



HOSP. DE CARDIOLOGIA  
C.M.N. SIGLO XXI  
DIV. DE ENSEÑANZA E  
INVESTIGACION.

11205

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO MÉDICO  
NACIONAL SIGLO XXI.**

2001

**TESIS:**

**"ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL  
TAMAÑO DEL INFARTO Y LA FUNCIÓN VENTRICULAR  
SUBSECUENTE"**

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA  
CENTRO MEDICO NACIONAL  
SIGLO XXI  
★ SET. 27 2001 ★  
SUBDIRECCION  
MEDICA

Dr. Juan Carlos Necoechea Alva. *[Signature]*  
Jefe de Enseñanza del Hospital de Cardiología CMN SXXI.

Dr. Alonso Peña. *[Signature]*  
Subjefe de Enseñanza Hospital de Cardiología.

Dr. Pascual Pérez Campos. *[Signature]*  
Jefe del servicio de Medicina Nuclear, HC CMN SXXI.

Dr. Alberto Ortega Ramírez. *[Signature]*  
Tutor de la Tesis y Médico Adscrito al servicio de Medicina  
Nuclear, HC CMN SXXI.

Dra. Cándida Toledo Zárate. *[Signature]*  
Médico Adscrito a Hospitalización Adultos, HC CMN SXXI.

Dr. Arturo Abundes Velasco. *[Signature]*  
Médico Adscrito al servicio de Hemodinamia, HC CMN SXXI.

Dr. Héctor Ariza Andraca. *[Signature]*  
Jefe de Servicio Hospitalización Adultos 3er.piso, HC CMN  
SXXI.

COCOLETZI LOPEZ, JAVIER

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

2002

1



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.

## PROTOCOLO DE ESTUDIO

**TITULO:** Angina-pre-infarto y su influencia sobre el tamaño del infarto y la función ventricular subsecuente.

**FASE DE DESARROLLO:** III.

**INICIO DE ESTUDIO:** Mzo. 01.2001.

**INVESTIGADORES:** Drs. Javier Cocolletzi López, José Alberto Ortega Ramírez, José Pascual Pérez Campos, Alma Gabriela Valenzuela Flores, Cándida Toledo Zárate, José Antonio Magaña, Omar Fierro Fierro.

**OBJETIVOS:** Precisar si la angina pre-infarto opera como mecanismo de preconditionamiento isquémico en pacientes que sufren un infarto agudo del miocardio, limita el tamaño del mismo y disminuye el daño del ventrículo izquierdo, factores que se determinarán a través de imágenes de medicina nuclear, en comparación a los que no experimentaron angina antes del infarto.

**METODOS:** clínico, prospectivo, transverso, aleatorio, ciego, comparativo, no intervencionista.

**TAMAÑO DE LA MUESTRA:** total 20 pacientes.

**CRITERIOS DE INCLUSION:** Pacientes de ambos sexos de edad entre 35-80 años, con infarto de miocardio y con eventos de angina inestable previos siempre y cuando esta se presente en las dos semanas previas al infarto así como infarto agudo del miocardio sin experimentar angina previa y sin realización de trombolisis.

**CRITERIOS DE EXCLUSION:** Cardiopatías congénitas, cardiopatías valvulares reumáticas, hipertensión arterial sistemática, miocardiopatía de cualquier etiología, ausencia de discrasias sanguíneas, y alteraciones del sistema conectivo.

## ANTECEDENTES:

En 1986, Murry y colaboradores demostraron en perros que 4 episodios cortos de isquemia, precediendo a una oclusión arterial coronaria prolongada lograban que el miocardio se condicionara y tolerara mejor el insulto isquémico, reduciéndose así la fracción final del infarto, en comparación a corazones nunca antes expuestos a isquemia (1). A tal fenómeno se le denominó preconditionamiento isquémico y, desde entonces, se ha demostrado su existencia en diversas especies de animales, en series experimentales (2).

Los mecanismos bioquímicos que generan ésta protección en contra de la isquemia, aún no han sido definidos claramente, pero se han encontrado consistentemente que la activación de los receptores A1 de la adenosina conduce a la estimulación de las proteínas G inhibitoras para que a través de una serie de pasos en la vía del segundo mensajero, se abran los canales de potasio (K+) dependientes del trifosfato de adenosina (canales de K+ ATP dependientes)(3). En otros modelos, ciertas isoformas de la proteincinasa C (PKC), como la PKC épsilon, y la PKC delta, está involucradas en la génesis del preconditionamiento.(4)

A la fecha se sabe que el procedimiento no es exclusivo del territorio perfundido por el vaso ocluido en forma breve, sino que oclusiones, por ejemplo de la arteria circunfleja preconditionan también el territorio irrigado por la arteria descendente anterior, y no solo eso, sino que investigaciones recientes han demostrado que la isquemia no miocárdica, como la isquemia mesentérica, renal, ó periférica, puede preconditionar al corazón(5).

A la vez, se ha observado que el preconditionamiento isquémico tiene dos fases: la primera, ó de protección inmediata, confiere beneficios rápidamente, y se pierde después de 1 a 4 horas tras el episodio isquémico que la provoco, y una segunda fase, llamada segunda ventana de protección, preconditiona durante 24 horas (6). En sí dependientemente de los mecanismos bioquímicos y celulares que están implicados, dicha protección es consecuencia de un enlentecimiento en la tasa de consumo de ATP, de forma tal que el miocardio puede resistir durante mas tiempo la lesión isquémica antes de que esta sea letal (7-10).

En el ser humano se ha demostrado, clínica y experimentalmente, que periodos cortos de isquemia provocan efectos preconditionantes (11-12). Inicialmente, en estudios con cultivos de cardiomiocitos aislados, se demostró mayor tolerancia a episodios de isquemia y repercusión, evidenciada por mayor sobrevivencia, en aquellos sometidos a episodios breves y previos de isquemia. Posteriormente, se encontró evidencia de preconditionamiento isquémico en humanos en cinco modelos clínicos: el fenómeno de warm-up (angina de calentamiento); la angina pre-infarto; la angioplastia cte, que periodos cortos de isquemia provocan efectos preconditionantes (11-12). Inicialmente, en estudios con cultivos de cardiomiocitos aislados, se demostró mayor tolerancia a episodios de isquemia y

repercusión, evidenciada por mayor sobrevida, en aquellos sometidos a episodios breves y previos de isquemia. Posteriormente, se encontró evidencia de preconditionamiento isquémico en humanos en cinco modelos clínicos: el fenómeno de warm-up (angina de calentamiento); la angina pre-infarto; la angioplastia cnte, que periodos cortos de isquemia provocan efectos preconditionantes (11-12). Inicialmente, en estudios con cultivos de cardiomiocitos aislados, se demostró mayor tolerancia a episodios de isquemia y repercusión, evidenciada por mayor sobrevida, en aquellos sometidos a episodios breves y previos de isquemia. Posteriormente, se encontró evidencia de preconditionamiento isquémico en humanos en cinco modelos clínicos: el fenómeno de warm-up (angina ido descrito. Particularmente, resulta atractivo el modelo de la angina pre-infarto, por no ser condicionado artificialmente como sucede en los otros 4 modelos.

Ahora bien, aunque se ha demostrado en estudios previos que el preconditionamiento logra una reducción en la incidencia de arritmias y preserva la función contráctil después de un infarto agudo del miocardio, se puede aseverar que el estándar de oro para demostrar la existencia de preconditionamiento isquémico es la reducción en el tamaño del infarto, en comparación con sujetos que no la experimentaron, su demostración ha sido indirecta, por niveles séricos de enzimas intramiocárdicas y cambios en el electrocardiograma.

