

11205



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

25

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CARDIOLOGIA

29100

VALOR DE LA NITROGLICERINA SUBLINGUAL EN LA DETECCION CENTELLEOGRAFICA DE VIABILIDAD MIOCARDICA

T E S I S

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:
DR. MARIO ORNELAS ARRIETA



DIRECCION DE ENSEÑANZA

TUTOR DE TESIS: DR. LUIS ALCOCER DIAZ BARREIRO
ASESORES DE TESIS: DR. ALBERTO ORTEGA RAMIREZ
DRA. LILIA AVILA RAMIREZ
DR. ALFREDO MARQUEZ HERNANDEZ

HGM

Organismo Descentralizado

MEXICO, D.F.

FEBRERO DEL 2001



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 esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CARDIOLOGIA
VALOR DE LA NITROGLICERINA SUBLINGUAL
EN LA DETECCION CENTELLEOGRAFICA DE
VIABILIDAD MIOCARDICA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN

CARDIOLOGIA

P R E S E N T A

DR. MARIO ORNELAS ARRIETA

TUTOR DE TESIS

DR. LUIS ALCOCER DIAZ BARREIRO

ASESORES DE TESIS

DR. ALBERTO ORTEGA RAMIREZ

DRA. LILIA AVILA RAMIREZ

DR. ALFREDO MARQUEZ HERNANDEZ

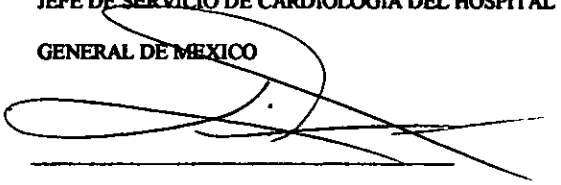
MEXICO, D. F. Febrero del 2000.

**VALOR DE LA NITROGLICERINA SUBLINGUAL EN
LA DETECCION CENTELLEOGRAFICA DE
VIABILIDAD MIOCARDICA.**

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE CARDIOLOGIA**

AUTOR : DR MARIO ORNELAS ARRIETA

**TUTOR DE TESIS:DR. LUIS ALCOCER DIAZ BARREIRO
JEFE DE SERVICIO DE CARDIOLOGIA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO**



A handwritten signature in black ink, consisting of several overlapping loops and a long horizontal stroke at the bottom, positioned below the text of the supervisor's name.

El presente trabajo con título Valor de la Nitroglicerina Sublingual en la detección centelleográfica de viabilidad miocárdica fue aprobado por las comisiones de investigación y ética en Dirección de Enseñanza del Hospital General de México con clave de registro.

DIC/98/505/03/049

DEDICATORIA

Este trabajo se lo dedico a mi madre Evangelina y a mi padre Mario que en paz descansen ya que es resultado de su confianza depositada en mí. ¡ Gracias por su apoyo !

A mi hermana Banyuly por su apoyo brindado. ¡ Gracias !

AGRADECIMIENTO

A mi tutor el Dr. Luis Alcocer Díaz Barreiro por su apoyo brindado y a inculcarme a buscar el camino de la verdad.

Con todo respeto a mi profesora Dra. Lilia Avila por sus enseñanzas y ser mi guía en el camino de la Cardiología.

También le doy las gracias al Dr. Alberto Ortega por guiarme en el camino de la Cardiología Nuclear y a sus enseñanzas que tanto me han servido.

Le doy las Gracias también a las personas que colaboraron en este estudio.

INDICE GENERAL

1. RESUMEN	1
2. ANTECEDENTES	2 - 3
3. DISEÑO Y DURACION	4
4. MATERIAL Y METODOS	5 - 6
5. ANALISIS ESTADISTICO	7
6. ASPECTOS ETICOS Y DE BIOSEGURIDAD	8
7. RESULTADOS	9
8. DISCUSION	10
9. CONCLUSION	11
10. BIBLIOGRAFIA	12
11. ANEXOS	I - III

RESUMEN

Este estudio fue diseñado para optimizar la detección de viabilidad miocárdica en la centelleografía de perfusión, ya que es de vital importancia en la toma de decisiones terapéuticas en cardiología. La administración de nitroglicerina sublingual durante el estudio de reposo, favoreció la reversibilidad de los defectos perfusorios encontrados tras la reinyección de Talio-201, por la estimulación del flujo coronario, a través de hiperemia creada con la nitroglicerina ya que de esta manera favorece la llegada del radiofármaco al tejido miocárdico, y de esta forma aumenta la posibilidad de hacer manifiesta la presencia de tejido viable.

