

T.D  
M/126

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

TITULO:  
ANALISIS DE LA FUNCION, PERFUSION Y CONTRACCION SEGMENTARIA DEL  
VENTRICULO IZQUIERDO EN LA CARDIOPATIA ISQUEMICA, MEDIANTE  
GAMMAGRAFIA CON TALIO-201 Y DIPIRIDAMOL A DOSIS BAJAS.

AUTOR:

ANGEL MARTINEZ MARTINEZ.

DIRECTORES:

PROF. ANDREU KERN

PROF. CRUZ FERNANDEZ

Tesis presentada para optar al grado de Doctor  
Sevilla, Octubre 1989.



UNIVERSIDAD DE SEVILLA  
SECRETARIA GENERAL

Queda registrada esta Tesis Doctoral  
al folio 140 número 105 del libro  
correspondiente. 30 NOV. 1989  
Sevilla.

El Jefe del Negociado de Tesis,



Dr. D. FERNANDO ANDREU KERN, Profesor Titular de Patología y Clínica Médica de Universidad, Jefe del Departamento de Medicina Interna de la Ciudad Sanitaria Virgen del Rocío de Sevilla y Director de la Escuela Profesional de Medicina Interna " Juan Andreu Urra "

y Dr. D. JOSE MARIA CRUZ FERNANDEZ, Profesor Titular de Cardiología en la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla,

CERTIFICAN:

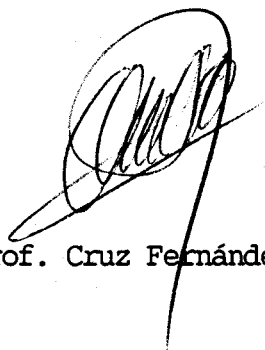
que el trabajo de investigación titulado " Análisis de la función, perfusión y contracción segmentaria del ventrículo izquierdo en la Cardiopatía Isquémica mediante gammagrafía con talio-201 y dipiridamol a dosis bajas.", ha sido realizado bajo nuestra dirección, por D. ANGEL MARTINEZ MARTINEZ y que reúne las condiciones para ser leído como Tesis Doctoral.

Y para que conste y surta los efectos oportunos expedimos el presente certificado en Sevilla a 18 de Octubre de 1989.



Prof. Andreu Kern

X



Prof. Cruz Fernández.

## AGRADECIMIENTOS.

Mi agradecimiento sincero a los Dres. Alejandro Ramos y José M<sup>a</sup>. Latre, colegas de Medicina Nuclear, que hace años, al aceptar la hipótesis inicial y la metodología prospectiva de este trabajo, hicieron posible la realización de esta Tesis.

Al Dr. Fournier Andray y la Sección de Hemodinámica, por enseñarme la técnica del cateterismo cardiaco y permitir la recogida de datos que han configurado la base de este trabajo.

Al Dr. Burgos Cornejo, excelente amigo, que con su apoyo constante ha impulsado la realización de esta Tesis.

A mis amigos, a mi sobrino, y especialmente al Dr. Florentino Sánchez, colega del Servicio de Inmunología, por su ayuda moral, material y técnica.

Mi agradecimiento, finalmente, a todos aquellos que directa o indirectamente me han ayudado a su realización.

A mis padres, y especialmente a Celia  
y a mis hijas, por todo el apoyo moral  
que me dedicaron.

INDICE

INTRODUCCION.....1

    Diagnóstico no invasivo de Cardiopatía Isquémica.....2  
        Historia natural de la Cardiopatía Isquémica. De los aspectos epidemiológicos y clínicos  
        a los test diagnósticos no invasivos.....2  
        La coronariografía como examen de referencia.....8  
        Test no invasivos en el diagnóstico de enfermedad coronaria.....9  
        Teorema de Bayes: su utilidad en los test no invasivos cardiológicos.....13  
        Aplicación escalonada de los test no invasivos.....15

    ECG de esfuerzo en el diagnóstico de la angina.....18  
        Pruebas de esfuerzo en Cardiología.....18  
        Limitaciones de los test ergométricos.....19  
        Resultados de los test ergométricos.....20  
        Conclusiones.....25

    Talio-201 e imagen de perfusión miocárdica.....27  
        Talio-201 en la gammagrafía de perfusión.....27  
        Características del talio-201.....28  
        Cinética del talio-201.....29  
        Imagen de perfusión. Principios generales e instrumentación básica.....36  
        Interpretación de la imagen de perfusión.....40

    Gammagrafía de esfuerzo con talio-201.....42  
        Metodología.....43  
        Interpretación y resultados.....44  
        Consideraciones finales.....49

    Imagen cardiaca con dipiridamol.....50  
        Antecedentes históricos.....50  
        Mecanismos de inducción de isquemia por el dipiridamol.....51  
        Dipiridamol en los test diagnósticos de cardiopatía isquémica.....56

    Gammagrafía con talio-dipiridamol.....60  
        Metodología e interpretación.....60  
        Bases fisiopatológicas de la isquemia farmacológica.....61  
        Nuevas tendencias.....62

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS DEL ESTUDIO.....64

MATERIAL Y METODOS.....71

RESULTADOS.....90

TABLAS DE RESULTADOS.....109

DISCUSION.....123

CONCLUSIONES.....147

BIBLIOGRAFIA.....152

**INTRODUCCION.**



## DIAGNOSTICO NO INVASIVO DE CARDIOPATIA ISQUEMICA.

### I-A.- Historia natural de la Cardiopatía Isquémica. De los aspectos epidemiológicos y clínicos a los test diagnósticos no invasivos.

En la actualidad, gran parte de la información disponible sobre la frecuencia y distribución de la Cardiopatía Isquémica ( CI ), procede fundamentalmente de estudios longitudinales, iniciados a partir de 1945, en grandes zonas de población de los Estados Unidos <sup>1,2</sup>. Han sido precisamente estos estudios epidemiológicos, los que han demostrado, que mientras en Norteamérica la prevalencia de enfermedad coronaria declina en los últimos años <sup>3-5</sup>, en España y en otros países mediterráneos, está ocurriendo exactamente lo contrario.

Los estudios epidemiológicos de los últimos 30 años, han establecido la firme evidencia de que determinados hallazgos clínicos o de laboratorio, son especialmente frecuentes entre los pacientes con CI. A tales hallazgos, se les denomina factores de riesgo para CI y aunque realmente no implican un factor causal, ha quedado establecida una clara relación entre ellos y la enfermedad <sup>6,7</sup>. En realidad parecen tratarse de auténticos predictores estadísticos de enfermedad coronaria <sup>8</sup>. De entre todos ellos, destacan en importancia: el hábito tabáquico <sup>9</sup>, determinadas alteraciones en el lipidograma <sup>10</sup>, la hipertensión arterial <sup>11</sup> y la diabetes mellitus <sup>12</sup>. Todos estos factores favorecen la aparición precoz de la enfermedad isquémica coronaria, o bien, cuando ya la enfermedad se ha manifestado clínicamente, aceleran claramente su progresión.

La controversia introducida en la historia natural de la CI por la aparición de dichos factores de riesgo, quedaría en gran parte

minimizada si admitimos el carácter imprevisible en la progresión, hoy demostrada, del proceso aterosclerótico subyacente. La placa aterosclerótica se caracteriza por una pronunciada variabilidad en su contenido graso y en su estructura; así, tras largos años de estabilidad, bruscamente el proceso puede modificarse y progresar rápidamente a la oclusión más o menos severa del vaso coronario, desencadenando una situación aguda de isquemia con riesgo vital para el paciente <sup>13-15</sup>.

Los conocimientos actuales nos permiten afirmar que aproximadamente, la mitad de los pacientes, debutan clínicamente de su Cardiopatía Isquémica con una muerte súbita <sup>16,17</sup>; un hecho más, que pone en evidencia la importancia de la detección precoz de este proceso. Por otro lado, la tendencia clara a la cronicidad o a evolucionar hacia el infarto de miocardio ( IM ), con todas las consecuencias sociosanitarias que ello implica, hacen de esta enfermedad un temible azote social. En la mayoría de los casos, la aterosclerosis coronaria, es la causa más frecuente de las manifestaciones clínicas de la CI, siendo otras causas más bien excepcionales. Por ello, a partir de ahora y a efectos prácticos, consideraremos la Cardiopatía Isquémica como sinónimo de Cardiopatía Coronaria Aterosclerótica ( CCA ).

Por todo ello, el confirmar o descartar en un paciente concreto el diagnóstico de cardiopatía coronaria, es, quizás, uno de los problemas a la vez más frecuente y más difícil de resolver en la cardiología moderna. Este problema se le puede plantear al especialista bajo diferentes circunstancias que conviene considerar: posiblemente la más frecuente de todas sea la del paciente que consulta por dolores torácicos más o menos típicos de angina de pecho. Más raramente, el sujeto que consulta está asintomático, caso de los deportistas, o bien se plantea algún tipo de chequeo profesional, como es el caso típico



de los pilotos de líneas aéreas comerciales. Finalmente, puede tratarse de un paciente con antecedentes claros de infarto de miocardio que consulta por dolores típicos de angina residual. En este último supuesto, la probabilidad, a priori, de tener lesiones coronarias es lo suficientemente elevada ( 90-95% ) como para no plantear muchas dudas sobre la existencia de CCA como causa subyacente del dolor.

Dejando voluntariamente de lado el problema de la angina tras el infarto de miocardio, nos centraremos a partir de ahora, en el diagnóstico del dolor torácico de posible etiología isquémica y posteriormente revisaremos brevemente el problema de los sujetos asintomáticos. En todos los casos trataremos de investigar, en que medida los datos clínicos y del interrogatorio por una parte y los resultados de los test diagnósticos no invasivos por otra, son capaces de confirmarnos con seguridad la existencia de lesiones coronarias.

El cardiólogo enfrentado al problema del dolor torácico interroga al paciente sobre las características del mismo, al tiempo que valora el sexo, la edad, los antecedentes familiares y los factores de riesgo epidemiológicamente definidos como predictores de enfermedad coronaria. Podríamos decir, de modo muy esquemático, que a partir del análisis anterior el dolor torácico quedaría finalmente catalogado en uno de estos tres subtipos:

- Dolor torácico típico de angina: sería el equivalente a la angina de esfuerzo clásica descrita por Heberden <sup>18</sup> ( dolor opresivo, generalmente retroesternal, irradiado o no, que se desencadena por el esfuerzo y desaparece en unos 10 minutos al cesar aquél o con la toma de nitritos sublinguales ). Este tipo de dolor sugeriría fuertemente la enfermedad coronaria como probable causa del mismo.

- Dolor torácico atípico para angina, también denominado angina atípica: en referencia a síntomas más o menos complejos, pero con ausencia de uno o más de los criterios referidos como característicos para la angina clásica ( por ejemplo, el dolor no cede con el reposo ). La etiología del dolor en estos casos sería siempre imprecisa y muy difícil de definir.

- Por último, dolor torácico de causa no cardiaca: en este último caso quedaría prácticamente descartada la etiología coronaria como factor etiológico del mismo.

En la literatura, se han publicado diversas series que han definido la correspondencia existente entre este tipo de clasificación clínica del dolor torácico, y la frecuencia de CI angiográficamente definida por la presencia de lesiones coronarias significativas. La serie de Weiner <sup>19</sup> realizada en más de 2.000 pacientes sintomáticos, constata que en el hombre el dolor torácico referido como angina típica, se corresponde en el 89% de los casos con lesiones coronarias, mientras que en la mujer, la frecuencia de lesiones encontradas es sólo del 62%. Por el contrario, en episodios de dolor clasificados como no anginosos o de aparente causa extracardiaca, el 22% de los varones y el 5% de las mujeres presentaban lesiones coronarias.

Por otro lado, Detry y cols <sup>20</sup> ya observaron que para un angor funcionalmente idéntico, el riesgo coronario era mayor en el hombre. Así, en el caso de angina típica, los autores observaron una prevalencia de enfermedad coronaria del 90% para los varones frente al 62% para las mujeres. Al mismo tiempo, en su serie, la angina atípica presentaba una frecuencia de lesiones estenóticas que oscilaba del 18% al 11%, según el sexo del que se tratara.

Una de las aportaciones recientes de mayor impacto en este campo ha sido, sin duda, el concepto de probabilidad en el diagnóstico de Cardiopatía Isquémica. Diamond y Forrester <sup>21</sup> basándose en un colectivo de 5.000 pacientes norteamericanos demostraron que el riesgo coronario se relacionaba con 3 factores principales muy fáciles de adquirir; las características clínicas del dolor, el sexo y la edad del sujeto. A partir de esta información se ha podido construir una especie de tablas <sup>22</sup> que permiten, para un caso concreto, conociendo los 3 datos previos estimar el porcentaje de riesgo coronario. Así, para un hombre de 45 años con diagnóstico de angina típica, la probabilidad calculada de Cardiopatía Isquémica oscila entre el 85% y el 89%; por el contrario si se trata de una mujer (de la misma edad y con las mismas características clínicas) el riesgo oscila entre un 45% y un 65%.

Sería recomendable que los datos manejados por Diamond y Forrester <sup>21</sup> se adaptasen previamente a cada centro, ya que los aspectos epidemiológicos podrían variar sensiblemente de un país a otro. Sin embargo, es importante comprobar que la prevalencia anotada para cada tipo de angina y también las observadas en relación con el sexo, están muy próximas de unos estudios a otros <sup>23</sup>. Posteriores revisiones sugieren que los datos aportados por estos autores <sup>22</sup>, al basarse en una parte de población con antecedentes de infarto de miocardio, podrían sobrestimar ligeramente la prevalencia de lesiones, especialmente para el caso de angina atípica. No obstante, siguiendo la misma metodología, otros autores no han encontrado diferencias significativas en las proporciones de riesgo previamente observadas

<sup>24, 25</sup>

Estos resultados confirman la importancia de los datos del interrogatorio clínico y permiten definir en que momento podrán

serán necesarios o no los test diagnósticos complementarios. En efecto, en un paciente concreto, el diagnóstico final de "ausencia" o "presencia" de enfermedad coronaria, debería quedar establecido con un margen de error razonablemente pequeño. Por ejemplo, teóricamente sería aceptable en el momento de emitir dicho diagnóstico, un riesgo de equivocación de un 5% o incluso de hasta un 10%. Todo esto implicaría el que, en algunos pacientes, al finalizar esta etapa preliminar del interrogatorio clínico, podría establecerse ya una hipótesis diagnóstica etiológica con un margen de error aceptable ( inferior al 10% ). Consideremos, a continuación, algunos ejemplos.

- Desde el punto de vista clínico, un varón de 52 años de edad con angina típica presenta una probabilidad de enfermedad coronaria ligeramente superior al 90% <sup>21</sup>. El diagnóstico en este momento se establece con suficiente seguridad ( margen de error inferior a un 10% ) como para no necesitar de otro tipo de test diagnóstico complementario. Es decir, en el varón por encima de los 45 años la clínica de angina típica es suficiente para establecer el diagnóstico de CI, eliminando así la necesidad de otros test diagnósticos.

- Parece también aceptado que en el caso de una mujer de menos de 40 años de edad con angina atípica, la probabilidad de tener enfermedad coronaria significativa es inferior al 10% <sup>21</sup> y por tanto, en este caso, serían también innecesarios otros test diagnósticos. Es decir, por debajo de los 40 años, la mujer con angina atípica o dolor torácico atípico nos permite descartar razonablemente la CI como causa

subyacente del mismo.

Sin embargo, salvo las dos cuestiones previamente planteadas, en todos los demás casos los test diagnósticos no invasivos deberán utilizarse, eso sí, racionalmente, para identificar pacientes con riesgo de CI y por tanto candidatos a la coronariografía. Por ejemplo, consideremos el caso de un varón con menos de 45 años o de una mujer ( independiente de su edad ) con clínica de angina típica, o también el caso de la angina atípica en el varón o en la mujer con más de 40 años. En todas estas circunstancias, la necesidad de test no invasivos, para asegurar el diagnóstico final serían incuestionables.

Si nos planteamos ahora el problema de los sujetos asintomáticos, deberíamos recordar que se han practicado estudios coronariográficos sistemáticos en este tipo de poblaciones <sup>26.27</sup>, los cuales han demostrado que la incidencia de enfermedad coronaria oscila entre un 3,5% y un 4,5%. Diamond y Forrester <sup>21</sup> tomando de nuevo los resultados de grandes series con comprobación anatómica, han demostrado que estas proporciones variaban con el sexo y la edad de los pacientes: inferior al 1% para el caso de mujeres con menos de 50 años y superior al 10% para los varones con más de 50 años.

De este modo, los sujetos asintomáticos de una población general, salvo los varones mayores de 50 años, tienen todos un riesgo coronario lo suficientemente bajo como para no justificar, salvo excepciones, la realización de test diagnósticos complementarios.

#### I-B.- La coronariografía como examen de referencia.

Aunque se ha sugerido que la mayor parte de los enfermos con angina, deberían someterse a una arteriografía coronaria como parte de

su evaluación <sup>28</sup>, sin embargo, esta afirmación no deja de ser polémica <sup>29</sup>. Se sabe que la coronariografía selectiva, practicada bajo condiciones técnicas adecuadas, permite con una excelente probabilidad afirmar, o excluir, una enfermedad coronaria como causa de la CI. Además, esta exploración invasiva permite determinar la extensión de las lesiones, e incluso precisar la existencia de un eventual espasmo coronario. Pese a todo, al ser un test invasivo no está exento de riesgos, críticas y limitaciones <sup>30-32</sup>.

En la literatura se han señalado en numerosas ocasiones las limitaciones técnicas y fisiológicas de esta prueba. Destaquemos aquí dos aspectos importantes: por un lado, un riesgo del 33% de falsos negativos cuando se comparan sus resultados con los datos necrópsicos <sup>33</sup>, y por otro, el problema de las estenosis clasificadas como de grado "medio" o "bordeline", para las cuales pueden existir variaciones interobservador casi inaceptables <sup>34</sup>. Por todo ello, este examen no puede entenderse como test de "screening" de la enfermedad coronaria; en contra, estarían su morbimortalidad y un costo claramente prohibitivo, como repetidamente se ha comunicado <sup>30.31.35</sup>.

Finalmente y por todo lo anteriormente expuesto, queda claro que el clínico especialista se ve obligado a una selección previa de pacientes a los que indicar la realización de una coronariografía. Los posibles beneficios derivados de la misma, cirugía o angioplastia, o la estimación más concreta de un valor pronóstico, serían dos razones de clara justificación para esta actitud.

#### I-C.- Test no invasivos en el diagnóstico de enfermedad coronaria.

El objetivo de cualquier test no invasivo, una vez realizado en un paciente concreto, es tratar de establecer la probabilidad de

enfermedad coronaria bajo un riesgo de error aceptable ( de un 5% a un 10% ). También, en determinadas circunstancias, estos test pueden proporcionar información o no disponible o proporcionarla en mejores condiciones que la obtenida mediante otras fuentes, incluida la coronariografía. Finalmente, no nos cabe duda, de que este tipo de test son mucho más aconsejables para estudios de seguimiento longitudinales que los test invasivos, entre otras cosas por su propia condición de no invasivos.

El valor diagnóstico de cualquier test no invasivo viene dado por los siguientes parámetros:

Sensibilidad ( S ); probabilidad de que un paciente con enfermedad coronaria presente una prueba positiva, expresada como el porcentaje de pacientes con enfermedad que tienen un test positivo. A veces se le denomina, tasa de verdaderos positivos del test.

Especificidad ( E ); probabilidad de que un paciente sin enfermedad coronaria presente una prueba negativa, expresada como el porcentaje de pacientes sanos que tienen un test negativo. A veces se le denomina, tasa de verdaderos negativos del test.

Valor predictivo positivo ( VPP ); probabilidad de que una prueba positiva sea verdadera positiva, expresado como la proporción de test positivos que son correctos.

Valor predictivo negativo ( VPN ); probabilidad de que una prueba negativa sea verdadera negativa, expresada como la proporción de test negativos que son correctos.

Exactitud o precisión ( EX ); los resultados verdaderos en

relación al número total de pruebas realizadas.

Prevalencia ( PR ); número de pacientes con una determinada enfermedad en el grupo estudiado.

Parece deducirse de inmediato que la S y E de un test definen la calidad diagnóstica del mismo y no dependen directamente de la prevalencia de enfermedad existente en la población analizada. Sin embargo, la sensibilidad del test es calculada exclusivamente a partir de los pacientes coronarios ( definidos en la coronariografía), y la especificidad también a partir de los pacientes angiográficamente normales <sup>22,36</sup>.

Por el contrario, el valor predictivo del test, informa sobre la capacidad del mismo para predecir la presencia ( VPP ) o ausencia ( VPN ) de enfermedad coronaria según sea su resultado, por tanto, es este el valor que realmente interesa al clínico. Sin embargo, el valor predictivo del test depende estrechamente de la prevalencia de enfermedad coronaria en la población a que pertenece el sujeto estudiado con dicho test <sup>22</sup>.

Permítasenos aplicar lo dicho al caso concreto de un test con una S y una E del 90% , al estudiar a una población con alta ( 80% ) o baja ( 20% ) prevalencia de enfermedad coronaria. Al aplicar el test a un sujeto de la población A ( con alta prevalencia ), con una probabilidad previamente conocida de un 80%, en base a la edad, sexo y manifestaciones clínicas; si el resultado del test es positivo para la enfermedad, el valor predictivo aumenta a un 97%, pero si fuese negativo la probabilidad de enfermedad disminuiría a un 68%, valor que no nos permite definirnos sobre si el paciente tiene o no enfermedad. Por el mismo razonamiento, si el test es negativo en un sujeto de la



población B ( con baja prevalencia), el resultado permite excluir con seguridad la enfermedad ( probabilidad del 97% de estar sano ), pero si el test es positivo, el riesgo coronario aumentaría de un 20% a un 68%, valor que no nos permite inferir una conclusión definitiva sobre si tiene o no realmente enfermedad coronaria.

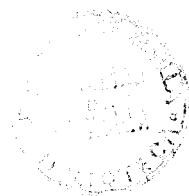
Así, queda claro que para un paciente dado, el valor predictivo de un test o la probabilidad de enfermedad coronaria después de su realización depende, no solamente, del rendimiento del mismo ( en cuanto a S y E se refiere ) sino también de la prevalencia de enfermedad coronaria de la población a que pertenece dicho paciente.

Tan sólo en tres ocasiones no habría que tener en cuenta otras consideraciones para poder extraer conclusiones definitivas tras la realización de un test no invasivo.

1.- En el caso de un test ideal, con una S y una E del 100%. En este caso cada test considerado como positivo nos predeciría la existencia de enfermedad coronaria con una probabilidad del 100% ( VPP del 100%) y lo mismo al contrario. Es evidente que este test no existe, ni siquiera puede considerarse como tal a la coronariografía.

2.- En el caso de un test con una S del 100%, estaríamos seguros de que todo sujeto con resultado negativo no tendría enfermedad cualquiera que fuese el riesgo establecido a priori ( VPN del 100% ).

3.- En el caso de un test con una E del 100%, podríamos asegurar que todo sujeto con resultado



positivo tendría enfermedad independientemente de su riesgo a priori ( VPP del 100% ).

Salvo en estos tres casos particulares, el valor predictivo de un test para un paciente dado, depende por un lado de la S y E del test aplicado y por otro de la prevalencia de enfermedad en la población a que pertenece dicho paciente. La relación que agrupa el riesgo a posteriori ( después del test ) con el riesgo a priori ( prevalencia o probabilidad pretest de enfermedad ) viene dada por el Teorema de Bayes; " el valor predictivo de un test depende de la probabilidad pre-test o prevalencia de la enfermedad en la población estudiada."

I-D.- Teorema de Bayes: su utilidad en los test no invasivos cardiológicos.

La probabilidad de que un test positivo indique enfermedad es igual a:

$$\text{prevalencia} * \text{sensibilidad} / ( \text{prevalencia} * \text{sensibilidad} ) + (( 1 - \text{prevalencia} ) * ( 1 - \text{especificidad} )).$$

La probabilidad de presentar un test negativo en presencia de cardiopatía isquémica ( error predictivo ) es igual a:

$$( 1 - \text{sensibilidad} ) * \text{prevalencia} / ( 1 - \text{sensibilidad} ) * ( \text{prevalencia} ) + (( \text{especificidad} ) * ( 1 - \text{prevalencia} )).$$

Es frecuente el presentar los resultados del valor predictivo sobre un diagrama de coordenadas en el que la abscisa corresponde a la probabilidad de enfermedad antes del test y la ordenada a la probabilidad después del test <sup>37</sup>. En el caso de un test sin valor predictivo,

las probabilidades antes y después de su realización no cambiarían y sus valores se encontrarían alineados con la diagonal del eje cartesiano de representación, siendo evidente la inutilidad de este test desde el punto de vista diagnóstico.

De este modo, podríamos decir que la predicción positiva de un test para un paciente de una población concreta puede calcularse, bien directamente a través de la fórmula ( $VPP = VP / VP + FP$ ), o bien indirectamente a través del Teorema de Bayes.

Por todo ello, las conclusiones que se pueden deducir después de haber realizado un test imperfecto, confrontando sus resultados con la probabilidad inicial estimada a partir de la historia clínica serían:

- La historia clínica y la exploración física, como ya hemos visto, nos permiten un diagnóstico de certeza tan sólo en un porcentaje muy limitado de casos.

- Los test no invasivos, nos permiten transformar en "seguro" un riesgo coronario, considerado a priori como "probable", cuando sus resultados son positivos en pacientes que pertenecen a poblaciones con un nivel de prevalencia elevado para enfermedad coronaria. De modo similar, podemos excluir la enfermedad cuando un resultado negativo se produce en un paciente de población con baja prevalencia de riesgo.

- En los demás casos, un test funcional imperfecto no admite nunca un diagnóstico de certeza; más bien, nos permite únicamente estimar la probabilidad de ausencia o presencia de enfermedad coronaria en estas dos hipotéticas situaciones; test positivo en un paciente con riesgo coronario bajo, test negativo en paciente con

riesgo alto.

Por todo ello es aconsejable interpretar los resultados de estos test funcionales como un "continuum" de riesgo y no como una respuesta binaria ( test normal o anormal ) <sup>36,38</sup>. Es de destacar que estas conclusiones son válidas para todos los test no invasivos en el diagnóstico de Cardiopatía Isquémica, independiente del rendimiento que tenga el test que hemos aplicado. Así, en el caso de un test con una S y E del 90%, el riesgo coronario de un paciente con una prevalencia o probabilidad pretest de riesgo del 20% pasa al 67% si el resultado del test es positivo. En el caso de un test más imperfecto ( menos perfecto ), el mismo paciente tendría en consecuencia un riesgo inferior al 67% tras el mismo resultado positivo. Por el contrario, si el test fuese más perfecto la ganancia en predicción, respecto a la clínica, sería simplemente mayor.

En la actualidad ningún test no invasivo permite predecir con certeza suficiente la presencia de enfermedad coronaria cuando resulta positivo en un paciente con baja prevalencia de enfermedad coronaria ( se requeriría realmente una S y una E igual o superior al 97% para dicho test ).

Finalmente, otra limitación que presentan los test funcionales imperfectos, es la existencia de los test considerados como "no diagnósticos", en la medida en que no se alcanzan resultados mínimamente interpretables.

#### I-E.- Aplicación escalonada de los test no invasivos.

En los párrafos precedentes ha quedado de manifiesto las limitaciones importantes de los test no invasivos, como substitutos

de la coronariografía. Estas limitaciones pueden, en gran parte, desaparecer si el paciente se beneficia de dos test realizados secuencialmente para llegar a un diagnóstico definitivo de enfermedad <sup>40,41</sup>. En efecto, partiendo de la hipótesis de independencia de los test, puede decirse que si el VPP de un test A es del 85% y el de un test B de un 90%, la probabilidad de que ambos sean falsos positivos para un mismo paciente es aproximadamente de un 1,5%. Inversamente, la probabilidad de que ambos sean falsos negativos, en un paciente con enfermedad coronaria, es mucho menor que la probabilidad de que uno u otro sea falso positivo en el mismo paciente.

La hipótesis de independencia de los dos test es indispensable ( en el caso de que sus respuestas estuvieran ligadas, los dos se equivocarían sistemáticamente en los mismos pacientes; por tanto, sería inútil realizar el test B después del test A o a la inversa ). Esta hipótesis de independencia es razonable cuando se trata de exámenes diagnósticos tan diferentes como el ECG de esfuerzo <sup>38</sup> ( detección eléctrica de isquemia ) o la investigación de calcificaciones coronarias por fluoroscopia <sup>42</sup> ( detección anatómica ) o la gammagrafía con talio-201 <sup>43</sup> ( exploración de flujo coronario regional ) o incluso, la respuesta de la fracción de eyección ( FE ) al esfuerzo <sup>44</sup> ( cinética ventricular ).

Por otra parte, esta hipótesis de independencia puede testarse en un grupo de pacientes que se hayan sometido a dos tipos de test diferentes. Se ha comprobado que no son los mismos pacientes los que tienen un ECG de esfuerzo falsamente positivo ( como ocurre frecuentemente en las mujeres ) y una gammagrafía con talio-201 también falsamente positiva. Incluso en el caso de que la independencia de ambos test no sea tan marcada y sólo sea parcial, el valor predictivo de los dos test cuando sus resultados son concordantes es

muy superior al valor predictivo de cada uno por separado.

Diamond <sup>21</sup> y Epstein <sup>22</sup> demostraron que la hipótesis de independencia puede utilizarse en la fórmula del Teorema de Bayes a dos niveles y en dos etapas: el riesgo coronario a posteriori del test A se transforma en el riesgo coronario pretest del test B y el riesgo final se calcula así a partir de la S y E del test B, empleando nuevamente la fórmula del Teorema de Bayes.

Así retomando de nuevo el ejemplo de test independientes con S y E del 90%, positivos en el caso de un paciente con una prevalencia del 20%, el riesgo coronario calculado antes del primer test es igualmente del 20%, tras el test A positivo sube al 70% y tras la positividad del test B la probabilidad positiva asciende a un 96%, valor aceptable al estar dentro del margen de error que aceptamos inicialmente. Esto ejemplifica claramente la enorme utilidad del empleo escalonado de los test no invasivos.

De la misma manera se ha demostrado que un paciente con una prevalencia del 80% de enfermedad en el que los dos test sean negativos, la probabilidad de enfermedad desciende a un 4%. Estos resultados se pueden expresar gráficamente.

A modo de resumen podríamos decir que en el caso de un paciente concreto, primero deberíamos considerar la probabilidad de enfermedad coronaria en base a su edad, sexo y manifestaciones clínicas, o lo que es lo mismo, trataríamos de establecer la prevalencia de enfermedad, identificando la población a que pertenece. Esta primera etapa, salvo raras ocasiones como hemos visto, no nos permitirá establecer una probabilidad de enfermedad con margen de error suficiente y nos veremos, en la mayoría de los casos, obligados a

realizar un test diagnóstico no invasivo. En la mayor parte de las situaciones, el ECG de esfuerzo, debido a su bajo costo y sencillez, es casi siempre el primero en realizarse. A continuación pasamos a analizar su interés, resultados y limitaciones.

## II.- ECG DE ESFUERZO EN EL DIAGNOSTICO DE LA ANGINA.

### II-A.- Pruebas de esfuerzo en cardiología.

La prueba de esfuerzo bajo control ECG constituye desde hace años una exploración básica en el diagnóstico de CI <sup>25,45,46</sup>. Se trata de un método objetivo, seguro y relativamente barato, lo que hace que cualquier persona pueda beneficiarse de este tipo de exploración.

De modo esquemático podríamos decir que su utilidad se basa en incrementar las demandas miocárdicas de oxígeno, a través de un aumento en la frecuencia cardiaca, presión arterial y gasto cardiaco. Si este incremento en las demandas no se acompaña de un aumento paralelo en el flujo coronario, aparecerá isquemia miocárdica. La isquemia se traducirá en alteraciones en el ECG, aparición de angina, caída en la presión arterial u otros signos o síntomas que deberán estar monitorizados continuamente durante su realización para lograr así el máximo rendimiento diagnóstico del test.

Dada la limitación de espacio y lo suficientemente conocido del tema, la metodología, indicaciones y contraindicaciones de los test ergométricos no serán tratados en este apartado. No obstante, remitimos al lector interesado a la bibliografía pertinente <sup>45</sup>. Consideramos más interesante detenernos en analizar las limitaciones, resultados y en general los aspectos polémicos que poseen este tipo de estudios.

Cuando se interpreta un test de esfuerzo, la respuesta del segmento ST del ECG sigue siendo la variable a controlar más importante del mismo. Sin embargo, si queremos mejorar el rendimiento diagnóstico del test parece recomendable que se tengan también en cuenta otras muchas variables, entre las que deben incluirse: la presencia o ausencia de dolor torácico, la respuesta progresiva de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial, los cambios en la amplitud de la onda R, la duración total del ejercicio, la aparición de soplos, estertores, ritmos de galope o arritmias durante la realización del test <sup>46-48</sup>.

Las alteraciones en el segmento ST pueden valorarse en relación a su eficacia diagnóstica, determinación de la extensión de enfermedad o a su impacto sobre el pronóstico.

Un tema siempre conflictivo en los test ergométricos, ha sido el considerar la aparición de angina sin cambios eléctricos, como predictiva o no de enfermedad coronaria. Cole y Ellestad <sup>49</sup> siguieron 1402 pacientes con respuesta ST positiva: la aparición de angina durante el esfuerzo llegó a identificar a un 85% de verdaderos positivos para enfermedad coronaria, mientras la respuesta del ST aislado sólo identificó un 64% de ellos. Weiner y colaboradores <sup>50</sup> llegaron prácticamente a similares conclusiones en este aspecto. Ellos concluyeron que el dolor anginoso durante el test predice la presencia de CCA más exactamente que su ausencia y que, por otro lado, la presencia de dolor torácico, incluso sin cambios en el ST, parece predecir la presencia de enfermedad de modo similar a cuando sólo aparecen cambios en el ST durante el esfuerzo.

#### II-B.- Limitaciones del test ergométrico.



Algunas causas ya conocidas de alteraciones en el segmento ST que conducen a diagnósticos falsamente positivos de enfermedad coronaria serían <sup>36,46</sup>:

- Sexo femenino
- Bloqueo de rama izquierda.
- Pre-excitación en el ECG basal o su aparición durante el esfuerzo.
- Prolapso valvular mitral.
- Fármacos ( digital, diuréticos, psicotropos ).

Por el contrario, también existen respuestas positivas del segmento ST que quedan enmascaradas y que conducen a diagnósticos falsos negativos como en las siguientes situaciones <sup>36</sup>:

- Bloqueo de rama derecha.
- Desviación del eje eléctrico a la izquierda.
- Infarto de miocardio previo.
- Algunas drogas psicotropas.

#### II-C.- Resultados de los test ergométricos.

El análisis de la literatura, en cuanto a rendimiento en S y E de este tipo de test muestra grandes divergencias. Se han publicado variaciones tan llamativas como una S oscilando de un 38% a un 88% o una E de un 41% a un 100% según las series <sup>25</sup>. Es posible que tales divergencias se deban a:

- Porcentaje total de pacientes estudiados con enfermedad de un sólo vaso. Parece que la sensibilidad de la prueba aumentaría con

el número de estenosis coronarias <sup>51</sup>.

- Número de derivaciones analizadas por estudio. A partir de algunos trabajos parece desprenderse que un mayor número de derivaciones aumenta la S sin disminuir la E <sup>52</sup>. Es recomendable, si es posible, monitorizar las doce derivaciones del ECG.

- La selección previa de los pacientes estudiados: en este aspecto mientras parece lógico excluir de los resultados los pacientes con test no diagnósticos ( trastornos de repolarización en reposo, bloqueo de rama izquierda, prueba submáxima..etc ) no ocurre lo mismo, si a priori, se excluyen pacientes que se sabe presentan una tasa elevada de falsos positivos ( por ejemplo mujeres ), lo que llevaría a sobrestimar la especificidad real de la prueba de esfuerzo.