Ninguna serie ha probado la reducción en el tamaño del infarto y la preservación de la función ventricular izquierda, en el modelo clínico de angina pre-infarto como equivalente de preconditionamiento isquémico, mediante el uso de la medicina nuclear. Las imágenes de perfusión miocárdica con Talio 201, con la técnica de reinyección, son el método de elección no solo para estimar la viabilidad miocárdica, sino también la fracción de infarto. A la vez, la ventriculografía radioisotópica de equilibrio junto con la resonancia magnética nuclear, son los métodos más precisos para estimar la fracción de expulsión ventricular izquierda.

Queremos usar estos dos métodos para estimar fracción de infarto y fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, en pacientes con y sin angina antes del infarto, para probar, en una forma precisa y directa el valor de la angina pre-infarto como fenómeno de preconditionamiento isquémico.

## OBJETIVOS:

### Objetivo general:

Precisar si la angina pre-infarto opera como un mecanismo de preconditionamiento isquémico en pacientes que sufren un infarto agudo del miocardio y limita el tamaño del mismo y disminuye el daño ventricular izquierdo, factores que se determinaran a través de imágenes de medicina nuclear.

### Objetivo específico 1:

Determinar el efecto de la angina pre-infarto sobre la fracción de infarto estimada en estudio de perfusión SPECT/Tl-201/dipiridamol-reposo, y sobre la función ventricular izquierda en la ventriculografía radioisotópica de equilibrio con Tc99m, en comparación con pacientes que no la experimentaron antes del infarto.

### Objetivo específico 2:

Establecer las variables demográficas que se asocian con la existencia, o no, de angina pre-infarto, como un fenómeno de preconditionamiento isquémico.

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS DE TRABAJO:

La angina pre-infarto, como equivalente de preconditionamiento isquémico, reducirá la fracción de infarto y preservará la fracción de expulsión después de un infarto agudo del miocardio.

### HIPÓTESIS ALTERNA:

La ausencia o presencia de angina, antes del infarto, no influirá en la extensión de un infarto subsecuente, ni el grado de disfunción ventricular izquierda.

### HIPÓTESIS DE NULIDAD:

La existencia de angina previa al infarto, generará infartos más grandes y mayor disfunción ventricular izquierda que en los pacientes que no la experimentaron.

### HIPÓTESIS ESPECIFICA DE TRABAJO:

La angina pre-infarto provocara preconditionamiento isquémico y disminución de la fracción del infarto estimada por SPECT/Tl-210, y preservara la función ventricular izquierda calculada por ventriculografía antes del infarto, quienes tendrán infartos más grandes y mayor deterioro de la fracción de expulsión.

## OBJETIVOS:

### Objetivo general:

Precisar si la angina pre-infarto opera como un mecanismo de preconditionamiento isquémico en pacientes que sufren un infarto agudo del miocardio y limita el tamaño del mismo y disminuye el daño ventricular izquierdo, factores que se determinaran a través de imágenes de medicina nuclear.

### Objetivo específico 1:

Determinar el efecto de la angina pre-infarto sobre la fracción de infarto estimada en estudio de perfusión SPECT/Tl-201/dipiridamol-reposo, y sobre la función ventricular izquierda en la ventriculografía radioisotópica de equilibrio con Tc99m, en comparación con pacientes que no la experimentaron antes del infarto.

### Objetivo específico 2:

Establecer las variables demográficas que se asocian con la existencia, o no, de angina pre-infarto, como un fenómeno de preconditionamiento isquémico.

## HIPÓTESIS

### HIPÓTESIS DE TRABAJO:

La angina pre-infarto, como equivalente de preconditionamiento isquémico, reducirá la fracción de infarto y preservará la fracción de expulsión después de un infarto agudo del miocardio.

### HIPÓTESIS ALTERNA:

La ausencia o presencia de angina, antes del infarto, no influirá en la extensión de un infarto subsecuente, ni el grado de disfunción ventricular izquierda.

### HIPÓTESIS DE NULIDAD:

La existencia de angina previa al infarto, generará infartos más grandes y mayor disfunción ventricular izquierda que en los pacientes que no la experimentaron.

### HIPÓTESIS ESPECIFICA DE TRABAJO:

La angina pre-infarto provocara preconditionamiento isquémico y disminución de la fracción del infarto estimada por SPECT/Tl-210, y preservara la función ventricular izquierda calculada por ventriculografía antes del infarto, quienes tendrán infartos más grandes y mayor deterioro de la fracción de expulsión.

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICA ALTERNA:**

Los estudios isotópicos de perfusión ventricular demostrarán que el tamaño de los infartos y el daño a la cinética del ventrículo izquierdo es el mismo en pacientes con angina y sin angina pre-infarto.

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICA DE NULIDAD**

El tamaño del infarto y el deterioro de la función ventricular determinados por medicina nuclear, serán mayores en los pacientes con angina pre-infarto, que en aquellos que no la presentaron.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **TIPO DE ESTUDIO**

Clínico, prospectivo, transverso, aleatorio, ciego, comparativo, no intervencionista.

##### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se incluirán todos los pacientes que presentan un infarto agudo del miocardio, por vez primera, que no sean trombolizados y que se atiendan en los servicios de urgencias, unidad coronaria y hospitalización del Hospital de Cardiología, del Centro Medico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social y que no tengan contraindicación para efectuarles dos estudios isotópicos.

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICA ALTERNA:**

Los estudios isotópicos de perfusión ventricular demostrarán que el tamaño de los infartos y el daño a la cinética del ventrículo izquierdo es el mismo en pacientes con angina y sin angina pre-infarto.

#### **HIPÓTESIS ESPECIFICA DE NULIDAD**

El tamaño del infarto y el deterioro de la función ventricular determinados por medicina nuclear, serán mayores en los pacientes con angina pre-infarto, que en aquellos que no la presentaron.

#### **MATERIAL Y MÉTODOS**

##### **TIPO DE ESTUDIO**

Clínico, prospectivo, transverso, aleatorio, ciego, comparativo, no intervencionista.

##### **UNIVERSO DE TRABAJO**

Se incluirán todos los pacientes que presentan un infarto agudo del miocardio, por vez primera, que no sean trombolizados y que se atiendan en los servicios de urgencias, unidad coronaria y hospitalización del Hospital de Cardiología, del Centro Medico Nacional Siglo XXI, del Instituto Mexicano del Seguro Social y que no tengan contraindicación para efectuarles dos estudios isotópicos.

## CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes de ambos sexos de edades comprendidas entre 35 a 80 años de edad.
- Con infarto agudo del miocardio de localización anteroseptal y anterior extenso.
- Sin antecedentes previos de infarto del miocardio
- Con angina inestable previa, siempre y cuando esta se presente en las dos semanas anteriores al infarto.
- Con infarto agudo al miocardio, sin experimentar angina previa.
- Sin trombolisis.

## CRITERIOS DE NO INCLUSION

- Cardiopatías congénitas
- Valvulopatías reumáticas
- Hipertensión arterial descontrolada
- Miocardiopatía de cualquier etiología
- Presencia de discrasias sanguíneas
- Alteraciones del sistema conectivo.