El estudio fue de tipo : clínico, experimental y prospectivo. Se incluyeron 25 pacientes con infarto al miocardio, sometidos a una prueba de estrés farmacológico y/o esfuerzo con Talio- 201 SPECT con reinyección y aplicación de nitroglicerina sublingual (0.8mg) en los Servicios de Medicina Nuclear del Hospital General de México y en Cardiología Nuclear del C. M. N. Siglo XXI; 4 pacientes fueron excluidos por presentar patrones de redistribución inversa en sus gammagrafías. Por lo que nuestra población quedo conformada por 21 pacientes , 16 de estos (76.2%) del género masculino y 5 (23.8 %) del género femenino.

25 pt
4
excluido. RR

21

En el estudio de reposo efectuado posterior a la reinyección de Talio- 201, se observó reversibilidad parcial en 12 pacientes (46.2%), y 14 permanecieron fijos (53.8%). Tras la adquisición realizada con nitroglicerina se encontró reversibilidad en 4 los defectos logrando aumentar la reversibilidad en un 15.3% para obtener una reversibilidad global del 61.5%; la administración de nitroglicerina sublingual aumentó el grado de la misma en otros 5 de los 12 que habían mostrado mejoría con la reinyección (41.6%) haciendola variar de leve a moderada.

Consideramos que la determinación precisa de los pacientes que pueden beneficiarse de un procedimiento de revascularización justifica con creces los esfuerzos humanos y los recursos materiales utilizados en el estudio.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica y el infarto del miocardio constituyen un problema importante de salud pública, por sus efectos devastadores en la población económicamente activa. Tras el infarto del miocardio, es importante conocer la viabilidad celular residual para establecer decisiones terapéuticas (1).

La cardiología Nuclear ofrece potencial diagnóstico en la determinación de viabilidad miocárdica, a pesar de los avances recientes en ecocardiografía de estrés. La tomografía computada por emisión de positrones es considerada el estándar de oro para evaluar al miocardio vivo tras un episodio isquémico agudo, pero tal tecnología no está disponible en muchos centros cardiológicos. Así la tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT), resulta ser la mejor opción para determinar la presencia de miocardio viable, siempre y cuando se utilice Talio-201 como radioindicador y se reinyecte al paciente en reposo.

Tal estudio, Talio-201/reinyección (SPECT), ha demostrado una excelente correlación con la tomografía de positrones (1) (2). La reinyección es de vital importancia porque crea un segundo reservorio sanguíneo del trazador, que es forzado a entrar a las células que conservan viabilidad sarcolémica, y es retenido por la existencia de un gradiente electroquímico a través de la membrana. A la vez, es de relevancia crítica que el Talio alcance el tejido vivo, para lo que se ha utilizado la redistribución tardía, permitiendo al trazador tiempo suficiente para llegar al miocardio sin lesión irreversible (2) (3).

De tal forma, resulta atractivo estimular el flujo coronario, a través de hiperemia creada con nitroglicerina sublingual para favorecer la llegada del trazador a los tejidos, por efecto hidráulico puro. En los Estados Unidos, en 1997 se publicó que con nitroglicerina sublingual aumentaba la reversibilidad del estudio con reinyección hasta en un 30% . En nuestro medio no hay estudios similares (4).

Desde que los investigadores T. Lauder Brunton iniciaron el uso de nitrito de amilo para los pacientes con cuadros de angina se han realizado varios estudios para comprender el mecanismo de la nitroglicerina. En 1986 Fam Mc Gregor demostraron que la administración de nitroglicerina sublingual selectivamente relajan los vasos epicárdicos (Conductancia) y esto facilita el flujo a través de circulación colateral a las zonas de isquemia miocárdica (5).

Otros estudios experimentales indican que la nitroglicerina aumenta el flujo coronario colateral a la región isquémica inducida por estrés mediante la preservación del flujo colateral durante el ejercicio , aunque estos estudios aún no han sido bien documentados (6) (7).

En este protocolo de investigación se incluyeron 25 pacientes con enfermedad coronaria y con antecedente de infarto con la realización de pruebas de estrés : farmacológico y de esfuerzo con los siguientes protocolos :con reinyección solamente y posterior con nitroglicerina sublingual .

DISEÑO Y DURACION

Es un estudio de tipo:

- a) Clínico**
- b) Experimental**
- c) Prospectivo**

Con una duración de 7 meses, inicio del estudio en Mayo de 1998 y con finalización en el mes de Noviembre del mismo año.

MATERIAL Y METODOS

El estudio fue realizado en el Servicio Medicina Nuclear del Hospital General de México y en Cardiología Nuclear C. M. N Siglo XXI .