- Las características de la angina. Parece seguro que la S de la prueba se incrementa si la mayoría de los pacientes estudiados presentan clínica de angina típica <sup>53</sup>.

- Para finalizar, otras causas evidentes que también podrían explicar las diferencias publicadas serían; por ejemplo, el coronariografiar sistemáticamente a las mujeres con test positivos lo que resultará en una clara disminución de la especificidad, al aumentar la incidencia de falsos positivos, simplemente porque sabemos que en este tipo de población la prevalencia de enfermedad coronaria es menor.

Teniendo en cuenta todas estas consideraciones, para una población general con manifestaciones clínicas de angina, la aparición de un descenso del ST igual o mayor a 1 mm se produce de un 60% a un 85% de los pacientes con afectación coronaria. Por otro lado, de un 10% a un 20% de los sujetos angiográficamente normales, presen-

tan una prueba de esfuerzo falsamente positiva ( por tanto, la especificidad oscila entre un 80% y un 90% ). La especificidad, no obstante, parece ser más baja en la mujer que en el hombre aunque este punto está muy debatido. Para algunos <sup>20,54,55</sup> la S y la E son las mismas para el hombre y para la mujer, y el valor predictivo más bajo de la mujer se debería a una prevalencia de enfermedad más baja en ella que en el hombre. Para otros <sup>56</sup>, el valor predictivo tan malo en la mujer sometida a un test de esfuerzo no sólo se debe a la prevalencia sino también a una verdadera E más baja en el caso de la mujer.

En una reciente compilación de más de 30 series publicadas en la literatura, Gerson <sup>57</sup> llega a concluir: en pacientes con dolor torácico, valorando un descenso del ST igual o mayor a 1 mm y con la coronariografía como referencia, la sensibilidad del test de esfuerzo es de un 72% ( ergometría positiva en 2592 pacientes de 3583 con lesiones coronarias significativas ) y la especificidad de un 79% ( ergometría negativa en 1740 pacientes de 2213 angiográficamente normales ).

Es aconsejable considerar la respuesta del segmento ST como un "continuum" y huir de las interpretaciones binarias ( test positivo o test negativo ) como ya hemos señalado previamente. Además, la exclusiva valoración del segmento ST puede, ocasionalmente, llevar a conclusiones sorprendentes, como la enunciada por Weiner et al <sup>50</sup> que evaluaron la S, E y VP del test en un grupo de pacientes que tenían coronariografía como parte del estudio CASS ( Coronary Artery Surgery Study ). Estos autores concluyeron: " la capacidad del test ergométrico para predecir CI está limitada en una población heterogénea en la que la prevalencia de enfermedad puede estimarse a través de la clínica y el sexo de los pacientes.". En principio se trata de un análisis miope de la situación, en relación con esquemas muy básicos

a la hora de interpretar este tipo de estudios.

Incluso si fuese verdad que el valor diagnóstico del test ergométrico no fuera mejor que el de la historia clínica, este test todavía sería útil <sup>58</sup>. Así, en pacientes con cardiopatía coronaria conocida o en aquellos en los que fuese fuertemente sospechada, la respuesta del segmento ST se ha mostrado útil en estimar la severidad de la enfermedad. Esta aseveración, de que la magnitud de la depresión del segmento ST se relaciona con la severidad de la enfermedad se ha demostrado por numerosos investigadores <sup>58-60</sup>. De una compilación de estos artículos <sup>58</sup> puede deducirse que los pacientes con más de 2 mm de depresión del segmento ST, presentan enfermedad de tres vasos en el 57% de los casos, y de dos o tres vasos en el 85%, mientras que si la depresión es sólo de 1 mm, el 21% de los casos tendrán afectados los tres vasos y sólo un 37% de ellos enfermedad en dos o tres vasos.

En realidad y como ya hemos señalado previamente, al clínico le interesa sobretodo el valor predictivo del test, que es lo que a continuación vamos a analizar. Como sabemos, dicho valor puede calcularse bien a partir de una tabla de dos por dos ( método directo ) o bien través del Teorema de Bayes con un cálculo previo de la prevalencia. De cualquier forma, parece comprobado que si se agrupan los resultados de este tipo de estudios todos ellos tienden a converger en el siguiente sentido:

1.- En los pacientes con una débil prevalencia de enfermedad coronaria ( sujetos asintomáticos o con angina atípica ), la prueba de esfuerzo posee un VPP muy bajo; tanto es así que, en estos casos, una prueba de esfuerzo positiva tiene una mayor probabilidad de ser realmente un falso positivo que un verdadero positivo. Por el contrario, en estos mismos pacientes la prueba de esfuerzo posee un buen

VPN; una prueba técnicamente correcta que sea negativa descarta con buena fiabilidad la enfermedad. En este sentido, la gran incidencia de falsos positivos observada al estudiar con test ergométricos poblaciones asintomáticas, ha llevado a la mayoría de autores a indicar este tipo de test a subgrupos escogidos de sujetos, especialmente a los que pueden tener mayor predisposición a desarrollar enfermedad <sup>61</sup>. Estos subgrupos estarían constituidos por sujetos con antecedentes familiares cardiológicos importantes, especialmente de muerte súbita, o bien estamentos sociales con responsabilidades sobre la comunidad, como los pilotos civiles. En general, puede decirse que actualmente los resultados positivos en este tipo de población tienden a considerarse como un factor de riesgo coronario más, junto a los ya conocidos previamente y no valerse de ellos para identificar pacientes con posible enfermedad coronaria.

2.- En pacientes varones con angina típica, un ECG de esfuerzo positivo tiene un alto valor predictivo para enfermedad coronaria, mientras uno negativo no permite descartar la enfermedad. Para Weiner <sup>19</sup>, la probabilidad de enfermedad pasa de un 89% a un 96% si el test es positivo en este tipo de casos.

3.- Por el contrario, en la mujer, incluso con angina típica, una prueba de esfuerzo positiva no permite afirmar la existencia de una aterosclerosis coronaria, y una prueba negativa no permite descartarla.

Por todo ello parece que la prueba de esfuerzo tiene un interés considerablemente más bajo en el diagnóstico de enfermedad coronaria, de lo que inicialmente se pensaba. Sin embargo, las conclusiones pesimistas de algunos estudios parecen, no obstante, exageradas. Los métodos computadorizados abren nuevas perspectivas en

este tipo de estudios y recientes publicaciones <sup>62</sup> así lo evidencian. Sin embargo y a modo de conclusión puede decirse que los criterios óptimos o la combinación de criterios útiles para predecir la enfermedad arterial coronaria, a partir de la ergometría, no han sido totalmente establecidos todavía.

#### II-D.- Conclusiones.

Estos resultados permiten resumir el valor del ECG de esfuerzo, confrontado con la clínica, en los siguientes aspectos:

- 1.- En sujetos asintomáticos de una población general la prueba de esfuerzo no parece aconsejable ni rentable.
- 2.- En sujetos asintomáticos, pero con "riesgo": si la prueba es negativa se elimina la enfermedad, pero si es positiva es obligado la realización de otros test antes de sacar conclusiones.
- 3.- En el caso de angina atípica, independientemente del sexo; una prueba de esfuerzo negativa hace poco probable la existencia de enfermedad pero lo contrario impone la realización de otros tipos de test.
- 4.- En la mujer con angina típica la prueba de esfuerzo no parece ser concluyente cualquiera que sea su resultado.
- 5.- En el hombre con angina típica, en algunos casos

la simple consideración de algún otro dato permite afirmar, con bastante probabilidad, la enfermedad como segura ( por ejemplo la edad ). Si la prueba es positiva establece con seguridad la existencia de enfermedad. Pero si el resultado es negativo, no se puede descartar y exige la práctica de exámenes complementarios.

Resumiendo podríamos decir que ante un paciente que consulta por dolor torácico, el interrogatorio clínico y el examen físico son etapas importantes y previas a la realización de cualquier test funcional. A veces, esta etapa inicial, permite por sí sola, afirmar o excluir la enfermedad coronaria con un riesgo de error suficientemente bajo como para ser aceptable y hacer innecesarios otros test diagnósticos.

Sin embargo, en la mayoría de los casos, la etapa clínica no permite más que estimar una probabilidad de enfermedad coronaria y el especialista se ve enfrentado, en ese momento, a diversas posibilidades de elección : el esperar y ver la evolución o el tratarlo de entrada como una angina, hoy en día, no parecen soluciones satisfactorias. Las consecuencias socio-laborales por un lado, y la propia yatrogenia del tratamiento antianginoso desaconsejan esas dos posibilidades. Una tercera opción podría ser el indicar la coronariografía diagnóstica; solución de todo punto inaceptable por razones de costo y riesgo. La cuarta posibilidad, generalmente la escogida, supone confrontar los datos clínicos con el resultado de un test no invasivo. En este supuesto, por las razones previamente comentadas, el test de esfuerzo es la prueba inicial de elección. Sin embargo ya hemos podido comprobar que se trata de un test imperfecto y con un rendimiento diagnóstico, en ocasiones, totalmente insatisfactorio. Por tanto, la

necesidad de realizar nuevos test en los casos no concluyentes, nos lleva a considerar la importancia de la ergometría con talio-201, sin duda el segundo test no invasivo de mayor aceptación entre los clínicos como predictor de CI, por lo que será un tema a desarrollar a continuación. No obstante y dadas las continuas referencias al radionúclido talio-201, creemos justificado en las páginas siguientes un estudio en profundidad del mismo.

### III.-TALIO-201 E IMAGEN DE PERFUSION MIOCARDICA.

#### III-A.- Elección del talio-201 para la gammagrafía de perfusión.

En los últimos años, las técnicas de cardiología nuclear están adquiriendo una amplia aceptación y un gran desarrollo, debido sobretodo a su carácter no invasivo y su gran rendimiento diagnóstico, especialmente en el campo de la cardiopatía Isquémica.

Siguiendo la propuesta del Grupo de Trabajo de Cardiología Nuclear de la Sociedad Española de Cardiología ( SEC ) <sup>63</sup> podríamos considerar las diferentes exploraciones utilizadas en cardiología Nuclear divididas en:

- 1.- Angiocardiografía con radionúclidos.
- 2.- Estudios del miocardio y de la circulación coronaria.
- 3.- Estudios de la ventilación-perfusión pulmonar.
- 4.- Estudios del sistema vascular periférico.

En consonancia con nuestra línea de interés, serían los contenidos del segundo apartado los que más nos interesan en este momento. Incluso dentro de este campo, podrían distinguirse diferentes apartados, que evidentemente no podemos aquí tratar porque nos



desviarían mucho del tema central que vamos desarrollando. Por tanto, en aras de sintetizar al máximo nos centraremos en la gammagrafía de perfusión con talio-201 y remitimos al lector interesado a la bibliografía pertinente <sup>63</sup>. Adelantemos de inmediato que la gammagrafía de perfusión, es una técnica que permite la representación en imágenes de la distribución del flujo sanguíneo miocárdico.

El desarrollo de la imagen de perfusión miocárdica se basa en la comprobación hecha por LOVE y cols. en 1954 <sup>64</sup>, de que el K<sup>+</sup> y Rb radiactivos se acumulaban en el miocardio. La escalada de trabajos posteriores, con diferentes radionúclidos como el Rubidio-86 y el Cesio-131 llevaron a la utilización más reciente del Potasio-43 <sup>65</sup> y la reciente introducción por Kawana y cols. en 1970 del talio-199 <sup>66</sup>. Aproximadamente tres años más tarde Lebowitz y cols. <sup>67</sup> introducían el Talio-201, un radionúclido con vida media más larga que el anterior, y que pese a sus limitaciones, que luego veremos, hasta ahora es el de más amplia aceptación para el estudio de la perfusión miocárdica.

### III-B.- Características del talio-201.

El talio es un elemento metálico del grupo IIIA de la tabla periódica con propiedades similares a las del potasio <sup>68</sup>. La similitud biológica con este último viene dada porque el radio iónico del talio hidratado queda situado, en tamaño, entre el del potasio y el del rubidio. Se ha sugerido que dicho tamaño radial es precisamente la propiedad que determina la penetración pasiva del ión a través de las capas lipídicas de la membrana. Se discute todavía si el mecanismo de transporte del ión se produce a través de un proceso activo o pasivo <sup>69</sup>.

El talio-201 decae por captura de electrón, con una vida media

de unas 73 horas. Su fotopico principal queda entre 135 y 167 KeV, emitiendo un 98% de abundancia en rayos x de mercurio entre 69 y 83 KeV. Estas características físicas son poco adecuadas para su captación por gammacámaras convencionales, por ello se emplean generalmente colimadores de baja energía y alta resolución para obtener las imágenes miocárdicas de perfusión.

### III-C.- Cinética del talio-201.

Tras su inyección intravenosa se pueden considerar tres fases bien definidas en la cinética del talio-201.

I.- Momento instantáneo de la inyección.

II.- Distribución inicial.

III.- Redistribución ( RD ) o fase de reperfusión.

Fase I: momento instantáneo de la inyección.

Si consideramos esquemáticamente tres compartimentos en la distribución del talio-201 en el organismo: pool sanguíneo, miocardio y órganos extracardiacos, en esta fase el 100% del trazador se encuentra en el pool sanguíneo.

Fase II: distribución inicial o precoz.

Adelantemos aquí que la captación miocárdica del talio depende tanto del flujo sanguíneo como de la eficiencia de extracción miocárdica. En esta fase de distribución precoz un 4% del talio inyectado se encuentra en el miocardio, un 2% en el pool sanguíneo y hasta un 94% en los órganos extracardiacos.

La distribución inicial del talio-201 en el miocardio es una

función del flujo regional y de la capacidad de extracción miocárdica. Existen datos experimentales y clínicos que demuestran que la distribución miocárdica del talio-201 se relaciona de forma lineal con el flujo miocárdico regional en reposo <sup>70</sup>, o lo que es lo mismo, el flujo miocárdico regional en reposo es aproximadamente equivalente a la concentración miocárdica regional del trazador.

Weich y cols. en 1977 <sup>69</sup> demostraron que, en el corazón del perro, la fracción de extracción media del talio era de  $88 \pm 2\%$  y que no cambiaba significativamente cuando la frecuencia cardiaca aumentaba de 106 a 195 latidos por minutos mediante la estimulación auricular. A partir de trabajos experimentales, se sabe que la hipoxemia y la acidosis reducen la FE y que la estrofantina, el propranolol y la insulina no la alteran <sup>69</sup>. Por otro lado, son muy interesantes los trabajos de Weich <sup>69</sup> y Hamilton <sup>71</sup> en los que se demuestra que la FE disminuye tras la administración de dipiridamol ( DPL ). Para una vasodilatación máxima estos autores estiman una reducción que puede considerarse hasta de un 50%. Sin embargo, no se han observado modificaciones en la FE en el caso de estrés provocado con el esfuerzo. Weich <sup>69</sup> basa esta diferencia en el hecho de que el vasodilatador aumenta de manera aislada el flujo coronario, pero sin aumento paralelo de las necesidades de oxígeno por el miocardio, como inevitablemente se produce durante el esfuerzo.

La importancia clínica que puedan tener las alteraciones estrictamente dependientes de la extracción celular del talio-201 no están bien determinadas pero, en cualquier caso, no parecen ser tan decisivas como los problemas de captación en relación con el flujo regional.

La relación lineal entre captación miocárdica de talio y flujo

se mantiene durante situaciones de incremento en la demanda <sup>70</sup>, por tanto, los incrementos en el flujo coronario por encima del valor basal conllevan aumentos lineales en la captación de talio. Sin embargo, hay dos hechos importantes que conviene destacar: a altos niveles de flujo no parece que se mantenga dicha relación lineal y además en estos casos, curiosamente, la captación de talio parece depender del tipo de estímulo que incremente dicho flujo. Así, los aumentos de flujo relacionados con incrementos en la demanda miocárdica de oxígeno ( situación típica de una ergometría con talio-201 ) preservan la relación lineal entre nivel de flujo y captación de talio <sup>69,70</sup>. Por el contrario, altos niveles de flujo que estén por encima de las necesidades miocárdicas, como los inducidos con vasodilatadores ( situación típica de la gammagrafía con talio-DPL ) conllevan una pérdida de dicha relación lineal ( flujo-captación ) <sup>69,71,72</sup>. Por tanto, tras el dipiridamol, el aumento en la captación miocárdica del talio es de menor cuantía para un mismo aumento del gasto cardiaco y además no es lineal. Mientras que el vasodilatador multiplica por 400 el flujo coronario, la captación de talio se incrementa sólo en un 160% <sup>71</sup>. A niveles casi máximos de flujo coronario inducidos por medios farmacológicos, la captación de talio se incrementa menos que el propio flujo <sup>72</sup>. Todos estos hechos han sido de gran interés para el desarrollo de nuestra particular metodología de estudio ( administración de dosis bajas de DPL ), como posteriormente tendremos ocasión de comprobar.

La captación celular de talio es el resultado neto del balance entre continua extracción y liberación por parte de la célula miocárdica. El talio se distribuye homogéneamente por el ventrículo izquierdo en pacientes con arterias coronarias sanas. Pero mientras que las células sanas presentan un claro balance positivo, debido a que acumulan mayor cantidad del trazador de la que pierden, las

células isquémicas, pobremente perfundidas, alcanzan más lentamente su pico de concentración máximo y ello debido, por un lado, a la menor oferta sanguínea de talio ( situación de isquemia, generalmente secundaria a la presencia de una estenosis limitante de flujo ) y probablemente también a una menor eficiencia en la extracción del trazador <sup>73</sup>.

Mientras en el miocardio normalmente perfundido, el pico de concentración del talio, tras su administración iv., se alcanza en unos 15 minutos, en situación de bajo gasto, tarda aproximadamente una hora. Las situaciones que aumentan el flujo paralelamente al incremento en la demanda de oxígeno, acortan este tiempo a unos 3 minutos. Tras el DPL la cinética normal es parecida, aunque el pico máximo alcanzado parece más débil. En una zona distal a una estenosis significativa, la cinética es muy diferente: como el flujo local es bastante bajo, se enlentece mucho la captación miocárdica, pero siempre que el tejido miocárdico permanezca viable aquella seguirá existiendo, y la concentración de talio aumentará hasta la obtención de un gradiente equilibrado con el de la sangre arterial. En ese momento la actividad del miocardio isquémico será similar a la del miocardio sano adyacente ( en realidad se ha producido la redistribución que luego veremos ). De este modo, la actividad del talio en el miocardio isquémico va a disminuir paralelamente a la concentración sérica del trazador. Finalmente en un territorio infartado, la actividad inicial estará muy retardada debido a que la captación es prácticamente nula.

### Fase III: Redistribución.

En esta etapa, siguiendo nuestro esquema compartimental, existirá un 95% del trazador en órganos extracardiacos, un 1% en el

pool sanguíneo y aproximadamente un 4% en el miocardio. Adelantemos aquí que el proceso de redistribución es poco conocido, de esta etapa, sin embargo, se extraen importantes deducciones para la práctica clínica.

La observación de que el aclaramiento miocárdico neto del talio después de su inyección era de unas 7 horas <sup>68</sup> hizo pensar que el radionúclido tras su inicial extracción permanecería fijo en el miocardio por un tiempo bastante prolongado, . Sin embargo, en pacientes con lesiones coronarias sin antecedentes de infarto, los defectos provocados por el esfuerzo en la imagen de perfusión inicial, desaparecían transcurridas algunas horas <sup>74,75</sup>; ello demostraba que la distribución del talio por el miocardio era un fenómeno cambiante en el tiempo. A este cambio en la distribución inicial del trazador se le denomina redistribución.

Inicialmente se pensó que la redistribución era secundaria a una hiperemia reactiva en las zonas previamente isquémicas por el ejercicio. Las experiencias clínicas de Gewirtz <sup>76</sup>, demostraron que existía una redistribución rápida del trazador en pacientes en reposo, si estos presentaban estenosis fijas sin infarto previo, y sin evidencia de cambios en el nivel de perfusión durante el intervalo de tiempo entre la inyección y las imágenes retrasadas.

Para conocer la naturaleza de la redistribución debemos recordar que el talio se intercambia constantemente entre el miocardio, el pool sanguíneo y los órganos extracardiacos <sup>77</sup>. Después de su inyección intravenosa, el talio es extraído rápidamente por la mayor parte de los órganos, y de acuerdo con el principio enunciado por Sapirstein, en ese momento su distribución refleja la distribución local de flujo. De hecho, como sabemos, la concentración real del



talio en un órgano es proporcional a la perfusión y a la eficiencia de extracción. Ya que el miocardio recibe aproximadamente un 5% del gasto cardiaco y la fracción de extracción miocárdica es de un 87% en la fase de distribución inicial, aproximadamente un 4% de la dosis de talio inyectada alcanzará el miocardio, con más del 90% quedando en los órganos extracardiacos. Estos órganos sirven de reservorio sistémico, mientras la sangre actúa de vehículo de transporte entre los dos compartimentos <sup>68</sup>.

Después de la extracción inicial de talio por el miocardio, la concentración posterior del trazador viene determinada por un proceso de equilibrio entre el talio miocárdico y el del pool sanguíneo. Estos cambios en la distribución se relacionan con dos factores principales:

1. Captación continua de talio por el miocardio.

Ya que tras su paso inicial por el lecho coronario, la acumulación de talio es sólo de un 80 a un 88% , las regiones miocárdicas normalmente perfundidas continuarán acumulando progresivamente talio durante aproximadamente unos 24 minutos. Por el mismo motivo, la concentración de talio en el miocardio hipoperfundido se incrementará también, pero su pico se alcanzará más tardíamente que el de los segmentos normalmente perfundidos <sup>78</sup>.

2. Lavado neto de talio por el miocardio.

Cuando el trazador entra en el miocardio por inyección directa intracoronaria, poco talio alcanza el pool sanguíneo para influenciar la concentración miocárdica de talio por recirculación. En estas condiciones, la velocidad intrínseca de eliminación de talio en el miocardio canino es una función monoexponencial, con una disminución a la mitad de la actividad en aproximadamente 84 minutos. <sup>79</sup>. Existen

evidencias que sugieren que esta velocidad intrínseca de lavado es menor bajo condiciones de disminución en el flujo miocárdico<sup>80</sup>. Por el contrario, en la circulación intacta, tras su administración intravenosa el talio que llega al miocardio es continuamente reemplazado por talio nuevo procedente del pool sistémico sanguíneo. El balance neto de eliminación de talio es la diferencia entre la velocidad intrínseca de lavado miocárdico y la velocidad de captación de talio por el miocardio a partir del pool sanguíneo. Bajo tales condiciones, aproximadamente la mitad del talio miocárdico se lavará en un miocardio normalmente perfundido en un período de aproximadamente 8 horas.

Cuando el talio alcanza un miocardio normal bajo condiciones de hiperemia, como la que ocurre en el ejercicio, su concentración miocárdica llega a ser substancialmente mayor que la sanguínea, esto provoca un brusco gradiente entre ambos compartimentos, ocasionando un lavado neto elevado del trazador. Por el contrario, los segmentos miocárdicos hipoperfundidos no reciben mayor flujo sanguíneo con el ejercicio y no se alcanzan altas concentraciones del trazador. El gradiente de talio, miocardio-sangre, será inferior al de los segmentos normales, y por tanto, el lavado miocárdico neto de talio de los segmentos hipoperfundidos será también menor. Estas observaciones se han comprobado también en humanos, al advertir Sklar y cols.<sup>81</sup> que el talio se aclaraba más rápidamente de los segmentos miocárdicos normales que del pool sanguíneo, y que por el contrario, se aclaraba más lentamente del miocardio hipoperfundido que del pool sanguíneo.

Esquemáticamente y a modo de resumen podría decirse que en la fase inicial ( dentro de los 10 minutos siguientes a la inyección ) el miocardio sano capta rápidamente y con un balance claramente positivo gran cantidad de talio, la zona isquémica tiene una captación más lenta y con balance menos positivo, mientras que la zona de



necrosis alcanza una muy baja concentración de talio en un tiempo relativamente lento. Posteriormente, la célula sana pierde rápidamente talio, mientras que la isquémica puede seguir acumulando cationes ( intercambiando con el pool sanguíneo y extracardiaco ), hasta que tardíamente ambos llegan a igualarse y no se diferencian. Por el contrario, la concentración neta de talio en la célula necrótica prácticamente no se modifica y permanece siempre en niveles muy inferiores y, por tanto, fácilmente diferenciada con respecto a las otras dos.

Finalmente nos interesa destacar la importancia que tiene el disponer de un tiempo crítico, antes de iniciarse el aclaramiento del radionúclido, en el que la distribución miocárdica del trazador refleja el flujo miocárdico regional. La posibilidad de modificar las condiciones regionales de flujo y el que éstas puedan reflejarse en la imagen gammagráfica, abre enormes posibilidades en el campo de estudio de la cardiopatía coronaria. En la práctica clínica, dos tipos de estrés son los más frecuentemente utilizados; la gammagrafía de perfusión tras esfuerzo o la gammagrafía tras administración de un potente vasodilatador, como el dipiridamol, capaz de modificar los flujos regionales. Ambos métodos serán analizados por separado en posteriores apartados, pero previo a ello nos detendremos en el estudio de la imagen de perfusión que se obtiene con talio-201.

#### III-D.- Imagen de perfusión. Principios generales e instrumentación básica.

Necesariamente al comienzo de este capítulo, hemos de reconocer las dificultades y limitaciones que hemos tenido para su desarrollo, y ello por dos motivos fundamentales: en primer lugar, por nuestra propia condición de cardiólogo y no especialista en Medicina

Nuclear, y en segundo lugar, porque nuestra intención, desde el comienzo del estudio, ha sido analizar desde el punto de vista de nuestra especialidad y no al contrario, el papel que puede jugar el desarrollo de una metodología original, como la aquí seguida, en el contexto de los test diagnósticos no invasivos aplicables al campo de la cardiopatía isquémica. Finalmente tampoco ignoramos que determinados aspectos técnicos pueden influir, sin duda, en los resultados finales, pero sinceramente pensamos que no debemos entrar en la valoración crítica de tales aspectos.

Dicho esto, tratemos de realizar una breve semblanza, lo más clara posible, acerca de los aspectos técnicos involucrados en la obtención de las imágenes de perfusión miocárdica con el talio-201.

Los estudios en Cardiología Nuclear ( CN ) que requieren obtención de imagen implican la inyección de un isótopo o radionúclido que emite un fotón de alta energía. Se conoce por isótopo a las distintas formas de presentarse un mismo elemento químico, teniendo la propiedad de tener igual número de protones en su núcleo ( número atómico ) pero distinto número de neutrones ( masa atómica ). A la forma inestable de estos isótopos se les denomina isótopos radiactivos. Por otro lado, el término fotón se refiere a un "paquete" de energía asociado a radiación electromagnética, ésta puede ser de luz, de rayos X o de rayos gamma <sup>92</sup>. Los rayos gamma, de mayor capacidad de penetración, se producen durante el decaimiento radiactivo, cuando el núcleo del isótopo sufre una transformación de un nivel de energía nuclear a un nivel inferior.

En Medicina Nuclear, la energía se expresa en unidades de electrón voltio: esta unidad se define como la energía ganada por un electrón cuando es acelerado a través de un campo eléctrico con una

diferencia de potencial de un voltio. El talio-201 en el 93% de sus desintegraciones emite rayos X de mercurio, la energía de cuyos fotones se sitúa alrededor de 80.000 eV, o sea, 80 KeV. Al ser tan abundantes, la mayoría de los procedimientos de formación de imagen utilizan estos fotones de 80 KeV <sup>82</sup>.

El elemento fundamental que se emplea para la obtención de imágenes en CN es la gammacámara, la cual proporciona una representación gráfica de la distribución de la radiactividad. Este aparato consta de un colimador, un detector de posición ( cristal plano de yoduro de sodio ) y tubos fotomultiplicadores en número variable ( generalmente de 37 a 91 ) <sup>83</sup>. Cuando los rayos gamma emitidos interactúan con el cristal, una porción de su energía es convertida en luz. Los tubos fotomultiplicadores transforman, amplificándola, la señal luminosa en señal eléctrica. Entonces electrónicamente el detector calcula la posición de interacción y la energía de los rayos gamma, enviando esta información a la unidad final de presentación de datos.

El colimador es superponible a una lente. Está hecho de un material preparado para absorber los rayos gamma normalmente dirigidos. Dichos rayos gamma, sólo pueden alcanzar el cristal detector pasando a través de los agujeros o canales del colimador. El colimador más común es de agujeros paralelos. Sólo los rayos gamma emitidos desde el paciente en una dirección perpendicular al cristal pueden alcanzar el detector. El diámetro y la longitud de los canales afectan la sensibilidad y resolución del sistema. Dada la complejidad del tema, remitimos al lector interesado a la bibliografía <sup>82-84</sup>.

La elección del colimador y la ventana de energía a utilizar para la recogida de imágenes, merece un comentario adicional. Es

importante lograr un equilibrio entre un contaje estadístico adecuado y el tiempo total de registro <sup>84</sup>. Como se ha mencionado previamente, la redistribución del talio, tras su localización inicial en el miocardio, puede variar, pero en general se produce rápidamente. A menos que las primeras imágenes sean registradas dentro de los cinco a diez minutos siguientes a su administración, las imágenes retrasadas podrían fracasar al intentar detectar zonas de isquemia transitoria.

En todo estudio de perfusión deben recogerse un mínimo de tres proyecciones: anterior ( A ), oblicua anterior izquierda a 45 grados ( OAI ) y lateral izquierda ( LI ). Por ello es de gran importancia minimizar los tiempos de registro, al mismo tiempo que se adquieren suficientes cuentas para producir imágenes interpretables. Un colimador de amplia utilidad, de baja energía y de agujeros paralelos suele ser el mejor compromiso entre resolución de imagen y eficiencia de contaje <sup>84</sup>. Es muy importante el que las imágenes retrasadas sean tomadas en las mismas proyecciones que las obtenidas inmediatas a la administración del radionúclido <sup>83,84</sup>.

La selección de la ventana de energía de la gammacámara, afecta tanto al contaje como a la calidad de imagen. En general una ventana de mayor amplitud, supone una mayor eficacia de contaje pero a su vez las radiaciones dispersas pueden deteriorar la imagen final obtenida. La anchura de ventana más frecuente seleccionada es de un 20% del pico de energía fotónica del rayo X de mercurio ( aproximadamente 80 KeV ) asociado con el proceso de desintegración del talio-201

<sup>84</sup>.

Para finalizar y desde el punto de vista técnico hemos de decir que con el tiempo se han introducido mejoras progresivas en la escintigrafía de perfusión miocárdica con talio-201. Dichas mejoras,

esquemáticamente, se han producido en cuatro áreas concretas:

- Sistemas de obtención de imágenes: cada vez mejor adaptadas a las peculiares características físicas del talio-201. <sup>77</sup>.
- Ampliaciones del computador: orientado específicamente hacia la mejora en la calidad de imagen ( substracción de fondo ) y métodos de cuantificación de la misma <sup>77</sup>.
- Técnicas tomográficas: una de las principales desventajas de la imagen planar con talio-201, es la superposición de distintos segmentos miocárdicos, creando fuentes de error. La tomografía ofrece la ventaja de un análisis miocárdico en distintas capas <sup>85</sup>.
- Análisis cuantitativo: los cuales reflejan la distribución del talio-201 en el miocardio en función del tiempo y la posición, permitiendo así valoraciones más objetivas.

Existen dos tipos de cuantificación:

A.- Cuantificación espacial relativa: compara la captación miocárdica de talio-201 de distintas regiones en una misma imagen.

B.- Cuantificación temporal relativa: compara la captación miocárdica del radionúclido en una misma región en diferentes tiempos.

### III-E.- Interpretación de la imagen de perfusión.

Generalmente, de las estructuras cardiacas la mejor visualizada es el ventrículo izquierdo, debido a su mayor masa y su mayor grado de perfusión. Aproximadamente en un 20% de casos, el adel-

gazamiento de las porciones apicales puede llegar a simular un defecto de perfusión, especialmente si existe algún grado de dilatación ventricular <sup>86</sup>. La visualización del ventrículo derecho es más bien rara en los estudios en reposo, no así en el talio tras esfuerzo o cuando existe hipertrofia o sobrecarga en dicha cámara ventricular. <sup>86</sup>. La acumulación de talio en vísceras esplácnicas es un hecho relativamente frecuente, especialmente en estudios basales. El estar en ayunas, o inyectar el talio estando el paciente de pie intentan minimizar este problema. La superposición de la mama en la mujer, el diafragma, o los planos valvulares son, todos ellos, fuente de errores.

Comparando las imágenes gammagráficas iniciales con las tardías, podemos observar los siguientes tipos de defectos de perfusión <sup>74-76, 83, 86, 87</sup>.

#### 1.- Defecto reversible de perfusión.

El defecto aparece en la imagen inicial y desaparece en la de redistribución. Clínicamente esta situación se corresponde con la isquemia miocárdica transitoria.

#### 2.- Defecto persistente.

Cuando el defecto observado no cambia de una a otra fase. Su correspondencia clínica sería el infarto o cicatriz miocárdica.

#### 3.- Defecto persistente con redistribución parcial.

El defecto persiste en ambas fase, pero mejora ( disminuye ) en la fase tardía o de redistribución. Corresponde clínicamente a un infarto con área isquémica periinfártica.

#### 4.- Defecto paradójico.

Cuando la actividad miocárdica es normal en la fase inicial ( distribución homogénea ) pero aparecen defectos en la fase de redistribución. Su correspondencia clínica es poco conocida y motivo de controversia. Se ha atribuido tanto a lesiones extensas y severas como a una normalidad coronaria <sup>77</sup>.

Finalmente se han observado pseudoimágenes de isquemia que no corresponden a estenosis coronarias <sup>88,89</sup> en las siguientes situaciones:

- Miocardiopatía Hipertrófica y congestiva.
- Prolapso valvular mitral.
- Estenosis valvular aórtica.
- Síndrome X.
- Determinadas enfermedades sistémicas que afectan al miocardio ( sarcoidosis, amiloidosis...).

Ya hemos comentado que la gammagrafía con talio-201 se realiza, generalmente, con dos tipos diferentes de estrés; el esfuerzo o la vasodilatación farmacológica con dipiridamol, pasemos ahora a analizar el primero de estos dos métodos.

#### IV.-GAMMAGRAFIA DE ESFUERZO CON TALIO-201.

En los sujetos normales, el flujo miocárdico se incrementa durante el esfuerzo en proporción al incremento en la demanda miocárdica de oxígeno. En presencia de una estenosis coronaria el flujo puede llegar a ser normal en reposo, en relación con un fenómeno local de autorregulación. <sup>90</sup>. Con el test ergométrico tratamos de provocar un desequilibrio entre la oferta coronaria y la demanda de oxígeno que en ese momento se encuentra incrementada. Sin embargo, dado que la

capacidad para aumentar el flujo en respuesta al incremento en la demanda se ve limitada en el vaso estenosado, aparecerá isquemia en su territorio dependiente. Las diferencias de flujos entre los vasos normales y aquellos con estenosis, o entre vasos con distinto grado de afectación, resultará en una diferente concentración de talio en los distintos segmentos miocárdicos y por tanto aparecerán defectos de perfusión localizados, que es el objetivo final a conseguir con la gammagrafía.

Para poder valorar el flujo miocárdico, un trazador deberá distribuirse rápidamente por el miocardio en estrecha relación con el flujo regional <sup>31</sup>. El flujo sanguíneo coronario absoluto puede ser cuantificado con Xenon-133 o microsferas inyectadas intracoronariamente <sup>31</sup>. En el hombre, el flujo regional relativo se determina a partir de un trazador administrado intravenosamente que sea ávidamente extraído por el miocardio y que por tanto se distribuya, también, en relación al flujo. Como sabemos el radionúclido de más amplio uso en combinación con los test de esfuerzo es el talio-201.