## CRITERIOS DE EXCLUSION

- Insuficiencia cardiaca descontrolada.
- Nuevo infarto del miocardio, o reinfarto, antes de complementar los estudios.
- Muerte.
- Hipotensión.

## CRITERIOS DE CONFUSIÓN

- Tratamiento antihipertensivo, hipolipemiente, hipoglucemiantes, insulina acción rápida o intermedia.
- Tiempo de evolución del episodio agudo.
- Tiempo de evolución de la angina.
- Tiempo de evolución entre la presencia de angina y el evento isquémico agudo (infarto del miocardio).

## VARIABLE INDEPENDIENTE

Infarto del miocardio agudo.

## VARIABLE DEPENDIENTE

Angina pre-infarto como equivalente de acondicionamiento isquémico miocárdico.

## DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

### 1. Acondicionamiento cardiaco(isquémico)

Definición: situación en que el miocardio se protege contra un episodio isquémico subsecuente mayor, con un menor riesgo de infarto.

Variable de tipo cualitativa nominal, dicotómico cuyas modalidades son: presencia o ausencia.

### 2. Infarto agudo del miocardio:

Definición: dolor precordial típico de más de 30 minutos de duración, acompañado de cambios electrocardiográficos en dos o más derivaciones relacionadas, y/o elevación enzimática (CK) más de dos veces los valores normales.

Variable de tipo cualitativa nominal, dicotómico cuyas modalidades son: presencia o ausencia.

### 3. Angina inestable

Definición: presencia o ausencia de una o más de las siguientes características:

- Angina creciente añadida a un patrón de preexistencia de angina de pecho estable relacionada con el ejercicio.
- Angina de pecho de inicio reciente que es provocado por el ejercicio mínimo.
- Angina de pecho en reposo. Se le clasifica por su gravedad: CLASE I. Angina de inicio reciente, grave o acelerada. Pacientes con angina de menos de dos meses de duración, grave o que sucede tres o más veces al día, o bien, angina cada vez más frecuente y desencadenada por ejercicio menor. No hay dolor en reposo en los pasados dos meses. CLASE II. Angina en reposo. Subaguda. Pacientes con uno o más episodios de angina en reposo durante el mes anterior, aunque no en las 48 horas previas. CLASE III. Angina en reposo. Aguda. Pacientes con uno o más episodios en reposo dentro de las 48 horas previas.
- Por sus circunstancias clínicas: CLASE A. Angina inestable secundaria. CLASE B. Angina inestable primaria. CLASE C. Angina inestable posterior a infarto(dentro de las dos semanas que siguen a infarto miocárdico demostrado).
- Por la intensidad del tratamiento:
  - Ninguna o tratamiento médico.
  - Aparición en presencia de tratamiento estándar en angina estable crónica.
  - Aparición a pesar de dosis máximas toleradas de las tres categorías de tratamiento oral, incluso nitroglicerina intravenosa.

Variable de tipo ordinal, con escala de medición: Ver anexo 1 (clasificación de Branwald).

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Todos los sujetos que reúnan los criterios de inclusión y que hayan experimentado angina, en las semanas previas o menos tiempo antes de desarrollar el infarto del miocardio.

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE CONTROL

Grupo de sujetos que cumplen con los criterios de inclusión y que, como característica, no presentaron angina antes de su infarto. (No reciben el efecto de la variable dependiente).

#### METODOLOGIA

La población a estudiar será confirmada por pacientes, quienes hayan sufrido su primer infarto agudo del miocardio en forma reciente, sin importar la edad, género, ni forma de presentación clínica. A todos se les realizara evaluación de la perfusion miocardica, para determinar la fracción del infarto(extensión), con el estudio Talio 201/reposo dipiridamol. La función ventricular pos-infarto, se determinará mediante ventriculografía radioisotópica. Se expresará en forma porcentual, la fracción del infarto sobre la superficie total del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión del mismo, sin conocimiento de la presencia o ausencia de la angina pre-infarto.

Por otro lado, el investigador asignará a los pacientes dos grupos: uno de ellos, el grupo A, estará constituido por aquellos sujetos que presentaron angina pre-infarto; el grupo B, estará constituido con los pacientes que no tuvieron angina previa al infarto. Tal asignación, se hará sin conocer los resultados de los estudios isotópicos. Independientemente de la presentación, se controlará la variable de recanalización espontánea de la arteria relacionada al infarto mediante criterios indirectos de reperfusión.

Variable de tipo ordinal, con escala de medición: Ver anexo 1 (clasificación de Branwald).

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Todos los sujetos que reúnan los criterios de inclusión y que hayan experimentado angina, en las semanas previas o menos tiempo antes de desarrollar el infarto del miocardio.

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE CONTROL

Grupo de sujetos que cumplen con los criterios de inclusión y que, como característica, no presentaron angina antes de su infarto. (No reciben el efecto de la variable dependiente).

#### METODOLOGIA

La población a estudiar será confirmada por pacientes, quienes hayan sufrido su primer infarto agudo del miocardio en forma reciente, sin importar la edad, género, ni forma de presentación clínica. A todos se les realizara evaluación de la perfusion miocardica, para determinar la fracción del infarto(extensión), con el estudio Talio 201/reposo dipiridamol. La función ventricular pos-infarto, se determinará mediante ventriculografía radioisotópica. Se expresará en forma porcentual, la fracción del infarto sobre la superficie total del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión del mismo, sin conocimiento de la presencia o ausencia de la angina pre-infarto.

Por otro lado, el investigador asignará a los pacientes dos grupos: uno de ellos, el grupo A, estará constituido por aquellos sujetos que presentaron angina pre-infarto; el grupo B, estará constituido con los pacientes que no tuvieron angina previa al infarto. Tal asignación, se hará sin conocer los resultados de los estudios isotópicos. Independientemente de la presentación, se controlará la variable de recanalización espontánea de la arteria relacionada al infarto mediante criterios indirectos de reperfusión.

Variable de tipo ordinal, con escala de medición: Ver anexo 1 (clasificación de Branwald).

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO EXPERIMENTAL

Todos los sujetos que reúnan los criterios de inclusión y que hayan experimentado angina, en las semanas previas o menos tiempo antes de desarrollar el infarto del miocardio.

#### CARACTERÍSTICAS DEL GRUPO DE CONTROL

Grupo de sujetos que cumplen con los criterios de inclusión y que, como característica, no presentaron angina antes de su infarto. (No reciben el efecto de la variable dependiente).

#### METODOLOGIA

La población a estudiar será confirmada por pacientes, quienes hayan sufrido su primer infarto agudo del miocardio en forma reciente, sin importar la edad, género, ni forma de presentación clínica. A todos se les realizara evaluación de la perfusion miocardica, para determinar la fracción del infarto(extensión), con el estudio Talio 201/reposo dipiridamol. La función ventricular pos-infarto, se determinará mediante ventriculografía radioisotópica. Se expresará en forma porcentual, la fracción del infarto sobre la superficie total del ventrículo izquierdo y la fracción de expulsión del mismo, sin conocimiento de la presencia o ausencia de la angina pre-infarto.

Por otro lado, el investigador asignará a los pacientes dos grupos: uno de ellos, el grupo A, estará constituido por aquellos sujetos que presentaron angina pre-infarto; el grupo B, estará constituido con los pacientes que no tuvieron angina previa al infarto. Tal asignación, se hará sin conocer los resultados de los estudios isotópicos. Independientemente de la presentación, se controlará la variable de recanalización espontánea de la arteria relacionada al infarto mediante criterios indirectos de reperfusión.

