosis de dobutamina. Una respuesta anormal al estrés se define como una reducción en el engrosamiento o en la movilidad de la pared miocárdica en algunas etapas de la infusión de la dobutamina comparado con el estado previo.

De manera similar al ejercicio, los mecanismos por los cuales la administración de dobutamina induce isquemia miocárdica, es a través de un marcado incremento en la demanda de oxígeno, resultado de un incremento en la frecuencia cardiaca y la contractilidad miocárdica. La dobutamina produce cambios hemodinámicos similares al ejercicio y ofrece potenciales ventajas en pacientes con reducción moderada en la

reserva coronaria, para inducir un desequilibrio entre la demanda y el aporte de oxígeno.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La estratificación de riesgo de eventos mayores, como reinfarto o muerte en la unidad coronaria, es uno de los objetivos principales a alcanzar. Se cuenta para este objetivo con marcadores clínicos, enzimáticos y métodos no invasivos para evaluarlos (12,13,38).

Se conoce que el talio 201-dipiridamol es un buen método para estratificación, pero no se ha evaluado en nuestro medio la sensibilidad y especificidad del ecocardiograma trasesofágico-dobutamina contra talio 201-dipiridamol para la detección de isquemia miocárdica y estratificación del riesgo coronario, siendo el ecocardiograma trasesofágico con dobutamina de más bajo costo y mayor versatilidad, además de no existir la limitante de malas ventanas ecocardiográficas.

Consideramos la ecocardiografía de estrés farmacológico con dobutamina tan sensible como el centelleograma con talio 201-dipiridamol para la detección de isquemia y estratificación de riesgo coronario en la cardiopatía isquémica.

HIPOTESIS

Hi. La sensibilidad y especificidad del ecocardiograma transeofágico-Dobutamina es tan alta como la centelleografía con Talio 201-Dipiridamol.

Ho. La sensibilidad y especificidad del ecocardiograma transeofágico-Dobutamina es menor a la encontrada con el centelleograma con Talio 201-Dipiridamol.

OBJETIVO ESPECIFICO

Evaluar la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía transesofágica-dobutamina contra el tallo 201-dipiridamol, en la población seleccionada.

MATERIAL Y METODOS

El estudio se realizará con recursos de la institución (hospital de cardiología, Centro médico Nacional, siglo XXI, IMSS), tanto humanos como materiales. Dentro de los humanos participarán médicos de los servicios de gabinetes, medicina nuclear y hemodinámica, así como personal becario y de enfermería.

Dentro de los recursos materiales contamos con un ecocardiógrafo marca Thoshiba sonolayen, modelo 1150 con videograbadora integrada; bomba de infusión con dobutamina; electrocardiógrafo y monitoreo continuo de presión arterial.

Se incluirán 30 pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares, con diagnóstico de angina inestable de cualquier tipo; infarto del miocardio trombolizado o no, dentro del tercero a quinto día de evolución, para la evaluación y estratificación de riesgos.

CRITERIOS DE INCLUSION

Pacientes adultos de cualquier edad y sexo.

Pacientes con diagnóstico de isquemia miocárdica internados en la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares.

Pacientes que hayan recibido trombolíticos o no, por infarto agudo del miocardio.

Pacientes con elevación enzimática (creatininfosfoquinasa mayor de 250 UI/l, creatininfosfoquinasa isoenzima MB mayor de 12 U/l).

CRITERIOS DE NO INCLUSION

Pacientes con síntomas cardiovasculares el mismo día que se realice el estudio.

Pacientes con infarto agudo del miocardio inestables o con falla de bomba.

Contraindicaciones para la terapia con dobutamina.

Terapia con otros agentes inotrópicos tales como la digoxina, isoproterenol o dopamina.

Pacientes con insuficiencia mitral o comunicación interventricular.

Pacientes con aumento del automatismo ventricular espontaneo.

Hipertensión arterial sistémica no controlada.

Pacientes con contraindicaciones para ecocardiografía transesofágica.

Negativa del paciente para el estudio.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Que durante el estudio desarrollen :

- Hipertensión arterial sistólica mayor de 200 mmHg, diastólica mayor de 100 mmHg.
- Hipotensión arterial.
- Arritmia severa.
- Intolerancia al procedimiento.
- Negativa del paciente para proseguir el estudio.

La ecocardiografía se realizará con técnica transesofágica, para esto el paciente debe estar en ayuno por 8 hrs, se realizará un electrocardiograma y medición de tensión arterial basal, seguido de aplicación de lidocaina spray en orofaringe para abolir el reflejo náuseoso. Se registrará trazo electrocardiografico de D1, V1 y V5 continuo. Acto seguido , aplicación de boquilla e introducción de sonda ecocardiográfica hasta la posición transgástrica en eje trasversal, para visualizar los 5 segmentos que son irrigados por las arterias coronarias descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha; los segmentos son anterior, anterolateral, posterolateral, posterior y septal, posteriormente se visualizará la movilidad segmentaria y engrosamiento de los segmentos en cuestión, con la función global en condiciones basales. Posteriormente evaluaremos los signos ecocardiográficos de isquemia utilizando los siguientes parámetros : a) hipoquinesia (reducción del engrosamiento sistólico de la pared), b) aquinesia (ausencia de movilidad y engrosamiento sistólico) y c) disquinesia (movilidad sistólica paradójica).