#### IV-A.-Metodología.

Para la gammagrafía de esfuerzo con talio-201 se realiza una prueba de esfuerzo convencional, bien sobre tapiz rodante o bicicleta ergométrica, con registro simultáneo de las derivaciones ECG convencionales. Durante el test deberán monitorizarse el máximo posible de variables para así obtener el mayor rendimiento diagnóstico de la prueba. Los fármacos antianginosos, como es habitual, deberán suspenderse previamente, . Las contraindicaciones del test son similares a las de la ergometría. A diferencia de esta última, el test puede ser válido para su interpretación aún sin alcanzar la frecuencia máxima teórica, aunque este punto sigue siendo debatido en la actualidad <sup>38,39</sup>.



En el momento de máximo esfuerzo se inyectan 2 mCi de talio-201 en una vena previamente canulada de la flexura del codo, y se invita al paciente a continuar durante unos segundos más el esfuerzo, con objeto de conseguir una buena distribución miocárdica del trazador. Dentro de los diez primeros minutos siguientes a la administración del talio, debe iniciarse la recogida de imágenes en las tres proyecciones convencionales ( A, OAI a 45 grados y LI ). Las imágenes tardías se obtienen transcurridas unas tres horas en las mismas proyecciones <sup>68,83</sup>.

La utilización de la imagen tardía o de redistribución ha obviado la necesidad de dos estudios separados, uno de ellos en reposo, para poder definir la naturaleza de los defectos de perfusión encontrados ( reversibles o fijos, como previamente hemos comentado ). Este método resulta más económico y al mismo tiempo limita la exposición radiactiva del paciente. Sin embargo, recientemente se preconiza que en aquellos casos en los que no se observa redistribución en las imágenes tardías, y sin embargo no existen antecedentes de infarto documentado, se debe llevar a cabo un estudio en reposo independiente <sup>92</sup>. Se han señalado diferencias significativas entre ambos tipos de estudios hasta en un 20% de pacientes <sup>93</sup>. La variabilidad observada en la redistribución del talio a lo largo del tiempo, ha disminuido la utilidad clínica de la imagen de redistribución. Sin embargo, en el caso de un paciente que está siendo evaluado por sospecha de CI, es suficiente con detectar un defecto de perfusión en la fase de estrés para establecer el diagnóstico.

#### IV-B.- Interpretación y resultados.

Habitualmente el análisis de los resultados consta de la

interpretación visual de las imágenes analógicas obtenidas, sin embargo, últimamente cada vez es más frecuente la utilización del computador en esta fase.

El procesamiento por computador de la imagen gammagráfica ha ido fundamentalmente orientado a la mejoría de la imagen obtenida y a la cuantificación de la misma. La substracción de la actividad de fondo, generalmente mediante un método interpolativo, o la utilización de técnicas de filtraje, serían dos ejemplos de lo anteriormente comentado <sup>90</sup>. La digitalización o la codificación en color parecen claramente haber mejorado la interpretación de los resultados <sup>77,91</sup>. Las técnicas de cuantificación aportan un criterio objetivo para la detección y valoración de la extensión de la enfermedad, campo éste donde han mostrado su mayor eficacia. Finalmente nos cabe reseñar aquí, la aportación reciente de las imágenes tomográficas, etapa reciente de los estudios con talio que por sus características especiales evitan el problema del solapamiento de estructuras. Pese a todo, su utilidad está todavía por demostrar <sup>90</sup>.

La comparación de las imágenes de estrés y redistribución, nos permiten identificar diferentes tipos de anomalías en la perfusión: defectos transitorio o reversible, permanente, persistente con redistribución parcial y defecto paradójico. Todos ellos han sido previamente comentados.

La imagen de perfusión puede analizarse también en términos de <sup>89</sup>:

-Uniformidad de captación; valorando el tipo de defecto encontrado.

-Tamaño de la cavidad ventricular.

- Grosor de la pared.
- Captación pulmonar.
- Análisis segmentario ( estimación subjetiva de extensión ).
- Captación y su grado en el ventrículo derecho.

La extensión de los defectos observados puede valorarse en las imágenes planares por diversos métodos; por ejemplo, dividiendo el contorno de la imagen ventricular en tres segmentos en cada una de las proyecciones obtenidas y contando el número de segmentos anormales<sup>88</sup>. La misma captación puede ser graduada considerándola normal, ligeramente disminuida, moderadamente disminuida o ausente, lo que permite obtener un "score" ( puntuación ) del grado de afectación. Otros autores miden el perímetro del defecto o su área, y lo expresan como porcentaje del perímetro o área total del ventrículo izquierdo en esa proyección. Los métodos cuantitativos en este campo son claramente superiores, ya que al suprimir la subjetividad del observador y permitir análisis sofisticados de la cinética del trazador, mejoran la especificidad<sup>90</sup>.

Para el diagnóstico de cardiopatía isquémica, la sensibilidad ( 80% a 90% ) y especificidad ( 85% a 95% ) de la gammagrafía de esfuerzo con talio es mayor que la alcanzada en la ergometría bajo control ECG<sup>89</sup>. En una reciente revisión que engloba 1711 pacientes con estudios interpretados cualitativamente, la sensibilidad fue de un 84% y la especificidad de un 88%<sup>90</sup>. Numerosos factores pueden ser responsables de las variaciones observadas de un estudio a otro. Como en el caso de la ergometría, la sensibilidad del talio-201 es mayor mientras más extensa es la enfermedad coronaria subyacente<sup>88-90,94</sup>.

Otras ventajas sobre la ergometría, incluyen: capacidad para localizar el vaso afecto ( en base a una distribución segmentaria de

los defectos de perfusión observados ) <sup>75</sup>, identificación de pacientes con enfermedad multivaso ( especialmente tras infarto de miocardio ) <sup>96</sup>, diferenciación entre tejido viable y cicatriz miocárdica <sup>77,83,90</sup>.

La gammagrafía con talio-201 parece especialmente útil en los pacientes con test de esfuerzo no diagnósticos, como ocurre en casos de pruebas de esfuerzo submáximas, anomalías en el ECG de superficie ( hipertrofia ventricular, bloqueos intraventriculares, alteraciones en la repolarización o preexcitación ventricular ), circunstancias todas ellas que impiden, como sabemos, una interpretación adecuada de los estudios ergométricos <sup>52</sup>. Además, parece demostrado que grados menores de esfuerzo son suficientes para desencadenar alteraciones en la perfusión mientras que , todavía, no provocan trastornos en la repolarización del ECG o síntomas clínicos de angina <sup>97</sup>. Es probable, sin embargo, que en estos casos se subestime la extensión real de los defectos de perfusión aunque se mejore la sensibilidad del test gammagráfico.

Entre la causas de resultados falsamente negativos se incluirían <sup>86,87,89</sup>: nivel de ejercicio inadecuado, área anormal de perfusión excesivamente pequeña ( debido a una enfermedad distal en un vaso, o a una enfermedad hemodinámicamente no significativa ), sobrestimación de la severidad de la lesión en la coronariografía, interpretación inadecuada de la escintigrafía y, a veces, retraso entre la inyección del talio y el comienzo en la recogida de imágenes. El papel de la circulación colateral sigue siendo muy polémico <sup>98-100</sup>, lo que justifica que nos detengamos posteriormente a analizar nuestra propia experiencia en este apartado.

Las causas de resultados falsamente positivos incluirían: error en la interpretación de las imágenes, subestimación de la

severidad de la lesión en la coronariografía, inducción de espasmo por el ejercicio y, raras veces, puentes intramiocárdicos o presencia de cardiopatía no coronaria pero que puede comprometer el flujo miocárdico ( miocardiopatía hipertrófica, prolapso valvular...etc) <sup>86</sup>.

Sin embargo, no debemos olvidar que cuando se comparan los resultados de este método con la coronariografía, dicha comparación no deja de ser imperfecta. La coronariografía proporciona información respecto a la anatomía coronaria, mientras la gammagrafía es un método fisiopatológico de estudio, tanto de la perfusión como de la viabilidad celular miocárdica, por tanto los resultados no son necesariamente intercambiables y por ello no siempre concordantes.

La capacidad de la imagen de perfusión miocárdica para predecir enfermedad multivaso varía, según las series, entre 50% y 85%. En este apartado, como hemos señalado, el uso de técnicas cuantitativas ofrece ventajas claras sobre la simple estimación visual <sup>101</sup>. No existen criterios específicos útiles para predecir la enfermedad del tronco principal coronario izquierdo o pacientes con afectación de los tres vasos <sup>86</sup>. Se ha señalado <sup>90</sup> que la afectación significativa proximal de la descendente anterior por delante de la primera septal, se distingue de lesiones más distales, porque las primeras suelen afectar las porciones anteriores y septales ( proyecciones anterior y OAI respectivamente ), mientras las lesiones distales lo hacen sólo en el segmento anterior y se extiende hacia el apex, pero sin afectar el septum. En los pacientes con enfermedad multivaso, generalmente los defectos aparecen en el territorio de la lesión más severa. En pacientes con enfermedad de sólo un vaso, son más frecuentes los defectos en los casos de enfermedad en la arteria descendente anterior izquierda, comparada con la derecha o la circunfleja, muy probablemente por la mayor masa miocárdica dependiente

de la primera <sup>90</sup>.

Como señalamos previamente es infrecuente la realización de estudios con talio-201 en reposo de forma aislada, no obstante, dado el interés del tema considerando futuras investigaciones vamos a detenernos para una breve comparación.

#### IV-C.-Consideraciones finales.

Antes de finalizar con la gammagrafía de esfuerzo con talio-201, nos gustaría hacer unas breves consideraciones respecto a este tipo de test:

- No todos los pacientes pueden, o saben, realizar adecuadamente una prueba de esfuerzo, llegando en algunos casos a estar formalmente contraindicada la realización de la misma ( patología vascular periférica, enfermedad pulmonar avanzada u obstrucción al tracto de salida del ventrículo izquierdo ( VI ), entre otras ).

- En segundo lugar, en muchos hospitales de nuestro país, según están estructurados, no se dispone de un Servicio de Medicina Nuclear próximo al gabinete de esfuerzo. Además de disponer de un tiempo crítico para iniciar la recogida de imágenes que reflejen fielmente la distribución inicial del trazador, no parece tampoco muy adecuado transportar a un paciente con dolor torácico, desencadenado por el esfuerzo, hasta una gammacámara para comenzar a recoger las imágenes. La morbimortalidad de dicho traslado podría no ser nula y la propia ética profesional podría quedar severamente comprometida.

Por todo ello ha sido necesario buscar alternativas a la gammagrafía de esfuerzo. La vasodilatación farmacológica con un

potente fármaco, como el DPL, se puede decir que hoy se ha convertido más que en un método alternativo, en un método de aplicación-investigación por sí mismo. Esta técnica será ampliamente comentada posteriormente, pero antes creemos plenamente justificado realizar un análisis del propio vasodilatador a emplear.

#### V.-IMAGEN CARDIACA CON DIPIRIDAMOL.

Ya se ha comentado que algunos pacientes no pueden realizar un ejercicio físico y que ,en tales circunstancias, una alternativa eficaz sería la obtención de imágenes gammagráficas con talio-dipiridamol. Sin embargo, actualmente la utilización de este fármaco con fines diagnósticos es tan amplia que nos parece adecuado detenernos en realizar una revisión amplia del mismo.

#### V-A.- Antecedentes históricos.

En 1951, una nueva estructura química de doble anillo se desarrolló a partir de dos anillos de pirimidina, y varios compuestos se sintetizaron a partir de esta nueva estructura básica <sup>102</sup>. Al emplearse experimentalmente, uno de estos compuestos demostró un efecto selectivo sobre la circulación coronaria: aumentaba el flujo miocárdico y producía una importante vasodilatación sin significativa influencia sobre la circulación periférica, . Este compuesto recibió el nombre de dipiridamol, debido a su parentesco con el anillo original de pirimidina <sup>102</sup>.

En el hombre, los estudios clínicos evidenciaron que producía un significativo incremento en el flujo coronario sin afectar el consumo miocárdico de oxígeno <sup>103</sup>. Por tanto, parecía razonable el uso

del DPL como fármaco antianginoso: se interpretaba que la angina era secundaria a un incremento en las demandas sin el necesario aporte de oxígeno, cosa que podría proporcionar este fármaco. Los resultados iniciales fueron prometedores, al alcanzarse en tratamientos cortos de unos diez días, mejores resultados que con la papaverina.

Desgraciadamente, las expectativas iniciales en las propiedades antianginosas del fármaco no se vieron cumplidas, al no soportar el fármaco los estudios doble ciego o controlados con grupo placebo <sup>104</sup>. Además, en los test de esfuerzo el DPL fracasaba en prevenir cambios eléctricos en el ECG, mientras si lo hacía la nitroglicerina <sup>104</sup>. Finalmente, el DPL provocaba angina al administrarse intravenosamente para valorar la reserva coronaria o la agravaba al tratar situaciones de angina inestable ( AI )<sup>105,106</sup>. En 1968, Mantero y Conti <sup>105</sup> publicaron por primera vez una "respuesta paradójica" del DPL en el tratamiento de la angina inestable: la infusión intravenosa de 40-60 mg de DPL, acababa provocando una crisis de angina, usualmente dentro de los primeros 20 minutos.

Estas observaciones clínicas se confirmaron experimentalmente: el DPL en presencia de una estenosis coronaria, reducía el flujo subendocárdico y provocaba un descenso del ST y una caída en la  $dP/dt$  del ventrículo izquierdo. Sobre la base de estas observaciones clínicas y experimentales, Tauchert y cols. <sup>107</sup> propusieron en 1976 el ECG de estrés con DPL para el diagnóstico de cardiopatía isquémica. Como en el caso del test ergométrico, el test con DPL intentaba producir cambios en el ST y/o secundariamente provocar la aparición de angina.

V-B.- Mecanismos de inducción de isquemia por el dipiridamol.



#### V-B1.- Papel de la demanda de oxígeno.

Tras la infusión intravenosa de DPL, en el momento de aparición de fenómenos de asinergia segmentaria, el principal determinante del consumo de oxígeno, el doble producto, aumenta sólo moderadamente ( usualmente menos de un 20% ) comparado, con los incrementos de más del 200% observados en los mismos pacientes durante un test de esfuerzo positivo. Además, en los casos con un test negativo a bajas dosis y positivo a altas dosis de vasodilatador, el valor del doble producto en el nivel de isquemia se superpone claramente en ambos grupos. Por tanto, el incremento en el consumo de oxígeno no podría, por si sólo, justificar la isquemia observada con las altas dosis del vasodilatador.

Sin embargo, en presencia de una isquemia manifiesta el doble producto se incrementa, lo que posiblemente tiende a empeorar aún más la isquemia ya existente, y ello independiente del estímulo que la inició, que en el caso de DPL intravenoso parece ser la maldistribución del flujo coronario. La aminofilina antagoniza los efectos del DPL al bloquear los receptores de adenosina, pero esto no siempre es suficiente para romper el círculo vicioso desencadenado por la isquemia, una vez que aquella llega a independizarse del estímulo inicial que la puso en marcha ( isquemia-mayor consumo de oxígeno-mayor isquemia ). En estos casos, la administración de nitratos, que disminuyen la demanda e incrementan el aporte, fácilmente acaban con los signos y síntomas de la isquemia.

#### VB-2.- Papel del aporte de oxígeno.

El mecanismo responsable de la isquemia inducida por el DPL es muy probablemente una reducción en el flujo coronario. Se han

propuesto cinco teorías diferentes para explicar esta situación: colapso pasivo arterial a nivel de la estenosis <sup>109</sup>, robo vertical <sup>110</sup>, robo horizontal <sup>111</sup>, robo sistémico <sup>112</sup> y la denominada perfusión de lujo <sup>113</sup>.

Todos estos mecanismos son el resultado del acúmulo de adenosina inducido por el DPL. La adenosina es un producto del metabolismo nucleótido del tejido miocárdico que juega un papel activo en la regulación del flujo coronario. El DPL actúa inhibiendo la adenosin-deaminasa e impidiendo la captación de adenosina por el tejido miocárdico <sup>114</sup>.

#### Colapso coronario pasivo.

Después de la administración de DPL las arteriolas se dilatan, incrementándose el flujo a través de la zona estenótica. Este incremento en el flujo conduce a una caída en la presión cuya magnitud depende por un lado del incremento en el flujo y por otro de la propia cuantía de la estenosis. La caída en la presión aórtica, tras el DPL, contribuiría también a reducir la presión intraluminal y por tanto causaría una mayor disminución en la caída de presión de distensión. Esto puede llevar al colapso pasivo de la arteria, incrementando así la severidad de la estenosis.

Al contrario que en el caso del robo vertical, este mecanismo requiere que la estenosis sea severa pero no fija, es decir que sea capaz de modificar su tamaño. Aproximadamente el 75% de todas las estenosis significativas contienen una porción de pared normal dentro de su circunferencia, y por tanto conservan una cierta vasomotricidad activa o pasiva.

En algunos casos se ha demostrado que tras el DPL casi desaparece un lecho distal previamente visualizable en la angiografía <sup>109</sup> ).

#### Robo vertical.

Un aspecto interesante de las lesiones ateroscleróticas es que incluso en presencia de una estenosis anatómicamente fija, las resistencias no son fijas <sup>115</sup>. Debido a que la demanda subendocárdica de oxígeno es mayor que la subepicárdica los vasos de resistencia del subendocardio se encuentran más dilatados que los subepicárdicos. Un estímulo vasodilatador puede entonces disminuir la resistencia en el subepicardio, pero no en el subendocardio debido a que la capacidad vasodilatadora del mismo está ya aprovechada al máximo. Incluso si el flujo total aumenta, el efecto neto es un shunt de flujo desde el subendocardio al subepicardio resultando finalmente en isquemia miocárdica.

Estas teorías se han demostrado tanto experimentalmente <sup>110</sup> como en la clínica <sup>116</sup>. Así, los pacientes con enfermedad aislada en ADA exhiben las manifestaciones mecánicas de isquemia miocárdica ( asinergia regional tras DPL ) simultáneo a un incremento en el flujo coronario anterior, pero de mucha menor cuantía que el aparecido en los pacientes con coronarias normales o en aquellos con enfermedad, pero con un test negativo.

#### Robo horizontal.

En presencia de oclusión coronaria, parece razonable pensar que los efectos vasodilatadores no tengan ningún efecto. Pero existen factores que pueden alterar este razonamiento, uno de ellos es la

existencia de circulación colateral. Cuando se administra un vasodilatador como el DPL, el fármaco puede dilatar al máximo los vasos de resistencia de un vaso no ocluido, y por tanto incrementar el gradiente de presión a través del vaso. Si en el vaso emisor de la circulación colateral existe una estenosis, el gradiente de presión se incrementará al aumentar el flujo y por tanto la presión en la zona de emisión de la circulación colateral ( CC ) caerá aún más, pudiendo llegar incluso a desaparecer la CC emitida. Esto se ha podido comprobar en pacientes con CC en los cuales tras la administración de DPL se observa en la angiografía, disminución o desaparición de aquella.

#### Robo sistémico.

El DPL tiene un efecto vasodilatador arteriolar periférico importante, aunque menos pronunciado que en el caso de otras drogas, como ocurre con la nifedipina. La disminución en la presión diastólica de perfusión y la caída de las resistencias periféricas puede lugar, en presencia de lesiones obstructivas, a un fenómeno de auténtico robo al dirigir el flujo hacia un lecho preferencialmente dilatado <sup>112</sup>.

#### Perfusión de lujo.

Tras la administración de DPL tiene lugar una situación paradójica: se aumenta el flujo regionalmente, pero no puede ser utilizado por el metabolismo de la célula miocárdica, la cual entonces "sufre hambre de oxígeno en medio de la abundancia". Esto parece deberse a que el DPL a nivel de la microcirculación, realiza una apertura preferencial de flujos no nutricionales <sup>113</sup>. Además, el incremento en la velocidad inducido por el DPL reduce el tiempo de tránsito vascular, lo que limita aún más la captación celular de

oxígeno <sup>117</sup>. La evidencia de que en la gran vena cardiaca, se produce un marcado incremento en la saturación de oxígeno, en presencia de isquemia anterior transitoria inducida por el DPL, sería consistente con esta teoría.

El resultado final de todos estos mecanismos es una caída en el flujo subendocárdico metabólicamente útil. Esta situación de isquemia parece ser un prerrequisito indispensable para que aparezcan anomalías regionales en la contractilidad, base teórica del test de ecocardiografía con DPL, o de cambios eléctricos o clínicos ( angina ) base teórica, como luego veremos, de otros tipos de test. Sin embargo, no parece necesario el alcanzar una situación de isquemia similar, para poner en evidencia alteraciones en la imagen de perfusión obtenida con talio tras DPL intravenoso. Todos los mecanismos que determinan isquemia durante el test con DPL requieren una limitación orgánica de la reserva coronaria, indicando que el estrés con DPL debe considerarse como un detector "orgánico" y no funcional de isquemia.

#### V-C.- Dipiridamol en los test diagnósticos de CI.

##### V-C1.- Dipiridamol y electrocardiografía.

A partir de trabajos iniciales desarrollados, en 1976, por Taucher et al <sup>107</sup>, el DPL se viene utilizando tras administrarse intravenosamente ,para provocar isquemia, y que dicha isquemia se refleje en cambios en el ECG de superficie o clínicamente se manifieste como angina.

La sensibilidad del test se ve afectada, al igual que el caso de la prueba de esfuerzo, por diversas circunstancias:

- Selección de pacientes: el predominio de pacientes con enfermedad multivaso en la población estudiada, aumenta el rendimiento diagnóstico del test. La extensión y severidad de la enfermedad es otro factor de similar efecto.

- Medicación antianginosa: se sabe que la no supresión de la medicación antianginosa, previa a la realización de este tipo de test, reduce su sensibilidad. La isquemia es, como se sabe, el objetivo perseguido en estos test, y se puede ver totalmente abolida por el tratamiento. En el caso de la gammagrafía con DPL, al buscar la inhomogeneización de los flujos y no la isquemia, no se ve tan afectada, en sus resultados, por la no supresión de la medicación.

- Número de derivaciones: al igual que ocurría con los test ergométricos y dado que se controlan, en estos casos las mismas variables, es lógico pensar que a mayor número de derivaciones controladas, mayor eficacia diagnóstica del test.

- Dosificación del vasodilatador: inicialmente se emplearon dosis bajas, 0.56 mg/kg en 4 minutos, pero pronto se demostró, que en estos test, una mayor dosis implicaba una mayor sensibilidad sin pérdida en la especificidad.

En general, de la revisión de las últimas series publicadas en la literatura, se desprende, para este tipo de test, una sensibilidad que oscila entre un 44% y un 85% para la detección de estenosis coronarias. Cuando a los mismos pacientes se les practica una prueba de esfuerzo y un test de ECG-DPL, se ha comprobado que no existen diferencias significativas en sus resultados.

## V-C2.- Dipiridamol y ecocardiografía.

Comprobada la eficacia diagnóstica del vasodilatador, como detector de lesiones coronarias, recientemente se viene utilizando su inducción isquémica para evidenciar alteraciones regionales en la contractilidad visualizables en la ecocardiografía.

Trabajos excelentes de Picano y cols. <sup>118</sup> han demostrado su utilidad en distintos tipos de angina como predictores de estenosis coronarias significativas en la coronariografía.

Nuevamente en este tipo de test, y de acuerdo con lo preconizado por sus propios realizadores, se persigue provocar isquemia transformable en alteraciones mecánicas y objetivable en la ecocardiografía. Al preceder las alteraciones mecánicas, a las alteraciones eléctricas o clínicas, es lógico pensar que este test pueda ser más sensible que otros a la hora de detectar lesiones en la coronariografía. Sin embargo, en este caso, el test se hace fuertemente dependiente de la calidad técnica de la imagen y de la experiencia previa de realizador, situaciones no tan definidas en el caso de ECG-DPL, al menos en cuanto a registros se refiere.

Es curioso comprobar que la asociación de handgrip al DPL incrementa la sensibilidad de los test basados en la imagen de flujo y no en el eco-test. El incremento demostrado en los gradientes entre regiones miocárdicas irrigadas por vasos con diferentes grados de estenosis, sin aumentar la isquemia resultante, podría ser una acertada explicación. Finalmente conviene señalar, que no se han demostrado diferencias en los resultados al comparar eco-DPL con la gammagrafía tras dipiridamol <sup>119</sup>.

Comparación con la gammagrafía con talio.

La gammagrafía con talio se basa en las propiedades vasodilatadores del dipiridamol y teóricamente no hace caso de la potencial capacidad de inducir isquemia.

El objetivo final del Eco-DPL es inducir una asinergia transitoria, mientras la gammagrafía busca una heterogeneidad de flujo, en el primer caso se requiere desencadenar isquemia y no en el segundo. La terapia antianginosa disminuye la sensibilidad en el eco, pero no afecta a los resultados gammagráficos. La sensibilidad del test aumenta con el handgrip en el caso del talio, pero no en el caso del eco. En la gamma se produce hipotensión significativa pero no en el eco-DPL.

En resumen, la isquemia miocárdica es un hallazgo frecuente tras la administración de DPL y fácilmente detectable con métodos adecuados, como la ecocardiografía, la gammagrafía o el electrocardiograma. Como ocurre con la gran mayoría de los estrés farmacológicos, una dosis simple del fármaco no puede garantizar una óptima respuesta. Con mayores dosis ( todavía clínicamente seguras y de fácil manejo ) se desencadena frecuentemente una mayor isquemia. No existe una base fisiopatológica única y bien conocida, que explique el porqué un potente vasodilatador coronario, que no aumenta significativamente el consumo de oxígeno miocárdico, se transforme en un potente inductor isquémico, se sabe que inicialmente, y sin necesidad de altas dosis, los hechos comienzan con una maldistribución del flujo probablemente detectable ya en una gammagrafía de perfusión.

V-C3.- Dipiridamol y gammagrafía de perfusión.



La gammagrafía de perfusión tras vasodilatación inducida con Dipiridamol será revisada en el siguiente apartado.

## VI.- GAMMAGRAFIA CON TALIO-DIPIRIDAMOL.

### VI-A.- Metodología e interpretación.

La vasodilatación farmacológica puede considerarse realmente como un método alternativo de estrés a la gammagrafía de esfuerzo con talio-201.

Los trabajos iniciales, con partículas extraíbles, tras vasodilatación farmacológica se realizaron por Gould KL y cols.<sup>120</sup> y Ritchie J y cols.<sup>121</sup>, pero tuvieron escasa repercusión clínica ya que requerían la realización de coronariografía. El inicio de métodos no invasivos proviene de Strauss y Pitt<sup>122</sup> quienes en 1977 utilizaron adenosina como vasodilatador. Pero, sin duda, fueron los elegantes trabajos experimentales de Gould y Albro y cols.<sup>72,123,124</sup> quienes a finales de los 70, empleando dipiridamol intravenoso con talio-201 lograban el método no invasivo ideal para el estudio de la perfusión miocárdica.

En síntesis la metodología seguida es superponible a la utilizada en la gammagrafía con esfuerzo. Al paciente se le administra en infusión intravenosa 0.14 mg/kg/min. de DPL en 4 minutos; transcurridos unos 5-10 minutos se inicia la recogida de imágenes en las proyecciones convencionales ya conocidas. Transcurridas unas tres horas se vuelven a recoger las imágenes gammagráficas correspondientes a la fase de redistribución. El tipo de defecto analizado es similar al de la ergometría de esfuerzo: transitorio, persistente, persistente con redistribución parcial o paradójico.

## VI-B.- Bases fisiopatológicas de la isquemia farmacológica.

En condiciones basales y en ausencia de lesiones significativas, el flujo coronario es homogéneo, y es directamente proporcional a la presión de perfusión e inversamente a la resistencia coronaria. El riego, por tanto, depende fundamentalmente de la demanda miocárdica de oxígeno la cual a su vez depende de: resistencia de la pared VI, frecuencia cardíaca, contractilidad miocárdica y cantidad total de miocardio a irrigar <sup>125</sup>. Se sabe que el incremento en la demanda sólo se compensa por el aumento de flujo, ya que la extracción de oxígeno es casi máxima en condiciones basales.

Ante un esfuerzo se aumenta la demanda y el flujo tiene que aumentar para compensarla. En la gammagrafía de esfuerzo, el incremento en la demanda no compensado territorialmente, por la presencia de estenosis, provoca defectos segmentarios isquémicos en la imagen de perfusión final. Parece lógico pensar, aunque todavía debatido, que en este método el nivel de esfuerzo podría condicionar los resultados diagnósticos finales del test <sup>126</sup>.

El mecanismo de producción de isquemia, en la gammagrafía farmacológica, está demostrado que no es el mismo. Uno de los factores que condiciona la aparición de defectos isquémicos, en relación con estenosis, es el comportamiento hemodinámico de tal estenosis frente a los incrementos de flujo producidos por el vasodilatador <sup>120,122-126</sup>. Cabe pensar, que la cuantía de flujo lograda, condicionaría la capacidad diagnóstica del test, siendo la dosis del vasodilatador administrada cuestión fundamental. Existen criterios <sup>43</sup> para opinar lo contrario y existe otro factor adicional de suma importancia, el tipo de radionúclido que se emplee para el estudio <sup>121</sup>.

El comportamiento hemodinámico de una estenosis frente al incremento de flujo provocado por el vasodilatador, es un fenómeno complejo y peculiar <sup>127,128</sup>. El incremento de flujo al pasar por la zona de estenosis condiciona una caída de la presión de perfusión distal a aquella, la cual es mayor en relación al incremento de flujo (fenómenos de turbulencias y viscosidad, explicarían estos fenómenos) <sup>123</sup>. Sin embargo, en el apartado anterior ya hemos pormenorizado todas las teorías existentes sobre el mecanismo de producción de isquemia del DPL, lo cual añade mayor complejidad al problema.

Resumiendo, la vasodilatación aumenta el flujo y a su paso por la zona de estenosis tal incremento, provoca una caída de presión en la zona distal a aquella, quedando el subendocardio relativamente isquémico frente al incremento de flujo producido hacia el subepicardio. <sup>72,120,129</sup>.

#### VI-C.- Nuevas tendencias.-

Ultimamente han aparecido numerosas publicaciones que utilizan la vasodilatación farmacológica del dipiridamol junto a otras técnicas, como el ejercicio dinámico a baja carga <sup>130,131</sup>, el ejercicio isométrico <sup>132</sup> o la combinación de ambas técnicas, <sup>133</sup> siempre con la clara intención de mejorar la predicción diagnóstica del método inicialmente descrito.

Incluso han proliferado estudios en los que se administra Dipiridamol oral, pese a su irregular absorción, en este caso <sup>134</sup> se han descrito evidentes reducciones en la aparición de los efectos secundarios acompañadas, incluso, de mejoras en la sensibilidad, no sin aparecer polémicas respecto a este último punto <sup>135</sup>.

Para nosotros, estas recientes publicaciones vienen a demostrar que, como decíamos, la forma y el método de administración del dipiridamol como técnica diagnóstica en cardiología, no es todavía un capítulo resuelto ni agotado, dando así mayor fundamento a nuestra investigación.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA  
Y  
OBJETIVOS DEL ESTUDIO.

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Uno de los problemas al que con más frecuencia se enfrenta el cardiólogo de hoy día es, probablemente, el definir la etiología del dolor torácico del paciente al que asiste. La importancia de confirmar o descartar una cardiopatía isquémica, como causa de tal dolor, queda fuera de toda duda, conocidas las cifras de morbilidad y mortalidad que tal diagnóstico conlleva. Aunque la coronariografía, pese a sus limitaciones, permanece como "patrón oro" de referencia en el diagnóstico de lesiones coronarias ateroscleróticas, el enorme costo de la técnica y el no estar totalmente exenta de riesgos, desaconsejan la práctica rutinaria de la misma, haciendo así inevitable la selección previa de los pacientes.

Precisamente, el hecho de que frecuentemente los datos aportados por la historia clínica, la exploración física y el electrocardiograma en reposo, no sean concluyentes, el diagnóstico de cardiopatía isquémica se basa, en la mayoría de las ocasiones, en la aplicación sistemática de un método deductivo de análisis. En dicho método, la utilización racional y escalonada de las diversas técnicas a aplicar antes del cateterismo, adquiere cada día mayor significación, debido, entre otras cosas, a la enorme profusión alcanzada actualmente por las mismas.

De entre los diversos métodos diagnósticos disponibles, sin duda, el de utilización más inmediata, es la prueba de esfuerzo bajo control electrocardiográfico. La respuesta al esfuerzo de parámetros como la presión arterial, la frecuencia cardíaca y el segmento ST del ECG, junto a la aparición de dolor torácico sugestivo de isquémico, han conferido a este método, en sus largos años de utilización, una enorme importancia como predictor de enfermedad coronaria.

Recientemente, se ha comprobado que la administración intravenosa de un isótopo radiactivo, talio-201, en la etapa final del test ergométrico, seguido de la obtención de una imagen de distribución miocárdica del trazador, ha logrado mejorar la precisión diagnóstica del test, aumentando su sensibilidad y especificidad. Las zonas de hipocaptación observadas en la imagen de perfusión obtenida, se correlacionan estrechamente con la presencia de lesiones coronarias significativas (  $\geq 50\%$  ) en la coronariografía. Además, se ha demostrado que el talio, tres horas después de su administración, experimenta un nuevo proceso de distribución miocárdica al intercambiarse con el mantenido en el pool sanguíneo. El análisis de esta segunda fase, denominada redistribución, ha permitido diferenciar tejido miocárdico isquémico, pero viable, del tejido necrótico o infartado, simplemente porque este último apenas se modifica en esta fase tardía del estudio. Finalmente, debido a la distribución segmentaria del trazador por el miocardio, la gammagrafía parece superior a la ergometría en la identificación del vaso coronario afecto y en determinar la posible extensión de la enfermedad, factores ambos, de valor pronóstico reconocido.

Por otro lado, se sabe que no todos los pacientes están capacitados para realizar esfuerzos físicos y que también, en otros casos, determinadas alteraciones en el ECG basal alteran significativamente el rendimiento diagnóstico del test. Ello ha favorecido la investigación y el desarrollo de métodos alternativos de estrés o sobrecarga, capaces de objetivar isquemia no evidenciable en condiciones de reposo.

Los elegantes trabajos experimentales y clínicos publicados a finales de la década de los setenta por Gould y colabo-

radores <sup>72,123,124</sup> , administrando intravenosamente antes de la inyección de talio-201 un potente vasodilatador, dipiridamol seguido de la obtención de imágenes de perfusión interpretables, hicieron de este método la alternativa ideal y de mayor difusión a la ergometría-ECG con talio-201.

A partir de la metodología experimental seguida y de los resultados clínicos alcanzados, Gould y colaboradores recomendaron una dosis estandarizada y una determinada forma de administración del dipiridamol, la cual fue prácticamente aceptada y seguida por todos los grupos ( 0.145 mg/Kg/min en 4 minutos de infusión intravenosa ). El análisis crítico de dicha metodología y la intuición de que los efectos secundarios observados dependían de la dosis de dipiridamol administrada, nos llevó, a finales de 1984, a modificar tal protocolo. Desde entonces iniciamos un estudio prospectivo en el que administrábamos sólo un 43% de la dosis del vasodilatador recomendada inicialmente ( 0.06 mg/Kg/min en 4 minutos en infusión intravenosa ). Siguiendo dicho protocolo se le practicó a todos nuestros pacientes una ventriculografía y una coronariografía selectiva, la cual nos sirvió de patrón de referencia para analizar los resultados obtenidos con la gammagrafía. Además, en casi la mitad de los casos estudiados, se pudo disponer de una prueba de esfuerzo convencional, según protocolo de Bruce, lo que nos ha permitido contrastar, en nuestro medio y en una misma población, el rendimiento diagnóstico de ambos tipos de test.

El motivo central del presente trabajo será analizar los resultados diagnósticos logrados con este nuevo método no invasivo, observar los efectos secundarios que de él se deriven y compararlos con los publicados en la literatura, al administrar la dosis intravenosa estándar del vasodilatador.



A continuación mencionaremos esquemáticamente los aspectos principales que vamos a ir sucesivamente considerando.