## PROTOSCOLOS DE ESTUDIOS

Se realizará, a todos los pacientes, un estudio de perfusión miocárdica, antes de dos semanas tras haber sustentado el infarto agudo, en condiciones de reposo, y bajo estrés farmacológico(dipiridamol a una dosis de 0.56 mg/kg./4 minutos).

Con monitoreo electrocardiográfico y de los signos vitales, se administrará, en el momento del efecto máximo del vasodilatador coronario, 3 mCi de Talio-201(laboratorios Cis Biointernational, París, Francia), para realizar SPECT cardíaco.

La centellografía se efectuará bajo los siguientes parámetros: arco en órbita circular de 180 grados, empleando una gamacámara Elscint Apex Cardial de dos detectores(Elscint Corporation, Haifa Israel), de modo tal que cada detector abarque 90 grados de detección, en modalidad paso por paso, 30 segundos por paso, paso de 3 grados por cámara (6 grados totales) utilizando colimadores multipropósitos. El pico energético se situara en el rango de los 73 kiloelectron, volts, con una ventana del 10%. El almacenamiento de datos se hará en una matriz de 64 x 64, memoria byte, para crear tomogramas y mapas polares mediante el método cuantitativo Cedars-Sinaí. En los mapas polares se precisará la extensión del infarto, sobre el total de la actividad radioactiva obtenida en el ventrículo izquierdo, y se definirá porcentualmente la afección por territorio arterial coronario: descendente anterior, circunfleja, y coronaria derecha.

La función ventricular será determinada por medio de la realización de una ventriculografía isotópica en equilibrio. La ventriculografía radioisotopica se efectuara en modalidad planar, en la misma gamacámara, utilizando 20mCi de Tecnecio 99m(Radiofarmacia Syncor), y marcaje de eritrocitos in vivo. Se obtendrá la fracción de expulsión a partir de la proyección OIA.

La interpretación de los datos derivados de las centelleografías se hará bajo los siguientes parámetros. Primero, en los tomogramas, se efectuará una valoración cualitativa de la presencia del infarto, y el grado de reversibilidad obtenido al reposo, usando una escala de 5 colores, con 20 % de actividad radiactiva expresada en cada color. El grado de reversibilidad, y la presencia o ausencia de isquemia, se confirmará en los mapas polares creados con el método cuantitativo Cedars-Sinaí. Con ellos, se estimará el porcentaje de reversibilidad y se corroborará el grado de la isquemia. La fracción de expulsión se expresará también en porcentaje.

## CONSIDERACIONES ETICAS

Los estudios a realizar no ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero de cualquier modo, se le solicitara consentimiento por escrito al participar en el presente estudio. Se someterá a consideración del comité de ética medica del hospital.

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para efectuar el presente estudio. De cualquier manera, los pacientes serán incluidos, en forma aleatoria, de los enviados al servicio por alguno de los departamentos clínicos del hospital, de forma tal que no se aumentarán los costos de operación.

## ANALISIS ESTADISTICO

Las características demográficas de los grupos se estimarán a través de medidas de tendencia central, aplicando el método de chi cuadrada para evaluar si existen diferencias significativas en tales variables. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. La fracción de expulsión se presentará en forma de porcentaje y la fracción de infarto se determinará por territorio arterial y en forma global a través del método cuantitativo Cedar-Sinaí. Cualquier porcentaje superior al 12 % en la fracción de infarto se considera significativo, así como variaciones en el 5 % de la fracción de expulsión ventricular izquierda.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONSIDERACIONES ETICAS

Los estudios a realizar no ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero de cualquier modo, se le solicitara consentimiento por escrito al participar en el presente estudio. Se someterá a consideración del comité de ética medica del hospital.

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para efectuar el presente estudio. De cualquier manera, los pacientes serán incluidos, en forma aleatoria, de los enviados al servicio por alguno de los departamentos clínicos del hospital, de forma tal que no se aumentarán los costos de operación.

## ANALISIS ESTADISTICO

Las características demográficas de los grupos se estimarán a través de medidas de tendencia central, aplicando el método de chi cuadrada para evaluar si existen diferencias significativas en tales variables. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. La fracción de expulsión se presentará en forma de porcentaje y la fracción de infarto se determinará por territorio arterial y en forma global a través del método cuantitativo Cedar-Sinaí. Cualquier porcentaje superior al 12 % en la fracción de infarto se considera significativo, así como variaciones en el 5 % de la fracción de expulsión ventricular izquierda.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONSIDERACIONES ETICAS

Los estudios a realizar no ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero de cualquier modo, se le solicitara consentimiento por escrito al participar en el presente estudio. Se someterá a consideración del comité de ética medica del hospital.

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para efectuar el presente estudio. De cualquier manera, los pacientes serán incluidos, en forma aleatoria, de los enviados al servicio por alguno de los departamentos clínicos del hospital, de forma tal que no se aumentarán los costos de operación.

## ANALISIS ESTADISTICO

Las características demográficas de los grupos se estimarán a través de medidas de tendencia central, aplicando el método de chi cuadrada para evaluar si existen diferencias significativas en tales variables. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. La fracción de expulsión se presentará en forma de porcentaje y la fracción de infarto se determinará por territorio arterial y en forma global a través del método cuantitativo Cedar-Sinaí. Cualquier porcentaje superior al 12 % en la fracción de infarto se considera significativo, así como variaciones en el 5 % de la fracción de expulsión ventricular izquierda.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## CONSIDERACIONES ETICAS

Los estudios a realizar no ponen en riesgo la vida de los pacientes, pero de cualquier modo, se le solicitara consentimiento por escrito al participar en el presente estudio. Se someterá a consideración del comité de ética medica del hospital.

## RECURSOS Y FACTIBILIDAD

En el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se cuenta con los recursos humanos y materiales necesarios para efectuar el presente estudio. De cualquier manera, los pacientes serán incluidos, en forma aleatoria, de los enviados al servicio por alguno de los departamentos clínicos del hospital, de forma tal que no se aumentarán los costos de operación.

## ANALISIS ESTADISTICO

Las características demográficas de los grupos se estimarán a través de medidas de tendencia central, aplicando el método de chi cuadrada para evaluar si existen diferencias significativas en tales variables. Se considerará como estadísticamente significativo un valor de p menor a 0.05. La fracción de expulsión se presentará en forma de porcentaje y la fracción de infarto se determinará por territorio arterial y en forma global a través del método cuantitativo Cedar-Sinaí. Cualquier porcentaje superior al 12 % en la fracción de infarto se considera significativo, así como variaciones en el 5 % de la fracción de expulsión ventricular izquierda.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

## RESULTADOS

En forma consecutiva, se estudiaron en el departamento de Cardiología Nuclear a 124 pacientes con infarto de primera vez, de los cuales, 39 cumplieron con los criterios de inclusión. Sin embargo, por insuficiencia cardiaca no fue posible realizar estudio en 2 pacientes (enviados al servicio con infusión de aminos e indicación de estudio en reposo); en 4 más, la hipotensión contraindicó la administración del dipiridamol, y en otros 2 no se complementó la ventriculografía radioisotópica por haber faltado los pacientes a su cita. De forma tal, la población final se constituyó de 31 pacientes.