Se administrará dobutamina en infusión, incrementando la dosis cada 3 minutos, iniciando con 2.5 microgramos/kilogramo/minuto hasta un total de 40, si es que se llegara a requerir. Al final de cada etapa se realizará toma de tensión arterial. Consideraremos miocardio viable cuando hay respuesta de los segmentos disinérgicos y en el engrosamiento miocárdico, a bajas dosis (< 20 microgramos/kg/minuto) o a altas dosis de dobutamina (20 - 40 microgramos/kg/minuto); y se considerará no viable cuando los segmentos en cuestión no muestren respuesta a la infusión de dobutamina a cualquier dosis.

Se determinara la prueba como positiva para isquemia si existe deterioro de la movilidad segmentaria o engrosamiento parietal, en relación con las imágenes basales, así como la aparición de insuficiencia mitral o sintomatología como angina de pecho, disnea o cambios electrocardiográficos dándose por terminada la prueba, vigilando al paciente por 12 minutos en el postrés.

Un día después se realizará centelleografía con talio 201-dipiridamol, con técnica de reinyección.

Todos los pacientes contarán con angiografía coronaria, indicada ya sea por criterios convencionales o por haberse incluido en el estudio, esta se realizará de 24 a 48 horas posterior a la realización de la centelleografía con talio 201-dipiridamol. Se valorará la anatomía coronaria en las proyecciones convencionales, se calculará la fracción de expulsión y trastornos de la movilidad segmentaria del ventrículo izquierdo. Las obstrucciones coronarias serán valoradas por un experto, considerándose como significativas arriba del 50% de la luz del vaso y se describirá la circulación colateral.

La relación temporal en cuanto la realización de la ecocardiografía transesofágica con dobutamina y el talio-dipiridamol es importante. Realizamos primeramente el ecocardiograma transesofágico con dobutamina, ya que en el gammagrama con talio-201 utilizamos técnica de reinyección a las 16 a 24 hrs de la primera inyección y de esta manera abreviamos tiempo y no interferimos con la redistribución del radionúclido. El cateterismo cardíaco se realizará al final de estos dos procedimientos, ya que el paciente se mantendrá en reposo absoluto por 24 hrs después del cateterismo para evitar riesgo de sangrado y trombosis en el sitio de punción con la movilización del paciente.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizarán la prueba F de Fisher y la Chi cuadrada. La sensibilidad y especificidad se analizará por el teorema de Bayes. Una $p < 0.05$ se tomará como estadísticamente significativo.

DEFINICION DE VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICION

VARIABLE DEPENDIENTE : Cardiopatía isquémica.

VARIABLES INDEPENDIENTES :

I.-Ecocardiografía transesofágica de estrés con dobutamina

Indicadores

1.-El ventrículo izquierdo se dividirá en 5 segmentos para evaluar la función ventricular regional, de acuerdo al método recomendado por la sociedad americana de ecocardiografía.

El movimiento regional de la pared se graduará de la siguiente manera:

- a) **NORMAL:** excursión endocárdica de 10 mm en reposo y el incremento progresivo homogéneo en el movimiento de la pared (hiperquinesia) con el incremento de dobutamina.
- b) **HIPOQUINESIA :** Reducción del incremento sistólico de la pared, excursión endocárdica de 5 mm en reposo y reducción del movimiento con dosis bajas o altas de dobutamina.
- c) **AQUINESIA.** Ausencia de movimiento interior.
- d) **DISQUINESIA.** Movilidad sistólica paradójica.

La localización de las anomalías en el movimiento segmentario se correlaciona con la localización de la arteria coronaria enferma (tanto en el gammagrama perfusorio miocárdico con talio-201, como en la angiografía coronaria), de acuerdo a un esquema de 3 regiones de perfusión coronaria.

- 2.- Cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia : infradesnivel del segmento ST mayor de 1 mm a 80ms del punto J, estos cambios se correlacionan simultáneamente con alteraciones mecánicas observadas en las imágenes ecocardiográficas.
- 3.-Presencia de dolor tipo anginoso.
- 4.-cambios mecánicos (movimientos de pared globales o segmentarios).
- 5.-Hipertensión.
- 6.-Hipotensión: diferencia de 20 mmHg o mayor con respecto a cifras tensionales basales.
- 7.-Aparición de arritmias graves.
- 8.-Frecuencia cardiaca máxima a alcanzar del 85%.
- 9.-Aparición de efectos colaterales de la dobutamina.
- 10.-Haber recibido dosis máxima de dobutamina (40 mcg/kg/min).