Fueron incluidos 25 pacientes en total con los siguientes criterios de inclusión y de exclusión :

Criterios de inclusión

- 1. Cualquier edad.**
- 2. Cualquier género**
- 3. Antecedente clínico de infarto del miocardio**
- 4. Evidencia electrocardiográfica y gammagráfica de necrosis miocárdica**
- 5. Cifras tensionales adecuadas para tolerar la administración de nitratos sublinguales con Tensión Arterial no menor de 110/60.**

Criterios de exclusión

- 1. Perfusión miocárdica normal o inconsistente con infarto del miocardio**
- 2. Estudio técnicamente deficiente**
- 3. Falta de estudio de reinyección en reposo**
- 4. Cifras tensionales menores de 110/60**
- 5. Patrones de redistribución inversa**
- 6. Estudios de reposo**

Una vez incluido el paciente en el estudio, se le sometió a centelleografía de perfusión miocárdica. Se efectuaron pruebas de estimulación farmacológica con dipiridamol (8) ó de esfuerzo (9) antes de la administración del radiofármaco.

En el pico máximo de vasodilatación o esfuerzo se les administro 3m Ci de Talio-201 (Cis Biointernational, Paris , Francia) y el paciente fue colocado en la camilla de una gammacámara (Elscint Apex SPX Cardial) de dos detectores. La centelleografía se obtuvo con una rotación de 180 grados, tipo paso por paso, iniciando en oblicua anterior derecha para finalizar en oblicua posterior izquierda.

Cada detector realizó un recorrido de 90 grados. Utilizando colimadores de resolución media y energía media. Los estudios fueron procesados en una computadora de usos médicos acoplados al equipo, y las imágenes fueron interpretadas en forma cuantitativa, aplicando el método de Cedars Sinai en los mapas polares (10).

Posteriormente se realizo una segunda centelleografía a las 4 hrs con reinyección con 1 mCi de Talio 201 (11), al término esta segunda centelleografía se administro 0.8mg de nitroglicerina sublingual previa toma de presión arterial y 10 minutos más tarde se realizo una tercera centelleografía.

Las variables fueron las siguientes :

Variables independientes

Género, edad, antecedentes clínicos, localización del infarto.

Redistribución lograda con la reinyección de Talio -201.

Variables dependientes

Redistribución lograda con la administración de nitroglicerina sublingual en relación al estudio inicial y con reinyección.

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizo como métodos estadísticos la χ^2 para comparar los porcentajes de defectos de perfusión y de reversibilidad obtenidos de los dos tipos de estudios, y un valor de p menor de 0.5 para considerarlo significativamente estadístico.

ASPECTOS ETICO Y DE BIOSEGURIDAD

La importancia del estudio radica para los pacientes con cardiopatía isquémica del tipo infarto del miocardio, es necesario la realización de estudios de centelleografía miocárdica para la detección de viabilidad mediante la administración de Talio-201 previa realización de una prueba de estrés tanto farmacológica como de esfuerzo mediante la supervisión calificada de un médico, así como un laboratorio equipado con todos los elementos para reanimación cardiopulmonar.

En el manejo del radiofármaco Talio- 201 siendo este un material metálico y radioactivo debe ser manejado por personal experto con las medidas de seguridad radiológica para minimizar la exposición externa del personal clínico así como la administración exacta de esté radiofármaco al paciente solamente cuando los beneficios sean mayores que el riesgo (The Dupont Radiopharmaceutical Division USA).

Para la administración de nitroglicerina sublingual se preguntará al paciente si ha presentado alguna reacción adversa con el uso de nitratos así como tener una presión no menor de 110 mm Hg para la sistólica y para la diastólica 60 mm Hg.

RESULTADOS

En total se realizaron estudios de perfusión miocárdica en 25 pacientes, pero fueron excluidos 4 de ellos al encontrarse patrones de redistribución inversa en sus gamagrafías.

De tal forma, la población total del estudio quedó conformada por 21 pacientes, de los cuales 16 fueron del sexo masculino (76.2%) y 5 del sexo femenino (23.8%) Anexo (Fig 1), la edad promedio fue de 61.2 +/- 6.9 años, con un rango de los 40 a los 78 años.

