

Seguridad y tolerancia de una dosis única y elevada de dipiridamol EV durante el eco stress y el centellograma con talio

CRISTIAN TIANO, JORGE LOWENSTEIN, ARISTIDES SARMIENTO*, CARLOS NESPRAL*, GUSTAVO MARQUEZ, CARLOS PELLEGRINI, CARLOS CANET, ROBERTO BOUGHEN

Servicio de Ecocardiografía, Sanatorio Agote, Buenos Aires. * Servicio de Medicina Nuclear. Sanatorio Mitre, Buenos Aires

Trabajo recibido para su publicación: 11/94 Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Unidad Coronaria, Sanatorio Agote, Dr. Luis Agote 2479, (1425) Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

La seguridad de una dosis única y elevada de dipiridamol para el estudio de pacientes con enfermedad coronaria no ha sido aún suficientemente evaluada. Habitualmente los protocolos de ECO bidimensional con apremio farmacológico (ECO 2D stress) utilizan dosis fraccionadas (0,56 mg/kg + 0,28 mg/kg y los de medicina nuclear, dosis bajas (0,56 mg/kg).

Objetivo

Evaluar los efectos adversos de una dosis vasodilatadora máxima de dipiridamol de 0,84 mg/kg administrada en 4 minutos, en pacientes que fueron estudiados con un ECO 2D-DIP o un centellograma con talio (TALIO-DIP).

Material y método

Fueron evaluados 700 pacientes (516 hombres) de 61 años de edad media (rango 30-89); 455 con ECO-DIP y 245 con TALIO-DIP. De ellos, 220 casos eran posinfarto agudo de miocardio, 217 eran evaluados para diagnóstico de enfermedad coronaria, 208 tenían un cuadro de angina inestable, 38 eran estudios previos a cirugía vascular periférica y 17 poscirugía de revascularización miocárdica. Se consideraron efectos adversos mayores al infarto agudo de miocardio, taquicardia/fibrilación ventricular, asistolia, broncoespasmo severo y muerte. De rutina se administró una dosis de aminofilina endovenosa de 240 mg como antídoto.

Resultados

Se observaron efectos adversos en 549 pacientes (78,4%); los restantes 151 (21,6%) permanecieron asintomáticos. Las mujeres tuvieron una mayor incidencia de efectos adversos que los hombres (93,4% versus 81,2%) ($p < 0,001$). La depresión del segmento ST (206 pacientes, 29,4%), el angor (204 casos, 29,1%) y la cefalea (182 individuos, 26%) fueron los efectos adversos más frecuentemente observados. Tuvieron hipotensión arterial 108 pacientes (15,4%); 98 (14%), fatiga; 80 (11%), sensación de calor; 20 (2,8%), síndrome hipotensión-bradicardia y 7 (1%) trastornos de la conducción y del ritmo cardíaco. La aminofilina revirtió rápidamente todos los efectos colaterales excepto en 10 casos con isquemia persistente que requirieron nitritos para su control, en 3 de ellos con el agregado de betabloqueantes endovenosos. No ocurrieron complicaciones mayores durante los procedimientos.

Conclusiones

1. La utilización de una dosis única y elevada de dipiridamol endovenosa durante el eco stress y el centellograma con talio resultó segura. 2. Los efectos adversos, aunque numerosos, fueron menores, transitorios y revertidos con aminofilina en casi todos los casos. 3. Las mujeres tuvieron una mayor incidencia de efectos colaterales que los varones. Rev Arg Cardiol 1995; 63 (2): 133-137.

Palabras clave Dipyridamol - Seguridad - Efectos adversos

Las primeras observaciones realizadas en perros con lesiones en las arterias coronarias mostraron que la adenosina provoca cambios en el flujo de los segmentos enfermos. (1) La isquemia miocárdica inducida por el dipiridamol ha sido utilizada en combinación con otros métodos (electrocardiograma, estudios de medicina nuclear, ecocardiograma, tomografía por emisión de positrones) para el reconocimiento y valoración de la enfermedad coronaria. (2-4)

A pesar de la amplia utilización actual de los estudios de inducción de isquemia con dipiridamol, la seguridad y tolerancia de su administración en dosis única y elevada todavía no fueron evaluadas suficientemente.