II. Gammagrama perfusorio miocárdico con Talio 201-Dipiridamol

Indicadores:

En el análisis visual de imágenes se consideró :

- 1.-Espesor de la pared miocárdica
- 2.-Tamaño de la cavidad del ventriculo
- 3.-Patrón de distribución del radionúclido (talio 201) en el miocardio y sus cambios con relación al tiempo.

La localización de las anormalidades en la distribución del trazador (talio 201) en el miocardio, se correlaciona con la localización de las anormalidades en el movimiento segmentario del ventrículo izquierdo en el ecocardiograma transesofágico de estrés con dobutamina, así como la arteria coronaria enferma en la angiografía coronaria.

III. ANGIOGRAFIA CORONARIA

Indicadores:

1.-Las estenosis críticas se consideran del 50% para la arteria descendente anterior y del 75% para el resto de las arterias.

2.-En la ventriculografía izquierda se interpretarán las anomalías del movimiento segmentario de la pared del ventrículo izquierdo. No todos los pacientes con una obstrucción significativa presentan anomalías de la pared ventricular, sin embargo, hay una buena correlación entre cardiopatía isquémica y disfunción miocárdica. La disfunción miocárdica regional se clasificó en :

- a) **HIPOQUINESIA** : Disminución de la contractilidad durante la sístole.
- b) **DISQUINESIA** : Movimiento paradójico durante la sístole y casi siempre se debe a un aneurisma ventricular.
- c) **AQUINESIA** : Ausencia de movilidad durante la sístole.

ASPECTOS ETICOS

En nuestra investigación se utilizarán tanto métodos de diagnóstico invasivos, como no invasivos. De los no invasivos contamos con el gammagrama perfusorio miocárdico con talio 201-dipiridamol que no conlleva riesgos mayores para el paciente, como sería infarto del miocardio.

Dentro de los invasivos utilizamos el ecocardiograma transesofágico de estrés con dobutamina, el único riesgo mayor que se pudiera presentar es la perforación esofágica que se reporta entre el 0.02 a 0.03 %.

Otro método invasivo utilizado, es la angiografía coronaria, que en manos expertas, los riesgos y complicaciones descritos en la literatura son : mortalidad de 0.14%, infarto del miocardio no fatal de 0.09 a 0.97%, arritmias ventriculares de 0.5%, isquemia cerebral transitoria de 0.35 a 0.85%, hipersensibilidad al medio de contraste menor al 1%.

Por lo anteriormente expuesto y ante el bajo riesgo de la ecocardiografía transesofágica y coronariografía (estudios que se realizan cotidianamente en nuestro hospital), esta investigación no tiene implicaciones éticas, ya que los resultados que se arrojen de este estudio beneficiaran, primero, a los sujetos que participarán directamente en él, y segundo, a otros sujetos en el futuro y al conocimiento de la ciencia. En relación al riesgo/beneficio, definitivamente es mayor este último.

FORMA I

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

TITULO DEL PROTOCOLO: COMPARACION DEL ECOCARDIOGRAMA TRANSESOFAGICO-
DOBUTAMINA CON EL CENTELLEOGAMA TALIO 201-DIPYRIDAMOL EN LA
DETECCION DE ISQUEMIA MIOCARDICA.

Fecha : _____

He sido informado en detalle del tipo de procedimiento que se pretende realizar en apoyo al diagnóstico y tratamiento de mi cardiopatía. Aunque sabemos que conlleva un pequeño riesgo, pero la información que nos da es valiosa y de trascendencia médica por lo que yo aceptó se lleve a cabo en el momento que el equipo médico tratante lo considere.

Paciente

Médico tratante

Testigo

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 30 pacientes, 20 de ellos (GRUPO I) pacientes de la unidad de cuidados intensivos cardiovasculares del hospital de cardiología del Centro Médico Nacional siglo XXI, y 10 (GRUPO II) internados en piso de hospitalización adultos del mismo hospital.

Los pacientes del grupo I eran conocidos isquémicos, ya sea por infarto del miocardio antiguo o reciente y/o angina de cualquier tipo.

El grupo II lo constituyeron pacientes con dolor atípico para angina o infarto del miocardio. A todos los pacientes se les realizó ecocardiografía transesofágica de estrés con dobutamina, centelleograma con talio 201-dipiridamol y cateterismo cardiaco.

La edad de los pacientes del grupo I fue de 37 a 73 años con un promedio de 55 años; 18 eran hombres (90%) y dos mujeres (10%). En el grupo II la edad fue similar al grupo I (36 a 65 años), con un promedio de 48 años y en cuanto al sexo, 5 fueron hombres y 5 mujeres, (figuras 1 y 2).