En 16 de los pacientes (76.2%), mostraron defecto perfusorio único estimado en el mapa polar Cedars-Sinai mientras que 5 (23.8%) mostraron dos defectos en la perfusión del miocardio. De los 26 defectos globales, 11 se localizaron en la pared inferior del ventrículo izquierdo (42.3%); 9 de ellos involucraron la región anteroseptal (34.6%); 3 afectaron la pared anterior extensa (anteroseptal y lateral alta, 11.5%); 2 se ubicaron en la región anterolateral (7.7%) y uno se confinó a la pared lateral baja (3.8%). Dichos defectos se hicieron patentes en el estudio inicial, post-estrés farmacológico Anexo(Fig 2)

En el estudio de reposo, siempre efectuado después de la reinyección de Talio -201, se observó reversibilidad parcial en 12 de ellos (46.2%), y 14 permanecieron fijos (53.8%). Tras la adquisición realizada con nitroglicerina, se encontró reversibilidad en 4 de los defectos que se mantenían fijos a pesar de la reinyección del radioindicador, logrando aumentar la reversibilidad observada en un 15.3 %, para obtener un porcentaje de reversibilidad global del 61.5%. Además de la reversibilidad adicional mencionada, la administración de nitroglicerina sublingual aumentó el grado de la misma en otros 5 de los 12 que habían mostrado mejoría con la reinyección (41.6%), haciendola variar de leve a moderada . Anexo (Fig 3).

Considerando el total de sujetos que experimentaron algún cambio en la perfusión miocárdica con la aplicación de la nitroglicerina sublingual en relación a la reinyección, hubo un 34.6 % de modificación en el reporte, aumentando la identificación de viabilidad, para una p de 0.03.

Finalmente, queda señalar que la administración de la nitroglicerina sublingual solamente generó cefalea en 4 pacientes (15.3 %), no asociándose a otros efectos adversos.

DISCUSION

Respecto a las variables demográficas, nuestra muestra se correspondió plenamente con la estadística de la población susceptible a enfermedad arterial coronaria, con franco predominio del género masculino y edad promedio en 60 años.

La mayor proporción de defectos se ubicó en los territorios perfundidos por las arterias coronaria derecha e izquierda (descendente anterior). Solamente en 3 sujetos el 11.5% hubo afección predominante en el territorio de la arteria coronaria circunfleja. Dicha proporción puede estar subestimada, toda vez que la centelleografía SPECT, al igual que la planar, pierde notablemente su sensibilidad en la región perfundida por la circunfleja, a pesar del empleo de los mapas polares.

La reinyección de Talio 201, por sí sola, logró el mayor índice de reversibilidad el 46.2%. Con la nitroglicerina, se incrementó la reversibilidad de los defectos fijos en un 15%, pero hay que hacer notar que solamente uno logró una mejoría de grado moderado, siendo leve en los 3 defectos restantes.

En la toma de decisiones terapéuticas en Cardiología, la presencia de viabilidad miocárdica queda siempre superditada a su magnitud y al grado de daño miocárdico existente. No sería un criterio para realizar un procedimiento intervencionista ó cirugía la presencia de un infarto con isquemia residual leve, y menos aún si el daño en la función ventricular izquierda es igualmente ligero.

Por ello, resulta significativo el hallazgo de un mayor índice de reversibilidad en otros 5 pacientes (19.2 % de la muestra total), cuya característica de ser leve con reinyección, pasó a moderada con nitroglicerina, constituyendo entonces una indicación para realizar cateterismo cardiaco y efectuar alguna intervención de acuerdo a la anatomía coronaria encontrada. Ello dependiendo, por supuesto, del contexto clínico del paciente y su función ventricular.

Así, la modificación total de un 34 % en el índice de reversibilidad de los defectos de la perfusión miocárdica, aún después de la reinyección de talio, sugiere que la aplicación de nitroglicerina sublingual optimiza la identificación de viabilidad miocárdica, además su uso es seguro.

Sin embargo, el número reducido de pacientes en la presente serie resulta una limitante para indicar su uso ampliamente, y se requiere incrementar la experiencia para emitir recomendaciones concluyentes. Aún así , dos estudios previos, efectuados con nitroglicerina sublingual e isorbide intravenoso obtuvieron resultados similares a los de la presente serie, por lo que la perspectiva para el empleo de nitratos para identificar viabilidad miocárdica en asociación a centelleografía de perfusión miocárdica es realmente alentadora.

CONCLUSION

La nitroglicerina sublingual aumenta la reversibilidad en defectos fijos y logra identificar un mayor grado de isquemia residual por lo que podría ser un buen coadyuvante a la reinyección de Talio-201 en la búsqueda de viabilidad miocárdica.