Los protocolos convencionales de ecocardiograma bidimensional con dipiridamol (ECO 2D DIP) utilizan dosis vasodilatadoras máximas en forma fraccionada durante 10 minutos (0,56 mg/kg de peso en 4 minutos, 4 minutos de control más 0,28 mg/kg de peso en 2 minutos), en tanto que los protocolos de perfusión miocárdica con talio 201 dipiridamol (TALIO DIP) utilizan generalmente una dosis única de 0,56 mg/kg de peso en 4 minutos. (5-7)

El objetivo del presente estudio fue evaluar la seguridad y tolerancia de una dosis vasodilatadora máxima de dipiridamol endovenoso (EV) administrada en 4 minutos continuados durante el eco "stress" y el centellograma con talio.

MATERIAL Y METODO

Entre 1988 y 1993 se realizaron 700 estudios en pacientes consecutivos, 455 ECO 2D DIP y 245 TALIO DIP. Fueron evaluados 516 hombres y 184 mujeres de 61 ± 18 años de edad (rango 30-89) (Figura 1).

El motivo del estudio fue en 220 pacientes un infarto agudo de miocardio, en 217 para diagnóstico de enfermedad coronaria, 208 tenían un cuadro clínico de angina inestable, 38 eran evaluaciones previas a cirugía vascular periférica y 17 poscirugía de revascularización miocárdica (Figura 2).

El ECO 2D DIP fue efectuado con un ecógrafo ATL ULTRAMARK 8 con digitalizador de imágenes; los pacientes fueron estudiados en ayunas, con medicación antianginosa e ingesta de xantinas suspendidas

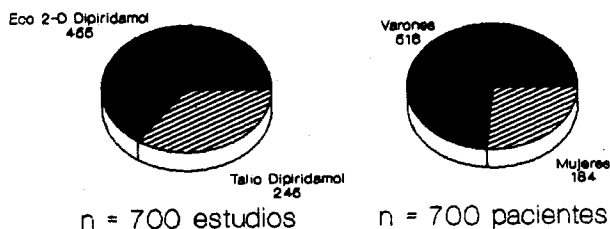


Fig. 1. Tipos de estudios realizados y distribución por sexos de la población.

48 y 12 horas antes respectivamente. Luego de efectuar un ECO 2D basal se administró una infusión de dipiridamol de 0,84 mg/kg en 4 minutos por vía EV, con monitoreo electrocardiográfico continuo y de tensión arterial cada 2 minutos. Se registró un electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones cada 4 minutos hasta el minuto 16 y cada 2 minutos hasta el minuto 20 del estudio. Se realizó monitoreo ecocardiográfico continuo desde el inicio de la infusión durante 20 minutos en múltiples vistas. Se consideró como prueba positiva la aparición de trastornos segmentarios de la motilidad parietal nuevos y transitorios o al empeoramiento de un segmento por trastornos previos.

El TALIO DIP se efectuó con un equipo Picker Dyna Camera 4, de 37 fototubos, con un colimador Hexa 70. Luego de la infusión del dipiridamol se inyectaron 3,3 mCurie de cloruro de talio, con registro de imágenes en vistas anterior, oblicua anterior izquierda y lateral izquierda.

Se consideró la prueba como positiva cuando se observó una disminución de la actividad regional en las imágenes inmediatas con normalización o mejora de la captación en las imágenes tardías.

Se consideró infradesnivel del segmento ST al descenso del mismo de por lo menos 1 mm por debajo de la línea de base, medido a 80 milisegundos del punto J.

La hipotensión arterial fue definida por el descenso de la tensión arterial sistólica mayor o igual a 20 mmHg con respecto al valor basal.

La angina de pecho fue definida por los criterios clínicos clásicos conocidos.

Fue considerado síndrome hipotensión-bradicardia la caída de la tensión arterial sistólica de 30 mmHg o más y un descenso de la frecuencia cardíaca por debajo de 60 latidos por minuto, con signos clínicos de hipoflujo cerebral.

Se consideraron como efectos adversos los tras-

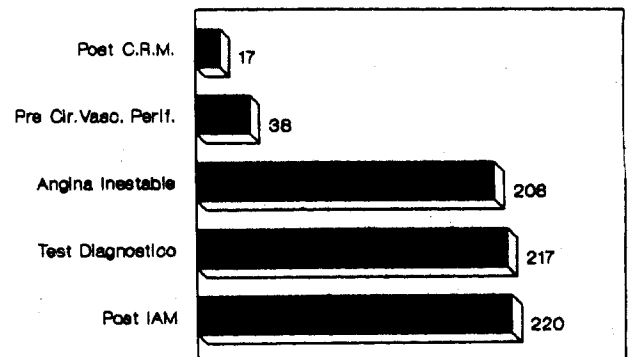


Fig. 2. Motivos de estudio de la población estudiada. C.R.M.: cirugía de revascularización. Cris. Vasc. Perif.: cirugía vascular periférica. IAM: infarto agudo de miocardio.