La proporción de hombre:mujer en el primer grupo fue de 3:1 y en el grupo II, 1:1.

El diagnóstico más frecuente en el grupo I fue infarto del miocardio con 18 pacientes, y de éstos el que predominó fue el infarto anterior con 9 pacientes, 7 con infarto inferior y 2 posterolaterales.

Los restantes 2 pacientes tenían diagnóstico de angina de pecho. En el grupo II fueron pacientes con corazón estructuralmente sano.

Con respecto al trazo electrocardiográfico basal 18 de los 20 pacientes del grupo I mostraban cambios y solamente 2 del grupo II, (figura 3).

Los hallazgos en el ecocardiograma transesofágico basal se describen en la figura 4. Se encontró en 19 de los 20 pacientes del grupo I, trastornos de la movilidad segmentaria, ésta última con mayor frecuencia en el territorio irrigado por la arteria coronaria derecha, y solamente un paciente del grupo II tuvo alteraciones en la movilidad en el territorio de la arteria descendente anterior.

Posteriormente en el ecocardiograma transesofágico basal, a ambos grupos se les sometio a estrés con dobutamina, encontrandose como positivos para isquemia a 13 pacientes, en 8 se consideró negativos para isquemia, pero positivos para tejido miocardico viable, los 9 pacientes restantes (el 90% de los del grupo II) fueron negativos para isquemia o viabilidad, el territorio más afectado en estos grupos de pacientes fue el territorio irrigado por la arteria descendente anterior. (figura 5).

El centelleograma perfusorio con talio-201 dipiridamol se efectuó en todos los pacientes, siendo positivos en 18 del grupo I y en 2 del grupo II. La arteria más frecuentemente afectada fue la descendente anterior, seguida de la coronaria derecha. (figura 6).

En lo que respecta al cateterismo cardiaco, se realizó en los 30 pacientes, solo en los 20 pacientes del grupo I se encontró afección coronaria, los del grupo II tenían coronarias normales. La arteria más frecuentemente afectada fue la descendente anterior seguida por la coronaria derecha y circunfleja respectivamente (figura 7).

Al comparar los resultados del ecocardiograma transesofágico de estrés con dobutamina y el de la centelleografía con talio 201-dipiridamol teniendo como prueba de oro a la coronariografía para el análisis de Bayes, los resultados fueron los siguientes: la ecocardiografía transesofágica de estrés con dobutamina tomando en cuenta solo a los pacientes con isquemia tuvo una sensibilidad del 60% y especificidad del 90%, con un valor predictivo positivo del 92% y valor predictivo negativo del 52%. Cuando se agrego como diagnóstico positivo el tejido viable, la prueba mejoró sustancialmente con una sensibilidad del 100%, especificidad 90%, valor predictivo positivo 95%, valor predictivo negativo del 100%. En el centelleograma perfusorio con talio 201-dipiridamol se obtuvo una sensibilidad del 88%, especificidad 66%, valor predictivo positivo del 80% y negativo del 80%.

Comparando la exactitud de cada prueba, la mejor de las tres anteriores fue la ecocardiografía con diagnóstico de isquemia más viabilidad de tejido miocárdico con una exactitud del 96% y solamente el ecocardiograma para la detección de isquemia miocárdica tuvo una exactitud del 70%, mientras que el centelleograma con talio 201-dipiridamol presentó una exactitud del 80%. En cuanto a las complicaciones, solo se presentaron en 5 casos: 3 con angina de pecho y 2 con aumento del automatismo ventricular frecuente, todos del grupo I, que fueron fácilmente revertidos con betabloqueadores.

DISCUSION

El ecocardiograma transesofágico de estrés con dobutamina tiene algunas potenciales ventajas sobre las otras pruebas no invasivas usadas generalmente, es económico comparado con el resto de las pruebas, proporciona una alternativa en los pacientes que no pueden efectuar ejercicio con las piernas o manos.

El equipo requerido es portátil, los estudios pueden realizarse en las unidades de cuidados intensivos. La alta calidad de las imágenes con el ecocardiograma transesofágico se obtienen más fácilmente que con la ecocardiografía transtorácica de estrés con ejercicio o farmacológica.

El nivel de estrés puede ser controlado y potencialmente suprimido por los agentes betabloqueadores.

La dobutamina induce isquemia miocárdica en pacientes con enfermedad arterial coronaria mediante el incremento de la contractilidad ventricular, la frecuencia cardíaca y el estrés de la pared, y por consiguiente, resulta en un aumento en la demanda miocárdica de oxígeno.

En lo que se refiere a la distribución, al igual que en muchos otros estudios reportados en la literatura mundial, observamos que la enfermedad arterial coronaria es más frecuente en el hombre y los pacientes más frecuentemente afectados por esta enfermedad se encuentran entre la 5a y 7a década de la vida.