De los 31 pacientes, 24 fueron hombres (77.4 %) y 7 mujeres (22.6 %), con edad promedio de 54.9 años, y rango de 38 a 72 años. El grupo A, pacientes con angina previa al infarto, se constituyó por 18 pacientes (58.1 %), que experimentaron dolor precordial, por primera vez, entre 5 y 14 días antes del cuadro de infarto. El grupo B, pacientes en los que el infarto fue la primera manifestación de la enfermedad, se conformó con 13 pacientes (41.9 %). Asociando el género a la presencia o ausencia de angina, encontramos 5 mujeres que experimentaron el síntoma (71.4 %) y 2 que no la tuvieron (28.6 %). En los hombres, 11 presentaron angina pre-infarto (45.8 %) y 13 no (54.2%). Con respecto a la edad, en el grupo A el promedio fue de 63.1 años, y en el grupo B de 52.0 años ( $p= 0.45$ , no significativo). En cuanto a sus antecedentes, la hipertensión se halló en 22 de los 31 pacientes (70.9 %); de ellos, hubo 15 hipertensos en el grupo A (83.3%), y 7 en el grupo B (53.8 %). La hipercolesterolemia se encontró en 20 pacientes de la población total (64.5 %); 9 de los 18 pacientes del grupo A la tenían (50.0 %), por 11 de los 13 pacientes del grupo B (84.6 %). El tabaquismo se reconoció en el 48.3 % de la población, 15 pacientes. De ellos, 6 experimentaron angina (33.3 % del grupo A) y 9 no la tuvieron (69.2 % del grupo B). La Diabetes Mellitus se encontró en el 27.7 % de los pacientes del grupo A (6 pacientes) por 30.7 % de los sujetos del grupo B (4 pacientes).

Los medicamentos que recibían, antes del infarto fueron, en forma genérica: antihipertensivos, 16 de los 31 pacientes (72.7 % de los 22 sujetos hipertensos). De esos 16 pacientes, 11 tuvieron angina antes del IAM, por lo que se asignó al grupo A al 68.7 % de los sujetos que recibían manejo antihipertensivo, y el 31.2 % restante, 5 pacientes, quedaron en el grupo B. Considerando la administración de medicamentos antihipertensivos en relación a la población global, encontramos que el 61.5 % de los pacientes que experimentaron angina los recibían antes del infarto, por 38.5 % que los ingerían y que no tuvieron síntomas previos al IAM. De los 20 pacientes con hipercolesterolemia, 11 (55 %), recibían hipolipemiantes, de los cuales 3 (27.3 %) se asignó al grupo A, y 8 (72.7) quedó en el grupo B. En los 9 pacientes diabéticos, todos recibían fármacos hipoglucemiantes, excepto uno que no presentó angina antes del infarto. Siete pacientes recibían ácido acetil salicílico, y 6 de ellos, el 33.3 % del grupo A, lo recibió en forma reciente a razón de la aparición de dolor precordial sospechoso de ser anginoso. Por la misma razón, 3 pacientes del mismo grupo (16.6 %), recibieron nitratos por vía oral una

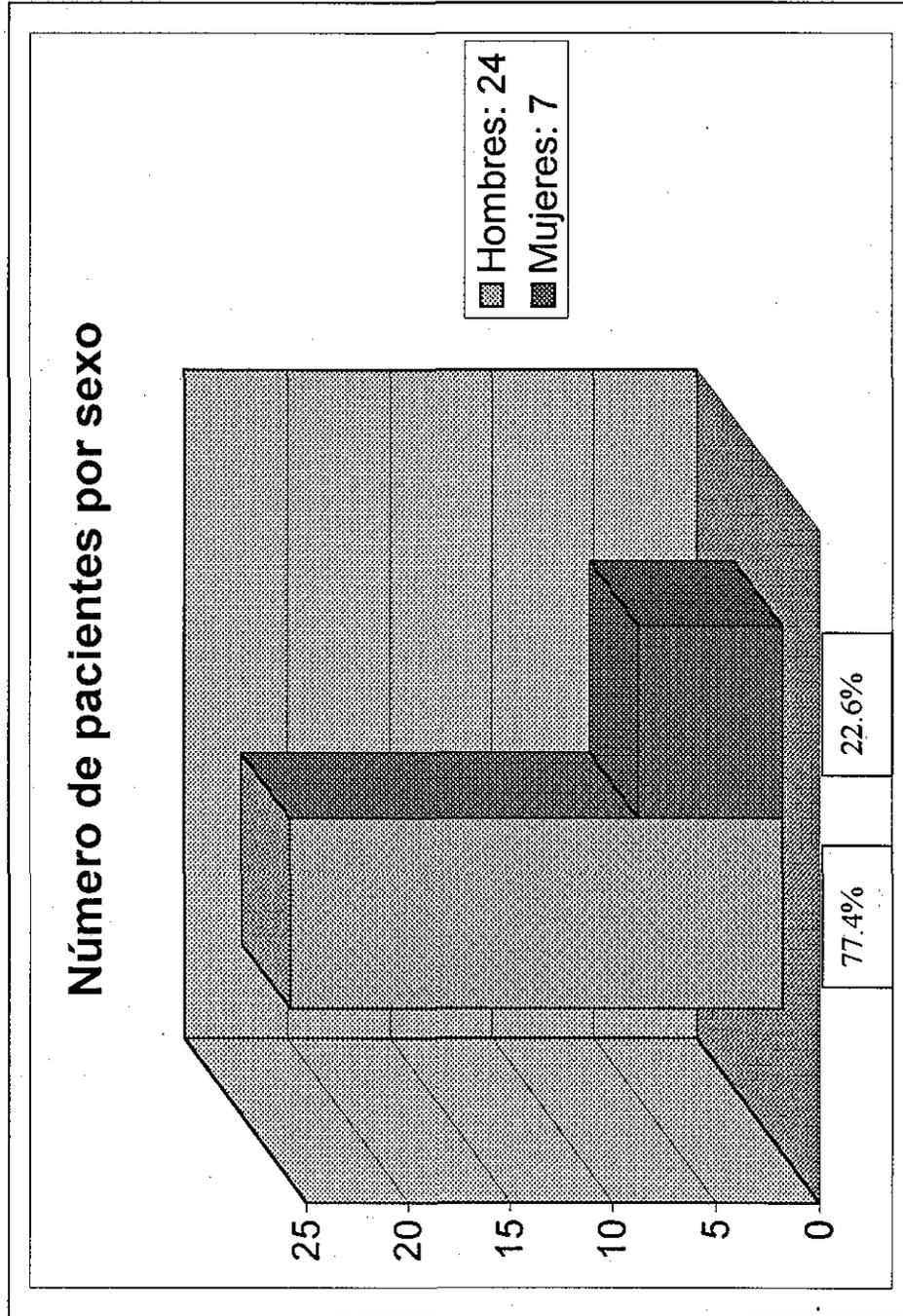
semana antes del infarto. En el ECG, hubo evidencia de infarto anteroseptal en el 77.7 % de los pacientes del grupo A (14 pacientes), por 30.7 % del grupo B (4 pacientes). En forma inversa, el infarto anterior extenso se documentó en el 38.4 % (5 pacientes) del grupo B, por sólo 5.5 % en el grupo A (un paciente). Otras localizaciones fueron menos frecuentes. En 2 pacientes existieron criterios indirectos de reperfusión espontánea, ambos del grupo A.