I.- En primer lugar nos interesará conocer, en términos de sensibilidad y especificidad, la exactitud diagnóstica del nuevo método seguido y comparar nuestros resultados con los publicados en la literatura al administrar dosis altas de dipiridamol. En este mismo apartado, en los casos disponibles, compararemos los resultados diagnósticos de la ergometría-ECG con los de la gammagrafía de perfusión. Finalmente, la aplicación, a estos resultados, de los nuevos test estadísticos de probabilidad condicional, basados en el teorema de Bayes, nos darán la dimensión real del rendimiento diagnóstico de cada test.

II.- Un segundo aspecto a considerar, será la incidencia de efectos secundarios aparecidos, los cuales probablemente estén en relación con la dosis de dipiridamol intravenoso administrado. Tales efectos, diferenciados en grados, se compararán con los observados por otros autores que suministraron en sus estudios la dosis habitual del fármaco.

III.- La potencialidad del método en cuanto a predicción concreta del vaso afecto y la extensión de la enfermedad coronaria, circunstancias ambas de indudable interés pronóstico, conformarán un tercer e importante aspecto a estudiar.

IV.- Finalmente, para profundizar en las posibilidades totales del nuevo método aquí seguido, correlacionaremos la imagen de perfusión obtenida con:

IV-A.- Datos recogidos de la historia clínica de cada paciente, tratando de establecer posibles relaciones entre el antecedente de infarto previo y el patrón de reperfusión observado en la gammagrafía con talio-dipiridamol. Tal correlación permitiría diferenciar entre necrosis cicatricial y tejido miocárdico todavía viable, con las importantes repercusiones terapéuticas que ello conllevaría. También, y en base al diagnóstico establecido previamente, identificaremos dos subgrupos de pacientes; unos con angina estable ( Grupo I ) y otros con inestable ( Grupo II ), según sus manifestaciones clínicas. En ambos grupos, se analizarán los datos anatómicos de la coronariografía y el patrón de perfusión de la gammagrafía, lo que nos permitirá investigar si existe un substrato fisiopatológico distinto entre estas dos entidades tan frecuentemente diferenciadas en la clínica.

IV-B.- Los datos de la ventriculografía, disponible en todos los pacientes, nos permitirán comprobar si el deterioro de la función contráctil ventricular izquierda se acompaña de mayor número de defectos isquémicos en la imagen de perfusión. Un aspecto, todavía más interesante si cabe, será el correlacionar la presencia de anomalías regionales de la contracción ventricular izquierda, con defectos segmentarios en la perfusión y especialmente con el patrón de redistribución observado en la gammagrafía tardía. Las conclusiones de este apartado podrían evidenciar la ventaja del método isotópico, frente a la ventriculografía angiográfica, como predictor de la viabilidad miocárdica, hecho de gran importancia a la hora de tomar determinadas decisiones terapéuticas.

IV-C.- Los datos aportados por la coronariografía selectiva, nos permitirán adentrarnos en un campo fascinante y controvertido como es el de la circulación colateral coronaria. Sin grandes pretensiones,

por propia conciencia de nuestras limitaciones, trataremos de responder a cuestiones todavía no resueltas como estas: ¿ Protege la circulación colateral contra la isquemia inducida por el estrés farmacológico ?. ¿ Que ocurre al considerar aspectos como la calidad de la misma o la existencia de estenosis en el vaso emisor ?. Estas cuestiones, apoyadas en una revisión amplia de la literatura, se analizarán posteriormente en profundidad.

V.- Finalmente, en determinados casos, en los que consideremos los resultados obtenidos como conflictivos o polémicos en cuanto a su interpretación, pasaremos siempre a un análisis crítico y pormenorizado de los mismos.

Con todo ello, pretendemos revisar nuestra experiencia con un nuevo método diagnóstico no invasivo de cardiopatía isquémica, la gammagrafía con talio-dipiridamol a dosis bajas, estableciendo su posible utilidad en la práctica clínica en base a sus propios resultados.

**MATERIAL Y METODOS.**

## MATERIAL Y METODOS.

Pacientes.

A finales de 1984, iniciamos un protocolo prospectivo que se dio por finalizado en Junio de 1987, con él hemos estudiado un total de 144 pacientes, a los que se les practicó ventrículo-coronariografía y gammagrafía con talio-dipiridamol a dosis bajas ( 0.06 mg/Kg/min en 4 minutos de infusión intravenosa ). A todos se les realizó una historia clínica y una exploración cardiológica habitual. Además, en 62 casos se dispuso de una ergometría bajo control ECG-computadorizado siguiendo un protocolo común ( protocolo de Bruce ).

La clasificación del dolor torácico se realizó en base a los siguientes aspectos. Se consideró angina típica aquella que cumplía cuatro o más de los siguientes criterios: (1) el dolor se desencadenaba por el esfuerzo; (2) era de breve duración; (3) mejoraba precozmente con el cese del esfuerzo o la toma de NTG sublingual; (4) se localizaba retroesternalmente y presentaba carácter opresivo; (5) se irradiaba a cuello, brazo izquierdo o a ambos brazos y se acompañaba, o no, de síntomas vegetativos; (6) en ese momento y en principio no se reconocía otra causa que motivase los síntomas referidos ( no antecedentes de hernia de hiato, ni de prolapso valvular conocido..etc). Aquellos pacientes con dos o menos de estos criterios se clasificaron como dolor torácico atípico o angina atípica <sup>136</sup>. Para considerar la angina como estable o inestable, se siguieron las normas enunciadas por la SEC para su clasificación, incluyendo en este último grupo la angina inicial, la progresiva, la prolongada y la angina postinfarto <sup>35</sup>. En determinados casos, el estudio fue practicado para descartar la existencia de posibles lesiones coronarias asociadas a enfermedades que se presentan con clínica de dolor torácico ( prolapso valvular y/o miocar-

diopatías ).

Los pacientes se clasificaron, con o sin infarto de miocardio previo, en base a los siguientes criterios: existencia de onda q patológica en el ECG ( duración igual o mayor a 0.04 sgds y / o una amplitud igual o mayor al 25% de la onda r en esa misma derivación ) o dos de los tres criterios clásicos ( dolor isquémico prolongado, cambios inequívocos en el ECG y curva enzimática típica ) <sup>137</sup>. Se consideraron, para su clasificación, las siguientes localizaciones: infarto inferior ( D2, D3 y aVF), anteroseptales y / o anteriores ( V1-V4 ), laterales ( V5-V6 ), posteriores ( relación R / S mayor de 1 en V1 ) y laterales altos ( D1-aVL ). Cuando se consideró necesario, la localización de la necrosis se precisó mediante gammagrafía con pirofosfato de Tecnecio-99 <sup>137</sup>.

En todos los casos se trató de explicar comprensiblemente el tipo de estudio que se iba a realizar y se obtuvo el consentimiento verbal del paciente.

#### Gammagrafía miocárdica.

El método seguido para la realización de la gammagrafía se muestra en esquema en la figura 1. Todos los pacientes se encontraban en ayunas, intentando reducir la captación subdiafragmática del radionúclido, y se había suspendido la medicación antianginosa intentando evitar falsos negativos ( se indicó nitroglicerina sublingual para yugular las crisis en el intervalo de lavado farmacológico ):

- Betabloqueantes; 12 horas antes.
- Nitritos; 6 horas antes.

- Antagonistas del calcio; 12 horas antes.

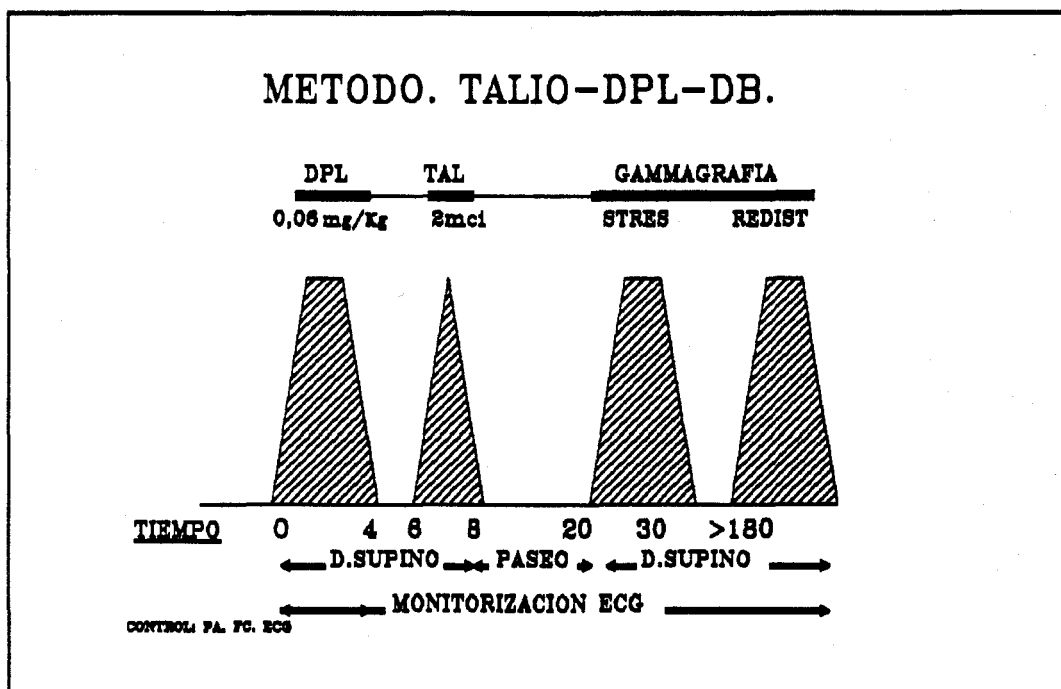


Figura 1.

Durante la gammagrafía se dispuso de monitorización ECG continua y se realizaron controles de presión arterial, frecuencia cardiaca, y ECG de doce derivaciones en los casos en que se produjeron efectos secundarios atribuibles a la administración del fármaco. Se inyectaban 0.06 mg/Kg/min de DPL en infusión intravenosa en 4 minutos; durante los siguientes 5 minutos se observaba la frecuencia cardiaca y cuando se producía un incremento, estando el paciente en decúbito supino, se le administraba 1,5 mCi de talio-201 por vía intravenosa. A continuación el paciente se levantaba y paseaba normalmente por la habitación. Transcurridos unos 10 minutos de la administración del talio se iniciaba la recogida de imágenes ( fase de estrés ) en tres proyecciones: anterior, oblicua anterior izquierda a 45 grados y lateral izquierda. Las imágenes tardías ( fase de redistribución ) se recogían en las mismas proyecciones, transcurrido un tiempo mínimo de

tres horas <sup>43</sup>.

El equipo utilizado consta de una gammacámara ( Picker Dyna Cámara 4 ) provista de un colimador de baja energía y alta resolución, conectada a un ordenador ( Imac CGR 7310 ) de 128 Kb de memoria para tratamiento digital de la información. La imagen analógica se registró sobre placa radiográfica multiformato ( Multiimagen matrix ) y no fue manipulada previamente a su interpretación, que se realizó siempre de modo subjetivo y sin recurrir a métodos cuantitativos.

Se dispuso siempre de aminofilina en ampollas, como antagonista específico del efecto vasodilatador del DPL <sup>138</sup>.

Se cuidó de que el lapso de tiempo transcurrido entre la gammagrafía y la coronariografía, indistintamente, no fuese en ningún caso superior a los 40 días: durante este período, no se evidenciaron alteraciones significativas en la evolución clínica ni en los trazados ECG de los pacientes entrados en el protocolo. Todos los casos que no cumplieran este requisito se rechazaron del estudio.

#### Interpretación de las imágenes de perfusión.

Las imágenes gammagráficas analógicas fueron interpretadas por dos observadores independientes y experimentados que desconocían el resultado de la coronariografía. Se realizó siempre un análisis subjetivo de las imágenes obtenidas, no practicándose ningún tipo de valoración cuantitativa. El desacuerdo entre los observadores se resolvió por consenso.

La imagen de perfusión miocárdica se considerò normal cuando se observaba una distribución homogénea del trazador por todo el



miocardio en las tres proyecciones realizadas, tanto en la fase de estrés como de redistribución <sup>86</sup>. Una imagen se consideró anormal o positiva, cuando existía:

- Defecto reversible de perfusión.

El defecto aparecía en la imagen de estrés y desaparecía en la fase de redistribución.

- Defecto persistente.

Cuando se observaba sin modificaciones tanto en la fase de estrés como en la de redistribución.

- Defecto persistente con redistribución parcial.

El defecto persistía en ambas fases del estudio, pero mejoraba o disminuían los segmentos afectados en la fase de redistribución.

Los defectos apicales se contabilizaron como correspondientes a lesiones coronarias, pero no se adjudicaron a ningún vaso concreto.

A continuación la imagen escintigráfica del VI en cada proyección fue dividida en 3 segmentos, tal y como se muestra en la figura 2: anterior ( 1 ), apical ( 2,5 y 8 ), inferoseptal ( 3 ), pósterolateral ( 4 ), anteroseptal ( 6 ), inferior ( 7 ) y anterolateral ( 9 ). Cada segmento se analizó individualmente en cada una de las proyecciones y en las dos fases del estudio, valorándose la presencia o ausencia de cada uno de los tipos de defectos de perfusión previamente definidos. Los defectos segmentarios se correlacionaron con cada uno de los tres vasos epicárdicos objetivados en la coronariografía: arteria descendente anterior izquierda ( ADA ), circunfleja ( ACC ) y arteria coronaria derecha ( ACD ). Finalmente, se analizó en cada segmento concreto la presencia o no de defectos de perfusión para



predecir la existencia o no, de lesiones obstructivas significativas en sus vasos correspondientes.

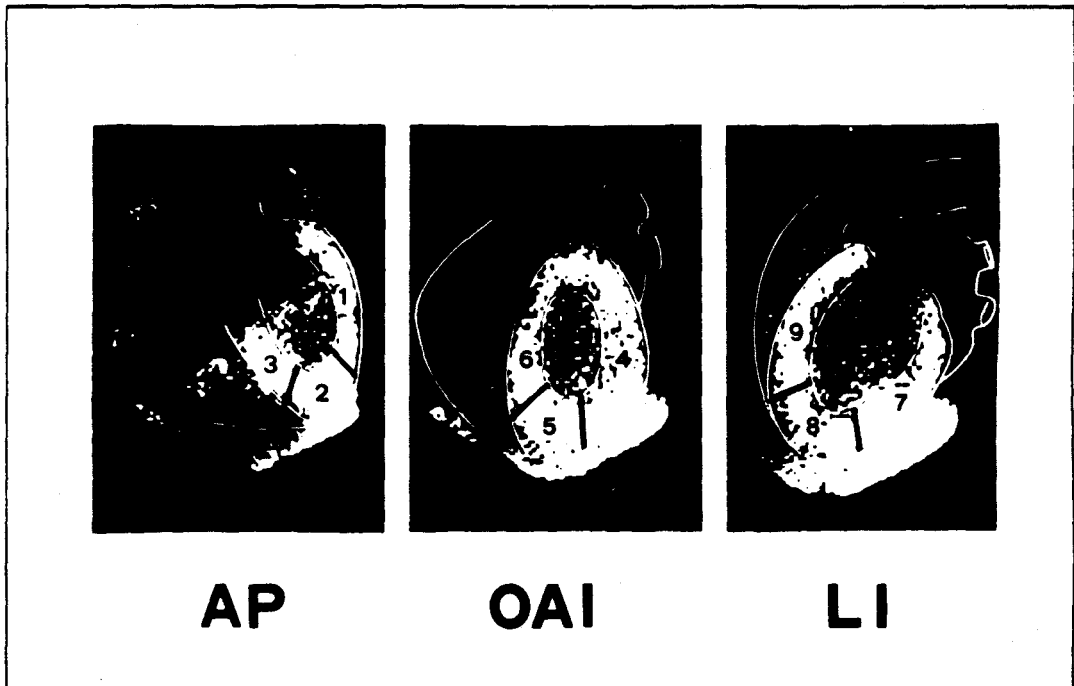


Figura 2. Imagen gammagráfica con distribución segmentaria. Véase texto para detalles.

### Ergometria.

Se realizó en todos los casos en tapiz rodante, bajo supervisión directa de un cardiólogo y siguiendo un protocolo estandarizado de Bruce. El momento de realización del test estuvo siempre dentro de los dos meses pericoronariografía y en ningún caso se detectaron eventos clínicos importantes entre ambas exploraciones. Durante el test se controló con esfigmomanómetro la tensión arterial y se monitorizó durante todo el estudio las caras anterior, lateral e inferior del VI mediante computORIZACIÓN electrónica en modelo de aparato CASE de MARQUETTE ELECTRONICS.

Se consideraron como resultados positivos la aparición con respecto al ST basal de una depresión del punto J de 0.1 mV o más,

seguida de un segmento ST horizontal o descendente de al menos 80 mseg de duración, medido a partir de la línea isoeléctrica o del nivel basal si éste estaba infradesnivelado <sup>45</sup>. Sólo en ausencia de infarto se consideró como positiva la elevación del ST al esfuerzo. Cambios aislados en la onda T se consideraron poco específicos y no se les dio valor de positividad. El dolor torácico aparecido durante la prueba y diagnosticado como angina, por sus características, por el cardiólogo supervisor se consideró como positivo para isquemia miocárdica aunque no se acompañara de cambios en el ECG. La imposibilidad de aumentar la frecuencia cardíaca o la presión sistólica a un grado mayor de esfuerzo suponía cesar el test y se consideró, en todos los casos, sugestivo de isquemia miocárdica <sup>45</sup>. Las arritmias ventriculares, en general, se consideraron inespecíficas para cardiopatía isquémica, especialmente si aparecían de forma aislada.

Los casos que no alcanzaron el 85% de la frecuencia cardíaca máxima predicha para su edad y sexo se consideraron no interpretables y no fueron considerados en el resto del estudio.

#### Cateterismo cardiaco.

El cateterismo se realizó por punción percutánea de la arteria femoral e introducción de catéteres preformados de Bourassa, que fueron posicionados bajo control fluoroscópico en el ostium coronario. Se realizaron inyecciones manuales de contraste en diversas proyecciones, incluyendo doble oblicuidad. Los estudios fueron filmados en cine a 30 ó 60 imágenes/segundo, con película radiográfica de 35 mm, mediante una cámara acoplada a un intensificador de imágenes y con un generador Continental II de CGR.

En el gabinete de hemodinámica se disponía de monitorización continua de presiones y al menos tres derivaciones ECG, conectado a polígrafo modelo VR 12 de Electronics for Medicine.

La ventriculografía fue realizada generalmente con catéter de tipo "pigtail" de 7 u 8 f. inyectándose de 40 a 50 cc de contraste en unos 3 segundos, en proyección oblicua anterior derecha en todos los casos. Se seleccionaron latidos adecuados para la valoración de la función ventricular global ( Método área-longitud para el cálculo de fracción de eyección ) <sup>125</sup> y para el acortamiento segmentario ventricular se consideraron tres regiones independientes en la imagen OAD del VI: anterior, inferior y región apical. Dicho acortamiento se realizó de manera subjetiva aplicando la siguiente puntuación: normal ( 4 ), hipoquinesia ( 3 ), aquinesia ( 2 ) y disquinesia ( 1 ) para cada región individualizada <sup>139</sup>. Para el diagnóstico de aneurisma se requirió deformidad diastólica con expansión telesistólica en la imagen regional angiográfica. Para este trabajo se consideró fracción de eyección normal unos valores iguales o superiores a 0.50.

La coronariografía selectiva fue interpretada por dos observadores independientes, el desacuerdo se resolvió por consenso. Se consideró estenosis significativa una reducción igual o mayor al 50% en el diámetro del vaso, observado en cualquiera de las proyecciones realizadas. A partir de tal valor los pacientes se consideraron con enfermedad en uno, dos o tres vasos según afectación de los tres troncos principales. Las estenosis significativas en las ramas diagonales o marginales se asignaron a su vaso correspondiente. La lesión significativa en el tronco de la coronaria izquierda se consideró, a efectos numéricos, como enfermedad en dos vasos independientes.

Se identificó un grupo especial de pacientes en base a una lesión subtotal ( $\geq 90\%$ ) en el tercio proximal de cualquiera de los tres vasos epicárdicos principales. Este grupo, en determinadas circunstancias, se comparó con otros sin lesiones o con lesiones menos graves para comprobar si realmente representaba o no una subpoblación de alto riesgo o se comportaba de forma especial en la perfusión regional miocárdica.

En todos los casos se analizó la presencia o no de circulación colateral, anotándose cuidadosamente el vaso emisor y receptor. Se consideró CC amenazada aquella procedente de un vaso emisor que presentaba una lesión estenótica igual o superior al 50% por delante del segmento del que procedía la CC. Subjetivamente se consideró la CC como buena, mala o regular según la rapidez y grado de opacificación alcanzada por el vaso receptor.

#### Análisis estadístico.

Todo el estudio estadístico ha sido desarrollado en computador personal, modelo IBM con 640 Kb de memoria RAM y soporte duro de 20 megabytes de capacidad. El paquete de software utilizado incluye: DBASE III Plus, EPISTAT, MICROSTA o software desarrollado por el autor a partir de bibliografía propia en lenguaje básica de IBM <sup>140,141,142</sup>.

En general y durante todo el estudio se consideraron significativos los valores de  $p < 0.05$  en cualquiera de los test aplicados

Predicción global de enfermedad coronaria.

La predicción de enfermedad coronaria a partir de defectos en la IPM se definió como sigue:

SENSIBILIDAD (S)= (test verdadero positivo) / (test verdadero positivo ) + (test falso negativo).

ESPECIFICIDAD (E)= (test verdadero negativo) / (test verdadero negativo ) + (test falso positivo).

VALOR PREDICTIVO POSITIVO (VPP)= test verdadero positivo / (test verdadero positivo)+(test falso positivo).

VALOR PREDICTIVO NEGATIVO (VPN)= (test verdadero negativo) / (test verdadero negativo)+(test falso negativo).

EXACTITUD (EX)= (test verdadero positivo)+(test verdadero negativo) / (número total de casos).

INDICE DE ERROR (IE)= (número de falsos negativos)+(número de falsos positivos) / (número total de casos).

INDICE DE FALSOS POSITIVOS ( IFP )= número de falsos positivos / número total de pacientes con gammagrafías positivas.

INDICE DE FALSOS NEGATIVOS ( IFN )= número de falsos negativos / número total de pacientes con gammagrafías negativas.

PREVALENCIA = (número de pacientes con estenosis significativa)/(número total de pacientes estudiados).

Se consideró como verdadero positivo al paciente que presentaba un defecto de perfusión de cualquier tipo y una estenosis significativa en cualquier proyección de la coronariografía; a partir de este dato se dedujeron los restantes.

En determinados grupos de pacientes se realizó un análisis de probabilidad condicional, en base a los resultados obtenidos de sensibilidad y especificidad con el método desarrollado. Se obtuvieron curvas de probabilidad diagnóstica modificando la prevalencia teórica de enfermedad según el teorema de Bayes <sup>136</sup>.

La probabilidad postest de encuadrar correctamente a un paciente como portador o no de enfermedad coronaria significativa, sobre la base de un defecto de perfusión o no en la imagen de perfusión obtenida, se realizó considerando una tasa de prevalencia teórica de enfermedad ( probabilidad pretest ) que oscilaba de 0 ( ausencia total de enfermedad ) a 100% ( todos los pacientes, en la población en estudio, tendrían teóricamente la enfermedad ).

Si el resultado del test se consideraba positivo o anormal, entonces la probabilidad postest de tener estenosis coronaria significativa ( valor predictivo ) para cada grado de prevalencia se calculó como sigue:

$$\left( \text{sensibilidad} \right) * \left( \text{prevalencia} \right) / \left( \text{sensibilidad} \right) * \left( \text{prevalencia} \right) + \left( \left( 100 - \text{especificidad} \right) * \left( 100 - \text{prevalencia} \right) \right).$$

Si el resultado del test se consideraba negativo o normal,

entonces la probabilidad postest de tener enfermedad ( error predictivo ) para cualquier grado de prevalencia se calculó como sigue:

$$( 100 - \text{sensibilidad} * ( \text{prevalencia} ) / (100 - \text{sensibilidad} ) * ( \text{prevalencia} ) + ( ( \text{especificidad} ) * ( 100 - \text{prevalencia} ) ).$$

Una vez obtenidas ambas curvas ( valor y error predictivo ) para cada grado de prevalencia, se dedujo una curva de función discriminatoria como la diferencia entre ellas.

#### Comparación de resultados. Dosis bajas-dosis estándar.

Los resultados obtenidos, sensibilidad, especificidad y exactitud se compararon a continuación con los de otros autores que emplearon dosis convencionales de dipiridamol en sus protocolos. La interpretación de los resultados, en dichos trabajos, se realizó siempre con imágenes planares y sin métodos cuantitativos computadorizados, para que la comparación fuese posible. Las diferencias se obtuvieron aplicando el test de significado de diferencias entre proporciones, considerándose significativos los valores de p menores a 0.05 <sup>141-144</sup>.

#### Análisis y comparación de efectos secundarios.

Los efectos secundarios derivados de aplicar dosis bajas o dosis estándar de dipiridamol intravenoso se consideraron como más o menos graves, según precisaran o no de aminofilina para su control <sup>138</sup>.

Los pacientes fueron separados en dos grupos según presentaran efectos secundarios mayores ( precisaron de aminofilina iv para



controlarlos ) o menores ( su cese se producía espontáneamente, con NTG sublingual o al modificar las condiciones del estudio; por ejemplo, tender al paciente al aparecer hipotensión ). Los dos grupos de pacientes se compararon con los efectos secundarios observados por otros autores que utilizaron dosis estándar del vasodilatador.

#### Análisis de correlación y extensión de enfermedad coronaria.

Para la correlación entre los defectos segmentarios de perfusión hallados y la existencia de estenosis significativas en los vasos epicárdicos coronarios se utilizó el test de Chi-cuadrado, con corrección de Yates para valores inferiores a 5 en cualquiera de las frecuencias esperadas <sup>141,144</sup>.

De este modo se correlacionaron los defectos de perfusión observados en cada uno de los 9 segmentos analizados, con cada uno de los tres troncos epicárdicos coronarios: descendente anterior izquierda, arteria circunfleja y arteria coronaria derecha.

Los niveles más altos de significación alcanzados sirvieron para identificar aquellos segmentos cuya irrigación dependía de vasos concretos. Como ya se ha señalado, en este apartado, los defectos observados en los segmentos apicales no fueron asignados a ningún vaso epicárdico concreto, al estimar que podían recibir vascularización simultánea de más de un vaso.

Una vez identificados los segmentos correspondientes para cada vaso, se asumió que los defectos de perfusión observados en tales segmentos corresponderían a lesiones significativas en dichos vasos; tomando entonces la coronariografía como patrón de referencia se pudieron calcular la sensibilidad, especificidad, exactitud y

predicción de cada segmento para detectar lesiones en su vaso correspondiente.

La sensibilidad se definió como el número de casos con defectos de perfusión segmentarios divididos por el número total de pacientes con lesiones significativas en el vaso coronario correspondiente al segmento concreto analizado ( se consideraba verdadero positivo el paciente con defecto en un segmento y lesión en su vaso correspondiente ). A partir de este dato se dedujeron los restantes.

La extensión de enfermedad se predijo en base a los siguientes criterios: se consideró verdadera ausencia de enfermedad el que los pacientes sin defectos en ningún segmento no presentaran ningún vaso afecto. La existencia de defectos de perfusión se asignó a cada vaso concreto, considerándose acertado la coincidencia numérica con los vasos afectados, así un paciente con defectos en segmentos dependientes de ADA y ACC se consideró acertado cuando presentaba realmente dos vasos afectados en la coronariografía.

#### Correlaciones clínico-gammagráficas.

En base a criterios previamente enunciados se identificaron dos grupos de pacientes bien definidos: Grupo I, constituido por 43 pacientes con criterios de infarto previo y Grupo II, sin tales criterios y constituido por el resto de los casos. Para comprobar si el infarto previo modificaba la perfusión miocárdica se compararon en ambos grupos de pacientes los siguientes aspectos: suma total de defectos isquémicos aparecidos en cualquier segmento en ambas fases del estudio. Los defectos de perfusión aparecidos en la fase de redistribución se expresaron como porcentaje del total observado en

la fase de estrés. A continuación se identificó el tipo de defecto observado, con redistribución parcial o sin redistribución, y los resultados se compararon nuevamente entre ambos grupos.

Se ha dicho que una estenosis crítica (  $\geq 90\%$  ) es capaz de provocar un defecto isquémico en reposo <sup>145</sup>. Para comprobar, en los pacientes con infarto, que las anomalías observadas en la fase de redistribución se debían realmente a una necrosis miocárdica previa y no a un déficit severo de flujo, capaz de provocar isquemia en reposo, se compararon los DP aparecidos en fase de RD en los pacientes con infarto sin lesiones críticas y aquellos sin infarto pero con lesiones críticas en sus coronarias.

#### Angina y perfusión miocárdica.

En este apartado se consideraron exclusivamente aquellos pacientes con diagnóstico clínico de angina y se excluyeron aquellos con infarto de miocardio previo o que fueron estudiados por otros motivos.

Los 64 pacientes que constituían este grupo se dividieron, en base a los criterios enunciados por la SEC <sup>146</sup>, en angina de esfuerzo estable ( Grupo I ) o inestable, esta última, a su vez, constituida por pacientes con angina espontánea ( Grupo II-A ) o angina progresiva ( Grupo II-B ).

Para comprobar si la clasificación clínica respondía a diferencias anatómicas o más bien de tipo funcional, se analizaron y compararon los mismos parámetros hemodinámicos y gammagráficos en cada uno de los grupos clínicamente catalogados.

Los parámetros hemodinámicos incluían: promedio de vasos afectados, número de pacientes sin lesiones en ningún vaso, fracción de eyección y datos derivados del análisis segmentario de la contracción ventricular.

Los parámetros gammagráficos, teóricamente considerados como funcionales, fueron: número total de defectos de perfusión observados por segmentos en ambas fases del estudio y porcentaje de cada tipo de defecto aparecido ( con redistribución parcial o con ausencia total de redistribución ).

#### Análisis ventriculografía-gammagrafía de perfusión.

A partir de la ventriculografía, realizada según protocolo a todos los pacientes en OAD a 30 grados, se diferenciaron dos grupos: uno quedó constituido por 101 casos, todos con una función contráctil normal ( definida a partir de una Fracción de Eyección angiográfica superior al 50% ); el segundo grupo, de 43 casos, todos con acortamiento reducido ( FE igual o menor al 50% ).

En ambos grupos de enfermos se contabilizaron y compararon, el total de defectos isquémicos observados tanto en fase de estrés como de redistribución, intentando comprobar si una peor función contráctil implicaba mayor cantidad de miocardio isquémico.

Las alteraciones en la contractilidad segmentaria se analizaron por regiones previamente definidas en la ventriculografía: anterior, apical e inferior. En cada segmento o región se valoró subjetivamente su grado de acortamiento y se puntuó de acuerdo con ello en: acortamiento normal ( 4 puntos ), hipoquinesia ( 3 ), aquinesia ( 2 ) y disquinesia ( 1 ). Se obtuvo así una puntuación

máxima de 12 para el caso de un paciente sin alteraciones segmentarias en la contractilidad y grados menores de puntuación con mayores alteraciones regionales.

A partir de estos parámetros se observaron dos grupos de pacientes: Grupo I, compuesto por 66 casos sin alteraciones regionales y Grupo II, 78 pacientes, todos con alguna alteración segmentaria.

En ambos grupos, se contabilizaron y compararon entre sí el número de defectos de perfusión inducidos por el DPL y el tipo de redistribución, o reperfusión, observado en cada uno de aquellos.

Finalmente, se intentó correlacionar específicamente el grado de alteración segmentaria con el tipo de reperfusión observado en ese mismo segmento. Para ello, dada la dificultad de asignar los segmentos angiográficos apicales o inferiores a un vaso coronario concreto, el análisis se realizó considerando exclusivamente el acortamiento de la pared anterior ventricular izquierda y los defectos isquémicos observados en los segmentos 1,6 y 9 de la gammagrafía, ya que ambos dependen en su irrigación de la arteria descendente anterior.

Se intentaba así demostrar, que los segmentos aquinéticos y/o disquinéticos anteriores, se corresponderían con un mayor número de defectos de perfusión en reposo y especialmente con ausencia total de reperfusión, lo que confirmaría que tales zonas asinérgicas corresponden realmente a una zona cicatricial.

#### Circulación colateral y gammagrafía con talio-DPL.

Entre los 144 pacientes estudiados, circulación colateral se

evidenció en 35 casos. La primera cuestión planteada, en este apartado, era comprobar si la CC protegía o no frente a la isquemia inducida por el DPL intravenoso.

Para analizar este problema, del total de pacientes se seleccionaron aquellos con, al menos, un vaso principal con estenosis significativa. En este grupo, 35 habían desarrollado CC y 52 no. En todos los casos se anotó el vaso emisor y receptor del lecho colateral y se consideró a la CC como amenazada, si procedía de un vaso emisor con una lesión significativa por delante del segmento del que procedía aquella.

Dada la complejidad del problema planteado se consideraron, en este apartado, dos tipos diferentes de análisis. En primer lugar, se valoró el porcentaje total de segmentos isquémicos, tanto en fase de estrés como en redistribución, y se comparó en ambos grupos, con y sin CC. Este mismo tipo de análisis se realizó una vez excluidos los pacientes con CC amenazada.

En una segunda etapa, y considerando sólo pacientes con CC no amenazada y pacientes sin CC, pero con, al menos, un vaso afecto, se cuantificó el porcentaje total de segmentos que manifestaban isquemia en reposo, y el incremento porcentual observado tras la administración iv. de DPL. Se suponía, que si la CC protegía frente al vasodilatador, el incremento en segmentos con isquemia observado tras su administración sería, al menos, de no diferente cuantía en ambos grupos, y que tanto más, teóricamente, protegería la CC cuanto menor fuese dicho incremento en el grupo de pacientes que la habían desarrollado.

**RESULTADOS .**

## RESULTADOS.

### CAPACIDAD PREDICTIVA DEL TEST DE TALIO-DIPIRIDAMOL A DOSIS BAJAS.

Con la nueva técnica descrita, consistente en administrar dosis bajas de dipiridamol intravenoso ( 0.06 mg/Kg en 4 minutos ) hemos estudiado prospectivamente, de 1984 a Junio de 1987, un total de 144 pacientes. Los datos clínicos, hemodinámicos y gammagráficos se muestran en las tablas 1 y 2. El diagnóstico clínico de los pacientes que completaron el protocolo se muestra en la tabla 3.

La mayoría de nuestros pacientes eran varones y en 43 casos existían antecedentes confirmados de infarto de miocardio. Sin embargo, en una no despreciable proporción de casos ( 26 % ) no existían claros datos de cardiopatía isquémica y fueron estudiados por dolor torácico atípico, miocardiopatías o prolapso valvular con sospecha de coronariopatía asociada.

Los datos del cateterismo ( tabla 4 ) evidenciaron lesiones significativas (  $\geq 50\%$  ) en 87 casos, de lo que se deduce una prevalencia de enfermedad coronaria en la población analizada de un 60%. En nuestra serie, la mayoría de las mujeres no presentaban lesiones ( 67 % ) y una gran parte de los pacientes con enfermedad, casi la mitad ( 46% ), tenían un sólo vaso afecto, predominando claramente la arteria descendente anterior izquierda sobre las demás. Todos los parámetros hemodinámicos analizados mostraban valores superiores en los pacientes con un sólo vaso frente a los otros dos subgrupos.

Por otro lado, la presencia de circulación colateral fue similar



entre los pacientes con dos o tres vasos afectados ( 58% y 57% respectivamente ). Mientras las colaterales no se veían amenazadas en ninguno de los pacientes con un vaso afecto, esta situación se daba en un 33% de los enfermos con dos vasos y lógicamente en el 100% de los pacientes con lesiones en los tres vasos. Finalmente, todos los pacientes con infarto de miocardio previo presentaban lesiones coronarias, excepto un varón de 33 años de edad, que se analizará detenidamente con posterioridad.