La sensibilidad que obtuvimos con el talio 201-dipiridamol fue del 66% con una especificidad del 66%, Lo anteriormente expuesto se

acerca mucho a lo reportado por otros autores, que en términos generales observan una sensibilidad del 76% y especificidad del 70%. El ecocardiograma de estrés con dobutamina aunque no es un método fisiológico, se aproxima más a la acción del ejercicio que otros métodos farmacológicos y es posible que sus efectos sean mejores que las de otros inotrópicos en pacientes con síndrome de bajo gasto cardiaco, asociados con cardiopatía isquémica, con la ventaja de que podemos detectar tejido isquémico y tejido miocárdico viable o no viable, ventajas que se manifiestan sobre el centelleograma con talio 201-dipiridamol, ya que este último solo detecta isquemia y/o tejido no viable.

En nuestro estudio obtuvimos una sensibilidad del 100% y especificidad del 90%, un poco más alta de la reportada por varios autores ya citados como Berthe, Palac y Sawada que observan una sensibilidad del 89% y especificidad del 88% en general, sin embargo ellos realizaron sus estudios con ecocardiografía transtorácica y nosotros con transductor transesofágico no teniendo la limitante de las malas ventanas ecocardiográficas.

En los pacientes que realizamos el estudio en fases tempranas del infarto del miocardio, sin falla cardiaca o en pacientes con angina de pecho controlada, no tuvimos complicaciones de importancia. Esto probablemente se debió a que tratamos de no rebasar el 85% de la frecuencia cardiaca máxima que le correspondía a cada paciente.

CONCLUSIONES

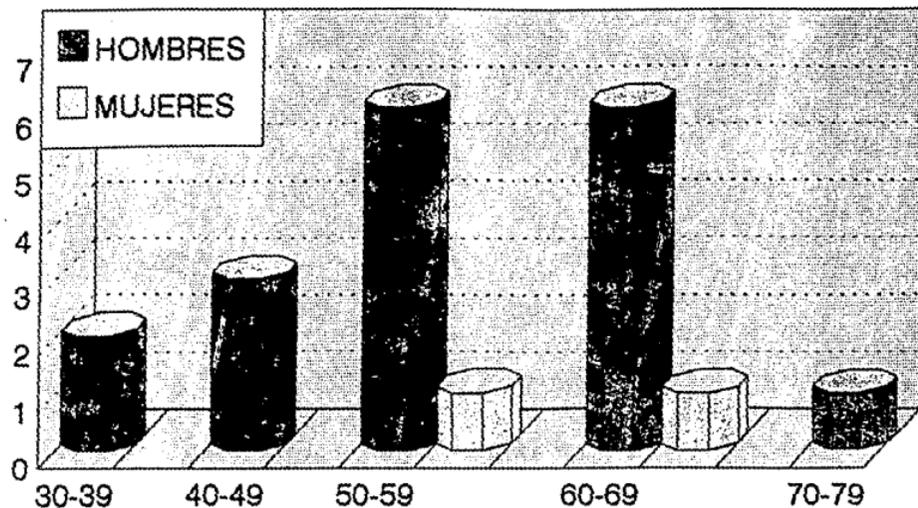
- 1.- Es una alternativa atractiva para el diagnóstico de cardiopatía isquémica especialmente en pacientes que no pueden realizar ejercicio adecuadamente o que están internados en las unidades de terapia intensiva.
- 2.-Ofrece mayor sensibilidad y especificidad que el gammagrama perfusorio miocárdico con talio 201.
- 3.-Otras ventajas adicionales :
 - a) No existe exposición a radiación.
 - b) Es accesible
 - c) No tiene la limitante de malas ventanas ecocardiográficas.
 - d) Es de bajo costo.
 - e) Bajo índice de complicaciones.
 - f) Es bien tolerado por el paciente.
 - g) Aplicable en hospitales que no cuentan con departamento de medicina nuclear.
 - h) Puede aplicarse con seguridad en las fases tempranas del infarto del miocardio o en angina inestables controladas.

Por lo expuesto anteriormente, creemos que en nuestro hospital este método de diagnóstico debe utilizarse más ampliamente, como ya se ha venido realizando en otros hospitales del mundo.