Respecto a los resultados de la centelleografía de perfusión, en el grupo A se encontró una fracción de infarto global promedio de 27.3 %; para la DA la fracción fue de 54.5 %, Cx 11.7 %, CD 5.6 %. En el grupo B, la fracción de infarto global en promedio fue de 46.6 %; en territorio de la DA fue de 79.6 %, Cx 33.6 % y CD 13.4 %. El método Cedars- Sinaí, entonces, encuentra diferencias significativas en la fracción de expulsión y el acondicionamiento isquémico que reduce notablemente la fracción de infarto y preserva la función ventricular izquierda. En el caso de los pacientes que tuvieron angina antes de sufrir el infarto agudo, la fracción de infarto en el territorio de la arteria coronaria descendente anterior y la fracción de infarto global sobre la superficie total del ventrículo izquierdo, fueron de 54.5 % y 27.3 % respectivamente; los pacientes que no tuvieron angina en forma previa al infarto, tuvieron fracciones del 79.6 % y 46.6 % en los mismos parámetros, valores significativamente más altos.

Por supuesto, eso se reflejó en la fracción de expulsión ventricular izquierda, que fue de 41.5 %, en promedio, en los pacientes que tuvieron angina, por 32.6 % en aquellos que no la experimentaron. Ahora bien, si bien el análisis no encontró diferencias estadísticamente significativas en las características de ambos grupos, hay ciertos factores que pueden haber incidido en los resultados. La edad de los pacientes que tuvieron angina es mayor, en promedio, que aquellos que no la experimentaron, e igualmente, hay mayor proporción de pacientes que recibían tratamiento antihipertensivo en el grupo A. Aún así, el estudio demuestra que la angina pre-infarto protege al miocardio, al reducir sustancialmente la fracción de infarto y mejorar en forma proporcionalmente inversa la fracción de expulsión.

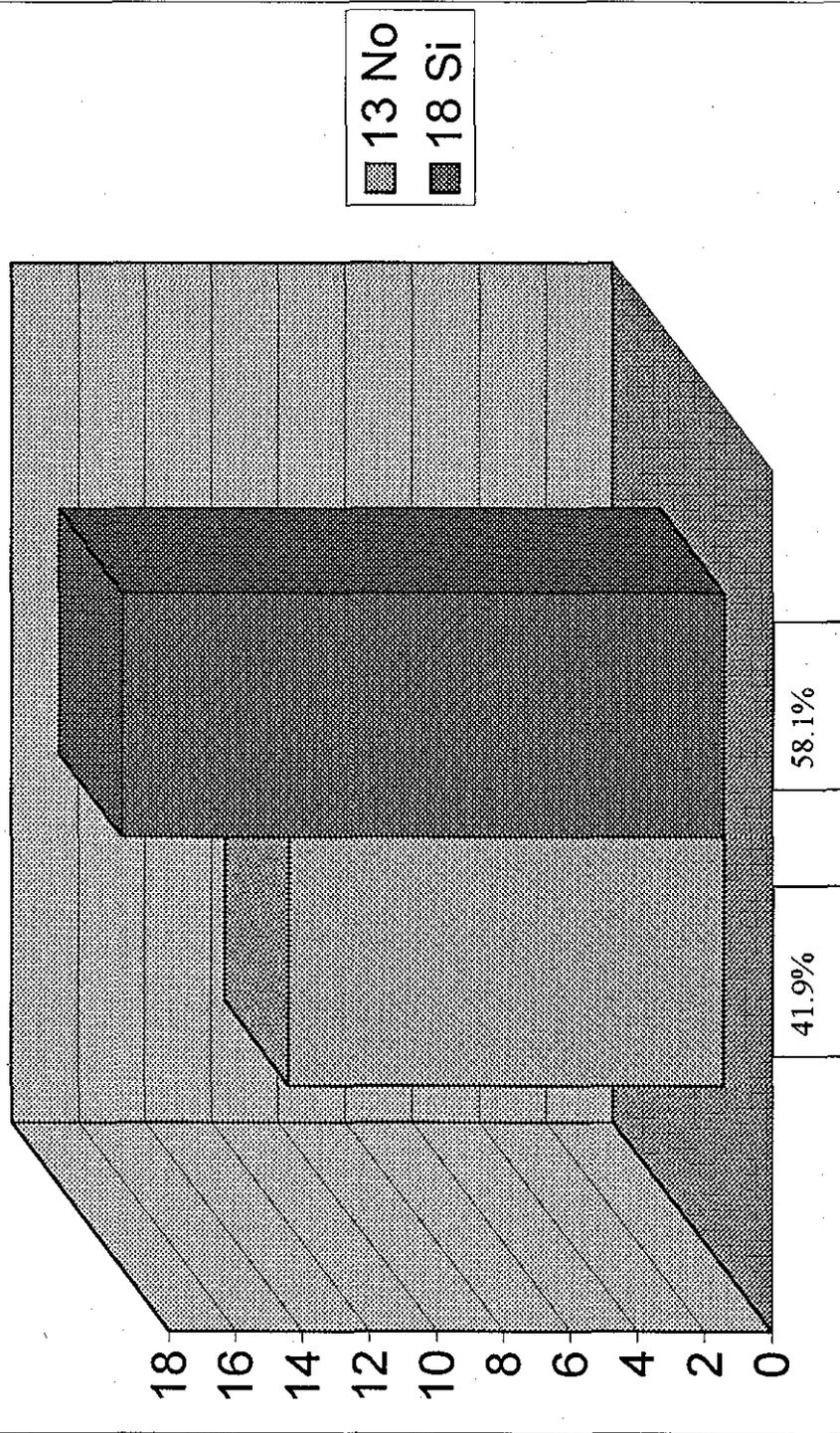
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE



ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

### Número de pacientes con cuadro de angina previa

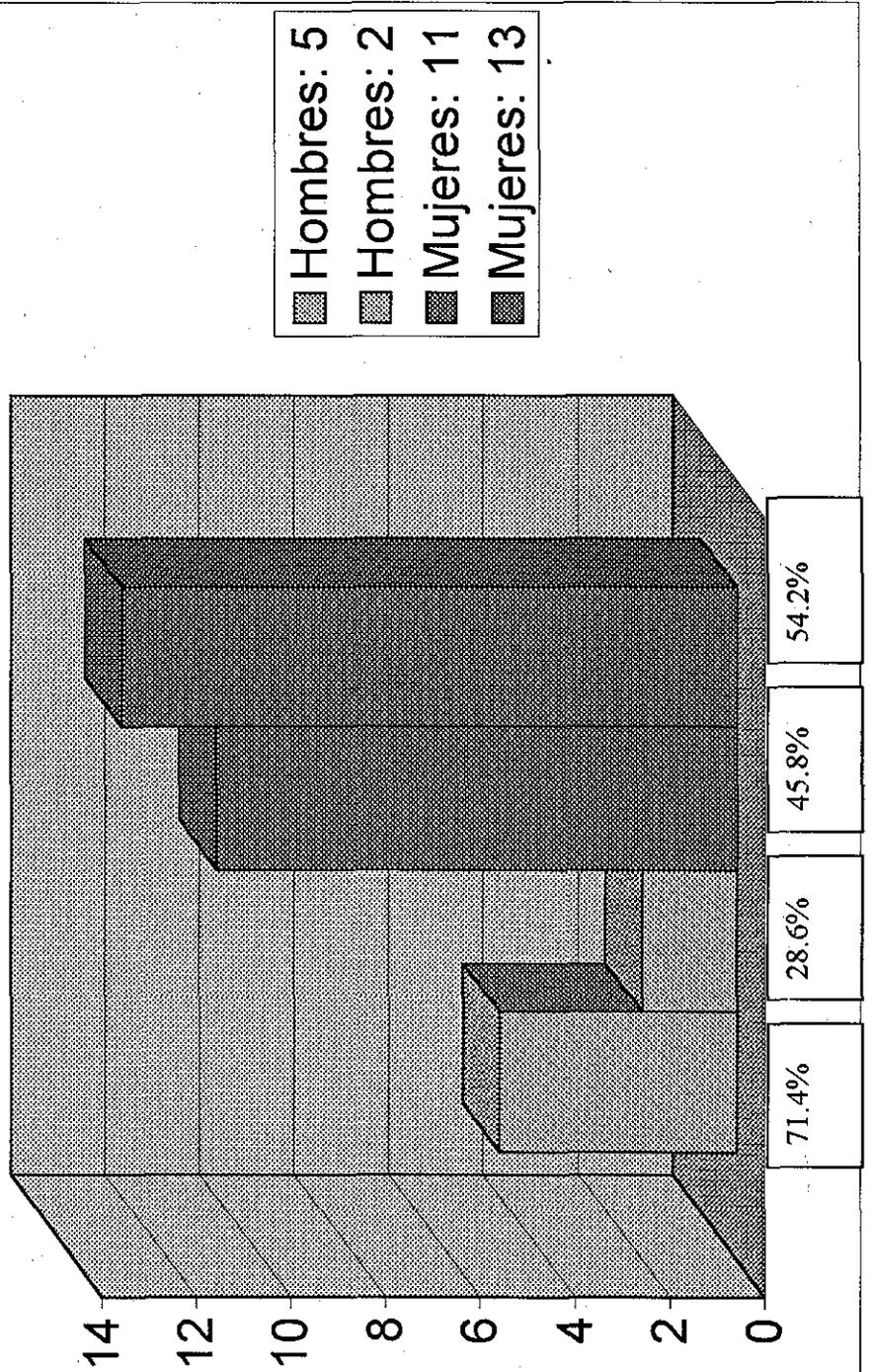


TESIS CON FALLA DE ORIGEN

16

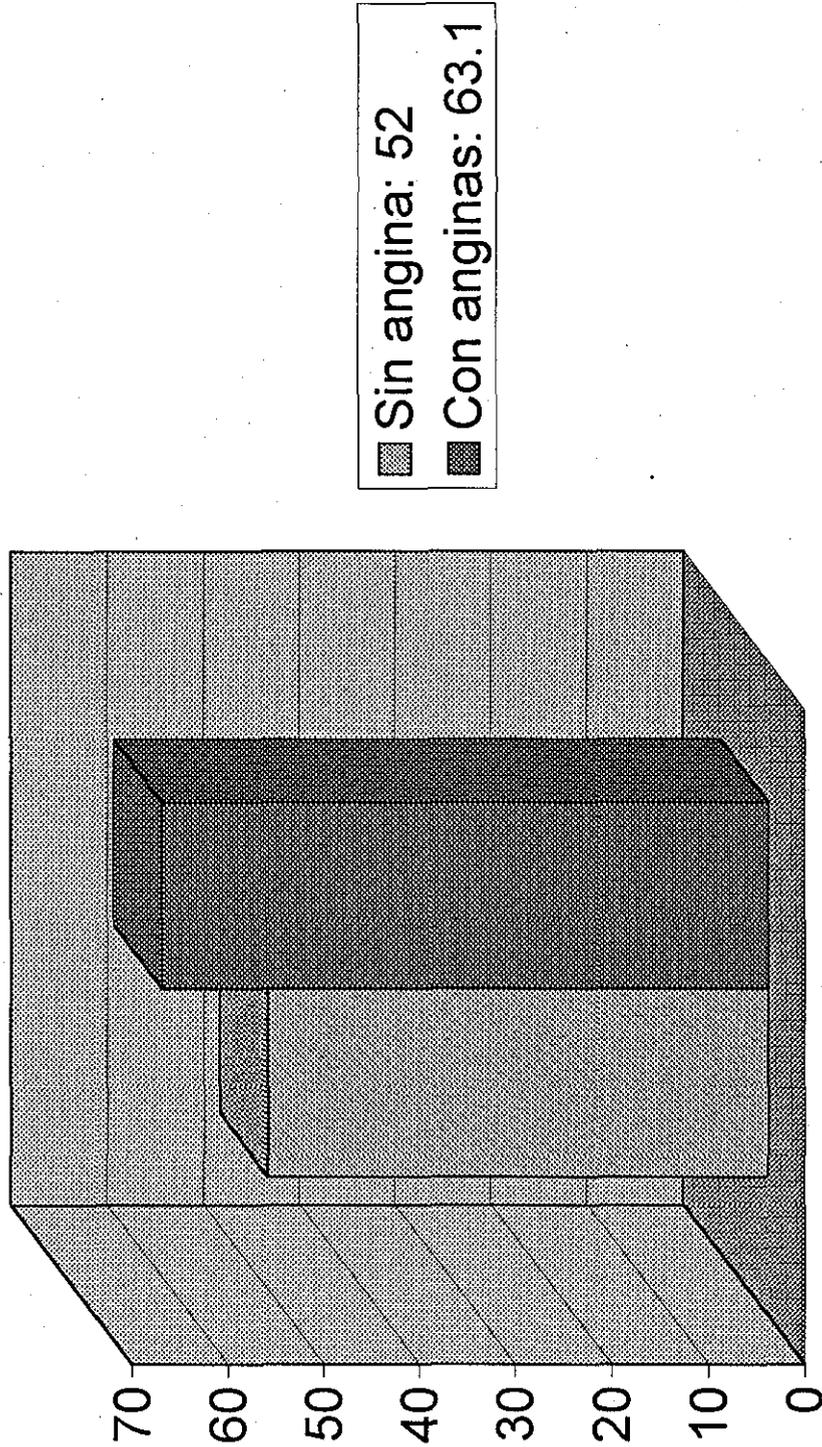
ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

### Número de pacientes que presentarán angina en relacion al sexo



ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

### Edad promedio de pacientes por años



ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON ANTECEDENTES DE  
HIPERTENSION (Total=20/31)**

Total	22/31 (70.9%)
Pacientes sin angina	7/13 (53.8%)
Pacientes con angina	15/18 (83.3%)

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON ANTECEDENTES DE HIPERCOLESTEROLEMIA (Total=20/31)**

Total	20/31 ( 64.5 % )
Pacientes sin angina	11/13 ( 84.6 % )
Pacientes con angina	9/18 ( 50 % )

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON ANTECEDENTES DE TABAQUISMO (Total=15/31)**

Total	15/31 ( 48.3 % )
Pacientes sin angina	9/13 ( 69.2 % )
Pacientes con angina	6/18 ( 33.3 % )

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

PACIENTES CON ANTECEDENTES DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 (Total=9/31)

Total	9/31 ( 29.0 % )
Pacientes sin angina	4/13 ( 30.7 % )
Pacientes con angina	5/18 ( 27.7 % )

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON HIPERTENSION ARTERIAL EN TRATAMIENTO  
CON ANTI-HIPERTENSIVOS (Total=16/22)**

Total	16/22 ( 72.7 % )
Pacientes sin angina	5/16 ( 31.2 % )
Pacientes con angina	11/16 ( 68.7 % )

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y  
LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON TRATAMIENTO ANTI-HIPERTENSIVO ( Total = 31 )**

Pacientes sin angina

5/13 ( 38.4 % )

Pacientes con angina

11/18 ( 61.5 % )

R

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA  
EN TRATAMIENTO CON  
HIPOLIPEMIANTE(Total:11/20)**

Total	11/20	55%
Pacientes sin angina	8/11	72.70%
Pacientes con angina	3/11	27.30%

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO  
Y LA FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE.

**PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2  
EN TRATAMIENTO CON HIPOGLICEMIANTES ( Total = 8/9 )**

Total	8/9 ( 88.8 % )
Pacientes sin angina	3/4 ( 75 % )
Pacientes con angina	5/5 ( 100 % )

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

ESTA TESIS NO SA  
DE LA BIBLIOTECA

## LOCALIZACION DEL INFARTO:

### Sin angina

Anteroseptal	4
Anterior-Extenso	5
Anteroseptal + lateral alto	3
Anterior-Extenso + Lateral alto	1

### Con angina

Anteroseptal	14
Anterior-Extenso	1
Anteroseptal + lateral alto	2
Anterior-Extenso + Lateral alto	1

LOCALIZACION DEL INFARTO

NUMERO DE PACIENTES

## PORCENTAJE DE LA LOCALIZACION DEL INFARTO POR ELECTROCARDIOGRAFIA EN LOS PACIENTES

Pacientes sin angina	30.70%	38.40%
Pacientes con angina	77.70%	5.50%

INFARTO ANTERO-SEPTAL

INFARTO ANTERIOR-EXTENSO

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**FRACCION DE EXPULSION (Promedio):**

Pacientes sin angina	32.20%
Pacientes con angina	41.50%

ANGINA PRE-INFARTO Y SU INFLUENCIA SOBRE EL TAMAÑO DEL INFARTO Y LA  
FUNCION VENTRICULAR SUBSECUENTE

**FRACCION DE INFARTO (% DE PACIENTES)**

Sin angina	79.60%	33.60%	13.40%	46.60%
Con angina	54.50%	11.70%	5.60%	27.30%

Descendente Anterior      Circunflexa Izquierda      Coronaria Derecha      Total

## TEJIDO EN RIESGO

Sin isquemia	8/13	61.50%	0	0
Isquemia Leve	4/13	30.78%	5/18	27.70%
isquemia moderada	1/13	7.60%	7/18	38.90%
Redistribución inversa	0	0	6/18	33.30%

SIN ANGINA                      CON ANGINA

TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN

## CONCLUSIONES

- La angina pre-infarto representa un modelo de preconditionamiento isquémico en humanos y reduce significativamente la fracción de infarto.
- La fracción de expulsión ventricular izquierda se preserva, en forma inversamente proporcional a la fracción de infarto, en los pacientes que experimentan angina antes de sufrir un infarto agudo del miocardio.
- La centelleografía de perfusión miocárdica, en combinación con la ventriculografía radioisotópica de equilibrio, representan una excelente opción para evaluar la existencia e preconditionamiento isquémico en el contexto clínico.

## BIBLIOGRAFIA :

1. Murry C., Jennings B. And Reimer K. Preconditioning with ischemia : a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
2. Vegh A., Szekees L. And Parrat J. Protective effects of preconditioning of the ischaemic myocardium involve cyclo-oxygenase products. *Cardiovascular Res.* 1990;24:1020-3.
3. Liu G., Thornton J., Van Winckle M., Stanley H.A., Olson A.R. and Downey J. Protection against infarction afforded by preconditioning is mediated by A1 adenosine receptors in rabbit hearts. *Circulation* 1991;84:350-6.
4. Miura T., Ogawa T., Suzuki K., Goto M., Shimamoto K. Infarct size limitation new Na<sup>+</sup> H<sup>+</sup> exchange inhibitor, HOE. Difference from preconditioning in the role of protein kinase C. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;29:693-701.
5. Gumina R., Buerger E., Eickmeier C., Moore J. Et al. Inhibition of the Na<sup>+</sup>/ H<sup>+</sup> exchanger confers greater cardioprotection against 90 minutes of myocardial ischemia than ischemic preconditioning in dogs. *Circulation* 1999; 100:2519-2526.
6. Noda T., Minatoguchi S., Fujii K., Jori M. Et al. Evidence for the delayed effect in human ischemic preconditioning. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999; 34:1966-74.
7. Rubino A. And Yellon D. Ischemic preconditioning of the vasculature: an overlooked phenomenon for protecting the heart. *TIPS* 2000;21: 225-230.
8. Nakagawa Y., Ito H., Kitakaze M., Kusuoaka H., et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidencie of "Preconditioning" *J. Am. Coll. Cardiol.* 1995; 25: 1076-83.
9. Rentrop K., Cohen M., Blanke H. And Phillips R. Changes in collateral Channel Filling Inmediately after controlled coronary artery occlusion by an Angioplasty balloon in human subjects. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1985; 5: 587-92.
10. Lim R., Laskey W. Ischemic Preconditioning in Unstable coronary syndromes: Evidence for time Deoendence. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997; 30: 1461- 5.
11. Abete P., Ferrara N., Caciatore F., Madrid A., et al. Angina -induced protection against myocardial infarction in adult and Eldearly patients: A loss of preconditioning mechanism in the againg Heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1997;30: 947-54.
12. Csonka C., Szilvássy Z., Fulop F., Páli T. Et al. Classic preconditioning decreases the harmful accumulation of nitric oxide ischemia and reperfusion in rat hearts. *Circulation* 1999;100: 2260-6
13. Kloner A.R. Does Reperfusion injury exit in humans? *J. Am. Coll. Cardiol.* 1993; 21: 537-45.
14. Iwasaka T., Nakamura S., Karakawa M., Suguira T. And Inada M. Cardioprotective effect of unstable angina prior to acute anterior myocardial infarction *Chest* 1994; 105: 57-61.
15. Abete P., Ferrara N., Cioppa A., Ferar P., Bianco S., Calabrese C., Cacciatore F., Longobardi G. And Rengo F. Preconditioning does not prevent postischemic dysfunction in aging heart. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1996 ; 27: 1777-1786.
16. Thourani H.V., Nakamura M., Duarte G., Bufkin B.L. et al. Ischemic preconditioning attenuates postischemic coronary artery endothelial dysfunction

- in a model of minimally invasive direct coronary artery bypass grafting. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999;117:383-389.
17. Leeser M.A. Stoddard M.F., Manchikalapudi S., and Bolli R. Bradykinin-induced preconditioning in patients undergoing coronary angioplasty. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1999;34:639- 50.
  18. Bellhome D., Peynet J., Louzy M., Launay J. Et al. Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery. *Circulation* 1999; 100: suppl II340-II344.
  19. De Jonge R., and De Jong J. Ischemic preconditioning and glucose metabolism during low flow ischemia: role of the adenosine A1 receptor. *Cardiovascular Res.* 1999;43:909-18.
  20. Chesebro J., Kknatterud G., Roberts R. Borer J. Et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) Trial, Phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase. Clinical findings through hospital discharge. *Circulation* 1987;76 (1):142-150.
  21. Schwar E. Reffelmann T., Kloner A. Clinical effects of ischemic preconditioning. *Curr. Opin. Cardiol* 1999; 14:340-348.

**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**