El método gammagráfico seguido, dipiridamol a dosis bajas, mostró en el grupo total de pacientes analizados los siguientes resultados predictivos de enfermedad coronaria: 93%, 79% y 88% para sensibilidad, especificidad y exactitud respectivamente. El índice de error fue de un 13%. En la figura 3 se muestran los resultados

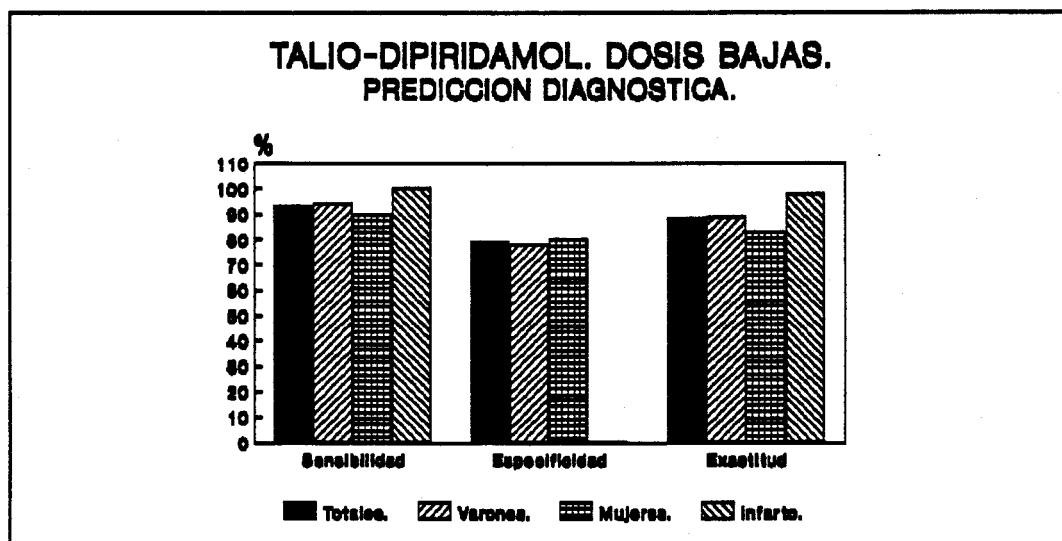


Figura 3.

observados en diferentes grupos. Un dato a tener en cuenta, es que no existían diferencias según el sexo de los pacientes. Tan sólo los casos con infarto previo mostraron una exactitud ( 98% ) significativamente mayor que la del grupo total analizado ( 88%:  $p=0.04$  ). También si

seleccionábamos los sujetos con tres vasos o con lesiones  $\geq 90\%$ , en al menos un vaso principal, la sensibilidad aumentaba ( 100% y 98% respectivamente ) pero sin alcanzar diferencias significativas con respecto a la población total analizada. En la tabla 5 se comparan los resultados obtenidos administrando dosis bajas de DPL con otros autores <sup>85, 124, 147-149</sup> que han utilizado dosis estándar del vasodilatador. Nuestros resultados, en general, o no difieren o son significativamente mejores que los de algunos autores reseñados.

#### **ANÁLISIS DE PROBABILIDAD CONDICIONAL. TEOREMA DE BAYES.**

El análisis de probabilidad condicional de enfermedad, basado en la aplicación del Teorema de Bayes, nos parece de excepcional interés en relación con los test diagnósticos no invasivos. En la figura 4 mostramos las curvas resultantes de probabilidad diagnóstica obtenidas en la población general analizada.

Partiendo de la tesis de que la sensibilidad ( 93% ) y la especificidad ( 79% ) son características fijas e inherentes al test de talio-dipiridamol con dosis bajas, las curvas muestran los resultados en función de modificaciones en la probabilidad pre-test o prevalencia. En nuestro caso concreto, en la población global con una prevalencia de enfermedad coronaria conocida, de un 60%, si el test muestra un resultado positivo la probabilidad de que realmente se trate de un enfermo con lesiones coronarias es de un 87%, por el contrario, si el resultado es negativo la probabilidad de error sería del 12%. Los resultados confirman que poblaciones de sujetos con probabilidad pretest de enfermedad, oscilando entre 30% y 80%, si el resultado del test fuese positivo, es decir apareciesen defectos de perfusión, la probabilidad de tener lesiones coronarias significativas oscilaría entre un 65% y un 95% respectivamente.

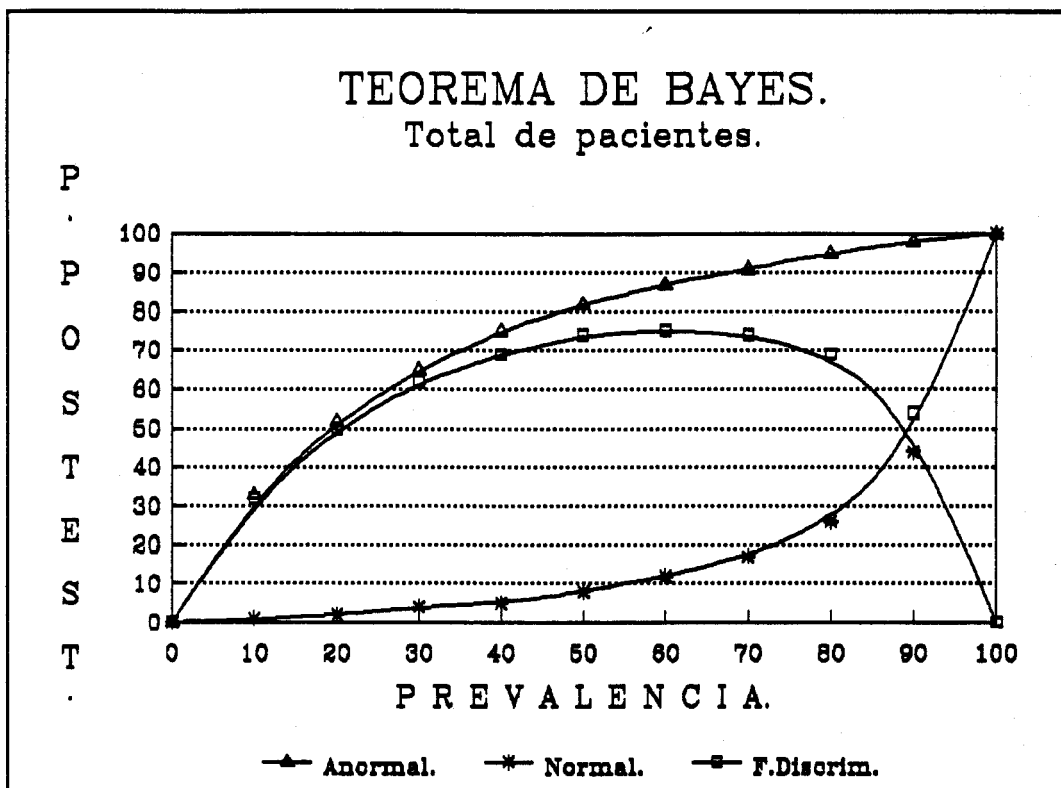


Figura 4.

La curva de función discriminadora, obtenida como la diferencia entre la curva normal y anormal para cada grado de prevalencia, nos muestra la probabilidad de separar los pacientes sanos de los enfermos en base a los resultados del test diagnóstico. Así, para grados de prevalencia entre el 30% y el 70%, el test con bajas dosis de dipiridamol separa correctamente los normales de los pacientes con lesiones coronarias, con una probabilidad media del 71% ( entre 62% y 74% respectivamente ). Lógicamente, grados menores de prevalencia reducen significativamente la capacidad discriminadora a valores inferiores al 64%.

Si analizamos ahora la curva correspondiente a pacientes con lesiones críticas en sus vasos coronarios, figura 5, incluidos los normales que también forman parte del global anterior, podemos comprobar de inmediato una mejoría en la capacidad discriminadora del test en poblaciones que oscilan en prevalencia de enfermedad entre 30%

y 70%, con un resultado medio del 78%, frente al 71% observado en el grupo total de sujetos estudiados. En este grupo de pacientes la sensibilidad mejoraba ( 98% ) con respecto al total de

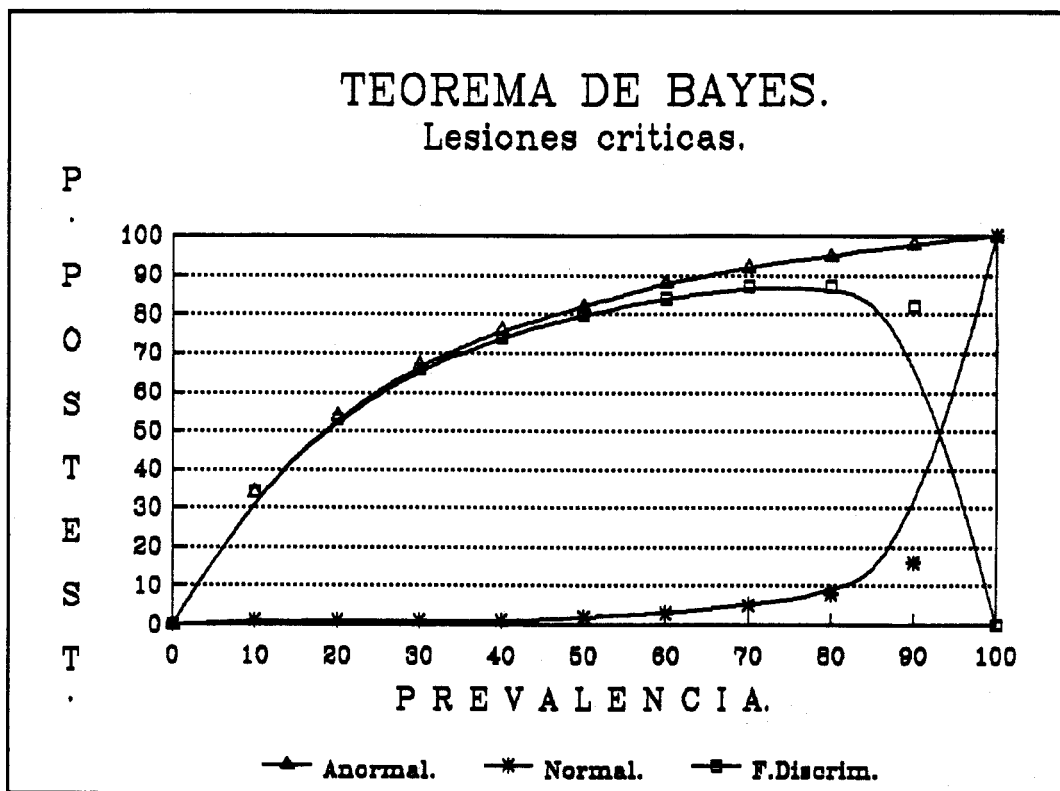


Figura 5.

pacientes analizados ( 93% ) sin una pérdida en la especificidad ( 79% para ambos ). La mejora en sensibilidad supone de inmediato una mejora en el error predictivo del test, puesta en evidencia por el desplazamiento exterior de la curva de los resultados normales, alejándose de la bisectriz. Efectivamente, en este grupo seleccionado de pacientes, si el sujeto sometido al test tuviese una prevalencia de enfermedad coronaria tan alta como de un 80%, y el resultado del test, sin embargo, fuese negativo, es decir no mostrara defectos de perfusión en la imagen gammagráfica, la probabilidad de equivocarnos sería muy baja, de un 8% tan sólo, es decir en este caso estaríamos casi seguros de que el sujeto no tiene enfermedad, pese a su alta probabilidad

pretest. En resumen, en estas circunstancias, la capacidad de detección de sujetos sanos mediante nuestro test sería excelente.

Finalmente, si observamos los resultados obtenidos con los 62 pacientes sometidos a ergometría con monitorización ECG computadorizada continua, figura 6, podemos observar como ambas curvas, valor y error predictivo, se acercan claramente hacia la bisectriz, alejándose de los extremos. Es decir, en estas condiciones, el test aisladamente considerado pierde eficacia diagnóstica. Por ejemplo, en el caso de un sujeto con prevalencia de enfermedad del 60% ( la de nuestra población global ), si el test

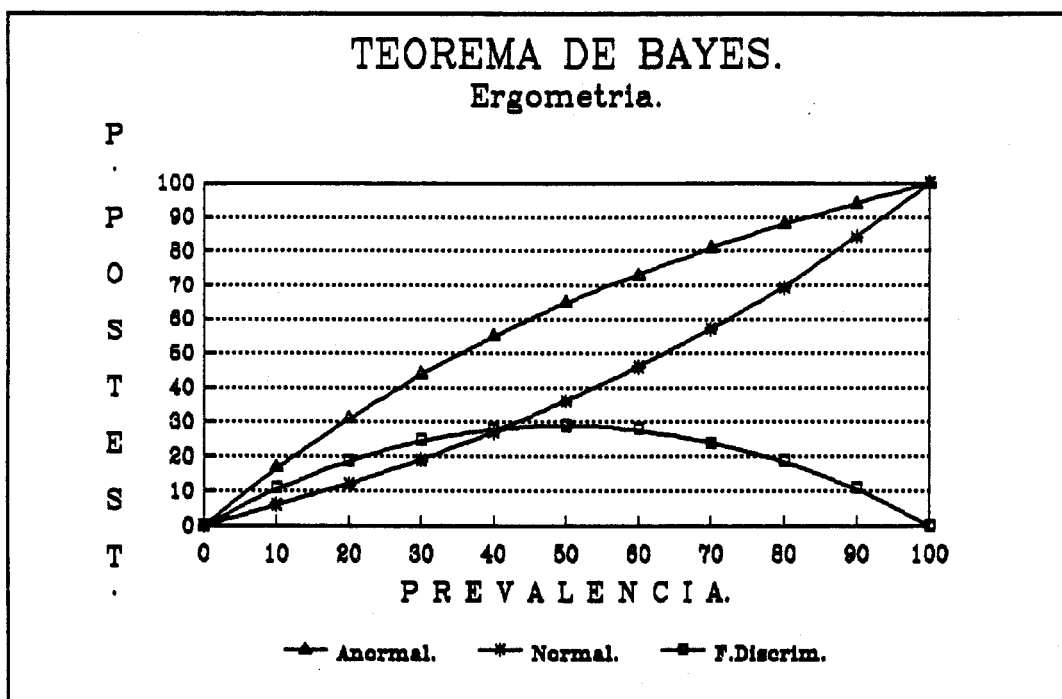


Figura 6.

fuese positivo la probabilidad de enfermedad ascendería tan sólo a un 73% ( con el talio lo hacía a un 87% ), por el contrario un resultado negativo sería cierto con una probabilidad estimada tan sólo en un 46%, es decir con alta probabilidad de error y en ambas circunstancias con un nivel de seguridad tan bajo que no permitiría afirmar ni descartar la CI con suficiente seguridad.

#### **ERGOMETRIA-ECG Y GAMMAGRAFIA CON BAJAS DOSIS DE DPL.**

En 62 casos se dispuso de los resultados de una ergometría-ECG practicada según protocolo de Bruce <sup>45</sup>. La prevalencia de enfermedad coronaria, en este grupo de pacientes, fue significativamente inferior que la de la población global ( 44% vs 60%;  $p=0.02$  ). Este dato, como sabemos, puede influir en los resultados predictivos de enfermedad coronaria.

Los resultados comparados con los de la gammagrafía, se muestran en la tabla 6. La sensibilidad, especificidad y exactitud fueron significativamente mayores en el caso del talio-DPL a dosis bajas ( McNemar;  $p=0.03$  y  $0.02$  ).

De los 27 casos con ergometría que presentaban al menos un vaso afecto, 26 se identificaron considerando alternativamente uno u otro test como positivos, y de los 35 sanos, 31 tenían uno u otro test negativo. De los casos con enfermedad, tan sólo en uno ambos test fueron negativos, mientras que 4 casos, mostraron ambos, ergometría y talio-DPL positivos sin tener ningún vaso afecto. Ambos test fueron positivos en el 59% de los sujetos con enfermedad y ambos negativos en el 63% de los sujetos sanos. Nuevamente los test se mostraron más sensibles que específicos y por tanto con mayor valor predictivo negativo.

#### **EFECTOS SECUNDARIOS.**

Los efectos secundarios aparecidos en nuestros 144 pacientes analizados, clasificados en mayores o menores según precisaran o no de aminofilina para su control y su comparación con los observados en

la literatura al administrar dosis convencionales de dipiridamol, se muestran en las tablas 7 y 8 respectivamente.

En las tres series de pacientes analizados <sup>85, 124, 147</sup> los efectos más graves aparecidos consistieron en episodios de angina prolongada, con descenso marcado de ST-T, por lo que precisaron de aminofilina como antagonista específico de los efectos del vasodilatador. La incidencia, como puede comprobarse, fue realmente baja en todas las series publicadas; nuestro caso se trataba de un paciente con enfermedad significativa de tres vasos, antecedentes de infarto anterior y había ingresado nueve días antes por angina progresiva. Mostró descenso de ST en cara lateral y el dolor duró unos 30 minutos, sin evidencia enzimática ni con gammagrafía de pirofosfato de nuevo infarto. De hecho, existían diferencias significativas ( $p=0.04$ ) sólo con los resultados observados por el grupo de Leppo y cols. <sup>147</sup>, quiénes en el 8% de sus pacientes precisaron de aminofilina ( tabla 7 ).

Los efectos secundarios menos graves consistieron en hipotensión, cefaleas, sofocos, y dolor torácico que cedía rápido con la toma de nitritos sublinguales. La incidencia entre nuestros pacientes fue de un 17%, con diferencias significativas con respecto a los otros tres grupos de comparación. La mayoría de nuestros pacientes que presentaron dolor torácico, éste cedió rápido a la toma sublingual de nitroglicerina y produjo mínimos cambios en el registro ECG. Los dos efectos secundarios más frecuentemente observados fueron la cefalea y una ligera hipotensión.

#### **ANALISIS SEGMENTARIO EN LA GAMMAGRAFIA DE PERFUSION.**

Los defectos de perfusión observados en los distintos segmentos en que dividimos cada proyección gammagráfica, se correlacionaron con la presencia de lesiones significativas, superiores al 50%, en los tres

vasos epicárdicos coronarios mediante un test de shi cuadrado. Los resultados obtenidos se muestran en la figura 7. Se comprueba la fuerte correlación existente entre los segmentos anterior ( 1 ), anteroseptal ( 6 ) y anterolateral ( 9 ), en sus tres proyecciones correspondientes, con la existencia de lesiones en la arteria descendente anterior izquierda. El segmento pósterolateral ( 4 ), en oblicua anterior izquierda, lo hizo exclusivamente con la arteria circunfleja y finalmente los defectos de perfusión observados en los segmentos inferoseptal ( 3 ) e inferior ( 7 ), en sus respectivas proyecciones, mostraron las mejores correlaciones con la existencia de lesiones en la arteria coronaria derecha.

**CORRELACION D.P. Y VASO AFECTO.  
CASOS: 144.**

|     | SEG1    | SEG3 | SEG4    | SEG6    | SEG7    | SEG9    |
|-----|---------|------|---------|---------|---------|---------|
| ADA | .000001 | NS   | .01     | .000001 | .03     | .000001 |
| ACX | .007    | .0   | .000001 | .003    | .003    | .01     |
| ACD | .003    | .00  | .0008   | .004    | .000001 | .002    |

Figura 7.

Los resultados en cuanto a predicción de enfermedad en vasos concretos, a partir de defectos isquémicos en sus segmentos correspondientes, se muestran en la tabla 9. El mejor predictor de la existencia de lesiones en ADA fue el segmento anterior en proyección anterior; sensibilidad ( 81% ), especificidad ( 95% ) y exactitud ( 89% ). El índice de error hallado con este segmento fue del 11%, inferior al 13% y 17% encontrados respectivamente para los segmentos anteroseptal y anterolateral.



El segmento pósterolateral se mostró poco sensible ( 63% ), con aceptable especificidad ( 86% ) y un índice de error doble ( 22% ) al del segmento anterior.

Finalmente, los resultados para predecir enfermedad en la arteria coronaria derecha fueron muy bajos, en sensibilidad, para ambos segmentos: inferoseptal ( 55% ) e inferior ( 51% ) respectivamente y con la mayor especificidad en el segmento inferior ( 91% ). De todas formas, el índice de error, para ambos segmentos, sigue siendo alto ( 22% ) a la hora de detectar enfermedad en ACD, lo que indica la dificultad con este vaso.

En las tablas 10 y 11 mostramos los resultados observados al analizar exclusivamente pacientes con infarto previo y pacientes con lesiones críticas (  $\geq 90\%$  ) en la coronariografía, en ambos casos, pudo comprobarse que los incrementos en sensibilidad invariablemente, salvo excepciones, se acompañaban de descensos importantes en la especificidad y exactitud, con incrementos significativos en los índices de error.

#### **EXTENSION DE ENFERMEDAD.**

La extensión de enfermedad o predicción del número de vasos afectados, asumiendo que la existencia de defectos en los segmentos correlacionados implicaban lesiones en su vaso correspondiente, se muestra en la figura 8. De 57 pacientes que no presentaban lesiones coronarias significativas fueron correctamente identificados 45 ( 79% ): en el otro extremo, de 21 pacientes con lesiones en los tres vasos se identificaron correctamente sólo 9 de ellos ( un 43% ). En total hubo coincidencia en 86 de los 144 casos analizados, lo que significa

| GAMMAGRAFIA TALIO-DIPIRIDAMOL. DOSIS BAJAS.<br>EXTENSION DE ENFERMEDAD. |     |     |     |     |       |
|---|-----|-----|-----|-----|-------|
| CORONARIOGRAFIA.  |     |     |     |     |       |
| TALIO   | 0V. | 1V. | 2V. | 3V. | TOTAL |
| 0V.   | 45  | 5   | 1   | 0   | 51    |
| 1V.   | 10  | 19  | 8   | 3   | 40    |
| 2V.   | 2   | 15  | 13  | 9   | 39    |
| 3V.   | 0   | 1   | 4   | 9   | 14    |
|   | 57  | 40  | 26  | 21  |       |

Figura 8.

un 60% de acuerdo. Si analizamos exclusivamente los pacientes en los que por la presencia de defectos segmentarios se sospechó enfermedad multivaso, se identificaron con acierto 35 de 47 ( 74% ), sin embargo, correctamente se identificaron aisladamente en dos vasos un 50% y tres vasos un 43% ( 9 de 21 ).

#### CORRELACIONES CLINICO-GAMMAGRAFICAS.

Los pacientes con infarto de miocardio previo, según criterios especificados en la metodología, fueron 43, lo que supuso un total de 387 segmentos analizados tanto en la fase de estrés ( siguiente al dipiridamol ) como en la fase de redistribución ( transcurridas un mínimo de tres horas ). La suma total de defectos observados se comparó, en cada fase, con los observados en el resto de los pacientes ( 101 casos sin infarto; 909 segmentos por fase ).

La incidencia de defectos de perfusión, en ambas fases del estudio, fue significativamente superior en los pacientes con infarto comparado con el resto de pacientes estudiados y que no lo tenían ( 53% vs 18% tras DPL y 66% vs 37% en reposo:  $p < 0.00001$  para ambos casos ). Al analizar el tipo de defecto en la fase de redistribución, se comprobó que entre los pacientes con infarto predominaban los segmentos con ausencia total de reperfusión ( 33% vs 13%;  $p = 0.002$  ). Estos resultados se muestran en la figura 9.

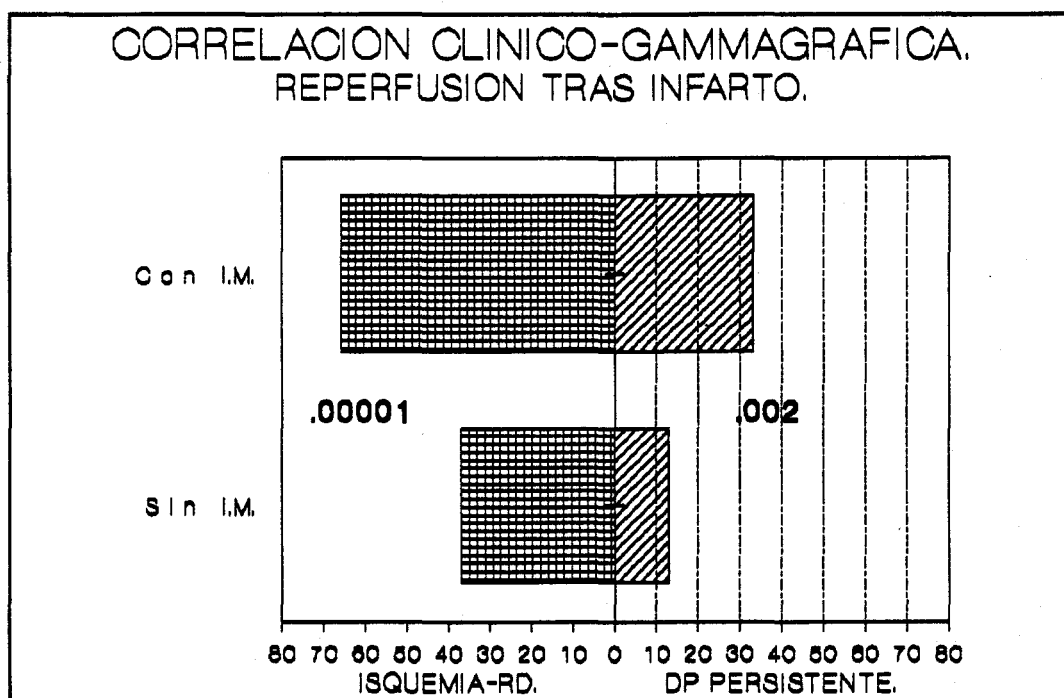


Figura 9.

Para descartar el que los defectos observados en reposo se debieran a lesiones coronarias críticas (  $\geq 90\%$  ) en los vasos epicárdicos y no exclusivamente al infarto, se compararon los DP observados en estrés y el porcentaje de segmentos sin reperfusión en reposo entre los pacientes con infarto previo y aquellos con estenosis críticas. En la figura 10 se muestra el porcentaje de segmentos con isquemia en reposo, significativamente mayor en los pacientes con



propuestos por la SEC ( 146 ) los pacientes fueron diferenciados en tres tipos: angina de esfuerzo estable ( 23 casos ) y angina inestable, a su vez dividida en dos subgrupos bien diferenciados; angina espontánea ( 27 casos ) y angina progresiva ( 14 casos ).

Los datos hemodinámicos se resumen en la tabla 12. Como puede comprobarse, no existían diferencias hemodinámicas entre los tres grupos de pacientes en los siguientes apartados: edad, promedio total de vasos afectos, volumen telediastólico, fracción de eyección, y acortamiento segmentario global y de las regiones anterior, apical e inferior. Por el contrario, de los datos funcionales, los defectos de perfusión observados en la fase de estrés en la angina inestable, tanto espontánea como progresiva, fueron significativamente más frecuentes ( 23% y 41% respectivamente ) que en el caso de pacientes con angina estable ( 16%;  $p=0.05$  con AE;  $p<0.0001$  con AP ) ( tabla 13 ).

El análisis según el tipo de DP observado en la fase de redistribución mostraba como dato más significativo el que la totalidad de los defectos observados en reposo, en la angina progresiva, eran alteraciones isquémicas desencadenadas tras DPL que mejoraban, sin llegar a desaparecer ( redistribución o reperfusión parcial ), con el reposo (  $p<0.01$  con los otros tipos de angina ).

En resumen, mientras no existían diferencias anatómicas entre los tipos de angina clínicamente diferenciados, si lo hacían los parámetros gammagráficos considerados inicialmente como funcionales.

#### **FUNCION VENTRICULAR GLOBAL Y SEGMENTARIA Y DEFECTOS DE PERFUSION.**

A partir de la ventriculografía, realizada a todos los pacientes en OAD a 30 grados según protocolo, se diferenciaron dos grupos de

pacientes: unos con función contráctil global normal ( fracción de eyección superior al 50%: 101 casos ) y otros con acortamiento reducido ( fracción de eyección igual o menor al 50%: 43 casos ).

En la tabla 14 se muestra el porcentaje total de DP observados en la fase de estrés y redistribución en ambos grupos de pacientes. Los defectos fueron significativamente más frecuentes, en ambas fases del estudio, entre los pacientes con peor función VI ( 21% versus 46% en fase de estrés;  $p < 0.00001$ : 44% versus 62% en fase de reposo;  $p < 0.0008$  ).

El tipo de defecto predominante entre los pacientes con peor función VI fue la ausencia total de reperfusión en determinados segmentos ( 24% versus 12% ;  $p < 0.001$  ). Por otro lado, se comprobó que la incidencia de infarto de miocardio previo fue significativamente más frecuente entre los pacientes con peor contractilidad ( 63% versus 16% ;  $p < 0.00001$  ). Este hecho se mostró fuertemente significativo y tendrá su importancia en la discusión, como más tarde veremos.

Las alteraciones en la contractilidad segmentaria, tan frecuentes en la CI, se analizaron por regiones ventriculográficas previamente definidas; anterior, apical e inferior.

En base a los parámetros cualitativos de acortamiento segmentario se identificaron dos grupos de pacientes: Grupo I, compuesto por 74 casos que no tenían alteraciones regionales de contracción, y Grupo II, 70 pacientes, todos con anomalías regionales en la contracción.

En la tabla 15 se comprueba que los DP fueron más frecuentemente inducidos por el DPL en los pacientes con anomalías regionales de contracción ( Grupo I: 11% vs Grupo II:48%;  $p < 0.00001$  ). Sin embargo,

no se observaron diferencias entre los grupos al analizar el tipo de redistribución observado en los segmentos isquémicos al estrés ( Grupo I: 44% vs Grupo II: 55% ;  $p=NS$  ).

El segundo problema planteado, en este apartado, era comprobar que las aquinesias o disquinesias anteriores se correlacionaban con DP del tipo, ausencia de redistribución, y que las hipoquinesias regionales se correspondían con DP en estrés que redistribuían totalmente. Dada la dificultad de coordinar los segmentos apicales e inferiores angiográficos con vasos concretos, este análisis se realizó considerando exclusivamente las anomalías en la región anterior y los segmentos, a su vez, dependientes de la arteria descendente anterior izquierda ( segmentos 1, 6 y 9 ).

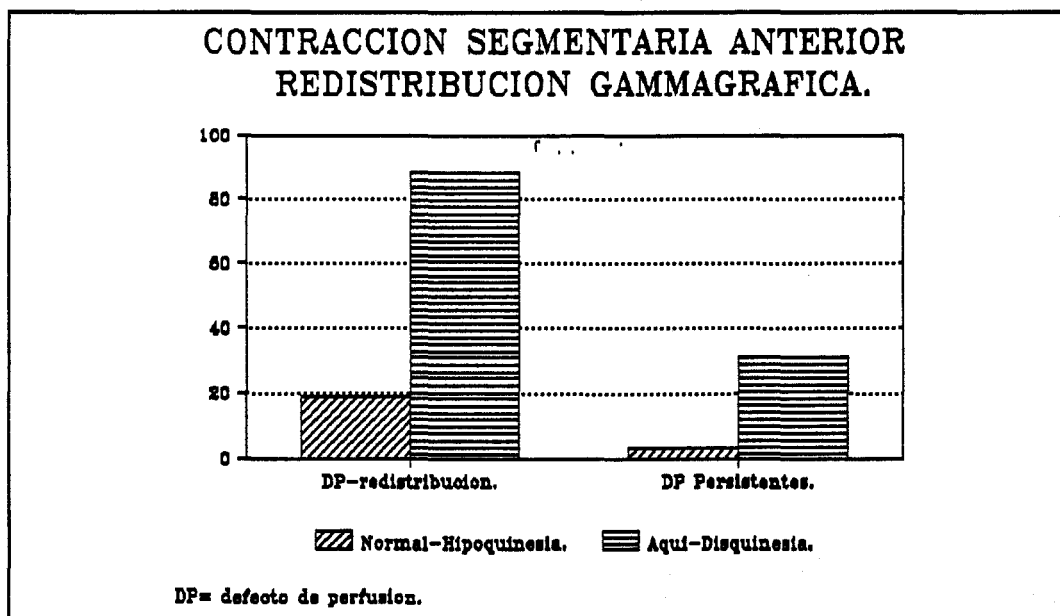


Figura 11.

Al correlacionar el grado de afectación en la contracción de la pared anterior con el tipo de DP observado en la fase de redistribución, se comprobó claramente que los segmentos angiográficos

aquí o disquinéticos mostraban mayores porcentajes de segmentos isquémicos, en esta fase, que los normales o hipoquinéticos ( 88% vs 19%:  $p < 0.00002$  ) ( Figura 11 ). Además, el tipo de DP observado en esta fase en los segmentos aquí o disquinéticos frente al otro grupo, fueron segmentos sin redistribución ( 31% vs 3%:  $p < 0.0000004$  ). En ambos casos las diferencias fueron muy significativas, sugiriendo que los segmentos angiográficamente aquí o disquinéticos se corresponden con segmentos sin redistribución en la gammagrafía, y por tanto, probablemente, con zonas de escaras cicatriciales.

#### CIRCULACION COLATERAL Y DEFECTOS DE PERFUSION GAMMAGRAFICOS.

Para comprobar si la CC protegía o no frente a la isquemia inducida por el DPL intravenoso, se analizaron los dos grupos de pacientes seleccionados previamente, todos ellos con lesiones significativas en al menos un vaso principal.

En 160 segmentos ( 51% ) de los 35 pacientes con CC se observaron defectos de perfusión en la fase de estrés, esta incidencia era significativamente mayor a la observada entre los 52 pacientes sin CC, 188 segmentos ( 40%;  $p < 0.005$  ) ( tabla 16 ). Los DP observados en la fase de reposo eran también significativamente más frecuentes entre los pacientes con CC frente a los que no la tenían ( 61% versus 47% ;  $p < 0.007$  ). Sin embargo, si del grupo de pacientes con CC elimináramos aquellos cuya CC estuviese amenazada, es decir, procediera de un vaso emisor que presentara por delante una lesión significativa, los DP desencadenados en la fase de estrés ya no se diferenciaban entre los que habían desarrollado, digamos una excelente CC, frente a los que carecían de ella ( 43% y 40% respectivamente:  $p = NS$  ). La CC no amenazada, por tanto, se manifestaba más protectora frente a la isquemia inducida por el vasodilatador.



Un planteamiento diferente para ver si la CC protegía o no a los segmentos normales frente al dipiridamol se planteó a continuación. En el grupo de CC no amenazada ( 18 casos ), en reposo se analizaron 162 segmentos, de los cuales 47 ( 29% ) presentaban isquemia y 115 tenían un patrón gammagráfico de perfusión normal. Tras la administración de DPL, setenta segmentos presentaron defectos, es decir, 23 nuevos segmentos se hacen isquémicos ( 23 de 115= 20% ) pese a tener CC no amenazada. Si realizamos el mismo razonamiento en el grupo de 52 pacientes que hemos considerado comparable tenemos: 468 segmentos fueron analizados, 88 de ellos presentaban isquemia en reposo y 188 lo hicieron tras el vasodilatador, es decir un incremento de 100 nuevo segmentos ( 100 de 380 normales supone un 26% ). Las diferencias no fueron significativas, evidenciando así que la CC cuando procede de vasos no amenazados protege, en nuestra experiencia, frente a la isquemia inducida por el DPL en un grupo comparable de pacientes.