A N E X O S

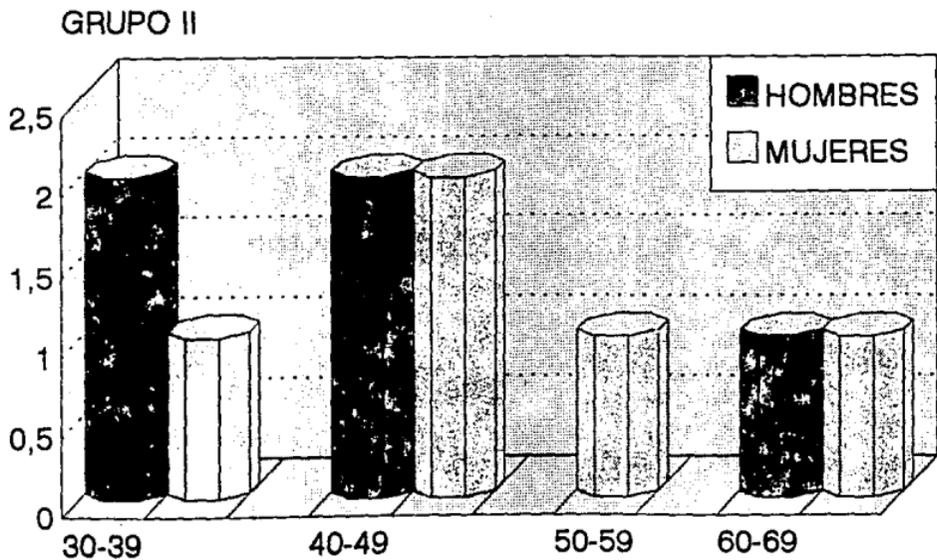
ETE-DOBUTAMINA

GRUPO I



DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO (N = 20)
FIGURA 1

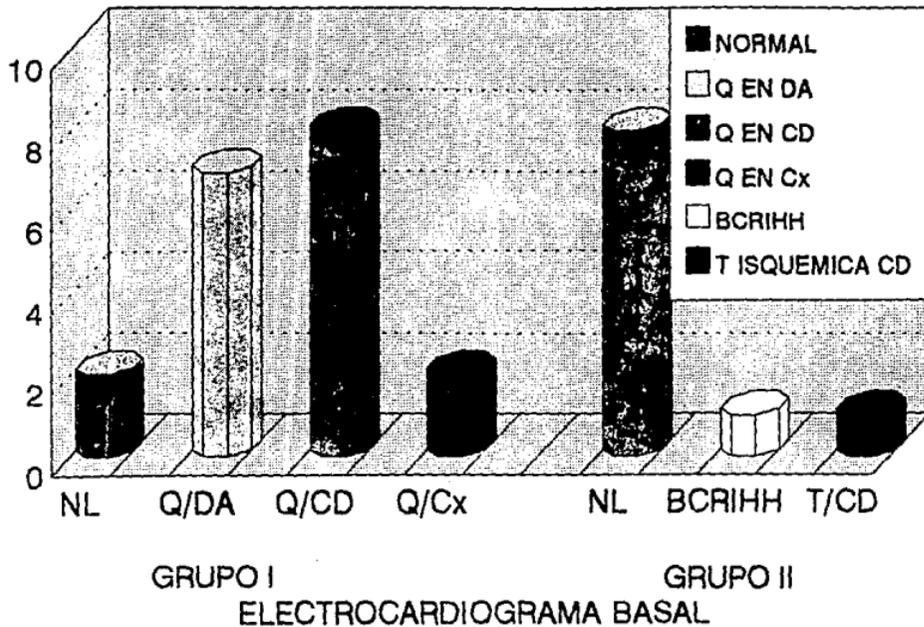
ETE-DOBUTAMINA



DISTRIBUCION POR EDAD Y SEXO (N = 10)
FIGURA 2

ETE-DOBUTAMINA

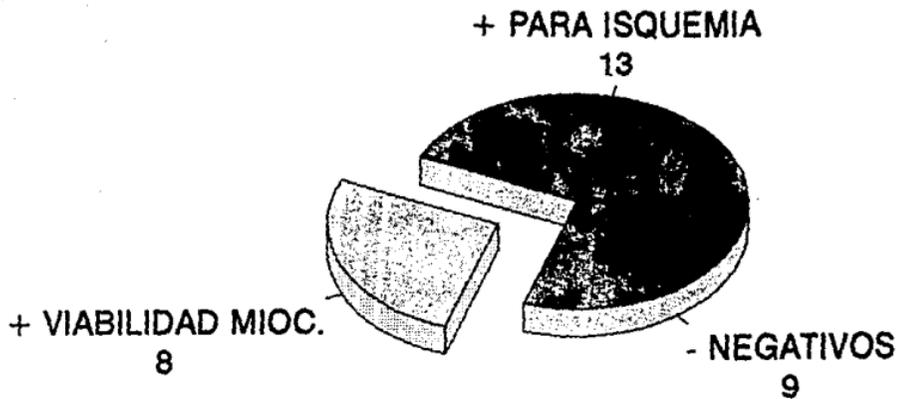
ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA



GRUPO I ELECTROCARDIOGRAMA BASAL

FIGURA 3

ETE-DOBUTAMINA



n = 30

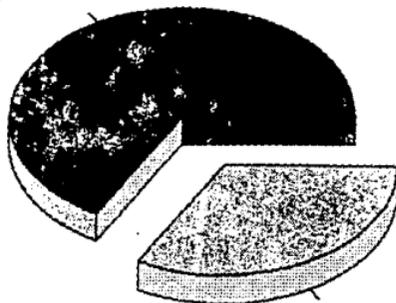
RESULTADOS

FIGURA 5

ETE-DOBUTAMINA

CENTELLEOGRAFIA CON T201-DIPIRIDAMOL (n = 30)