tornos del ritmo cardíaco como arritmias supraventriculares (extrasístoles supraventriculares, aleteo y fibrilación auricular y taquicardias supraventriculares), arritmias ventriculares (extrasístoles ventriculares frecuentes y complejas, taquicardia ventricular no sostenida y sostenida) y trastornos de la conducción auriculoventricular (bloqueo AV de primer y segundo grados, bloqueo AV de alto grado, bloqueo AV completo y bloqueos de rama agudos permanentes o intermitentes). Todos los síntomas referidos por los pacientes durante el período de acción farmacológica del dipiridamol, fueron considerados efectos adversos. El infarto agudo de miocardio, edema agudo de pulmón, taquicardia/fibrilación ventricular, asistolia, broncoespasmo severo y muerte se clasificaron como efectos adversos. La hipotensión arterial severa, el síndrome hipotensión-bradicardia, los trastornos del ritmo cardíaco y los trastornos de la conducción auriculoventricular fueron considerados efectos adversos significativos.

Al finalizar el estudio se administraron 240 mg de aminofilina EV lenta como antídoto.

Análisis estadístico

Las variables analizadas fueron comparadas con la prueba del chi cuadrado. Se definió el nivel de significación con un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Tuvieron efectos adversos durante el estudio 549 pacientes (78,4%) y 151 (21,6%) permanecieron asintomáticos.

No hubo diferencias significativas en la incidencia de efectos adversos entre los distintos grupos etarios. Las mujeres tuvieron mayor frecuencia de efectos adversos que los varones (93,4% versus 81,2%; $p < 0,001$).

Se observó depresión del segmento ST en 206 casos (29,4%) y angor en 204 (29,1%). Presentaron cefalea 182 individuos (26%) y 108 (15,4%) tuvieron hi-

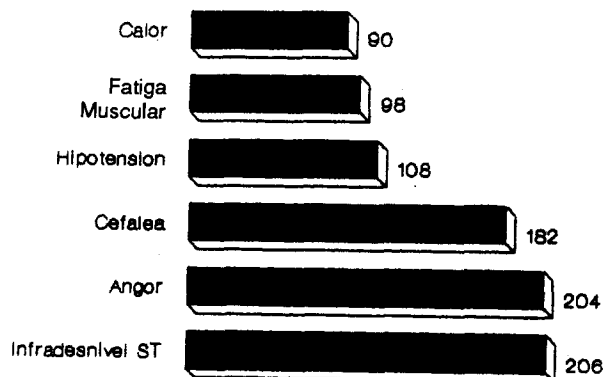


Fig. 3. Efectos adversos menores.

potensión arterial; 98 (14%) y 80 pacientes (11,4%) refirieron fatiga y sensación de calor respectivamente (Figura 3). Los efectos adversos fueron significativos en 27 casos (3,8%): el síndrome hipotensión-bradicardia se observó en 20 (2,8%) y los trastornos del ritmo y de la conducción auriculoventricular fueron muy infrecuentes (1%) (fibrilación auricular en 2 pacientes, bloqueo AV de segundo grado en 4 y bloqueo de rama izquierda en 1) (Figura 4). No se observaron efectos adversos mayores atribuibles al dipiridamol como IAM, edema agudo de pulmón, taquicardia/fibrilación ventricular, asistolia, broncoespasmo severo o muerte.

La aminofilina EV revirtió todos los efectos secundarios excepto en 10 pacientes (1,4%), que presentaron isquemia miocárdica persistente y requirieron nitritos, con el agregado de betabloqueantes EV en 3 de ellos.

DISCUSION

Las pruebas de inducción de isquemia que utilizan la metodología del ejercicio graduado son consideradas más fisiológicas que el apremio farmacológico. (8, 9) Sin embargo, existe un número creciente de pacientes que no pueden realizar ejercicio, en los cuales los estudios con drogas están formalmente indicados. Además el eco "stress" farmacológico puede efectuarse en la unidad coronaria, en forma más sencilla y con un requerimiento tecnológico menor, al prescindir del equipamiento necesario para realizar una prueba de esfuerzo.