**TABLAS DE RESULTADOS.**

Tabla 1

Datos clínicos, hemodinámicos y gammagráficos de los 144 pacientes estudiados.

| n  | Sexo | Edad | DC | Vasos | ARC            | CC | PE | ERG | EFS |
|----|------|------|----|-------|----------------|----|----|-----|-----|
| 1  | M    | 50   | AI | 1     | N              | -  | 71 | -   | -   |
| 2  | V    | 63   | IM | 1     | ASAM           | -  | 55 | -   | -   |
| 3  | M    | 48   | AE | 1     | ASAP           | -  | 84 | -   | -   |
| 4  | V    | 27   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | S  | 28 | -   | -   |
| 5  | V    | 50   | AI | 1     | N              | -  | 58 | -   | -   |
| 6  | V    | 42   | IM | 1     | ASAM-ASAP-ASIM | -  | 45 | -   | -   |
| 7  | V    | 24   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 45 | -   | -   |
| 8  | V    | 32   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | S  | 37 | -   | -   |
| 9  | M    | 47   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 66 | N   | -   |
| 10 | V    | 50   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 49 | -   | -   |
| 11 | V    | 50   | AI | 1     | N              | -  | 83 | -   | -   |
| 12 | V    | 47   | AI | 1     | ASAP           | -  | 72 | -   | -   |
| 13 | V    | 54   | AI | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 55 | PD  | -   |
| 14 | V    | 48   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 45 | -   | -   |
| 15 | V    | 61   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | -  | 57 | N   | -   |
| 16 | V    | 39   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | S  | 38 | PE  | -   |
| 17 | V    | 41   | AI | 1     | N              | -  | 57 | -   | -   |
| 18 | V    | 28   | IM | 1     | ASAM-ASAP      | S  | 38 | -   | -   |
| 19 | M    | 48   | AI | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | -  | 74 | -   | -   |
| 20 | V    | 59   | IM | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | S* | 42 | -   | -   |
| 21 | V    | 51   | AE | 2     | ASAM-ASAP      | -  | 59 | -   | -   |
| 22 | V    | 54   | AE | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | S  | 72 | -   | -   |
| 23 | V    | 61   | IM | 2     | ASAM-ASIM      | S  | 51 | -   | -   |
| 24 | M    | 53   | AI | 2     | ASAM-ASAP      | -  | 44 | -   | -   |
| 25 | V    | 57   | AE | 2     | ASAM-ASAP      | S  | 44 | -   | -   |
| 26 | V    | 64   | IM | 2     | ASAM-ASAP      | S  | 42 | -   | -   |
| 27 | V    | 45   | AI | 2     | N              | -  | 69 | -   | -   |
| 28 | V    | 53   | IM | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | -  | 60 | -   | -   |
| 29 | V    | 52   | IM | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | S  | 47 | -   | -   |
| 30 | V    | 51   | AI | 2     | ASAM-ASAP-ASIM | -  | 63 | -   | -   |
| 31 | V    | 48   | AI | 2     | ASAM-ASAP      | S* | 32 | -   | ME  |
| 32 | V    | 53   | AI | 3     | N              | S* | 67 | -   | ME  |
| 33 | V    | 50   | IM | 3     | ASAM-ASAP-ASIM | S* | 52 | -   | -   |
| 34 | V    | 57   | IM | 3     | ASAM-ASIM-ASAP | S* | 36 | -   | ME  |
| 35 | V    | 50   | AI | 3     | ASAM-ASAP      | S* | 58 | -   | -   |
| 36 | V    | 54   | IM | 3     | ASAM-ASAP-ASIM | S* | 23 | -   | ME  |
| 37 | V    | 41   | AE | 3     | ASAM-ASAP      | S* | 28 | PD  | -   |
| 38 | V    | 49   | AI | 3     | ASAP           | S* | 48 | -   | -   |
| 39 | V    | 51   | IM | 3     | ASAM-ASAP      | -  | 54 | -   | ME  |
| 40 | M    | 62   | AI | 3     | ASAM-ASAP      | S* | 69 | -   | ME  |
| 41 | V    | 40   | IM | 3     | ASIM-ASAP      | -  | 30 | PC  | ME  |
| 42 | V    | 47   | IM | 3     | ASAM-ASIM-ASAP | S* | 55 | PD  | -   |
| 43 | V    | 60   | IM | 3     | ASIM-ASAP      | S* | 42 | -   | -   |
| 44 | V    | 53   | IM | 3     | ASIM-ASAP      | S* | 40 | N   | ME  |
| 45 | V    | 52   | M  | 3     | ASAM-ASAP      | -  | 51 | -   | ME  |
| 46 | V    | 58   | IM | 3     | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 35 | -   | -   |

|    |   |    |     |   |                |    |    |    |    |
|----|---|----|-----|---|----------------|----|----|----|----|
| 47 | V | 43 | AI  | 3 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 43 | -  | -  |
| 48 | V | 51 | OTR | 3 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 39 | -  | -  |
| 49 | V | 45 | M   | 3 | ASAM           | -  | 40 | -  | -  |
| 50 | V | 55 | DTA | 1 | N              | -  | 72 | N  | -  |
| 51 | V | 49 | AI  | 1 | N              | -  | 75 | -  | -  |
| 52 | V | 57 | AI  | 1 | N              | -  | 68 | -  | ME |
| 53 | V | 40 | IM  | 1 | ASIM-ASAP      | -  | 45 | N  | -  |
| 54 | V | 54 | IM  | 1 | ASIM-ASAP      | -  | 53 | -  | -  |
| 55 | V | 51 | AE  | 1 | N              | -  | 77 | PE | -  |
| 56 | V | 46 | IM  | 1 | ASIM-ASAP      | -  | 46 | PC | ME |
| 57 | V | 52 | AI  | 1 | N              | -  | 60 | N  | ME |
| 58 | M | 41 | IM  | 1 | ASIM           | S  | 41 | N  | -  |
| 59 | V | 57 | IM  | 1 | ASIM-ASAP      | S  | 40 | PD | -  |
| 60 | V | 51 | PV  | 2 | N              | -  | 68 | PE | ME |
| 61 | V | 50 | PV  | 2 | ASIM           | -  | 66 | -  | -  |
| 62 | V | 61 | IM  | 2 | ASIM           | S  | 53 | N  | -  |
| 63 | V | 55 | IM  | 2 | ASIM-ASAP      | S* | 54 | PE | ME |
| 64 | V | 38 | AI  | 1 | N              | -  | 67 | N  | -  |
| 65 | V | 48 | AI  | 1 | N              | -  | 68 | -  | -  |
| 66 | M | 58 | DTA | 1 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 67 | V | 51 | IM  | 1 | N              | S  | 66 | PD | -  |
| 68 | V | 48 | AE  | 1 | N              | -  | 57 | N  | -  |
| 69 | V | 43 | DTA | 0 | N              | -  | 69 | N  | -  |
| 70 | V | 46 | DTA | 0 | N              | -  | 73 | PE | -  |
| 71 | V | 30 | DTA | 0 | N              | -  | 62 | N  | -  |
| 72 | M | 55 | AI  | 0 | N              | -  | 69 | PC | ME |
| 73 | V | 51 | PV  | 0 | N              | -  | 70 | PC | -  |
| 74 | V | 37 | M   | 0 | N              | -  | 75 | -  | ME |
| 75 | V | 39 | PV  | 0 | N              | -  | 69 | -  | -  |
| 76 | V | 54 | AI  | 0 | N              | -  | 76 | N  | -  |
| 77 | M | 50 | PV  | 0 | N              | -  | 79 | -  | -  |
| 78 | V | 52 | AI  | 0 | N              | -  | 77 | -  | -  |
| 79 | V | 49 | AI  | 0 | N              | -  | 76 | -  | -  |
| 80 | M | 45 | AI  | 0 | N              | -  | 69 | -  | -  |
| 81 | M | 50 | DTA | 0 | N              | -  | 75 | PD | -  |
| 82 | V | 45 | AE  | 0 | N              | -  | 60 | -  | -  |
| 83 | V | 49 | M   | 0 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 24 | -  | -  |
| 84 | M | 44 | AI  | 0 | N              | -  | 68 | N  | -  |
| 85 | M | 50 | M   | 0 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 39 | -  | -  |
| 86 | V | 43 | DTA | 0 | N              | -  | 71 | N  | -  |
| 87 | V | 61 | DTA | 0 | N              | -  | 65 | -  | ME |
| 88 | V | 54 | AI  | 0 | N              | -  | 69 | N  | -  |
| 89 | M | 42 | AI  | 0 | N              | -  | 59 | N  | -  |
| 90 | M | 35 | DTA | 0 | N              | -  | 66 | N  | -  |
| 91 | V | 48 | AE  | 0 | N              | -  | 70 | N  | -  |
| 92 | V | 52 | PV  | 0 | N              | -  | 67 | N  | -  |
| 93 | V | 48 | DTA | 0 | N              | -  | 62 | N  | -  |
| 94 | V | 52 | AI  | 0 | N              | -  | 68 | N  | -  |
| 95 | M | 38 | M   | 0 | N              | -  | 72 | -  | -  |
| 96 | V | 50 | AI  | 0 | N              | -  | 63 | N  | -  |
| 97 | M | 46 | M   | 0 | N              | -  | 61 | N  | -  |
| 98 | V | 54 | AI  | 0 | N              | -  | 64 | PD | -  |
| 99 | M | 53 | AI  | 0 | N              | -  | 65 | N  | -  |

|     |   |    |     |   |                |    |    |    |    |
|-----|---|----|-----|---|----------------|----|----|----|----|
| 100 | V | 47 | AI  | 0 | N              | -  | 69 | N  | -  |
| 101 | V | 35 | DTA | 0 | N              | -  | 71 | PC | -  |
| 102 | V | 54 | AE  | 0 | N              | -  | 71 | N  | -  |
| 103 | V | 47 | AE  | 0 | N              | -  | 69 | PD | -  |
| 104 | V | 41 | AE  | 0 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 105 | V | 47 | AE  | 0 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 106 | M | 50 | M   | 0 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 42 | -  | ME |
| 107 | V | 65 | AI  | 0 | N              | -  | 56 | -  | -  |
| 108 | V | 61 | DTA | 0 | N              | -  | 61 | N  | -  |
| 109 | M | 53 | DTA | 0 | N              | -  | 63 | PC | ME |
| 110 | M | 56 | AE  | 0 | N              | -  | 59 | -  | -  |
| 111 | V | 33 | IM  | 0 | N              | -  | 59 | -  | -  |
| 112 | V | 35 | AE  | 0 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 113 | M | 37 | AE  | 0 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 114 | V | 55 | AE  | 2 | ASIM-ASAP      | S  | 44 | PE | -  |
| 115 | V | 41 | DTA | 0 | N              | -  | 60 | -  | -  |
| 116 | V | 52 | AE  | 0 | N              | -  | 60 | N  | -  |
| 117 | V | 52 | IM  | 1 | ASIM-ASAP      | -  | 57 | -  | -  |
| 118 | V | 61 | DTA | 0 | N              | -  | 70 | -  | -  |
| 119 | M | 48 | DTA | 0 | N              | -  | 76 | -  | ME |
| 120 | V | 43 | AI  | 2 | ASIM-ASAP      | -  | 50 | -  | -  |
| 121 | V | 45 | AI  | 1 | ASAM           | -  | 59 | PD | -  |
| 122 | V | 39 | DTA | 0 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 123 | V | 59 | AI  | 3 | ASAM-ASAP      | -  | 47 | -  | -  |
| 124 | V | 64 | AI  | 1 | N              | -  | 72 | -  | -  |
| 125 | V | 32 | IM  | 2 | ASAM-ASAP      | S  | 35 | -  | -  |
| 126 | V | 63 | IM  | 2 | ASAM-ASIM-ASAP | S  | 45 | -  | ME |
| 127 | V | 54 | AI  | 2 | N              | -  | 47 | -  | -  |
| 128 | V | 49 | AE  | 1 | ASAM-ASAP      | -  | 65 | N  | -  |
| 129 | V | 57 | IM  | 2 | ASAM-ASIM-ASAP | S* | 38 | -  | ME |
| 130 | V | 43 | DTA | 0 | N              | -  | 56 | N  | -  |
| 131 | M | 44 | PV  | 0 | N              | -  | 62 | PD | -  |
| 132 | V | 62 | AI  | 2 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 50 | PD | -  |
| 133 | V | 42 | DTA | 0 | N              | -  | 64 | N  | -  |
| 134 | M | 59 | IM  | 2 | ASAM-ASIM-ASAP | S* | 37 | -  | -  |
| 135 | V | 46 | AE  | 0 | N              | -  | 59 | PC | -  |
| 136 | V | 68 | IM  | 3 | ASAM-ASIM-ASAP | -  | 39 | PD | MA |
| 137 | V | 52 | AE  | 1 | N              | -  | 66 | -  | -  |
| 138 | M | 48 | AE  | 0 | N              | -  | 61 | PD | -  |
| 139 | M | 59 | IM  | 3 | ASAM-ASIM-ASAP | S* | 44 | -  | -  |
| 140 | V | 56 | IM  | 1 | ASAM           | S  | 56 | -  | -  |
| 141 | M | 39 | PV  | 0 | N              | -  | 68 | N  | -  |
| 142 | V | 57 | IM  | 2 | ASAM-ASAP      | S  | 51 | PD | -  |
| 143 | V | 58 | AE  | 1 | ASIM           | -  | 63 | PE | -  |
| 144 | M | 43 | DTA | 0 | N              | -  | 63 | PC | -  |

DC= diagnóstico clínico. AI= angina inestable. AE= angina estable. IM= infarto de miocardio. PV= prolapso valvular. M= miocardiopatías. OTR= otros. DTA= dolor torácico atípico. Vasos= número de vasos afectados. ARC= anomalías regionales de contracción. ASAM= acortamiento anterior afectado. ASIM= acortamiento inferior afectado. ACPA= acortamiento apical afectado. CC= circulación colateral CC\*= CC amenazada. FE= fracción de eyección. ERG= ergometría. N= ERG normal. PD= ERG positiva clínica y eléctrica. PC= positiva clínica. PE= positiva eléctrica. EFS= efectos secundarios. MA= EFS mayores. ME= EFS menores.

Tabla 2

## DATOS GAMMAGRAFICOS DE LOS 144 PACIENTES ESTUDIADOS.

| n  | Seg1  | Seg2  | Seg3  | Seg4  | Seg5  | Seg6  | Seg7  | Seg8  | Seg9  |
|----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 1  | NN-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 2  | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 3  | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 4  | DP-RP | DP-AR | NN-NN | NN-NN | DP-AR | DP-AR | NN-NN | DP-AR | DP-AR |
| 5  | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 6  | DP-RP | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-AR | DP-AR | DP-RP | DP-NN | NN-NN |
| 7  | DP-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN | DP-RP |
| 8  | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 9  | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN | DP-RP | NN-NN | DP-RP |
| 10 | DP-RP | DP-RP | DP-RP | NN-NN | DP-RP | DP-RP | NN-NN | DP-RP | DP-RP |
| 11 | DP-RP | DP-RP | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 12 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 13 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 14 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 15 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 16 | DP-RP | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 17 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 18 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-AR |
| 19 | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN |
| 20 | DP-AR | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-AR |
| 21 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-AR | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 22 | DP-NN | DP-AR | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 23 | DP-NN | DP-RP | DP-NN | NN-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-NN |
| 24 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 25 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 26 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 27 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 28 | DP-NN | DP-RP | DP-AR | DP-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN |
| 29 | NN-NN | DP-AR | DP-NN | NN-NN | DP-AR | DP-NN | DP-NN | DP-AR | NN-NN |
| 30 | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-RP | DP-RP | DP-AR | NN-NN | DP-NN | DP-RP |
| 31 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 32 | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP | NN-NN |
| 33 | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 34 | DP-RP | NN-NN | DP-AR | DP-RP | DP-RP | DP-NN | NN-NN | DP-AR | DP-NN |
| 35 | DP-AR | DP-AR | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-AR | DP-RP | DP-RP | NN-NN |
| 36 | DP-NN | DP-AR | DP-AR | NN-NN | DP-RP | DP-AR | DP-NN | DP-RP | DP-RP |
| 37 | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN |
| 38 | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 39 | DP-RP | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP |
| 40 | DP-RP | DP-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 41 | DP-NN | DP-AR | NN-NN | DP-AR | DP-AR | NN-NN | DP-AR | DP-RP | NN-NN |
| 42 | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-AR | DP-RP | NN-NN |
| 43 | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-NN |



|     |       |       |       |       |       |       |       |       |       |
|-----|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| 97  | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 98  | NN-NN | DP-RP | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 99  | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 100 | NN-NN | NN-NN | DP-AR | DP-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN |
| 101 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 102 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 103 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 104 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 105 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 106 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 107 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 108 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 109 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 110 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 111 | NN-NN | NN-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN |
| 112 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 113 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 114 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-AR |
| 115 | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN |
| 116 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 117 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 118 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 119 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 120 | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 121 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-NN | DP-NN |
| 122 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN |
| 123 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN |
| 124 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN |
| 125 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 126 | DP-RP | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN |
| 127 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 128 | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 129 | DP-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-AR | NN-NN | NN-NN |
| 130 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 131 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 132 | DP-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-NN |
| 133 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 134 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-NN | NN-NN | DP-RP | DP-NN | NN-NN | DP-NN |
| 135 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 136 | DP-RP | NN-NN | DP-RP | DP-NN | DP-NN | DP-AR | DP-AR | NN-NN | DP-AR |
| 137 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 138 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 139 | DP-RP | NN-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP | DP-RP | NN-NN | DP-NN |
| 140 | DP-RP | NN-NN | NN-NN | NN-NN | DP-NN | DP-RP | NN-NN | NN-NN | DP-RP |
| 141 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 142 | NN-NN | DP-RP | DP-AR | DP-NN | NN-NN | NN-NN | DP-AR | DP-NN | NN-NN |
| 143 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |
| 144 | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN | NN-NN |

n= número de caso. Cada segmento se expresa en fase de estrés y en fase de redistribución, separadas por un guión. NN= segmento con perfusión normal. DP= defecto de perfusión segmentario. RP= segmento con redistribución parcial. AR= segmento con ausencia de redistribución.



## TABLAS DE RESULTADOS.

Tabla 3.

Diagnóstico clínico en 144 pacientes con sospecha de cardiopatía coronaria aterosclerótica.

|                        |             |
|------------------------|-------------|
| Edad                   | 49±8        |
| Sexo                   | 114V / 30 M |
| Diagnóstico clínico.   |             |
| Angina de pecho        | 64          |
| Infarto de miocardio   | 43          |
| Dolor torácico atípico | 21          |
| Miocardopatías         | 8           |
| Prolapso valvular      | 7           |
| Otros                  | 1           |

Tabla 4

Datos de cateterismo de los 144 pacientes estudiados.

|    | n  | FE   | ASAM    | ASIM    | ASAP    | CC     |
|----|----|------|---------|---------|---------|--------|
| 1V | 40 | 58±1 | 3.4±0.8 | 3.7±0.4 | 3.4±0.6 | 8 (0)  |
| 2V | 26 | 51±1 | 3.2±0.7 | 3.1±0.7 | 3.1±0.6 | 15(5)  |
| 3V | 21 | 45±1 | 3.0±0.6 | 3.2±0.7 | 2.6±0.7 | 12(12) |
| 0V | 57 | 64±9 | 3.9±0.3 | 3.9±0.3 | 3.8±0.4 | 0      |

n= número de casos. FE= fracción de eyección. ASM= acortamiento segmentario medio, anterior, inferior y apical. CC= circulación colateral ( CC amenazada ).

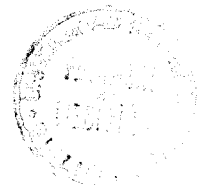


Tabla 5

Comparación de resultados al utilizar diferentes dosis de dipiridamol intravenoso para el diagnóstico de Cardiopatía Isquémica.

| Autores                   | n   | S     | E     | Ex    |
|---------------------------|-----|-------|-------|-------|
| Leppo J. <sup>147</sup>   | 60  | 93 #  | 80 #  | 88 #  |
| Francisco D <sup>85</sup> | 86  | 80 &  | 67 \$ | 77 \$ |
| Albro PC <sup>124</sup>   | 62  | 67 ** | 91 \$ | 71 &  |
| Personal.                 | 144 | 93    | 79    | 88    |
| Botvinic E <sup>148</sup> | 65  | 85 \$ | 89 #  | 87 #  |
| Verani M <sup>149</sup>   | 82  | 79 *  | 97 ** | 87 #  |

n= número de casos. S= sensibilidad. E= especificidad. Ex= exactitud.

Todos los valores se expresan en porcentajes. Valores de significatividad #= no significativa. \*=0.001 \$=0.05 &=0.005 \*\*=0.0001

Tabla 6

Comparación de resultados. Ergometría-ECG y Talio-Dipiridamol a dosis bajas.

|            | n   | S       | E    | Ex     |
|------------|-----|---------|------|--------|
| Ergometría | 62  | 63      | 66   | 65     |
| Talio-DPL  | 144 | 93      | 79   | 88     |
| p          |     | 0.00001 | 0.01 | 0.0001 |

n=número de casos. S= sensibilidad. E= especificidad. Ex= exactitud.  
p= nivel de significación.

Tabla 7

Efectos secundarios mayores tras la administración intravenosa de diferentes dosis de dipiridamol. Precisarón de aminofilina para su control.

| Autores                    | Dosis<br>(mg/kg/m.) | Casos | %   | p    |
|----------------------------|---------------------|-------|-----|------|
| Leppo J. <sup>147</sup>    | 0.14                | 5/60  | 8.3 | 0.04 |
| Francisco D. <sup>85</sup> | 0.15                | 3/86  | 3.4 | -    |
| Albro P.C. <sup>124</sup>  | 0.14                | 2/62  | 3   | -    |
| Personal                   | 0.06                | 1/144 | 1   | -    |

Tabla 8

Efectos secundarios menores tras la administración de diferentes dosis de dipiridamol intravenoso.

| Autores                   | Dosis<br>(mg/kg/m.) | Casos  | %  | p      |
|---------------------------|---------------------|--------|----|--------|
| Leppo J. <sup>147</sup>   | 0.14                | 26/60  | 43 | 0.0001 |
| Francisco D <sup>85</sup> | 0.15                | 28/86  | 33 | 0.005  |
| Albro P.c. <sup>124</sup> | 0.14                | 26/62  | 42 | 0.0001 |
| Personal                  | 0.06                | 24/144 | 17 | -      |

Tabla 9

Defectos segmentarios de perfusión y presencia de lesiones significativas en sus vasos correspondientes. Análisis en 144 casos.

| Segmentos      | S  | E  | Ex | IE |
|----------------|----|----|----|----|
| Anterior       | 81 | 95 | 89 | 11 |
| Anteroseptal   | 77 | 95 | 88 | 13 |
| Anterolateral  | 76 | 89 | 83 | 17 |
| Posterolateral | 63 | 86 | 78 | 22 |
| Inferoseptal   | 55 | 89 | 78 | 22 |
| Inferior       | 51 | 91 | 78 | 22 |

Los segmentos anterior, anteroseptal y anterolateral se refieren a la arteria descendente anterior izquierda. El segmento posterolateral a la circunfleja y los segmentos inferoseptal e inferior a la coronaria derecha respectivamente. IE= índice de error. Los valores expresan porcentajes. Resto de abreviaturas como en la Tabla 5. Véase texto para detalles.

Tabla 10

Defectos segmentarios de perfusión y lesiones significativas en sus vasos correspondientes. Análisis en pacientes con infarto de miocardio previo.

| Segmentos      | S  | E  | Ex | IE |
|----------------|----|----|----|----|
| Anterior       | 94 | 91 | 93 | 7  |
| Anteroseptal   | 81 | 91 | 84 | 16 |
| Anterolateral  | 75 | 82 | 77 | 23 |
| Posterolateral | 60 | 70 | 65 | 35 |
| Inferoseptal   | 63 | 68 | 65 | 35 |
| Inferior       | 75 | 74 | 74 | 26 |

Abreviaturas como en la tabla 9.

Tabla 11

Defectos segmentarios de perfusión y lesiones significativas en sus vasos correspondientes. Análisis en pacientes con lesiones coronarias críticas ( > 90% )

| Segmentos      | S  | E  | Ex | IE |
|----------------|----|----|----|----|
| Anterior       | 83 | 60 | 75 | 25 |
| Anteroseptal   | 83 | 70 | 78 | 22 |
| Anterolateral  | 85 | 75 | 82 | 18 |
| Posterolateral | 71 | 64 | 67 | 33 |
| Inferoseptal   | 48 | 74 | 63 | 37 |
| Inferior       | 56 | 80 | 70 | 30 |

Abreviaturas como en la tabla 8.

Tabla 12

Datos hemodinámicos (anatómicos) en 64 casos diagnosticados clínicamente de angina.

|                 | AEE      | AE       | AP      | p  |
|-----------------|----------|----------|---------|----|
| Vasos afectados | 1.7±0.7  | 1.6±0.7  | 1.8±0.2 | NS |
| VID             | 99±27    | 105±24   | 94±21   | NS |
| FE              | 64±10    | 66±7     | 63±13   | NS |
| ASAM            | 3.8±0.3  | 3.8±0.3  | 3.6±0.5 | NS |
| ASIM            | 3.9±0.2  | 3.8±0.3  | 3.8±0.3 | NS |
| ASAP            | 3.8±0.3  | 3.7±0.5  | 3.5±0.6 | NS |
| ARC total       | 11.5±0.8 | 11.3±1.1 | 11±1.3  | NS |

AEE= angina esfuerzo estable. AE= a. espontánea. AP= a. progresiva. VID= volumen telediastólico. FE= fracción de eyección. ASM= acortamiento segmentario medio ( anterior, inferior y apical ). ARC total= puntuación total del grado de acortamiento. Véase texto para detalles.

Tabla 13

Datos gammagráficos ( funcionales ) de 64 casos diagnosticados clínicamente de angina.

|        | AEE | p1   | AE | p2     | AP  | p3     |
|--------|-----|------|----|--------|-----|--------|
| DP-DPL | 16  | 0.05 | 23 | 0.0001 | 41  | 0.0001 |
| DP-RD  | 33  | NS   | 38 | NS     | 38  | NS     |
| AR     | 27  | NS   | 24 | NS     | 0   | NS     |
| RP     | 73  | NS   | 76 | 0.01   | 100 | 0.01   |

DP-DPL= porcentaje de defectos de perfusión tras dipiridamol. DP-RD= lo mismo en redistribución. AR= porcentaje de segmentos sin reperfusión RP= lo mismo con redistribución parcial. p1= diferencias entre AEE y AE. p2= diferencias entre AE y AP. p3= diferencias entre AEE y AP. Resto de abreviaturas como en la tabla anterior.

Tabla 14

Función ventricular angiográfica y defectos isquémicos en la gammagrafía con talio-dipiridamol a dosis bajas.

|        | FE n<br>(101) | FE d<br>(43) | p       |
|--------|---------------|--------------|---------|
| DP-DPL | 21            | 46           | 0.00001 |
| DP-RD  | 44            | 62           | 0.0008  |
| AR     | 12            | 24           | 0.001   |
| RP     | 38            | 40           | NS      |

FE<sub>n</sub>= fracción de eyección normal ( >50% ). FE<sub>d</sub>= FE deprimida ( ≤50% ) Resto de abreviaturas como en la tabla anterior.

Tabla 15

Defectos de perfusión en la gammagrafía con Talio-dipiridamol, a dosis bajas, y anomalías segmentarias de contracción ventricular.

|                       | n  | DP-DPL  | DP-RD |
|-----------------------|----|---------|-------|
| Grupo I<br>(sin ARC)  | 74 | 11      | 44    |
| Grupo II<br>(con ARC) | 70 | 48      | 55    |
| p                     |    | 0.00001 | NS    |

ARC= anomalías regionales de contracción. Los DP se expresan en porcentajes. Resto de abreviaturas como en la tabla anterior.

Tabla 16.

Circulación colateral y defectos de perfusión en la gammagrafía con Talio-dipiridamol a dosis bajas.

|               | n  | DP-DPL | DP-RD |
|---------------|----|--------|-------|
| Sin CC        | 52 | 40     | 47    |
| Con CC        | 35 | 51 *   | 61    |
| Con CC no am. | 18 | 43 **  | 67    |

CC= circulación colateral. CC no am.= CC no amenazada. \*= diferencias significativas (0.005) con los DP observados en los pacientes sin CC. \*\*= diferencias no significativas con los mismos pacientes. Véase texto para detalles.

**DISCUSSION.**



### DISCUSION.

El investigar la etiología del dolor torácico, síntoma relativamente frecuente en la clínica diaria, se complica debido, en parte, a la diversidad de técnicas potencialmente útiles para llegar al diagnóstico. Se sabe que la causa más frecuente de la cardiopatía isquémica es la aterosclerosis coronaria <sup>137</sup> y que, por otro lado, resulta imposible, si no prohibitivo, realizar una coronariografía a todo paciente con sospecha de enfermedad <sup>28,29</sup>. Se impone, por tanto, una selección previa del candidato, que debe basarse en los datos clínicos, exploratorios y en la información suministrada por el uso racional de las técnicas no invasivas.

El abordaje del problema comienza considerando ciertos factores que se han demostrado eficaces para llegar al diagnóstico. De hecho, sabemos que la edad, el sexo y las manifestaciones clínicas del enfermo nos proporcionan información suficientemente aprovechable en determinados casos. Diamond y Forrester <sup>21</sup> establecieron que la probabilidad pretest de enfermedad coronaria era de un 90% para la angina típica, 50% para el dolor torácico atípico y 16% para el dolor torácico no anginoso. Así, un varón con más de 45 años y con angina típica, no precisaría de técnicas no invasivas complementarias para establecer un diagnóstico, con adecuado nivel de certeza, de probable cardiopatía isquémica. Lo contrario ocurre en el caso de una mujer joven y manifestaciones de dolor torácico atípico. Todo ello viene a demostrar que en determinadas circunstancias, parámetros simples como los señalados, permiten establecer una sospecha diagnóstica con nivel de seguridad aceptable. Pero, como indicábamos en la introducción, salvo estas dos situaciones, en el resto de los casos lo habitual es que el clínico se vea obligado a utilizar técnicas diagnósticas complementarias.

En la actualidad, y en nuestro medio, la ergometría con control ECG sigue siendo la técnica de utilización más inmediata, quedando los procedimientos radioisotópicos, generalmente, en un segundo escalón. A continuación nos centraremos en estos últimos y, concretamente, en la perfusión miocárdica analizada mediante talio-201.

Dado que habitualmente no existe isquemia en reposo, se precisa de un medio para desencadenarla: dos métodos son los más ampliamente utilizados; el esfuerzo dinámico <sup>45</sup> y el estrés farmacológico <sup>150</sup>, este último habitualmente mediante la administración intravenosa de DPL.

El propósito fundamental del presente trabajo, ha sido investigar la utilidad diagnóstica potencial de un nuevo método de estudio no invasivo, consistente en administrar dosis bajas de dipiridamol intravenoso en la gammagrafía de perfusión con talio-201. El objetivo final de la investigación era poder predecir con adecuada sensibilidad y especificidad la existencia de lesiones coronarias con un mínimo riesgo para el paciente. Para ello, se han observado cuidadosamente los efectos secundarios aparecidos y se han comparado con los desencadenados al administrar la dosis estandarizada del vasodilatador. Finalmente y debido al carácter protocolizado y prospectivo del diseño del estudio, se han investigado otras numerosas aplicaciones derivadas del método y que pueden considerarse potencialmente útiles para la clínica.

Los elegantes trabajos experimentales de Gould y cols. <sup>72, 123, 124</sup> publicados a finales de los 70, introdujeron en la práctica el DPL como fármaco vasodilatador. Sin embargo, la dosis del fármaco y su tiempo de administración, pueden ser factores que condicionen los resultados diagnósticos del test.

Trabajos previos de este grupo <sup>123,124</sup> demostraron que una dosis de 0.14 mg/Kg/min en 4 minutos ( lo que supone administrar a un paciente de peso medio, 70 KG, un total de 9.8 mg/minuto de DPL ) lograba los mayores incrementos porcentuales de flujo con respecto a los valores basales. Se consideraba tal incremento el factor fundamental para el resultado final. La mayoría de las publicaciones posteriores siguieron utilizando la misma metodología, aunque recientemente se han publicado otras variaciones sobre el esquema inicial <sup>131-135</sup>.

Nosotros, en este trabajo prospectivo, hemos empleado tan sólo 0.06 mg/Kg/min. en 4 minutos de DPL intravenoso, es decir, un 43% menos de la dosis habitualmente utilizada ( supone administrar al paciente medio, de 70 Kg, 4.2 mg/min de DPL ). Con este protocolo hemos estudiado prospectivamente un total de 144 casos, a los cuales se les ha practicado sistemáticamente ventriculografía y coronariografía en múltiples proyecciones, la cual nos ha servido de referencia en la detección de lesiones coronarias significativas, definidas en el protocolo como iguales o superiores al 50% del diámetro del vaso. En 62 casos se dispuso, además, de una ergometría realizada sistemáticamente con un protocolo similar, lo que nos ha permitido disponer de resultados de dos test diferentes aplicados a una misma población de sujetos.

La prevalencia de enfermedad coronaria, en la población general, se sitúa en un 60%, siendo la mayoría de los casos varones. Nuestros resultados, utilizando dosis bajas de DPL, han sido: sensibilidad ( 93% ), especificidad ( 79% ) y exactitud ( 88% ), los cuales no difieren con los alcanzados por otros autores ( tabla 5 ), que han utilizado dosis convencionales de DPL <sup>85,124,147-149</sup>. En algunos aspectos, sí existían diferencias, pero es evidente que nuestros resultados se encuentran dentro del rango de lo publicado <sup>57</sup>. Las

diferentes poblaciones y una posible selección previa de pacientes pueden haber influido en estas diferencias <sup>151</sup>. Nos interesa, ahora, destacar algunos hechos que consideramos de interés.

Los resultados obtenidos, con nuestra metodología, no diferían al considerar el sexo como rasgo diferenciador. En el caso de los varones, la S era ligeramente mayor ( 94% vs 90% en las mujeres ), para ocurrir exactamente lo contrario con la E ( 78% en los varones frente a 80% en las mujeres ), siempre sin diferencias significativas. Este hecho, no deja de tener su importancia, pues sabemos de la baja especificidad de la ergometría en las mujeres <sup>46,52,151,152</sup>, realidad todavía controvertida en cuanto a su última razón. Admitido esto, se podría sugerir, que en en la mujer y en determinadas circunstancias, la gammagrafía con talio-DPL podría ser el test de elección inicial en el diagnóstico de posible CCA. Sabiendo además, los escasos resultados de la ergometría en la mujer con angina atípica ( para muchos autores <sup>36,46,56,152</sup> el test carece de significación sea cual sea su resultado ), no cabe duda, de que este grupo sería el ideal para nuestro test.

Por otro lado, y al igual que en el caso de Verani y cols. <sup>149</sup> el método seguido mejoraba en S al considerar exclusivamente a los pacientes con infarto previo, con diferencias significativas comparados con los sujetos sin infarto ( 100% vs. 87%;  $p=0.01$  ). Sin embargo, estas diferencias desaparecían, si esos resultados se comparaban con los observados en grupos seleccionados de la población total analizada: con lesiones  $\geq 90\%$  (  $S=98\%$ ;  $p=NS$  ) o con enfermedad en los tres vasos principales (  $S=100\%$ ;  $p=NS$  ). Es de destacar este último grupo, pues aquí el test alcanzaba los mejores resultados (  $S=100\%$  y Exactitud=100% ). En este aspecto, el test gammagráfico remeda a la ergometría, cuyos resultados parecen mejorar mientras más extensa es la enfermedad coronaria <sup>51</sup>, y en nuestra experiencia, se opone a lo afirmado por

otros autores al decir que en este grupo la S de la gammagrafía es igual <sup>153</sup> o que incluso disminuye <sup>149</sup>. Se razonaba que al estar todos los vasos afectados, y ser la gammagrafía un método relativo de detección de isquemia, se producía una hipoperfusión homogénea lo que imposibilitaba la detección de territorios con hipocaptación. Una vez más, la fisiopatología supera a la anatomía, al menos en nuestra experiencia, y ocurre exactamente lo contrario. Nosotros pensamos que en estos casos, aún estando los tres vasos afectados, la repercusión funcional de las lesiones no es la misma, y un territorio se va a ver más comprometido que otro, resultando en una hipoperfusión relativa y por tanto, favoreciendo la detección en la imagen de perfusión miocárdica ( IPM ). Algunos autores <sup>154</sup> han señalado también, al igual que nosotros, una mejor detección en el caso de lesiones más severas.

Llegados a este punto, creemos poder afirmar que la utilización de dosis bajas de DPL intravenoso no condiciona resultados diagnósticos diferentes a los logrados con las dosis convencionales. Veamos porqué creemos que esto es así.