BIBLIOGRAFIA

1. Saha G, MacIntyre W, et al. Present Assessment of Myocardial Viability By Nuclear Imaging. *Seminars in Nuclear Medicine* 1996; 4 : 315 - 335.
2. Zuo Xiang H, Darcourt J, Guignier A, Ferrari E, et al . Nitrate improve Detection of Ischemic but Viable Myocardium by Thallium-201 Reinjection SPECT. *The Journal Of Nuclear Medicine* 1993; 34 (9) : 1472 -1476.
3. Brown K, et al. Prognostic Value of Thallium-201 Myocardial Perfusion Imaging. *Circulation* 1993; 83 (2) : 363 - 381.
4. Xuo Xiang M, Medrano R, Hays J, Mahmarian J, Verani M, et al. Nitroglycerin Augemented Thallium-201 Reinjection Enhances Detection of Reversible Myocardial Hypoperfusion . *Circulation* 1997; 95 (7) : 1800 -1805.
5. Fallen E, Nahahmias C, Scheffel A, Coates G, Beantlands R, et al Redistribution of Myocardial blood with topical Nitroglycerin in Patients with Coronary Artery Disease. *Circulation* 1995; 91 (5) : 1381 - 1387.
6. Aoki M, Sakai K, Koyanagi S, Takeshita A, Nakamura M, et al. Effectt of Nitroglycerin on coronary collateral function during exercise evaluated by quantitative analysis of Thallium-201 single photon emission computed tomography. *American Heart Journal*. 1991; 121 (5) : 1361 – 1366 .
7. Cohn P, Madox D, Holman L, Markis J, et al. Effect of sublingually administered nitroglycerin of regional myocardial blood flow in patients with coronary artery disease. *The American Journal of Cardiology*. 1997; 39 : 672 -678.
8. Botvink E, et al. Dipyridamole perfusion scintigraphy. *Seminars in Nuclear Medicine* . 1991; 21 (3) : 242 -265.
9. Myers J, et al. Essentials of Cardiopulmonary exercise testing Principles of exercise testing CVR and R. 1996; 1 (16) : 16 - 32.
10. Garcia E, Van Train K, Maddahi J, Prigen F, Friedman J, Areeda J, Waxman A, Berman D, et al. Quantification of rotational Thallium-201 myocardial tomography. *The Journal of Nuclear Medicine*. 1998; 26 (1) : 17 - 26.

ANEXOS

DISTRIBUCION POR GENERO

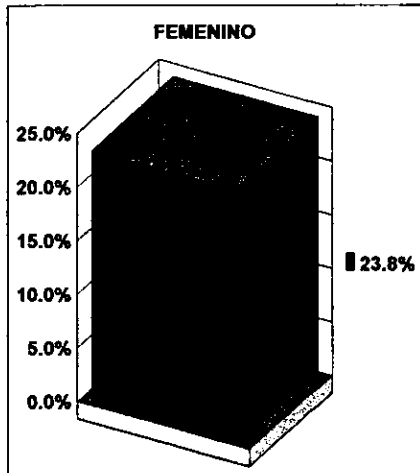
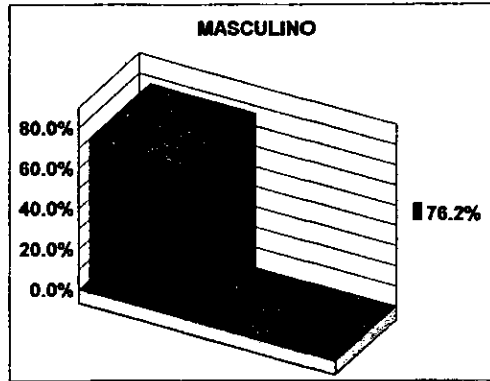


