



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LA PLATA**  
**Facultad de Ciencias Médicas**  
**Carrera de Doctorado**

**TESIS DOCTORAL**

**Título:**

La disincronía ventricular izquierda evaluada a través de los Estudios de Perfusión Miocárdica SPECT Gatillado como marcador auxiliar de isquemia miocárdica

**NOMBRE Y APELLIDO DEL DOCTORANDO**

Juan Erriest.

Médico. Especialista Universitario en Cardiología

**DIRECTOR DE LA CARRERA:**

Dr Jorge A. Camilletti.

### **Agradecimientos**

Al Dr. Jorge Camilletti, quien diariamente me trasmite el estímulo de la superación y el rigor científico.

A mis padres, que me inculcaron el sentido de responsabilidad, humanidad y progreso.

A mis hijos, por ser mi fuente de inspiración, perseverancia y resiliencia.

Por último, a mi esposa por su incondicional apoyo.

<b>Índice Sumario</b>	<b>Página</b>
<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>Palabras claves</b>	<b>7</b>
<b>I.- INTRODUCCION</b>	<b>8</b>
<b>I a.- Hipótesis</b>	<b>18</b>
<b>I b.- Objetivos Generales y Específicos</b>	<b>18</b>
<b>II.- MATERIAL Y METODOS</b>	<b>19</b>
<b>II a.- Selección de pacientes</b>	<b>19</b>
<b>II b.- Criterios de exclusión</b>	<b>19</b>
<b>II c.- Protocolo de ejercicio</b>	<b>20</b>
<b>II d.- Adquisición y Procesamiento de imágenes</b>	<b>21</b>
<b>II e.- Adquisición de Imágenes SPECT – Gatilladas</b>	<b>22</b>
<b>II f.- Análisis de las imágenes de perfusión</b>	<b>22</b>
<b>II g.- Análisis de las imágenes gatilladas</b>	<b>24</b>
<b>II h.- Análisis de la sincronía ventricular izquierda</b>	<b>24</b>
<b>II i.- Seguimiento de los pacientes</b>	<b>35</b>
<b>II j.- Análisis estadístico</b>	<b>35</b>
<b>III.- RESULTADOS</b>	<b>36</b>
<b>IV.- DISCUSION</b>	<b>46</b>
<b>IV a.- Implicancias clínicas del presente trabajo</b>	<b>52</b>
<b>V.- CONCLUSIONES</b>	<b>52</b>
<b>VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS</b>	<b>53</b>

## **RESUMEN**

### **Introducción**

Estudios previos han demostrado el valor de la perfusión miocárdica a través de la tomografía computada por emisión de fotón único (SPECT) en la identificación de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o sospechada.

El análisis de fase obtenido con los estudios de perfusión miocárdica (EPM) SPECT, permite evaluar la sincronía ventricular izquierda (VI). La aplicación de esta técnica en sus inicios permitió identificar a los pacientes con miocardiopatías dilatadas que se beneficiarían de la terapia de resincronización cardíaca. A partir de entonces, el análisis de fase a demostrado ser una herramienta que aporta información valiosa sobre la sincronía VI con fines diagnósticos y pronósticos.

En el estudio de la enfermedad coronaria (EC) conocer la presencia o ausencia de defectos de perfusión, así como la severidad y extensión de los mismos son datos fundamentales al momento de tomar decisiones clínicas. Sin embargo, los EPM brindan además, información adicional como la función VI, la motilidad parietal, la captación pulmonar, la dilatación transitoria VI y el índice de captación del radiotrazador en el ventrículo derecho en esfuerzo; información que ha demostrado agregar valor diagnóstico y pronóstico al EPM, incluso en situaciones en las cuales los defectos de perfusión subestiman el verdadero grado de compromiso de la EC.

La isquemia es responsable de producir atontamiento miocárdico. El atontamiento miocárdico es definido como la disfunción transitoria regional de la contractilidad miocárdica. El análisis de fase por su capacidad de identificar en forma precisa cuando se produce el engrosamiento parietal, instancia previa a la contracción, permite establecer si se contrae y en que momento del ciclo cardíaco lo hace cada segmento miocárdico del VI, por lo tanto, permite detectar el atontamiento miocárdico producto de un insulto isquémico.

Estudios previos muestran información controversial en cuanto a la utilidad del análisis de fase en la detección de atontamiento miocárdico como marcador auxiliar de isquemia utilizando los EPM SPECT gatillados.

### **Objetivos**

Demostrar que la isquemia inducida durante el esfuerzo, responsable de atontamiento miocárdico, genera disincronía VI evaluada utilizando los EPM y el análisis de fase.