Los efectos del dipiridamol sobre la circulación coronaria y los mecanismos de inducción de isquemia han sido demostrados. (1)

Los protocolos convencionales de "stress" farmacológico con dipiridamol han utilizado dosis vasodilatadoras máximas en forma fraccionada. (5, 6) En el presente estudio fueron evaluadas la seguridad y tolerancia de dosis vasodilatadoras máximas de dipiridamol a través de la presencia de efectos adversos mayores, significativos y menores de la droga.

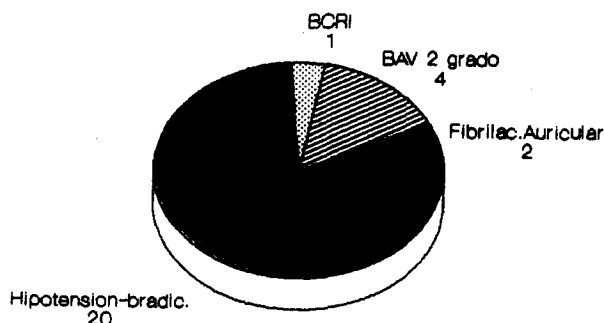


Fig. 4. Reacciones adversas significativas.

En la población estudiada, la depresión del segmento ST y el angor fueron los efectos adversos más prevalentes, aunque no siempre signifiquen isquemia. (10) Algo menos frecuentes fueron los efectos secundarios no relacionados con el desarrollo de isquemia miocárdica, entre los cuales la cefalea, la fatiga muscular y la sensación de calor fueron los más comunes, como comunicaron otros autores. (7) La hipotensión arterial fue un efecto colateral frecuente con los siguientes mecanismos fisiopatológicos posibles: vasodilatación arteriolar por efecto de la adenosina sobre el músculo liso vascular y caída del gasto cardíaco debido al deterioro de la contractilidad del ventrículo izquierdo, secundario a isquemia miocárdica. (11, 12)

El síndrome hipotensión-bradicardia tuvo una presentación infrecuente. Los efectos de la estimulación simpática refleja mediados por la adenosina endógena pueden inducir un aumento de la actividad vagal e inhibición simpática a través de aferencias de los barorreceptores cardiopulmonares y eferencias del sistema nervioso central. (11) En todos los casos el cuadro fue revertido con un esquema escalonado de posición de Trendelenburg, aminofilina y atropina.

Los trastornos de la conducción AV fueron excepcionales, hecho probablemente relacionado con la baja frecuencia de presentación habitual más la supresión de drogas antianginosas depresoras de la conducción, tales como betabloqueantes y antagonistas del calcio. Este hecho evitó la potenciación del efecto depresor de la función sinusal y nodal AV de la adenosina. (13-16)

En este estudio no se registraron efectos adversos mayores. Otros autores encontraron una muy baja incidencia de los mismos. (11, 17)

Todos los efectos adversos mencionados fueron revertidos por el efecto antagonista de la aminofilina EV, excepto en los pacientes que presentaron isquemia miocárdica persistente.

En síntesis, la utilización de una dosis única y elevada de dipiridamol EV para el ECO 2D y el centellograma con talio resultó segura y bien tolerada por los pacientes. Los efectos adversos menores fueron frecuentes y numerosos pero siempre transitorios, en tanto que los efectos adversos significativos fueron poco frecuentes. No se observaron efectos mayores.

La utilización del método por personal entrenado y experimentado, la realización en una sala adecuadamente provista de elementos de resucitación cardiopulmonar y el bajo perfil de efectos colaterales observados permiten una amplia aplicación del "stress" farmacológico con dipiridamol en pacientes para diagnóstico o evaluación de enfermedad coronaria. (18)

SUMMARY

SAFETY OF A HIGH INTRAVENOUS ONE SHOT DOSE OF DIPYRIDAMOLE FOR STRESS ECHOCARDIOGRAPHY AND THALLIUM SCANNING

Background

The safety of a full single high dose of dipyridamole for the evaluation of coronary artery disease has not been well established. The currently protocols of stress echocardiography use fractionated dose (0.56 mgr/kg + 0.28 mgr/kg) and the nuclear medicine protocols use low single dose (0.56 mgr/kg). Hence we realized a prospective study of all the side effects in patients who received the maximal vasodilator dose of dipyridamole (0.84 mgr/kg over 4 minutes) in one shot infusion during an echo stress test (ESR) or a thallium scanning (TSC).