FIG.1

DEFECTOS DE PERFUSION

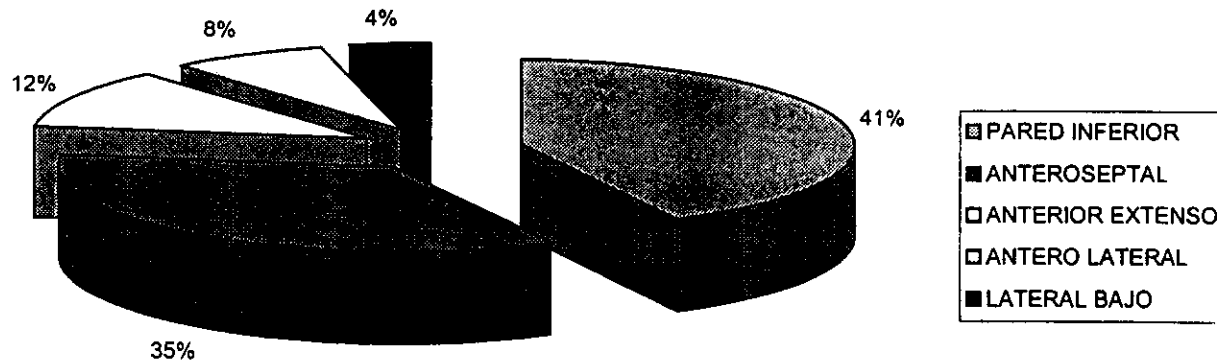


FIG.2

REVERSIBILIDAD DE DEFECTOS

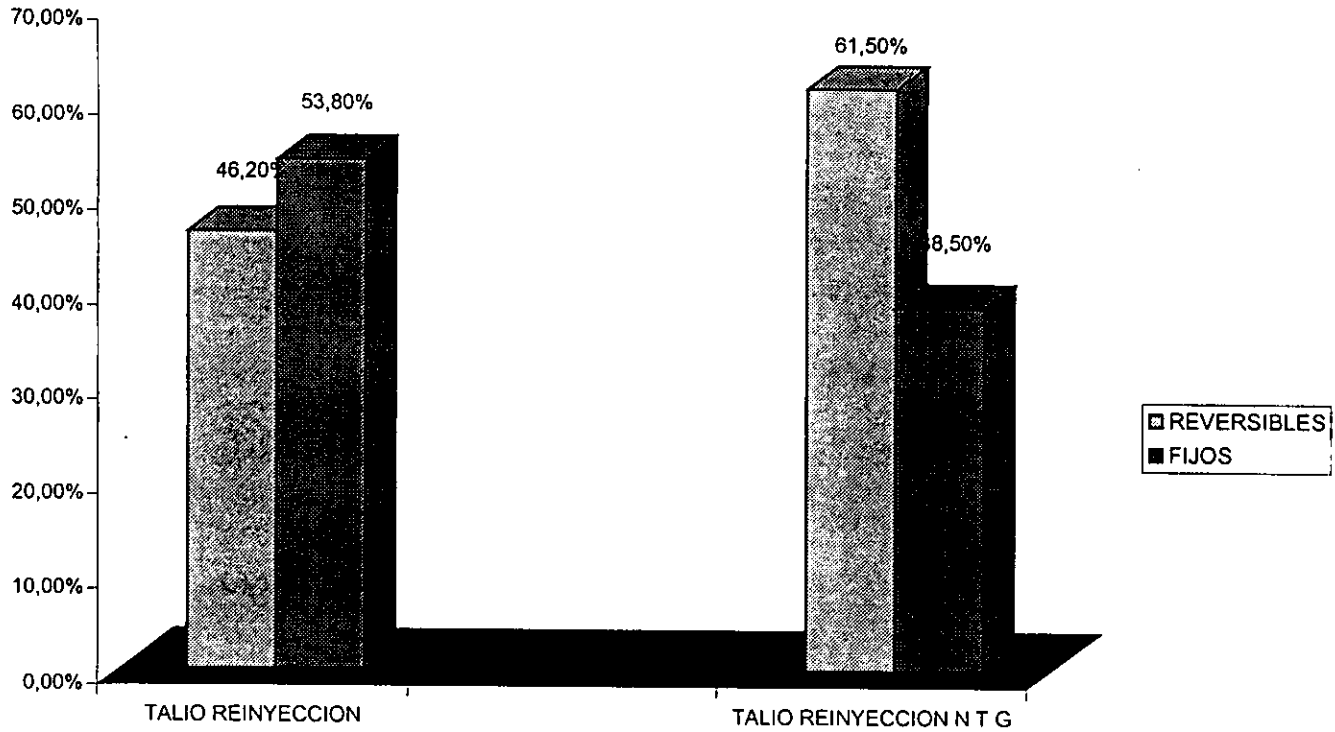


FIG. 3

IMAGENES

STUDY 47 BRISHO ESQUIVEL, G.