Siempre hemos pensado que la aparición de defectos isquémicos en una imagen de perfusión requería de dos condiciones previas: una derivada del comportamiento hemodinámico de la estenosis frente a los incrementos de flujo y otra, del tipo de trazador nuclear utilizado para obtener dicha imagen.

El mecanismo inductor de isquemia, tras administrar DPL intravenoso, es diferente del seguido con el esfuerzo y como previamente hemos señalado, al parecer bastante complejo <sup>126</sup>. Esquemáticamente, se podría decir que frente a la cuantía o grado de esfuerzo realizado, que en el caso de la gammagrafía con talio-esfuerzo parece condicionar los resultados, en la gammagrafía con DPL se trataría de

conseguir el mayor incremento porcentual de flujo con respecto a la situación basal.

Por otro lado, se sabe que en situación basal, no se observa reducción apreciable de flujo hasta que el grado de estenosis no supera el 85% de la luz del vaso <sup>155</sup>. Por ello, la gammagrafía en reposo teóricamente sólo detectaría zonas de necrosis ( aquellas con ineficacia total del miocardio para la extracción del radionúclido y práctica ausencia de flujo ) o las estenosis referidas, capaces de provocar hipocaptación en reposo. Sin embargo, cuando se aumenta el flujo siguiente a la administración del vasodilatador, se genera una pérdida de presión al pasar la sangre por la zona de estenosis, mayor en proporción lineal al incremento en la velocidad de flujo, lo que condiciona una caída en la presión de perfusión de la zona distal a la estenosis. De este modo, llega a producirse una situación de isquemia subendocárdica, pese al incremento total de flujo epicárdico conseguido por el vasodilatador <sup>72,129</sup>. Si la hipoperfusión es la detectable en la IPM y parece depender del incremento de flujo conseguido, parece razonable pensar que cuanto mayor sea aquél mejores serán los resultados y menores grados de estenosis se identificarían. Sin embargo, el planteamiento no deja de ser excesivamente simplista, pues a nuestro juicio, y de otros <sup>118</sup>, existen otras condiciones decisivas a la hora de provocar isquemia farmacológicamente inducida por el DPL. De entrada, el tipo de trazador utilizado para detectar el DP nos parece de vital importancia <sup>72</sup>. Así, el talio-201, al contrario que los macroagregados de albúmina marcada con Tc-99, no mantiene siempre una captación-distribución lineal con los incrementos de flujo logrados, de tal manera que cuando se alcanzan niveles elevados de flujo se pierde dicha relación e incluso, se ha demostrado, que la captación de talio aumenta sólo aproximadamente en la mitad que lo hace el flujo <sup>72, 74, 156, 157</sup>. Todavía más, Weich y cols <sup>69</sup> han demostrado que la captación

miocárdica de talio-201 disminuye logarítmicamente cuando se incrementa el flujo con vasodilatadores. Aunque el tema nos parece controvertido, existen publicaciones recientes que utilizan incluso DPL oral para provocar defectos isquémicos no evidenciables en reposo <sup>134,135</sup>. Podría decirse que la captación de talio aumenta cuando lo hace el flujo, pero el estímulo que lo provoca condiciona la persistencia o la pérdida de dicha relación a determinados niveles de flujo.

Por otra parte, diversos trabajos han demostrado que dosis de DPL entre 2.5 y 3.3 mg/min logran incrementos de flujo hasta 3 y 4 veces su valor basal <sup>105,158</sup>. Con nuestro método administramos 4.2 mg/min, es decir, una dosis teóricamente suficiente para producir incrementos adecuados de flujo. Aunque dicho incremento es cuantitativamente menor, comparado con los 9.8 mg/min. administrados por la mayoría de autores con la dosis estándar del vasodilatador <sup>85,123,124,147-149</sup>, la pérdida de relación a altos niveles de flujo entre el aumento de perfusión y la captación del trazador, en todos los casos talio-201, podría explicar la similitud, y a veces mejores resultados, alcanzados con nuestro método.

Finalmente, compartimos totalmente las afirmaciones recientemente publicadas por Picano <sup>118</sup>, en el sentido de que en la gammagrafía con DPL, al contrario que en el eco-DPL, no se requiere llegar a provocar isquemia, bastando sólo el provocar heterogeneidad en el flujo regional. Es sabido, que en la isquemia se produce una cascada de acontecimientos, en la que las alteraciones metabólicas ocupan el primer escalón y las manifestaciones clínicas de dolor anginoso parecen ocupar el último. El momento en que ocurren los eventos que se identifican en la IPM no ha sido suficientemente investigado, pero presumiblemente sea bastante precoz en el tiempo. Es posible, por tanto, que las alteraciones detectables en la IPM no requieran alcanzar

una situación de isquemia tan intensa como la requerida en el caso del eco con dipiridamol. No hay que olvidar, que en esta última técnica, se trata de detectar alteraciones en la contracción secundarias a la isquemia miocárdica: las alteraciones mecánicas preceden a las eléctricas y clínicas, pero son de aparición posterior a las de la perfusión, observables en la IPM.

En resumen, nuestros resultados son superponibles a los de otros autores porque, de un lado, no se precisa de la inducción de una isquemia severa, de otro, porque sabemos que a altos niveles de flujo se pierde la relación lineal captación-distribución del trazador, y finalmente, porque, probablemente, no se consiguen mejores imágenes con mayores incrementos de flujo mientras el radionúclido que utilizemos sea el talio-201.

Comparemos, ahora, los resultados gammagráficos con los obtenidos en los 62 casos estudiados mediante ergometría-ECG. En primer lugar, y como habitualmente sucede <sup>88,90,94,148,149,152</sup>, la gammagrafía se ha mostrado más sensible ( 93% vs. 63%:  $p < 0.00001$  ), más específica ( 79% vs. 66%:  $p < 0.01$  ) y más exacta ( 88% vs. 65%:  $p < 0.0001$  ) que la ergometría. Los resultados de la ergometría, si bien nos parecen algo bajos, no dejan de ser concordantes con los publicados en la literatura <sup>25,57</sup>.

Pensamos, que en nuestro caso, la baja S y E de la ergometría-ECG, se debe, probablemente, a la baja prevalencia de enfermedad coronaria existente en el grupo sometido a este test, comparado con la observada en la población general analizada ( 44% vs. 60%:  $p < 0.05$  ). La extensión de la enfermedad coronaria <sup>57</sup> y la tasa de mujeres sometidas al test de esfuerzo <sup>56,57</sup>, sin duda, son factores que también influyen en estos resultados.



Por otro lado, si consideramos conjuntamente los resultados de ambos test, es decir, juzgando enfermo o no ( con lesiones coronarias, o sin ellas ) a un paciente por tener uno u otro test positivo, entonces, se identificaron correctamente 96% de los casos con enfermedad y un 89% de los sanos. Sin embargo, en la práctica, no es habitual aplicar así los resultados de los test en el momento de seleccionar los pacientes para la coronariografía. Nos parece de mayor interés el constatar que de los 27 sujetos con enfermedad, tan sólo uno de ellos, presentó resultados negativos con ambos test. Se trataba de un varón de 55 años, hipertenso, con dolor torácico atípico y que presentaba lesión única en la ACD ( caso 50 ). Sin embargo, de los 35 sanos, 4 presentaron ergometría y gammagrafía falsamente positivas.

Por otra parte, nosotros pensamos que la aplicación a los resultados de los test diagnósticos no invasivos, de la probabilidad condicional basada en el Teorema de Bayes <sup>21,22,37,41,136</sup>, serán en poco tiempo imprescindibles en la práctica. Por evidente, tampoco nos parece necesario discutir aquí que las conclusiones de este tipo de test no deben expresarse con un carácter binario ( positivo-negativo ), sino al contrario, su interpretación debe hacerse considerando, siempre, la probabilidad pretest de la población a que pertenece el sujeto sometido al estudio. Por ello, nos parecen razonables las propuestas de Hamilton y cols. <sup>40</sup> al afirmar que la máxima utilidad de este tipo de test se alcanza si se logra definir con exactitud la prevalencia de enfermedad del sujeto sometido a análisis y se precisan con claridad los objetivos a alcanzar por el estudio. Nos parece que en nuestro caso, ambos principios se han tenido en cuenta y por ello vamos a analizar que sucede cuando aplicamos este tipo de análisis a los resultados obtenidos.

Ya hemos comprobado que los resultados gammagráficos son significativamente mejores que los logrados con la ergometría y también apuntamos sus posibles causas, entre ellas, destacábamos la prevalencia de enfermedad coronaria en el grupo analizado. Según el teorema bayesiano, con una prevalencia del 44% si el resultado de la ergometría se considerara, por el observador, como positivo, la probabilidad de estar en lo cierto es de, aproximadamente, un 50%; sin embargo, el mismo paciente, con la misma prevalencia de enfermedad si tuviera, no la ergometría, sino la gammagrafía positiva, tendría una probabilidad de ser cierta la enfermedad ( tener lesiones coronarias significativas, objetivo definido a priori ) de, aproximadamente, un 76%. Los porcentajes de error, caso de considerarse los resultados de los test como negativos y que el sujeto fuese realmente un enfermo, serían respectivamente de 31% y de un 7 por ciento.

Si consideramos ahora un sujeto con una prevalencia similar a la del grupo total estudiado mediante gammagrafía con DPL a dosis bajas, es decir, una prevalencia del 60%, y siguiendo los mismos razonamientos, llegaríamos a: considerando positivos los resultados de los test, con la ergometría la probabilidad de ser realmente un enfermo sería de un 73%, y con el talio de un 87%. En caso de negativos, el riesgo de equivocarnos sería de un 46% y de un 12% respectivamente. Creemos que estos datos son suficientemente elocuentes, para extraer conclusiones y comprobar la eficacia del análisis bayesiano. Existe, por ello, amplia referencia en la literatura en relación con este tema <sup>21, 22, 159, 160</sup>, e incluso recientemente se han propuesto modificaciones ciertamente interesantes <sup>41</sup>. En nuestra experiencia, hemos podido comprobar como los resultados mejoran cuando este tipo de análisis se aplicaba exclusivamente a los pacientes con lesiones críticas en sus vasos coronarios. En la página 95 de los resultados hicimos un amplio comentario de estas cuestiones.

Como decíamos, estimamos de enorme interés el adaptar de forma escalonada los resultados de los test no invasivos, siempre que fuesen independientes, y aunque en la práctica no lo hayamos realizado así, sin embargo, podemos aplicarlo en el campo teórico y especular con las posibilidades del método. Tomemos un sujeto con una prevalencia media de enfermedad ( 50% ); el resultado positivo de la ergometría incrementa la probabilidad de enfermedad a un 65%, todavía sin suficiente nivel de seguridad para afirmar o descartar la CCA. Tomemos ahora este valor como prevalencia de partida para la gammagrafía con talio-DPL, y consideremos que nuevamente el resultado es positivo, en ese momento la probabilidad de enfermedad asciende a un 89%: un resultado mayor que el 81% que hubiéramos tenido si hubiésemos considerado como prevalencia inicial para este último test, la de partida, es decir, un 50%. Queda, así, demostrada en el campo teórico y con nuestros propios resultados, las ventajas de aplicar escalonadamente los resultados de estos estudios. Estamos absolutamente convencidos, de que en el futuro, los estudios no invasivos, ayudados por la informática, se plantearán sistemáticamente de este modo.

Por otro lado, y siguiendo con nuestros planteamientos iniciales, podemos ahora comprobar ( tablas 7 y 8 ) que los efectos secundarios observados con nuestra metodología, son significativamente inferiores a los referidos por otros autores tras emplear dosis convencionales de DPL <sup>85,124,147</sup>. Aunque creemos que en este caso, existe una relación directa dosis y efectos secundarios desencadenados <sup>105,106</sup>, de todas formas, hay que destacar la escasa incidencia de eventos graves aparecidos con la gammagrafía con talio-DPL, incluso con dosis altas <sup>161</sup>. La hipotensión, las cefaleas y los sofocos, en nuestra experiencia y la de otros <sup>85,105,124</sup> son los acontecimientos de más frecuente aparición.

De hecho, son muy interesantes las experiencias recientes de Laarman y cols. <sup>162</sup> quienes han investigado a fondo este problema. Ellos utilizaron dosis convencionales de DPL seguido de un ejercicio dinámico de escasa cuantía; mientras que no observaban incremento en los efectos secundarios extracardiacos, la incidencia de angina y los cambios en el ECG aumentaron tras el esfuerzo ligero. Todo ello viene a demostrar que todavía no se ha encontrado la dosis y la forma de administración ideal del DPL, lo que justificaría la continua aparición de publicaciones en este campo <sup>163,164</sup>.

Hasta ahora y por lo comprobado se puede afirmar que la realización de una gammagrafía con talio-DPL a dosis bajas, no modifica la predicción diagnóstica de enfermedad coronaria y reduce los efectos secundarios desencadenados al mínimo.

Dos nuevas cuestiones nos plantearemos a continuación: ¿podría la IPM identificar vasos coronarios concretos de la coronariografía?; y si esto es así, ¿con qué grado de fiabilidad lo hace?. Finalmente, se podría precisar la extensión de la enfermedad coronaria, o detectar situaciones concretas, como la enfermedad del tronco común izquierdo ( TCI ) o la afectación simultánea de los tres vasos.

En el apartado de material y método ya se comentaron las modificaciones que introdujimos a la metodología seguida por Lenaers y cols. <sup>95</sup> al dividir en segmentos la imagen gammagráfica. En nuestra experiencia, correlacionando los DP segmentarios con estenosis en los vasos coronarios, obtuvimos excelentes resultados en el caso de la descendente anterior izquierda y los segmentos anterior, anteroseptal y anterolateral. La mejor correlación entre la presencia de lesiones en la arteria circunfleja y el hallazgo de DP en la IPM, ocurrieron con

el segmento posterolateral. Finalmente, lesiones en la ACD mostraron excelentes correlaciones con DP en los segmentos inferior e inferoseptal. Todos estos datos, son concordantes con los publicados en la literatura <sup>95,154,165,166</sup> y puede decirse, por tanto, que efectivamente existe una estrecha correlación entre determinados segmentos en la IPM y la presencia de lesiones estenóticas en la coronariografía. Pero, ¿ hasta que punto, tales correlaciones, permiten detectar esas lesiones ?.

En este aspecto, pudimos comprobar ( tabla 9 ) que los resultados se veían muy influenciados según el vaso de que se tratara. Así, la detección de estenosis en ADA se efectuaba con excelente fiabilidad por la presencia de DP en sus segmentos correspondientes, siendo el segmento anterior, en proyección anterior, el más equilibrado en sus resultados. ( S= 81% ; E= 95% ). La especificidad era también similar para el segmento anteroseptal, es decir, la presencia de DP aseguraba con bastante fiabilidad la existencia de lesiones en ADA, pero su sensibilidad fue menor. Sin embargo, el resto de segmentos, mostraba, en términos generales, una buena especificidad pero siempre con muy baja sensibilidad ( en el caso concreto del segmento inferior la S fue de sólo un 51%, de tal modo que un DP en este segmento podía corresponder o no, con una misma probabilidad, a la existencia de una estenosis en ACD ). En este aspecto, nuestros resultados tampoco diferían de la literatura, siempre que la metodología de interpretación, cualitativa y sin ordenador, fuese similar <sup>136</sup>.

Una posible explicación, a nuestro juicio, de estos resultados podría ser: se sabe que la ADA irriga mayor masa miocárdica y por tanto, con un método subjetivo de análisis como el nuestro, sería más fácil identificar DP en sus segmentos correspondientes. Al contrario ocurriría con los otros dos vasos, a lo que vendría a añadirse además

la variabilidad anatómica observada en la irrigación del territorio posterior, dependiente de la dominancia de ACC o de ACD. Este hecho anatómico a priori desconocido, sin duda modifica en alguna medida los resultados predictivos de enfermedad, aunque se han ideado curiosos métodos a la hora de realizar este tipo de interpretaciones <sup>167</sup>. Finalmente, la existencia de artefactos como los debidos, por ejemplo, a la superposición del diafragma, la obesidad, o incluso las mamas en las mujeres, afectan también a estos resultados <sup>165</sup>. Recientemente se ha descrito <sup>168</sup> que el segmento inferoseptal en proyección anterior puede mostrar alteraciones en su captación, simplemente como una variante de la normalidad y no por patología, debido a la superposición del ventrículo derecho. De confirmarse este dato, se debería modificar toda la interpretación segmentaria, y como ocurre con el segmento apical, que en este aspecto no se tiene en cuenta, no considerar tampoco al inferoseptal.

Al realizar este tipo de análisis en grupos seleccionados, como hemos hecho con los pacientes con infarto previo ( tabla 10 ), o con los que tenían afectación crítica en sus vasos ( tabla 11 ), hemos comprobado que los resultados suponen siempre mejoras en la sensibilidad a expensas de importantes retrocesos en la especificidad.

Finalmente, es lógico pensar que la detección de enfermedad en el TCI, o la afectación severa proximal de los tres vasos, serían objetivos envidiables para la gammagrafía <sup>136</sup>. Aunque, se ha comunicado que el 95% de estos enfermos muestran DP en la IPM y que esos defectos suelen ser múltiples, sin embargo, no parece existir un patrón concreto que permita, con fiabilidad, detectar esta situación. En nuestra experiencia, de los tres pacientes con afectación del tronco, dos de ellos presentaron defectos isquémicos múltiples en segmentos que corresponderían a sus 3 vasos coronarios. Por el contrario, el tercer

caso, un varón de 45 años sin antecedentes de infarto y sin afectación de ACD, presentaba una captación normal en el segmento correspondiente a la arteria circunfleja y también en los segmentos dependientes de la ACD sana.

El poder predecir la extensión de la enfermedad coronaria, a partir de la IPM, viene siendo también desde hace tiempo motivo de interés en las publicaciones <sup>95,165-169</sup>. En nuestra experiencia, las imágenes analógicas con interpretación subjetiva, tan sólo han conseguido en total identificar correctamente un 60% de los casos ( figura 8; pág.101 ). Mientras que de los sujetos sanos se detectaron correctamente un 79%, sólo la mitad o incluso menos ( 43% ) se lograron para la enfermedad en dos y tres vasos respectivamente. En este campo y con técnicas de interpretación basadas en métodos cuantitativos <sup>101,170</sup>, se han señalado porcentajes que oscilan entre un 75% y un 90 por ciento de vasos afectados correctamente predichos. Estos mismos autores, observaron que si bien la S y E global del test no variaba al utilizar métodos cuantitativos, la interpretación cualitativa sólo identificaba correctamente un 53% de los vasos afectados, mientras las técnicas cuantitativas alcanzaban hasta un 86% de certeza. Parece incluso que los resultados mejoran aún más cuando se trata de estenosis de grado medio ( 50% a 70 por ciento ) <sup>171,172</sup>. Los trabajos de Berger y cols. <sup>173</sup> son todavía más explícitos, ya que la enfermedad multivaso fue correctamente identificada en el 39% de los casos, con métodos subjetivos, y en un 78%, con técnicas cuantitativas. Nosotros, en nuestra metodología no hemos utilizado métodos cuantitativos de análisis, por lo que desconocemos el impacto real de este tipo de exámenes.

Es posible que se logren mejores resultados al predecir la extensión de enfermedad en grupos seleccionados de pacientes. Nuestra

experiencia en sujetos con infarto de miocardio previo así parece sugerirlo <sup>174</sup>. En estos pacientes, la aparición de DP contralaterales a la zona del infarto, predicen con bastante fiabilidad la presencia de enfermedad multivaso. En este sentido apuntan también las opiniones de Patterson y cols <sup>136</sup>, quienes además advirtieron sobre el significado pronóstico de tales hallazgos.

Por otro lado, se sabe que el infarto de miocardio deteriora la función sistólica del VI y el grado de afectación alcanzado se relaciona con su extensión <sup>14,87</sup>. Se ha señalado también que las zonas infartadas pueden diferenciarse de las isquémicas ya que aquellas no presentan redistribución en la gammagrafía <sup>77,83,90</sup>. Estos aspectos tienen un indudable interés terapéutico y pronóstico para los pacientes diagnosticados de CCA, y por ello hemos querido profundizar en estas cuestiones.

En nuestra experiencia, los pacientes con antecedentes de IM, comparados con los que no lo tenían, presentaban una mayor incidencia de DP, tanto tras el DPL como en fase de RD ( 66% vs 37%;  $p < 0.00001$  ) ( figura 9: pág. 102 ). Además, los DP en reposo, en los pacientes con IM, eran fundamentalmente del tipo persistente, con diferencias también significativas con respecto a los pacientes sin infarto ( 33% vs 13%;  $p = 0.002$  ).

Se ha dicho <sup>28</sup>, no sin controversia <sup>29,154,168</sup>, que una estenosis superior al 90% es capaz de originar isquemia en reposo <sup>155</sup>. De ser cierta esta premisa, los segmentos dependientes de tales estenosis serían indistinguibles de las zonas necróticas, ya que no variarían su hipocaptación en la fase de RD. Efectivamente, si comparamos nuestros resultados en pacientes con IM con el grupo seleccionado de lesiones críticas (  $\geq 90\%$  ), aunque todavía entre los primeros eran sig-



nificativamente más frecuentes los DP en la fase de RD ( 66% vs 56%;  $p=0.02$  ), el porcentaje de aquellos correspondiente a los DP persistentes no mostraban ya diferencias ( 33% vs 28%;  $p=NS$  ). Ello querría decir, a nuestro juicio, que una lesión crítica provocaría una extensa zona de isquemia tras DPL que se mantiene en la fase de RD, dando lugar, probablemente a una situación de isquemia más mantenida.

Sin embargo, ocurre que un alto porcentaje de pacientes con IM, en nuestra serie, tenían lesiones críticas, y viceversa, muchos pacientes de este subgrupo tenían a su vez antecedentes de IM. Para clarificar la situación planteada se imponía excluir de ambos grupos los casos especificados.

En ese momento, los resultados demostraban que entre los pacientes con IM, más de la mitad de los segmentos isquémicos tras DPL mostraron defectos persistentes en RD ( 62% ), mientras en los que tenían lesiones críticas y no infarto previo, este porcentaje era sólo de un 38% (  $p=0.009$  ). Estos resultados son análogos a los de Hamilton y cols <sup>175</sup> quienes en su estudio con talio-201 en reposo, encontraron que los DP aparecidos se relacionaban predominantemente con antecedente de IM en sus pacientes y no con lesiones críticas, ni siquiera con obstrucciones totales en los vasos. Por todo ello, entendemos que la aparición de DP de tipo persistente se relacionan preferentemente con antecedentes de infarto previo, confirmando que se trata de zonas cicatriciales, pero que en ausencia de aquél, la presencia de tales defectos nos debe sugerir fuertemente la existencia de lesiones coronarias críticas subyacentes. El análisis posterior de la función ventricular y la redistribución arrojará, probablemente, nueva información sobre el tema.

Analizemos ahora otro aspecto clínico interesante, en concreto

la angina. En clínica es muy frecuente expresar la angina como estable ( AE ) o inestable, aunque este último término se refiera sólo a lo imprevisible de su evolución <sup>14,146</sup>. En la actualidad la AI se enmarca en los denominados síndromes isquémicos agudos, para destacar la relación con el factor anatómico de la placa complicada y sus conexiones con el infarto agudo y la muerte súbita coronaria <sup>13</sup>.

Pero aunque frecuentemente utilizado en la clínica, el término no parece reflejar diferencias apreciables en la coronariografía. Nuestra experiencia así lo confirma; no existían diferencias significativas en el patrón hemodinámico hallado en uno y otro tipo clínico de angina ( tabla 12 ). No parece existir, por tanto, un substrato anatómico diferenciador.

También, en nuestra experiencia, los pacientes con AI, especialmente aquellos con la denominada, angina progresiva, presentaron una mayor incidencia de DP, especialmente en respuesta a las bajas dosis de DPL. Tales diferencias se pierden en la fase de RD, aunque siempre los pacientes con AI mostraron mayor porcentaje de defectos isquémicos que la AE. No tenemos una clara explicación para estos resultados, es posible que el control clínico previo de la angina haya influido en estos hallazgos. Por otro lado, se ha demostrado la existencia de DP reversibles a las tres horas de la inicial captación en reposo hasta en un 33% de casos de AI <sup>176</sup> y se ha señalado también, que estos defectos en reposo implican una peor evolución en la angina <sup>177</sup>. Sin embargo, en nuestro caso, lo más llamativo en este apartado fue el observar que en la angina progresiva, todos los segmentos isquémicos en fase de RD, eran del tipo redistribución parcial, y no atribuible a infarto previo puesto que estos pacientes habían sido previamente excluidos del estudio. Es posible que este dato se relacione con el carácter más dinámico y cambiante observado en la angina progresiva,

frente a la espontánea y la de esfuerzo estable, reflejando quizás un mayor territorio comprometido. En un elegante estudio de Brown y cols.<sup>178</sup>, este autor, con gammagrafía sólo en reposo, demostró que la angina progresiva se diferenciaba, de la estable y espontánea, precisamente por presentar DP con redistribución posterior en la totalidad de los casos. Dada la diferente metodología seguida en este estudio, no creemos oportuno establecer comparaciones.

Por otro lado, el disponer en todos los casos de una ventriculografía angiográfica, nos ha permitido establecer relaciones entre la función VI y los DP gammagráficos. Así, hemos observado que los pacientes con FE  $\leq$  50%, comparados con los que tenían una función contráctil normal, presentaban un mayor porcentaje de segmentos isquémicos, tanto en estrés ( 46% vs 21%;  $p < 0.00001$  ) como en RD ( 62% vs 44%;  $p = 0.0008$  ) ( Tabla 14 ). Estos resultados no son sorprendentes, pues es conocido que la isquemia altera la función VI y una peor función se relaciona con zonas más extensas de cicatriz miocárdica<sup>14,87</sup>. Efectivamente, entre nuestros pacientes con peor función VI era significativamente más frecuente el antecedente de infarto de miocardio ( 63% vs 16%;  $p < 0.00001$  ). Aunque puedan existir ventrículos con zonas asinérgicas regionales muy deterioradas, caso de los aneurismas, que mantengan una función global dentro de límites normales, ello no es frecuente, y generalmente se relaciona con hipercontractilidad del resto de segmentos sanos, como hemos tenido ocasión de demostrar<sup>179</sup>.

En general, mientras peor es la contracción regional la función global queda también más comprometida. No es de extrañar, por tanto, que los pacientes con asinergia ventricular presentaran, frente a los que no la tenían, un mayor porcentaje de segmentos isquémicos, tanto en respuesta a las bajas dosis de DPL como en la fase de RD, aunque, como en nuestro caso, este último aspecto no alcanzara diferencias

significativas ( tabla 15 ). De mayor interés nos parece la relación entre el tipo de DP observado y el grado de asinergia regional.

Para realizar adecuadamente este tipo de análisis nos parecía fundamental establecer unos requisitos mínimos: los segmentos analizados en la ventriculografía debían corresponderse estrechamente con los analizados en la IPM, y a su vez, ambos, relacionados con una misma arteria. Dada la fuerte correlación, previamente demostrada, entre los segmentos anterior, anteroseptal y anterolateral con la arteria descendente anterior, estos segmentos fueron los seleccionados. Como región ventriculográfica se tomó la anterior, como se sabe, relacionada con la misma arteria.

Se seleccionaron, para comparar, los segmentos angiográficos considerados como normales o ligeramente hipoquinéticos ( valores de acortamiento regional iguales o mayores a 3, como se definió en la metodología ) frente a segmentos con aquí o disquinesia anterior importante. Se pudo comprobar que efectivamente y de acuerdo con otros autores <sup>147,154,168,180</sup>, los segmentos con afectación más severa en su acortamiento presentaban porcentajes de segmentos isquémicos significativamente mayores que el otro grupo. Pero, además, estos mismos segmentos no mostraban ninguna redistribución en la fase de reposo, lo que venía a confirmar que se relacionaban con probables zonas de miocardio cicatricial, no viable <sup>181</sup>.

Este aspecto nos parece de suma importancia, especialmente en el momento de plantearnos posibles intervenciones de revascularización sobre zonas miocárdicas no claramente definibles en la ventriculografía. Recordemos aquí, que el método angiográfico más utilizado para detectar zonas de miocardio con posibilidades de revascularización, ha sido siempre la administración sublingual de nitroglicerina, y la

realización de una nueva ventriculografía para comparar con la de reposo. Nos parece interesante realizar este tipo de estudio, pero en cualquier caso, la IPM se ha mostrado ya, en nuestra experiencia y la de otros autores, como un excelente método para diferenciar tejido viable del tejido miocárdico cicatricial.

Por otro lado, la circulación colateral ha sido y sigue siendo motivo frecuente de controversia en cardiología <sup>98-100</sup>. Por ello, el analizar su papel en la IPM con talio-201 y DPL a dosis bajas nos parecía de interés. Sin embargo, de inmediato tropezamos con dificultades al plantearnos cualquier tipo de análisis comparativo.

Se sabe que el desarrollo de CC se produce especialmente en presencia de estenosis severas y se describe la CC amenazada como aquella procedente de vasos que presentan lesiones estenóticas por delante de la zona de emisión de la CC. Nos pareció, por tanto, requisito imprescindible el que el grupo a comparar tuviese constantemente, al menos, una lesión significativa en un vaso principal.

Con esta premisa satisfecha, comprobamos que el porcentaje de segmentos isquémicos observados, tanto en reposo como tras DPL, era significativamente mayor en el grupo con CC ( tabla 16 ). De acuerdo con otros autores <sup>99,100</sup>, cabría pensar que la CC no protegía frente a la isquemia inducida farmacológicamente con DPL. Sin embargo, cuando del grupo con CC se eliminaban aquellos con CC amenazada, el porcentaje de segmentos isquémicos era similar en uno y otro grupo ( 43% en pacientes con CC vs 40% sin CC;  $p=NS$  ). Parecía, pues, demostrado el papel protector de la misma cuando la CC se podía considerar de adecuada calidad.

Nos parecía, no obstante, adecuado realizar un segundo análisis

cuyo razonamiento expusimos ampliamente en el apartado de metodología. En síntesis, se venía a decir, que si en reposo existía un determinado número de segmentos isquémicos los cuales aumentaban tras el DPL, el incremento porcentual observado no debía diferir entre uno y otro grupo si relamente la CC protegía frente a la isquemia DPL inducida. El resultado de este nuevo planteamiento, diferencias no significativas ( 20% con CC no amenazada frente a 26% sin CC ), a nuestro juicio, y vista la mejoría introducida por la presencia de CC, sugiere fuertemente que la CC, no amenazada, efectivamente protege frente a la isquemia DPL inducida.

Por todo lo anteriormente expuesto y comentado, podemos, a modo de conclusión, afirmar que la gammagrafía con talio-DPL a dosis bajas nos parece un método no invasivo adecuado para el diagnóstico de CI, con buena sensibilidad y especificidad y con muy escasos efectos secundarios. Sus indicaciones no difieren de las propuestas y admitidas para la gammagrafía con talio-esfuerzo, e incluso en determinadas circunstancias, imposibilidad de realizar ejercicios o lejanía del gabinete de Cardiología Nuclear, adquiere un singular interés. El test, con interpretación exclusivamente subjetiva, se muestra prometedor en la identificación de la afectación particular de la arteria descendente anterior izquierda, no así en el resto de los vasos coronarios. Por otra parte, la información fisiopatológica característica de este tipo de estudios, por ejemplo, diferenciación entre tejido necrótico e isquémico, evidenciada con fuerza a lo largo de todo el estudio, hacen del mismo una técnica potencialmente muy útil en circunstancias concretas de enorme repercusión pronóstica y terapéutica para nuestros pacientes.

Pensamos que la principal indicación de este tipo de test sigue siendo el estudio del dolor torácico atípico, cuya prevalencia de

enfermedad se sitúa de partida en un 50 por ciento y que el test ha demostrado llevar a niveles de seguridad muy aceptables. Por otro lado, el caso concreto de la mujer con sospecha de CI nos parece un campo de futuras investigaciones como indicación inicial de estudio gammagráfico. Finalmente, nos gustaría señalar la importancia decisiva de la aplicación de técnicas cuantitativas de análisis, lo que unido a la utilización de futuras mejoras en el diagnóstico por imagen en cardiología, nos llevan a abrigar grandes esperanzas en el futuro.

CONCLUSIONES .



**CONCLUSIONES.**

1.- En pacientes con sospecha de cardiopatía isquémica, la gammagrafía de perfusión con talio-201 tras vasodilatación farmacológica con dosis bajas de dipiridamol intravenoso, es un método diagnóstico no invasivo excelente para predecir la existencia de lesiones coronarias significativas (  $\geq 50\%$  ) en la coronariografía: sensibilidad 93%, especificidad 79% y exactitud 88%.

2.- La sensibilidad del test mejora mientras más extensa es la enfermedad coronaria del sujeto en estudio ( 100% al identificar como verdaderos enfermos a todos los que tenían los tres vasos afectados ) o mayor la severidad de la lesión estenótica ( de un 93% a un 98%, al considerar exclusivamente lesiones estenóticas  $\geq 90\%$  ).

3.- Los resultados globales, en los 144 sujetos prospectivamente estudiados, fueron significativamente mejores que los observados en 62 casos en los que se dispuso además de los resultados de una ergometría convencional bajo control clínico-electrocardiográfico.

4.- A diferencia del test ergométrico, los resultados obtenidos no se alteraban según el sexo de los pacientes, lo que hace al test particularmente interesante en el estudio de mujeres jóvenes con dolor torácico sospechoso de isquémico.

5.- La aplicación de métodos estadísticos basados en el análisis de probabilidad condicional ( Teorema de Bayes ), ha demostrado la utilidad diagnóstica del test en sujetos pertenecientes a poblaciones con prevalencia intermedia de enfermedad coronaria, precisamente allí dónde se sitúan una gran parte de los sujetos a estudiar.

6.- El emplear dosis bajas de dipiridamol intravenoso, si bien, como hemos visto, no disminuye la capacidad diagnóstica del test, sí reduce significativamente la incidencia de efectos secundarios aparecidos con el mismo.

7.- La imagen de perfusión miocárdica obtenida a partir de la distribución regional del talio, puede analizarse por segmentos individualizados para comprobar en ellos la existencia o no de defectos locales de perfusión.

8.- El análisis segmentario ha demostrado una estrecha correlación entre determinados segmentos y los vasos coronarios. Así, los segmentos anterior, anteroseptal y anterolateral se identificaron específicamente dependientes en su irrigación de la arteria descendente anterior izquierda; el segmento pósterolateral de la circunfleja y los segmentos inferoseptal e inferior de la arteria coronaria derecha.

9.- La presencia de defectos isquémicos en la imagen de perfusión ventricular izquierda, fue especialmente útil para detectar la existencia de lesiones coronarias significativas en la arteria descendente anterior izquierda. El método se mostró menos sensible y específico para predecir lo mismo en el caso de la circunfleja y de la coronaria derecha.

10.- Si este tipo de análisis se practicaba exclusivamente a pacientes con antecedentes clínicos de infarto de miocardio, mejoraba la sensibilidad del test a expensas de reducciones importantes en la especificidad e incrementos en los índices de error.

11.- El asumir sistemáticamente la correspondencia exacta entre defecto y lesión coronaria, en nuestra experiencia, se ha mostrado útil para

descartar la enfermedad coronaria en ausencia de aquél y no para detectar pacientes con enfermedad en los tres vasos o enfermedad en el tronco común izquierdo.

12.- Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio, frente a los que no lo tenían, presentaban un porcentaje de segmentos isquémicos significativamente superior. Además, el defecto de perfusión observado, en la mayoría de los casos, no se modificaba en la fase de redistribución, correspondiendo, por tanto, a los denominados defectos de perfusión persistentes.

13.- La gammagrafía con talio-201, a diferencia de la coronariografía, parece identificar patrones de perfusión miocárdica diferentes según el tipo de angina manifestada clínicamente por los pacientes.