+ PARA ISQUEMIA
20 67%



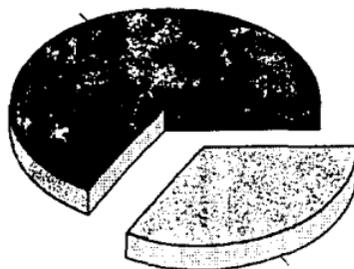
- PARA ISQUEMIA
10 33%

VASOS AFECTADOS: DA = 15, Cx = 5, CD = 13
FIGURA 6

ETE-DOBUTAMINA

ANGIOGRAFIA CORONARIA (n = 30)

1 O MAS VASOS ENFERMOS
20 67%



SIN ENF. CORONARIA
10 33%

VASOS AFECTADOS: DA = 16, Cx = 12, CD = 15
FIGURA 7

BIBLIOGRAFIA

- 1.-Heberden,W. SAME ACCOUNT OF A DISORDER OF THE BREST. Med. Trans. Coll.Physicians (Lond.) 1772;2:59-
- 2.-Parry,C.H. AN INQUIRY INTO THE SYMPTOMS AND CAUSES OF THE SYNCOPE ANGINOSA COMMONLY CALLED ANGINA PECTORIS. Vol. 3 y 4. Bath. England.K,Cuttwell 1799.PPgg.113-
- 3.-Flint, A. DISEASES AFFECTING THE CIRCULATORY SISTEM. IN A TREATISE ,ON THE PRINCIPLES AND PRACTICES OF MEDICINE. Philadelphia, Henry, C. Lea 1866.
- 4.-Brunton, T.L. ON THE USE OF NITRITE DE AMYL IN ANGINA PECTORIS.Lancet,1867;2: 97-
- 5.-Osler,W. THE PRINCIPLES AND PRACTICES OF MEDICINE, New York, Appleton,1982.
- 6.-Muller, J.E. DIAGNOSIS OF MYOCARDIAL INFARCTION; HISTORICAL NOTES FROM SOVIET AN THE UNITED STATES. Am.J.Cardiol 1977;40: 269-
- 7.-Herrick,J.B. CLINICAL FEATURES OF SUDDEN OBSTRUCTION OF THE CORONARY ARTERIES.J.A.M.A. 1912;59:2015-
- 8.-White, P.D. THE PREVALENCE OF CORONARY HEART DISEASE IN BLUMGART, H.I. (ed) Symposium on coronary heart disease.New York. Am.Heart Assoc.1968.
- 9.-Wearn,J.T. THROMBOSIS OF THE CORONARY ARTERIES, WITH INFARCTION OF DE HEART. Am. J.Med. Sci. 1923;165;250-
- 10.-Blumgart, H.L.Schelesinger,M.J. and Zoll,P.M. ANGINA PECTORIS, CORONARY FAILURE AND ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION: THE ROLE OF CORONARY OCCLUSIONS AND COLLATERAL CIRCULTAION. J.A.M.A. 1941;116:91-
- 11.-Sones,F.M. Jr. ACQUIRED HEART DISEASE: SYMPOSIUM OF THE PRESENTE AND FUTURE OF CINEANGIOGRAPHY.Am. J. Cardiol. 1959;3:710-

- 12.-Rutheford, J. Braunwald, E. Cohn, P. "CARDIOPATIA ISQUEMICA CRONICA" Braunwald, tratado de cardiología, Interamericana, México 1990, 3a edición. PPgg 1492-
- 13.-Russell, J. Navette, B. ENFERMEDADES CORONARIAS. Hurts, W. El corazón. Interamericana, México 1986, 6a edición, vol.1 PPgg 885-
- 14.-Revista epidemiológica de salud, boletín mensual de epidemiología SNS. 1992
- 15.-Stanler, J. PRIMARY PREVENTION OF CORONARY HEART DISEASE. The last 20 year. Am.J.Cardiol. 1981;47:722-
- 16.-Gillum, R. Folsom, A. DECLINE IN CORONARY HEART DISEASE MORTALITY. old questions and new fact. Am.J. Med. 1984;76:1055-
- 17.-Gordon, T. Kammel, W. MULTIPLE RISK FUNCTIONS FOR PREDICTING CORONARY HEART DISEASE. Am. Heart J. 1982;103:1031-
- 18.-Patel, C.J. Marmot, M. TRIAL OF RELAXATION IN REDUCING CORONARY RISK; FOUR YEAR FOLLOW-UP British Medical Journal 1985;290:1103-
- 19.-Whitw, P. THE PREVALENCE OF CORONARY HEART DISEASE. IN BLUMGART. Simposium en enfermedades coronarios. New York, Am.Heart Assoc, 1968.
- 20.-Kern, M. THE CARDIAC CATHETERIZATION, Editorial Mosby Year Book, capitulo 1-8, PPgg 2-428.
- 21.-Gorlin, R.R. EVALUATION OF THE PATIENT WITH CORONARY HEART DISEASE. IN Gorlin, R. (ed) Coronary artery disease. Philadelphia, W.B.Sauders. Company 1976 PPgg 178-
- 22.-Golman, L. Cook, E. INCREMENTAL VALUE OF THE EXERCISE TEST FOR DIAGNOSTIC THE PRESENCE OR ABSCENSE OF CORONARY ARTERY DISEASE. Circulation 1992;65:945-