219

7/ 5/99

STRESS

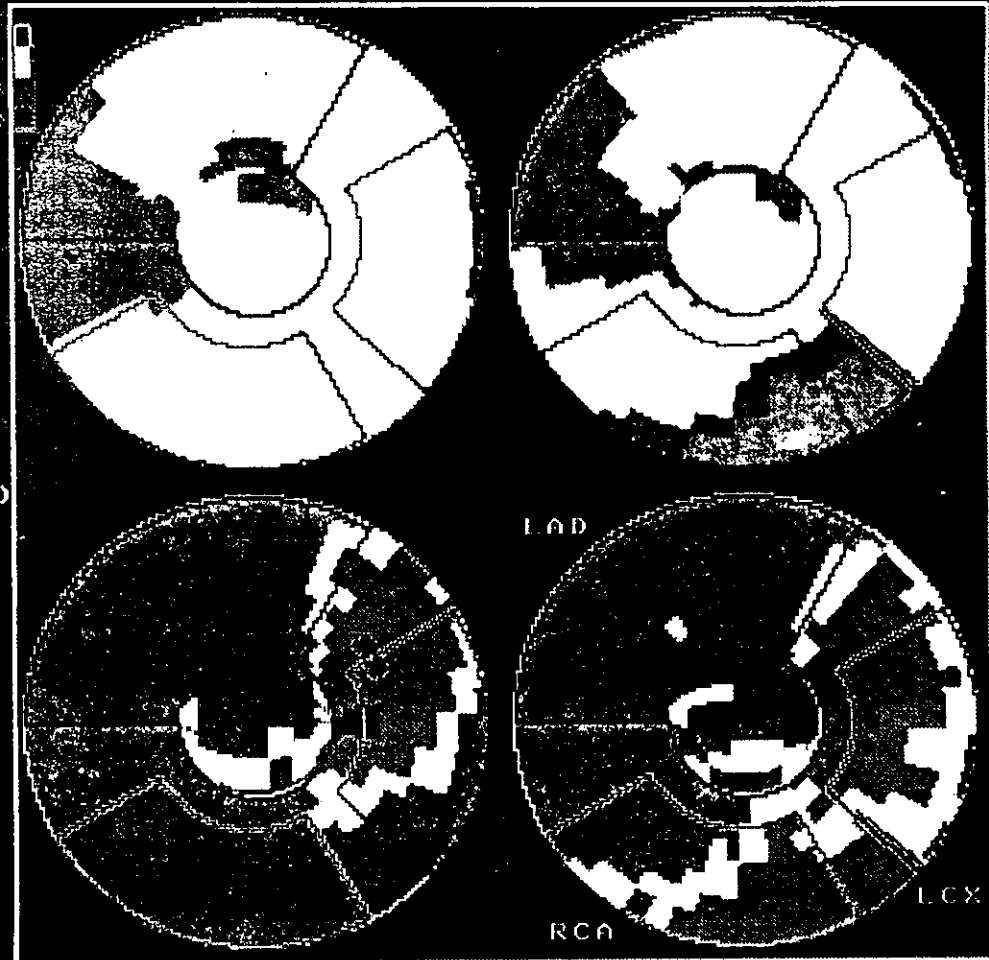
TL_ECT

REDIST.

110%

100%

80%



EXTENT (%)

Stress

LAD	4
LCX	54
RCA	0
TOTAL	17

Redist.