14.- La función contráctil ventricular izquierda, determinada angiográficamente, se correlaciona, en nuestra experiencia, con el porcentaje de segmentos con isquemia observados en la gammagrafía. Al mismo tiempo, el grado de acortamiento segmentario ventricular se corresponde con diferentes tipos de defectos isquémicos. Así, la aquinesia y disquinesia regional se corresponden preferentemente con defectos isquémicos persistentes en la gammagrafía.

15.- Del estudio específico de pacientes con circulación colateral en la coronariografía parece deducirse:

- la circulación colateral globalmente considerada no parece prevenir la isquemia inducida por el dipiridamol intravenoso.

- si se excluyen los casos cuyas colaterales proceden de vasos con lesiones estenóticas ( circulación colateral amenazada ), la presencia de este tipo de circulación sí parece ejercer un efecto protector frente a la isquemia inducida por el estrés.

16.- Finalmente, y a modo de conclusión, nos parece que en la gammagrafía de perfusión con talio-201-dipiridamol se puede administrar dosis bajas del vasodilatador como alternativa válida y segura, ya que sin disminuir la eficacia diagnóstica del test los efectos secundarios se reducen al mínimo. Por otro lado, la metodología aquí seguida debería aplicarse a poblaciones de sujetos analizados mediante técnicas cuantitativas y/o tomográficas, lo que pensamos daría una nueva dimensión diagnóstica del método descrito.

**BIBLIOGRAFIA.**

## BIBLIOGRAFIA.

- 1.- Keys A. Coronary heart disease. The global picture. *Atherosclerosis* 1975;22:149-192.
- 2.- Stamler J. Primary prevention of coronary heart disease. The last 20 years. *Am J Cardiol* 1981;47: 722-735.
- 3.- Rose G, Reid D, Hamilton PJ et al. Myocardial ischaemia, risk factors and death from coronary heart disease. *Lancet* 1977;1:105-109.
- 4.- Kannel WB. Some lessons in cardiovascular epidemiology from Framingham. *Am J Cardiol* 1976;37:269-282.
- 5.- Strong JP, Eggen DA, Calman MC. The natural history, geographic pathology and epidemiology of atherosclerosis. En: *The pathogenesis of atherosclerosis*. Wislery RN, Feer JC, ed. Williams-Wilkins Co. Baltimore. 1972. pág.20-40.
- 6.- American Heart Association. Steering Committee for Medical and Community Program. Risk factors and coronary disease: a statement for physicians. *Circulation* 1980;62:449A-455A.
- 7.- Multiple risk factor intervention trial. A national study of primary prevention of coronary heart disease. *JAMA* 1976;235:825-827.
- 8.- Tomás Abadal L, Balaguer Vintró I, Bernades Bernat E. Factores de riesgo e incidencia de nuevos casos en el estudio prospectivo de la cardiopatía isquémica de Manresa. *Rev Esp Cardiol* 1976;29:127-135.

- 9.- Astrup P. Carbon monoxide, smoking and cardiovascular disease. *Circulation* 1973;48:1167-1169.
- 10.- Pleiss G, Johnson NJ, Reiland S, Davis CE, Tyroler Ha. The epidemiology of plasma high-density lipoprotein cholesterol levels. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. *Circulation* 1980;62:116-136.
- 11.- Kannel WB, Brand N, Skinner JJ. The relation of adiposity to blood pressure and the development of hypertension. The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1967;67:48-59.
- 12.- Kannel WB, Mc Gee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors. The Framingham Study. *Circulation* 1979;59:8-13.
- 13.- Gorlin R, Fuster V, Ambrose Ja. Anatomic-physiologic links between acute coronary syndromes. *Circulation* 1986;74:6-13.
- 14.- Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77:1213-1220.
- 15.- Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985;53:363-369.
- 16.- Mukharji J, Rude RE, Poole WK et al. The MILLIS study group. Risk factors sudden death after acute myocardial infarction: two year followup. *Am J Cardiol* 1984;54:31-36.

17.- Lown B. Management of patients at risk of sudden death. Am Heart J 1982;103:689-692.

18.- Heberden W. Some account of a disorder of the breast. Medical transactions. Royal College of Physicians 1772;2:59.

19.- Weiner DA, Ryan TJ, Mc Cabe CH et al. Correlations among history of angina, ST-segment response and prevalence of coronary artery disease in the coronary artery surgery study (CASS). N Engl J Med 1979;301:230-237.

20.- Detry JMR, Kapita BM, Cosyns J, Solhaux B, Brasseur LA, Rousseau ME. Diagnostic value of history and maximal exercise electrocardiography in men and women suspected of coronary artery disease. Circulation 1977;56:756-762.

21.- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. N Engl J Med 1979;300:1350-1358.

22.- Epstein SE. Implications of probability analysis on the strategy used for non invasive detection of coronary artery disease. Role of single or combined use of exercise electrocardiographic testing, radionuclide cineangiography and myocardial perfusion imaging. Am J Cardiol 1980;46:491-499.

23.- Machecourt J, Denis B, Comet M, Wolf JE, Pellet J, Martin Noel P. Comparaison de la valeur predictive de la scintigraphie myocardique réalisée après injection de 201 Tl au cours de l'effort, avec celle de la clinique et de l'électrocardiogramme d'effort. Etude chez 112 patients coronariographiés sans antécédent d'infarctus du myocarde.



Arch Mal Coeur 1981;74:11-21.

24.- Melin Ja, Detry JMR. Analysis of probability in diagnosis of coronary disease. (Correspondance). N Engl J Med 1979;301:942.

25.- Philbrick JT, Horowitz RI, Feinstein AR. Methodologic problems of exercise testing for coronary artery disease: group, analysis and bias. Am J Cardiol 1980;46:807-814.

26.- Erikseen J, Enge , Forfang K. False positive diagnostics test and coronary angiographic findings in 105 presumably healthy males. Circulation 1976;54:371-378.

27.- Gensini GG, Kelly AE. Incidence and progression of coronary artery disease: an angiographic correlation in 1263 patients. Arch Intern Med 1972;129:814-819.

28.- Reeder GS, Smith HC, Elveback R et al. The angiographic spectrum of coronary artery disease. En: Invasive Cardiology. Schroeder S. ed. FA Davis Company. Philadelphia. 1984, pág. 17-31.

29.- Cortina LLosá A, Pichard AD, López Bescós L. Valor diagnóstico de la coronariografía. Programa de Formación Continuada en Cardiología. Curso I. Unidad 3. Ediciones Doyma SA. 1988 pág. 44-50.

30.- Davis K, Kennedy JW, Kemp HG, Judkins MP, Gasselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the collaborative study of coronary artery surgery (CASS). Circulation 1979;59:1105-1112.

31.- Esplugas E, Barthe JE, Jarà F, Pallarés C, Pujol M, Curos A. Complicaciones del cateterismo cardiaco. Estudio de 2.000 pacientes

consecutivos. Rev Esp Cardiol 1982;35:233-240.

32.- Kennedy JW and the Registry Committee of the Society for Cardiac Angiography. Mortality related to cardiac catheterization and angiography. Cathet Cardiovas Diagn 1982;8:323-340.

33.- Schwartz JN, Kong Y, Hackel DB et al. Comparison of angiographic and postmortem findings in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol 1975;36:174-178.

34.- Zir LM, Miller SW, Disnmore RE et al. Interobserver variability in coronary angiography. Circulation 1976;53:627-632.

35.- Indicaciones de la coronariografía. Informe de la Sección de Hemodinámica de la Sociedad Española de Cardiología. Rev Esp Cardiol 1984;37:378-380.

36.- Llovet Verdugo A, Saénz de la Calzada C. Electrocardiograma de esfuerzo en la Cardiopatía Isquémica. En: Cardiopatía Isquémica. Saénz de la Calzada C, y Zarco P, ed. Ediciones Doyma. Barcelona 1985. pág 248-263.

37.- Patterson RE, Eng C, Horowitz SF. Practical diagnosis of coronary artery disease: a Bayes theorem nomogram to correlate clinical data with noninvasive exercise test. Am J Cardiol 1984;53:252-259.

38.- Glasser SP. Symposium on Clinical Exercise Testing. Introduction and overview. En: Cardiology Clinics. WB Saunders Company Ed. Philadelphia. 1984. 2:311-317.

39.- Schulman P. Symposium on Clinical Exercise Testing. Bayes'

Theorem. A review. En: Cardiology Clinics. WB Saunders Company Ed. Philadelphia. 1984. pág. 3199-328 .

40.- Hamilton GW. Myocardial imaging with thallium-201: the controversy over its clinical usefulness in ischemic heart disease. J Nucl Med 1979;20:1201-1205.

41.- Weintraub WS, Madeira SW, Bodenheimer MM et al. Critical analysis of the application of Bayes' theorem to sequential testing in the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 1984;54:43-49.

42.- Gengou RA, Huang EK, Kelley MJ, Cohen LS. Predictive accuracy of coronary artery calcification and abnormal exercise test for coronary artery disease in asymptomatic men. Circulation 1980;62:1196-1202.

43.- Martínez Martínez A, Vázquez R, Sánchez A et al. Estudio prospectivo con talio-201 y dipiridamol a dosis bajas como test diagnóstico incruento predictor de lesiones coronarias. Rev Esp Cardiol 1984;37:418-424.

44.- Jones RH, Mc Ewan P, Newman GE et al. Accuracy of diagnosis of coronary artery disease by radionuclide measurement of left ventricular function during rest and exercise. Circulation 1981;64:586-592.

45.- Informe de la Sección de Cardiopatía Isquémica y Unidades Coronarias. Las pruebas de esfuerzo en cardiología. Rev Esp Cardiol 1985;38:1-13.

46.- Ellestad MH. Stress testing: principles and practice. Filadelfia,

FA Davis Co. 1987.

47.- Young SG, Froelicher VF. Exercise testing: an update. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1983;52:25-27.

48.- Helfant RH, Pine R, Kabde V. Exercise related ventricular premature complexes in coronary heart disease. *Ann Intern Med* 1974;80:589-592.

49.- Cole JP, Ellestad MH. Significance of chest pain during treadmill exercise. Correlation with coronary events. *Am J Cardiol* 1978;41:227-232.

50.- Weiner DA, McCabe C, Hueter DC et al. The predictive value of anginal chest pain as an indicator of coronary disease during exercise testing. *Am Heart J* 1978;96:458-462.

51.-American Heart Association Committee Report Standards for adult exercise testing laboratories. *Circulation*. 1979;59:421A-430A.

52.- Bruce RA, Hornsten TR. Exercise evaluation of patient with ischemic heart disease. *Progr Cardiovasc Dis* 1969;11:371-376.

53.- Machecourt J, Denis B, Wolf JE, Pellet J, Martin Noel P. Intereat et limites de l'épreuve d'effort dans le diagnostic de l'insuffisance coronarienne selon la classe clinique de l'angor. Confrontation a partir de 154 coronariographies. *Rev Med Alp Fr* 1980;9:29-36.

54.- Amsterdam DA, Dressen D, Smith J et al. Similar frequency of positive electrocardiographic ST segment response to exercise in 1/symptomatic males and females with normal coronary arteries and

2/males and females in a clinically normal population. Am J Cardiol 1979;43:352-359.

55.- Val PG, Chaitman BR, Waters DD et al. Diagnostic accuracy of exercise ECG lead systems in clinical subsets of women. Circulation 1982;65:1465-1472.

56.- Barolsky SM, Gilbert CA, Farugni A, Nutter DO, Schlawt R. Differences in electrocardiographic response to exercise of women and men: a non bayesian factor. Am J Cardiol 1979;43:352-358.

57.- Gerson MC. Test accuracy, test selection, and test result interpretation in chronic coronary artery disease. En: Cardiac Nuclear Medicine. Gerson MC ed. Mc Graw-Hill. New York. 1987. pág 309-347.

58.- Glasser SP. Exercise induced ST segment alterations. Glasser SP ed. En: Cardiology Clinics. Saunders Company WB. Philadelphia. 1984. pág 337-347.

59.- Bartel AG, Behar V, Peter R et al. Graded exercise stress test in angiographically documental coronary artery disease. Circulation 1974;49:348-354.

60.- Berman JL, Wynne J, Cohn PF. A multivariate approach for interpreting treadmill exercise test in coronary artery disease. Circulation 1978;58:505-512.

61.- Morris SN, Mc Henry P. Role of exercise stress testing in healthy subjects and patients with coronary heart disease. Am J Cardiol 1978;42:659-666.

62.- Bhargava V, Watanabe K, Froelicher VF. Progress in computer analysis of exercise electrocardiogram. Am J Cardiol 1981;47: 1143-1151.

63.- Informe del Grupo de Trabajo de Cardiología Nuclear. Rev Esp Cardiol 1987;40:389-397.

64.- Love WD, Romwey RB, Burch GE. A comparison of the distribution of potassium and exchangeable rubidium in the organs of the dog using rubidium-86. Circ Res 1954;2:112-118.

65.- Hurley PJ, Cooper M, Reba RC et al. K-Cl 43: a new radiopharmaceutical for imaging the heart. J Nucl Med 1971;12: 516-521.

66.- Kawana M, Krizek H, Porter J et al. Use of Tl-201 as a potassium analog in scanning. J Nucl Med 1970;11:333-339.

67.- Lebowitz E, Green MW, Bradley-Moore P et al. Tl-201 for medical use. J Nucl Med 1973;14:421 (abstract.).

68.- Beller GA, Atson DD, Pohost GM. Kinetics of thallium distribution and redistribution; clinical applications in segmental myocardial imaging. En: Cardiovascular Nuclear Medicine ( 2 ed.). Strauss HW, Pitt B ed. St Louis Mosby Company. 1979. pág 225-242.

69.- Weich HF, Strauss HW. The extraction of thallium-201 by the myocardium. Circulation 1977;56:188-191.

70.- Nielsen AP, Morris KG, Murdock R, Bruno F, Cobb FR. Linear relationship between the distribution of thallium-201 and blood flow

in ischemic and nonischemic myocardium during exercise. *Circulation* 1980;61:799-801.

71.- Hamilton GW, Narahara KA, Yee H, Ritchie JL, Williams DL, Gould KL. Myocardial imaging with thallium-201:effect of cardiac drugs on myocardial images and absolute tissue distribution. *J Nucl Med* 1978;19:10-19.

72.- Gould KL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J cardiol* 1978;41:267-278.

73.- Rinck PA, Beckman HO. Myocardial uptake of thallous ion. *Proceedings of the Third World Congress of Nuclear Medicine and Biology*. Paris. 1982:3018-3020.

74.- Pohost GM, Zir LM, Moore RH, Mc Kusick K, Guiney T, Beller GA. Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a single dose of thallium-201. *Circulation* 1977;55:294-302.

75.- Bailey KL, Griffith LSC, Rouleau J, Strauss HW, Pitt B. Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise. Comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1977;55:78-87.

76.- Gewirtz H, Beller GA, Strauss HW. Transient defects of resting thallium scans in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1979;59:707-721.

77.- Berman DS, Garcia EV, Maddahi J,. Role of thallium-201 imaging

in the diagnosis of myocardial ischemia and infarction. En: Nuclear Medicine Annual. Freeman LM, Weismann HS ed. Raven Press. New York. 1980. pág. 1-55.

78.- Okada RD, Leppo JA, Strauss HW et al. Mechanism and time course for the disappearance of thallium-201 defects at rest in dogs. Am J Cardiol 1982;49:699-706.

79.- Watson P, Beller GA, Berger EC. The mechanism of thallium-201 redistribution. Am J Cardiol 1979;43:357-366.

80.- Bergman SR, Hack SN, Sobel BE. Redistribution of myocardial thallium-201 without reperfusion: implications regarding absolute quantification of perfusion. Am J Cardiol 1982;49:1691-1700.

81.- Sklar J, Kirch D, Johnson T et al. Slow late myocardial clearance of thallium. A characteristic phenomenon in coronary artery disease. Circulation 1982;65:1504-1511.

82.- Budinger TF, Rollo FD. Física e instrumentos. Prog Cardiovasc Dis (ed. esp.) 1978;18:27-83.

83.- Holman BL. Cardiac Imaging. Nuclear Cardiology. En: Heart Disease (2 ed.). Braunwald E, ed. London. Saunders Company. pág. 351-399. 1984.

84.- Ashburn WL, Tubau J. Myocardial perfusion imaging in ischemic heart disease. Radiol Clin North Am 1980;18:467-486.

85.- Francisco DA, Collins SM, Go RT, Ehrhardt JC, Van Kirk OC, Marcus ML. Tomographic thallium-201 myocardial perfusion scintigrams after maximal coronary artery vasodilation with intravenous dipyridamole



comparison of qualitative and quantitative approaches. *Circulation* 1982;66:370-379.

86.- Iskandrian AS. Thallium-201 myocardial imaging and radionuclide ventriculography: theory, technical considerations and interpretation. En: *Nuclear Cardiac Imaging. Principles and applications*. Iskandrian AS, ed. Philadelphia. Davis Company. 1987. pág. 81-161.

87.- Castro Beirás JM, Crespo A, Curto LM, Asín Cardiel E, Pey J. Principios generales y métodos de estudio de la perfusión miocárdica. En; *Diagnóstico en Cardiología*. Asín Cardiel E, ed. Interamericana. Madrid. 1984. pág. 495-515.

88.- Meller J, Goldsmith SJ, Rudin A et al. Spectrum of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with chest pain and normal coronary angiograms. *Am J Cardiol* 1979;43:717-725.

89.- Gerson MC. Myocardial perfusion imaging. Kinetics and planar methods. En: *Cardiac Nuclear Medicine*. Gerson MC, ed. Mc Graw-Hill. New York. 1987. pág. 1-24.

90.- Iskandrian AS, Hakki AH. Thallium-201 myocardial scintigraphy. *Curriculum in Cardiology*. *Am Heart J* 1985;109:113-129.

91.- Miller SW, Boucher Ch A. Assessing the adequacy of myocardial perfusion in man. Anatomic and functional techniques. *Radiol Clin North Am* 1985;23:589-596.

92.- Berger HJ, Zaret BL. Medical Progress. Nuclear cardiology (firsts of two parts). *N Engl J Med* 1981;305:709-807.

- 93.- Sands MJ, Zaret BL, Berger HJ. Técnicas radiosotópicas de esfuerzo en la cardiopatía isquémica. *Cardiovasc Rev Rep* (ed. esp.) 1984;5:84-96.
- 94.- Colby J, Hakki AH, Iskandrian AS, Mattleman S. Hemodynamic, angiographic and scintigraphic correlates of positive exercise electrocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1983;2:21-30.
- 95.- Lenaers A, Block P, Thiel E et al. Segmental analysis of thallium-201 stress myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 1977;18:509-516.
- 96.- Turner JD, Schwatrz KM, Logic JR et al. Detection of residual jeopardized myocardium 3 weeks after myocardial infarction by exercise testing with thallium-201 myocardial scintigraphy. *Circulation* 1980;61:729-737.
- 97.- Iskandrian AS, Segal BL. Value of exercise thallium-201 imaging in patients with diagnostic and nondiagnostic exercise electrocardiograms. *Am J Cardiol* 1981;48:233-241.
- 98.- Rigo P, Becker LC, Griffith L et al. Influence of coronary collateral vessels on the results of thallium-201 myocardial stress imaging. *Am J Cardiol* 1979;44:452-458.
- 99.- Tubau JF, Chaitman BR, Bourassa MG, Lesperance J, Dupras G. Importance of coronary collateral circulation in interpreting exercise test results. *Am J Cardiol* 1981;47:27-32.
- 100.- Berger BC, Watson D, Taylor G, Burwel L, Martin R, Beller G. Effect of coronary collateral circulation on regional perfusion assessed with quantitative thallium-201 scintigraphy. *Am J Cardiol*

1980;46:365-370.

101.- Maddahi J, García EV, Berman DS, Waxman A, Swan J, Forrester J. Improved noninvasive assessment of coronary artery disease by quantitative analysis of regional stress myocardial distribution and washout of thallium-201. *Circulation* 1981;64:924-932.

102.- De Graff AC, Lyon AF. Evaluation of dipyridamole (Persantin). *Am Heart J* 1963;64:423-424.

103.- Wendt WE, Sundermeyer F, Denbakker PB, Bing RJ. The relationship between coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and cardiac work as influenced by persantin. *Am J Cardiol* 1962;9:449-455.

104.- Kinsella D, roup W, Mc Gregor M. Studies with a new coronary vasodilator drug:persantin. *Am Heart J*. 1962;63:146-151.

105.- Mantero O, Conti F. A paradoxical clinical response to dipyridamole. En: *Circulatory Drugs*. Bertelli A, ed. North Holland Publishing Company. Amsterdam. 1969. pág. 118-123.

106.- Wilcken De, Paolini H, Eickens E. Evidence for intravenous dipyridamole producing a coronary steal effect in the ischaemic myocardium. *Aust NZ J Med* 1971;1:8-10.

107.- Tauchert M, Behrenbeck D, Moetzel J, Hilger H. Ein neuer pharmacologischer test zur diagnose der koronarinsuffizienz. *Deutsche Medizin Wochenschrift* 1976;101:37-42.

108.- Picano E, Lattanzi F, Masini M, Distante A, L'abbate A. Aminophylline termination of dipyridamole stress as a trigger of

coronary vasospasm in variant angina. *Am J Cardiol* 1988;62:694-697.

109.- Brown EG, Bolson E, Dodge HT. Dynamic mechanism in human coronary stenosis. *Circulation* 1984;70:917-922.

110.- Fung AY, Gallagher K, Buda AG. The physiologic bases of dobutamine as compared with dipyridamole stress interventions in the assessment of critical coronary stenosis. *Circulation* 1987;76:943-951.

111.- Rowe GG. Inequalities of myocardial perfusion in coronary artery disease. Coronary steal. *Circulation* 1970;42:193-194.

112.- Chiariello M, Gold HK, Leinbach RD, Davis MA, Maroko PR. Comparison between the effect of nitroprusside and nitroglycerin on ischemic injury during acute myocardial infarction. *Circulation* 1976;54:766-773.

113.- Marshall R, Parrat JR,. The effect of dipyridamole on blood flow and oxygen handling in the acutely ischemic and normal canine myocardium. *Br J Pharmacol* 1973;49:391-399.

114.- Afonso S, O'Brien GS. Mechanism of enhancement of adenosine action by dipyridamole and lidoflazine in dogs. *Arch Int Pharmacodyn* 1971;194:181-196.

115.- Picano E, Lucarini AR, Lattanzi F et al. Dipyridamole echocardiographic test in essential hypertension (abstr.) *Circulation* 1987;76(suppl.II), 1756.

116.- Flameng W, Wuster B, Schaper W. On the distribution of myocardial blood flow II. Effects of arterial stenosis and vasodilation. *Basic Res*

Cardiol 1974;69:435-446.

117.- Mildenberger R, L'Abbate A, Zborowsska DT, Klassen GA. The relationship between the oxygen extraction and extravascular mean transit time in the canine heart. *Can J Physiol Pharmacol* 1977;55:478-485.

118.- Picano E. Dipyridamole-echocardiography test. Historical background and physiologic basis. *Eur Heart J* 1989;10:365-376.

119.- Ferrara N, Bonaduce D, Leosco D et al. Two-dimensional echocardiographic evaluation of ventricular asinergy induced by dipyridamole: correlation with thallium scanning. *Clin Cardiol* 1986;9:437-442.

120.- Gould KL, Lipscomb K, Hamilton GW. Physiologic basis of assessing critical coronary stenosis. Instantaneous flow response and regional distribution during coronary hiperemia as measures of coronary flow reserve. *Am J Cardiol* 1974;33:87-94.

121.- Ritchie JL, Hamilton GW, Gould KL et al. Myocardial imaging with Indium-113 and Technetium-99m macroaggregated albumin. *Am J Cardiol* 1975;35:381-389.

122.- Strauss HW, Pitt B. Noninvasive detection of subcritical coronary artery narrowing with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 1977;39:403-406.

123.- Gould KL, Wescott RJ, Albro PC, Hamilton GW. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. II. Clinical methodology and

feasibility. Am J Cardiol 1978;41:279-287.

124.- Albro PC, Gould KL, Wescott RJ, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams DL. Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic vasodilatation.III.Clinical trial. Am J Cardiol 1978;42:751-760.

125.- Martínez Martínez A, Lage E, Fournier JA, Duran E, Burgos J. Relación del complejo QRS del ECG de superficie con la función y volúmenes del ventrículo izquierdo en la cardiopatía isquémica. Rev Lat Cardiol 1982;32:269-276.

126.-Ruddy TD, Gill B, Finkelstein DM et al. Myocardial uptake and clearance of thallium-201 in normal subjects. Comparison of dipyridamole-induced hyperemia with exercise stress. J Am Coll Cardiol 1987;10:547-556.

127.- Young DF, Tsai Fy. Flow characteristics in model of arterial stenoses. I.Steady flow. J Biomech 1973;6:395-410.

128.- Young DF, Tsai Fy. Flow characteristics in model of arterial stenoses. II. Unsteady flow. J Biomech 1973;6:547-559.

129.- Gould KL, Lipscomb K. Effects of coronary stenoses on coronary flow reserve and resistance. Am J cardiol 1974;34:48-55.

130.- Casale PN, Guiney TE, Staruss HW, Boucher CA. Simultaneous low level treadmill exercise and intravenous dipyridamole stress thallium imaging. Am J Cardiol 1980;62:799-802.

131.- Walker PR, James MA, Wilde PR, Wood CH, Rees JR. Dipyridamole

combined with exercise for thallium-201 myocardial imaging. *Br Heart J.* 1986;55:321-329.

132.- Huikuri HW, Korhonen HR, Ik aheimo MJ, Heikkil J, Takkunen JT. Detection of coronary artery disease by thallium imaging using a combined intravenous dipyridamole and isometric handgrip test in patients with aortic valve stenosis. *Am J Cardiol* 1987;59:336-340.

133.- Huikuri HW, Korhonen UR, Arikaksinen J, Ik aheimo MJ, Heikkil J, Takkunen JT. Comparison of dipyridamole-handgrip test and bicycle exercise test for thallium tomographic imaging. *Am J Cardiol* 1988;61:264-268

134.- Taillefer R, Lette J, Phaneuf D, Leveille J, Lemire F, Essiambre R. Thallium-201 myocardial imaging during pharmacologic coronary vasodilation: comparison of oral and intravenous administration of dipyridamole. *J Am Coll cardiol* 1986;8:76-83.

135.- Gould KL, Sorenson S, Albro P, Caldwell J, Chaudhuri T, Hamilton GW. Thallium-201 myocardial imaging during coronary vasodilation induced by oral dipyridamole. *J Nucl Med* 1986;27:31-36

136.- Patterson R, Horowitz S, Eng C et al. Can exercise electrocardiography and thallium-201 myocardial imaging exclude the diagnosis of coronary artery disease?. Bayesian analysis of the clinical limits of exclusion and indications for coronary angiography. *Am J Cardiol* 1982;49:1127-1135.

137.- Hurst JW, Logue RN, Walter PF. The clinical recognition and medical management of coronary atherosclerotic heart disease. En: *The Heart, arteries and veins.* Hurst JW, Logue RB, Schlant RC, Wenger NK,

ed. McGraw-Hill Book Company. 4th. ed. New York. 1978. pág.1158-1290.

138.- Afonso S,. Inhibition of coronary vasodilating action of dipyridamole and adenosine by aminophylline in the dogs. Circ Res 1970;26:743-752.

139.-Martínez Martínez A, Lage E, Fournier JA. Papel pronóstico de la circulación colateral tras el infarto de miocardio. Rev Esp Cardiol 1981;34:41.

140.- DBase III Plus. Base de datos para IBM computers. Ashton-Tate. Copyright (c) 1988. Florida.

141.- Epistat. Paquete estadístico para IBM computers. Copyright (c) 1984. Tracy L. Gustafson. Texas.

142.- Microstat. Paquete estadístico para IBM computers. Copyright (c) 1984. Ecosoft, Inc.

143.- Teorías de estimación estadística. En: Programas prácticos en Básica para IBM. Madrid. 1983.

144.- Bancroft . Introducción a la bioestadística. Editorial Universitaria. Buenos Aires. 1973.

145.- Bove A, Santamore W. Coronary circulation. Physiology of the coronary circulation. En: Cardiology: Fundamentals and Practice. Branderburg R, Fuster V, Giuliani E, McGoon D ed. Year Book Medical Publishers Inc. London .1987. Pág. 1036-1052.

146.- Grupo de Trabajo de la Angina de Pecho de la Sociedad Española



de Cardiología. Clasificación y tratamiento de la angina de pecho. Rev Esp Cardiol 1983;35:297-306.

147.- Leppo J, Boucher CH, Okada R, Newel B, Strauss HW, Pohost GM. Serial thallium-201 myocardial imaging after dipyridamole infusion. Diagnostic utility in detecting coronary stenoses and relationship to regional wall motion. Circulation 1982;62:649-657.

148.- Botvinick EH, Taradash M, Shames D, Parmley W. Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical classification of normal, abnormal and equivocal electrocardiography stress tests. Am J Cardiol 1978;41:43-52.

149.- Verani M, Marcus M, Razzak M, Ehrhardt J. Sensitivity and specificity of thallium-201 perfusions scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. J Nucl Med 1978;19:773-782.

150.- Iskandrian AS, Heo J, Askenase A, Segal B, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. Am Heart 1988;115:432-443.

151.- Friedman T, Greene A, Iskandrian A, Hauki A, Kane S, Segal B. Exercise thallium-201 myocardial scintigraphy in women. Correlation with coronary arteriography. Am J Cardiol 1982;49:1632-1637.

152.- Hung J, Chaitman B, Lam J et al. Noninvasive diagnostic test choices for the evaluation of coronary artery disease in women. A multivariate comparison of cardiac fluoroscopy, exercise electrocardiography and exercise thallium myocardial perfusion scintigraphy. J Am Coll Cardiol 1984;4:8-16.

153.- Eng C, Patterson RE, Horowitz SF et al. The significance of

differential regional response to exercise in coronary artery disease. *Circulation* 1979;60:suppl II;II-266.

154.- Massie B, Botvinick E, Brundage B. Correlation of thallium-201 scintigrams with coronary anatomy. Factors affecting region by region sensitivity. *Am J Cardiol* 1979;44:616-622.

155.- Raphael MJ, Donaldson RM. Estenosis "significativa": 30 años después. *Lancet (ed.esp.)* 1989;14:40-41.

156.- Strauss HW, Harrison K, Langan J, Lebowitz E, Pitt B. Thallium-201 for myocardial imaging. Relation of thallium-201 to regional myocardial perfusion. *Circulation* 1975;51:641-645.

157.- Mueller TM, Marcus ML, Ehrhardt JC et al. Limitations of thallium-201 myocardial perfusion imagings. *Circulation* 1976;54:640-646.

158.- Tauchert M. Koronarreserve und maximaler saurstoffuerbaruch des menschlichem herzems. *Basic Res Cardiol* 1973;68:183-223.

159.-Hlatky M, Botvinick E, Brundage B. Diagnostic accuracy of cardiologist compared with probability calculations using Bayes' rule. *Am J Cardiol* 1982;49:1927-1931.

160.- Detrano R, Yiannikas J, Salcedo E et al. Bayesian probability analysis: a prospective demonstration of its clinical utility in diagnosing coronary disease. *Circulation* 1984;69:541-547.

161.- Blumental MS, McCauley CS. Cardiac arrest during dipyridamole imaging. *Chest* 1988;93:1103-1104.

162.- Laarman G, Niemeyer M, Van der Wall E et al. Dipyridamole thallium testing: noncardiac side effects, cardiac effects, electrocardiographic changes and hemodynamic changes after dipyridamole infusion with and without exercise. *Int J Cardiol* 1988;20:231-238.

163.- Lam , Chaitman B, Glaenger M et al. Safety and diagnostic accuracy of dipyridamole thallium imaging in the elderly. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:585-589.

164.- Hommas S, Gilliland Y, Guiney T, Strauss H, Boucher A. safety of intravenous dipyridamole for stress testing with thallium imaging. *Am J cardiol* 1987;59:152-154.

165.- Iskandrian AS, Hakki A, Segal B, Kane S, Aumenta A. Assessment of the myocardial perfusion pattern in patients with multivessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1983;106:1089-1095.

166.- Josephson MA, Brown G, Hecht H, Hopkins J, Pierce C, Peterson R. Noninvasive detection and localization of coronary stenoses in patients. Comparison of resting dipyridamole and exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging. *Am Heart J* 1982;103:1008-1018.

167.- Mc Killop JH, Murray R, Turner J, Bessent R, Lorimer A, Greig W. Can the extent of coronary artery disease be predicted from thallium-201 myocardial images. *J Nucl Med* 1979;20:715-719.

168.- Iskandrian AS, Hakki A. Thallium-201 myocardial scintigraphy. *Am Heart J* 1985;109:113-125.

169.- Bateman TM, Maddahi J, Gray RJ et al. Diffuse slow washout

myocardial thallium-201. A new scintigraphic indicator of extensive coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:55-63.

170.- Iriarte M, Bóveda J, Aguirre JM, Faus JM, Molinero E, Negueruela J. Gammagrafía computadorizada con talio-201 en el diagnóstico de la cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol* 1985;38:131-136.

171.- Tamaki N, Jonekura J, Mukai T et al. Stress thallium transaxial emission computed tomography. Quantitative versus qualitative analysis for evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:1213-1220.

172.- Gerwitz H, Paladino W, Sullivan M. Value and limitations of myocardial thallium-201 washout rate in the noninvasive diagnosis of patients with triple vessel coronary artery disease. *Am Heart J* 1983;106:681-692.

173.- Berger BC, Watson DD, Taylor G, Beller G. Quantitative thallium-201 exercise scintigraphy for detection of coronary artery disease. *J Nucl Med* 1981;22:585-593.

174.- Martínez Martínez A, Ramos A, Sanchez Gonzalez A, Latre JM, Vazquez R, Burgos J. Aportaciones de la gammagrafía miocárdica con talio dipiridamol al estudio de pacientes con infarto de miocardio previo. Revisión de nuestra experiencia. *Boletín Sociedad Andaluza de Cardiología*. 1985;5:17-21.

175.- Hamilton GW, Trobaugh G, Ritchie J, Williams D, Douglas W, Gould KL. Myocardial imaging with intravenously injected thallium-201 in patients with suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1977;39:347-354.

176.- Berger BC, Watson D, Burwel R. et al. Redistribution of thallium at rest in patients with stable and unstable angina and the effect of coronary artery by-pass surgery. *Circulation* 1979;60:114-1121.

177.- Wackers FJ, Lie K, Liem KL. Thallium-201 scintigraphy in unstable angina pectoris. *Circulation* 1978;57:738-742.

178.- Brown KA, Okada R, Boucher CA, Phillips , Strauss HW, Pohost GM. Serial thallium-201 imaging at rest in patients with unstable and stable angina pectoris, relationship of myocardial perfusion at rest to presenting clinical syndrome. *Am Heart J* 1983;106:70-77.

179.- Martínez Martínez A, Fournier Andray JA, Lage E, Burgos J. Anomalías regionales de la contracción en la cardiopatía isquémica y su efecto sobre la función global del ventrículo izquierdo. Comunicación oral. XVI Reunión de la Sociedad Andaluza de Cardiología. Granada. 1981.

180.- Homma S, Callahan RJ, Ameer B. et al. Usefulness of oral dipyridamole suspension for stress thallium imaging without exercise in the detection of coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1986;57:503-508.

181.- Demangeat GL, Wolff F. Redistribution of thallium-201 after myocardial scintigraphy with dipyridamole: value in the detection of coronary stenosis and ventricular kinetic anomalies. *Arch Mal Coeur* 1985;78:1902-1911.

# UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Reunido el Tribunal integrado por los abajo firmantes en el día de la fecha, para juzgar la Tesis Doctoral de D. Angel Martínez Martínez  
titulado Análisis de la formación, preparación y construcción  
representativa del V.I. en la cirugía torácica, mediante  
pacientes propios con técnicas 2d y 3d y simuladores a distancia  
acordó otorgarle la calificación de APTO - CUM LAUDE

Sevilla, 5 de Mayo de 2016  
El Vocal,

El Presidente,

El Vocal,

El Secretario,

10/96  
El Vocal,

El Secretario,