- 23.-Riera,J. Ortega,D. **CARDIOLOGIA NUCLEAR.** Ediciones Doyma,1990,Barcelona, España. PpPg 1-249.
- 24.-Koss,J. Steven,M. **ROLE OF EXERCICE THALLIUM-201 MYOCARDIAL PERFUSION SCINTIGRAPHY IN PREDICTING PROGNOSIS IN SUSPECTED CORONARY ARTERY DISEASE** Am. J. Cardiol. 1987;59:531-
- 25.-Kaul,S. **A LOOK A 15 YEARS OF PLANAR THALLIUM 201 IMAGIN.**Am.Heart J. 1989;118:3-
- 26.-Howard.C.Dittrich.**CLINICAL TRANSESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY;**Libro de texto, editorial Mosby year Book, capitulo 1,2.PpPg 3-37,1990
- 27.-Roberson,W. Feigenbaw,H. **EXERCISE ECHOCARDIOGRAPHY. A CLINICALLY PRACTICAL ADDITION IN THE EVALUATION OF CORONARY ARTERY DISEASE.** J.Am.Coll.Cardiol. 1983;2:1085-
- 28.-Limacher,M. Quinones,M **DETECTION OF CORONARY ARTERY DISEASE WITH EXERCISE TWO-DIMENSIONAL ECHOCARDIOGRAPHY.** Circulation 1983;67:1211-
- 29.-Pelikka, A. **STRESS ECHOCARDIOGRAPHY: IS THERE ANORMAL TYPE OF STRESS?** J.Am.Soc.Echocardiogr.1993;6:198-
- 30.-Picano,E. **STRESS ECHOCARDIOGRAPHY FROM PATHOPHYSIOLOGIAL TOY TO DIAGNOSTIC TOOL.** Circulation 1992;85: 1604-
- 31.-Frazin,L. Talano, J. Stephanides,L. **ESOPHAGEL ECHOCARDIOGRAPHY; TECHNIQUE ANATOMIC CORRELATIONS, IMPLEMENTATION AND CLINICAL APPLICATIONS.** Mayo Clin. Proc. 1988;63:649-
- 32.-Seward,J. Khanadheria,B. **TRANESOPHAGEAL ECHOCARDIOGRAPHY IN CRITICALLY ILL PATIENTS.** Am.J.Cardiol.1990;66:1492-
- 33.-Pierard,L Berthe,A. **HAEMODYNAMIC ALTERATION DURING ISCHAEMIA INDUCED BY DOBUTAMINE STRESS TESTING.**Eur.Heart J. 1989;10:783-

- 34.-Meyer, S. Curry, G. Berthe, A. INFLUENCE OF DOBUTAMINE ON HEMODYNAMICS AND CORONARY BLOOD FLOW IN PATIENT WITH AND WITHOUT CORONARY ARTERY DISEASE. Am. J. Cardiol. 1976;38:103-
- 35.- Cripps, M. Leechers, R. THE DOBUTAMINE STRESS TEST AS AN ALTERNATIVE TO EXERCISE TESTING AFTER ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION Br. Heart J. 1988;59:521-
- 36.-Rugge, P. Wall, P. NEW DEVELOPMENTS IN PHARMACOLOGIC STRESS IMAGING. Am. Heart J. 1992;124:468-
- 37.-Bolli, R. Lee Myers. Seavorth, F. BETA-ADRENERGIC STIMULATION REVERSES POSTISCHEMIC MYOCARDIAL DYSFUNCTION WITHOUT PRODUCING SUBSEQUENT FUNCTIONAL DETERIORATION. Am. J. Cardiol. 1985;56:964-
- 38.- Bruce, F. Datos anatomopatológicos del infarto agudo del miocárdio. definición, localización, patogenia, efectos de la reperfusión, complicaciones y secuelas. Clínicas cardiológicas de norteamérica. vol. I 1988, editorial interamericana Pp. 1-31.
- 39.-Pierard, Ch. Berthe, Ch. IDENTIFICATION OF MYOCARDIAL 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-