LAD	2
LCX	68
RCA	34
TOTAL	27

LAD

LCX

RCA

00

0

STRESS

HSA FR THICK
 STR .44 CM
 4HR .44 CM

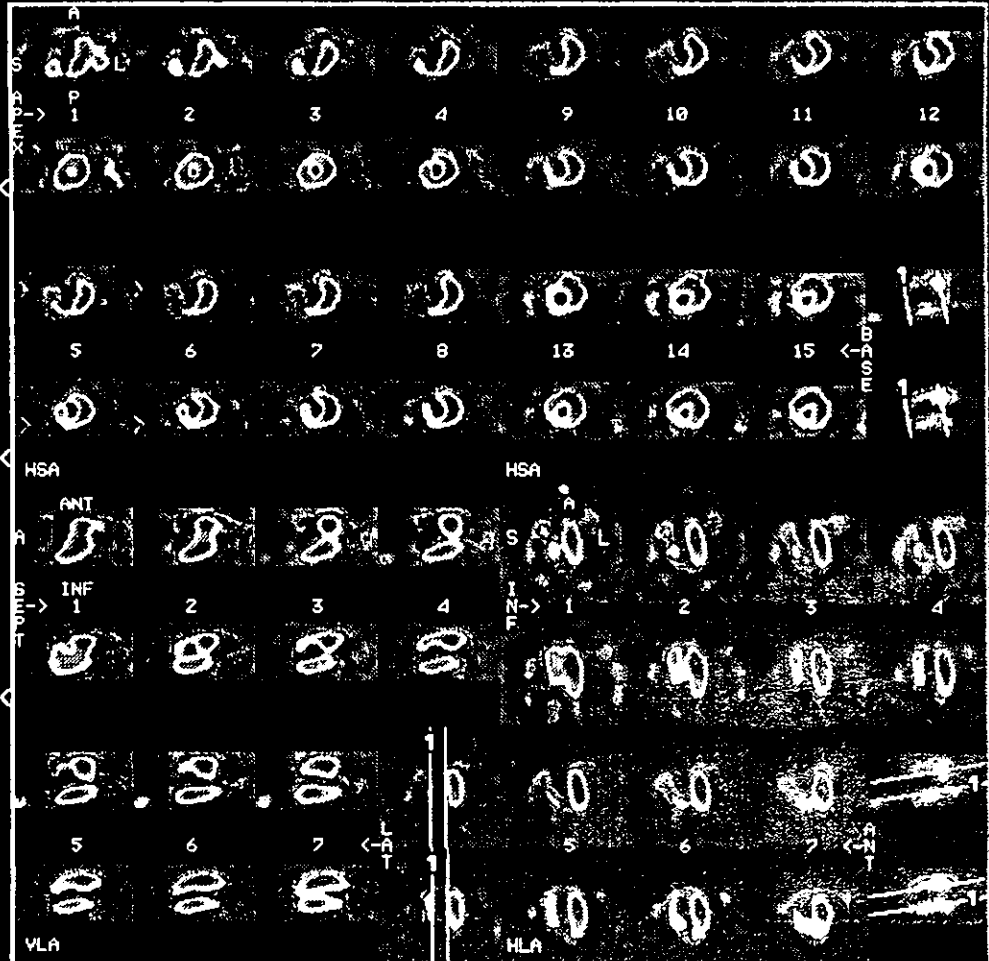
REDIST

VLA FR THICK
 STR .39 CM
 4HR .39 CM

STRESS

HLA FR THICK
 STR .49 CM
 4HR .49 CM

REDIST



55

5

STUDY 24 CLR

13/10/99

TI-201/REINYECCION/HITROGLICERINA

STRESS

HSA FR THICK

STR .44 CM

4HR .44 CM

REDIST

VLA FR THICK

STR .39 CM

4HR .39 CM

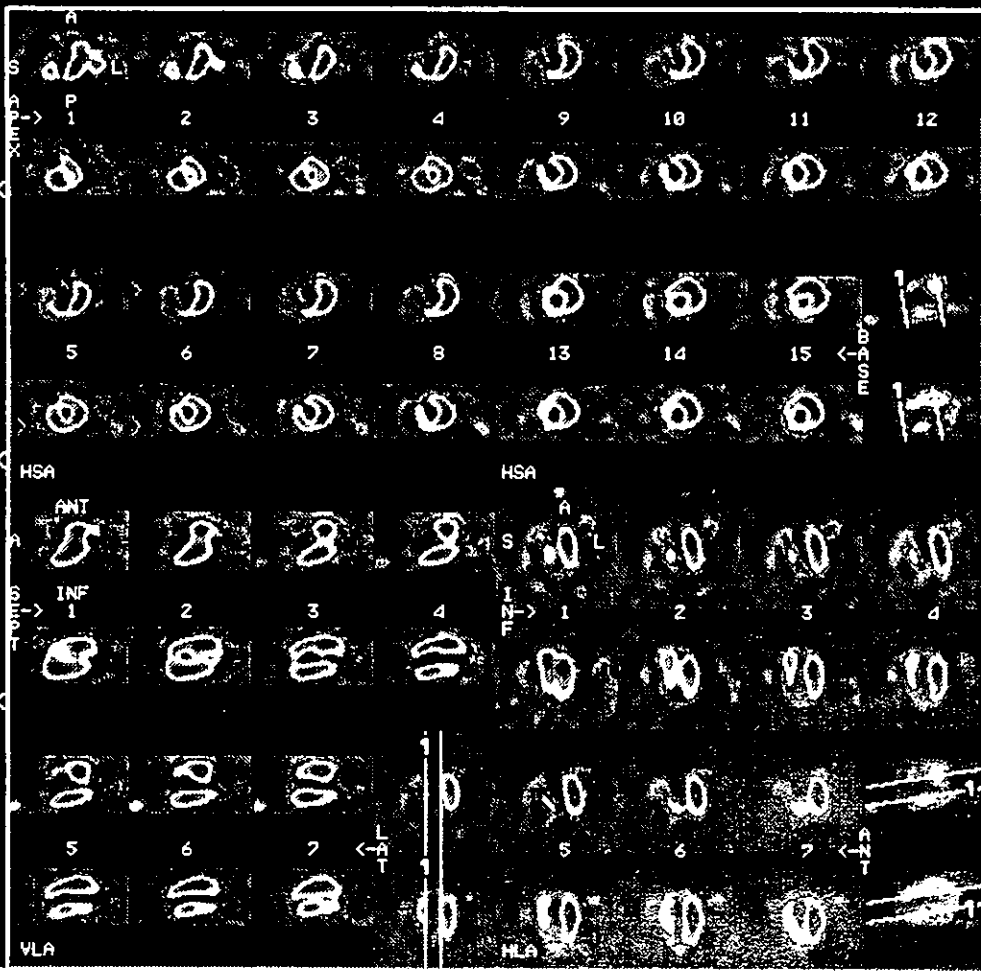
STRESS

HSA FR THICK

STR .49 CM

4HR .49 CM

REDIST



55

5