Methods

700 consecutive studies were performed (455 echo stress tests and 245 thallium scannings; 516 males; mean age 61 years); early after acute myocardial infarction, 220 pts; CAD diagnostic purposes, 217 pts; unstable angina, 208 pts; before major vascular surgery, 39 pts and post CABG, 17 pts. A 240 mgr dose of aminophylline was used as antidote. AMI, ventricular tachycardia/fibrillation, asystole, severe bronchospasm and death were considered major complications.

Results

Adverse effects were observed in 549 pts (78.4%) and 151 (21.6%) pts remained asymptomatic. Women had a greater incidence of adverse effects than men (93.4% vs 81.2%) $p < 0.001$. The most frequent side effects were ST depression in 206 pts (29.4%), angina in 204 pts (29.1%), headache in 182 pts (26%), hypotension in 108 pts (15.4%), tiredness in 98 pts (14%) and flushing in 80 pts (11.4%). Significant adverse reactions were detected in 27 pts (3.9%): atrial fibrillation 2 pts, 2nd degree A-V block 4 pts, left bundle branch block 1 pts and symptomatic hypotension-bradycardia 20 pts. Major complications were no observed.

Conclusions

1) Echo stress testing and thallium scanning with a full single dose of dipyridamol can be safely performed. 2) The numerous side effects were minor, transient and in almost all patients reverted with aminophylline. 3) Women had greater incidence of side effects than men.

Key words Dipyridamole - Safety - Adverse effects

BIBLIOGRAFIA

1. Strauss H, Pitt B. Noninvasive detection of subcritical narrowing with a coronary vasodilator and myocardial perfusion imaging. *Am J Cardiol* 1977; 39: 403-406.
2. Picano E. Dipyridamole echocardiography test: historical background and physiology basis. *Eur Heart J* 1989; 10: 365-376.
3. Gould K. Agreement on the accuracy of thallium stress testing. *J Am Coll Cardiol* 1990; 16: 1022-1023.
4. Picano E, Severi S, Michelassi C, Lattanzi F, Massini M, Abatte A y col. Prognostic importance of dipyridamole echocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 1989; 80 (3): 450-457.
5. Picano E, Lattanzi F, Massini M, Distanti AL, Abatte A: High dose dipyridamole echocardiography test in effort angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1986; 8: 848-854.
6. Salustri A, Fioretti P, Pozzoli M, Roeland J, Tencate F. A comparison of dobutamine and high dose dipyridamole stress echocardiography in the diagnose of coronary artery disease. *Circulation* 1990; 82 (Suppl III): 82A.
7. Iskandrian A, Jaekyeong H, Askenase A, Segal B, Auerbach N. Dipyridamole cardiac imaging. *Am Heart J* 1987; 115 (2): 432-433.
8. Wann L, Paris J, Childres R, Dillon J, Weymann N, Feigenbaum H. Exercise cross sectional echocardiography in ischemic heart disease. *Circulation* 1979; 60: 1300-1306.
9. Robertson W, Feigenbaum H, Armstrong W, Dillon J, O'Donnell J. Exercise echocardiography: a clinically practical addition in the evaluation of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1983; 2: 1085-1090.
10. Surawicz B. ST segment, T wave, U wave changes during myocardial ischemia and after myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986; 1 (Suppl A): 71-84.
11. Picano E, Marini C, Pirelli S, Maffei S, Bolognese L, Chiarati G y col. Safety of intravenous high dose dipyridamole echocardiography. *Am J Cardiol* 1992; 70: 252-258.
12. Ando S, Ashihara T, Ando H, Tagawa H, Fukuyama T. Safety and accuracy of dipyridamole thallium myocardial scintigraphy in elderly patients. *Jpn Heart J* 1993; 34 (3): 245-254.
13. Pennell D, Ell P. Atrial fibrillation after intravenous dipyridamole for thallium imaging. *Eur J Nucl Med* 1992; 19 (12): 1064-1065.
14. Arrigo F, Patane S, Quatrocchi G. Arrhythmias during dipyridamole test. Report of 3 cases. *Int J Cardiol* 1992; 37 (3): 415-417.
15. Lomauro S, Sabella F, Enia F. Sinus arrest associated with dipyridamole infusion. *Chest* 1994; 105 (2): 604-605.
16. Roach P, Magee M, Freedman S. Asystole and bradycardia during dipyridamole stress testing in patients receiving beta-blockers. *Int J Cardiol* 1993; 42 (1): 92-94.
17. Ranhosky A, Kempton J. The safety of intravenous dipyridamole thallium myocardial perfusion imaging. *Circulation* 1990; 24: 211-218.
18. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini CL, Abatte A. Stress echocardiography and the human factor. The importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 666-669.