## Métodos

Incluimos pacientes con sospecha, pero sin EC conocida, derivados a realizar un EPM SPECT gatillado, estrés – reposo, utilizando como radiotrazador Tecnecio (Tc) 99m Gatillado, protocolo realizado en un día. Los pacientes con ritmo de marcapasos, imagen de bloqueo de rama izquierda, QRS > 120 mseg, antecedentes de EC conocida, portadores de miocardiopatías y aquellos que no podían realizar un apremio físico fueron excluidos. Se analizaron las variables demográficas, el resultado y la carga de esfuerzo en el test ergométrico realizado en cicloergómetro. De las imágenes adquiridas utilizando un equipo de cámara gama SPECT, se evaluaron el score de suma de estrés (SSS), score de suma de reposo (SRS) y el score de suma de diferencia (SDS); la fracción de eyección (FE) VI, volumen de fin sístole (VFS) y diástole (VFD) del VI; la sincronía VI fue evaluada a través del análisis de fase, utilizando el software Emory Toolbox, en esfuerzo y reposo, analizando el ancho de banda (AB), el desvío estándar (DS) y curtosis (K). En función del resultado de las imágenes de perfusión dividimos a la población en dos grupos y comparamos los datos obtenidos en el EPM entre ambos grupos: Grupo 1 (G1) No isquémicos, EPM normal (SSS 0) y Grupo 2 (G2) Isquémicos, pacientes con isquemia, (SDS > 6 y SRS 0, monto isquémico > al 9 % del VI). Los pacientes isquémicos del G2 revascularizados conformaron el subgrupo 2 (SG2), fueron seguidos en el tiempo y reevaluados con un EPM SPECT gatillado al cumplirse un año del primer EPM realizado, para comparar la sincronía VI pre y post revascularización. Los pacientes revascularizados con defectos de perfusión fueron excluidos del análisis.

## Resultados

Incluimos en el trabajo 90 pacientes, G1 n 45 y G2 n 45; y SG2 n 39, que presentaron un EPM normal (SSS 0), no presentaron isquemia ni necrosis, tiempo medio a la realización del EPM en el seguimiento post revascularización 14,1 +/- 7,1 meses. No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes hipertensos, dislipémicos, tabaquistas, sexo masculino y diabetes entre G1 y G2. Los pacientes del G2 tenían mayor edad y un porcentaje de pacientes un índice de masa corporal >25, significativamente mayor que los pacientes del G1.

Los pacientes del G1 presentaron una mayor carga de esfuerzo medida en METs, doble producto, % frecuencia cardíaca máxima alcanzada, que el G2.

Al comparar los resultados del score que cuantifica los defectos de perfusión miocárdica, los pacientes del G1, tenían EPM normales vs el G2 que presentaban defectos de perfusión, SSS 0 vs 9 (7;12)  $p < 0,001$ ; SDS 0 vs 9 (7;12)  $p < 0,001$ ; SRS 0 vs 0  $p$  NS, respectivamente.

Los parámetros de análisis de fase del VI, en esfuerzo, en el G2 se encontraron en rango de disincronía vs el G1 que eran normales. G1 vs G2 AB 35 (29; 39) vs 57 (46; 68)  $p < 0,001$ ; DS 10,8 (7; 20) vs 24 (17; 30)  $p < 0,001$ ; y K 29 (21; 36) vs 21,7 (12; 32)  $p 0,014$ ; respectivamente. Sin embargo en condiciones basales, en reposo, los parámetros de sincronía VI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, AB 39 (33; 44) vs 41 (33; 54)  $p$  NS; DS 14 (9; 21) vs 19,6 (10; 28)  $p$  NS; y K 26,2 (19; 33) vs 20,9 (14; 34)  $p$  NS, en el G1 vs G2, respectivamente.

De la comparación entre G2 y SG2; el AB y DS, en esfuerzo, disminuyeron en forma significativa en el SG2, denotando una mejoría en la sincronía VI post revascularización, en comparación con los parámetros obtenidos en esfuerzo, en condiciones de isquemia miocárdica en el G2; AB 54 (45; 66) vs 41 (30; 49)  $p < 0,001$ ; DS 24 (16; 35) vs 18,2 (14; 21)  $p 0,0003$ ; G2 vs SG2, respectivamente. Sin embargo, al analizar la K del SG2 en esfuerzo, si bien hubo un aumento en el coeficiente en comparación con el G2, como expresión de mejoría de la sincronía, ésta no fue estadísticamente significativa 21,6 (12; 33) vs 27,7 (21; 33)  $p 0,088$  en G2 vs SG2, respectivamente.

En reposo, los parámetros de sincronía VI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

## Conclusiones

Los pacientes con isquemia miocárdica presentan disincronía VI post estrés, identificada utilizando el análisis de fase, obtenido de los EPM SPECT gatillados.

La resolución de la isquemia mediante la revascularización percutánea mejora la sincronía VI.

**PALABRAS CLAVE**

Perfusión Miocárdica

SPECT Gatillado

Análisis de Fase

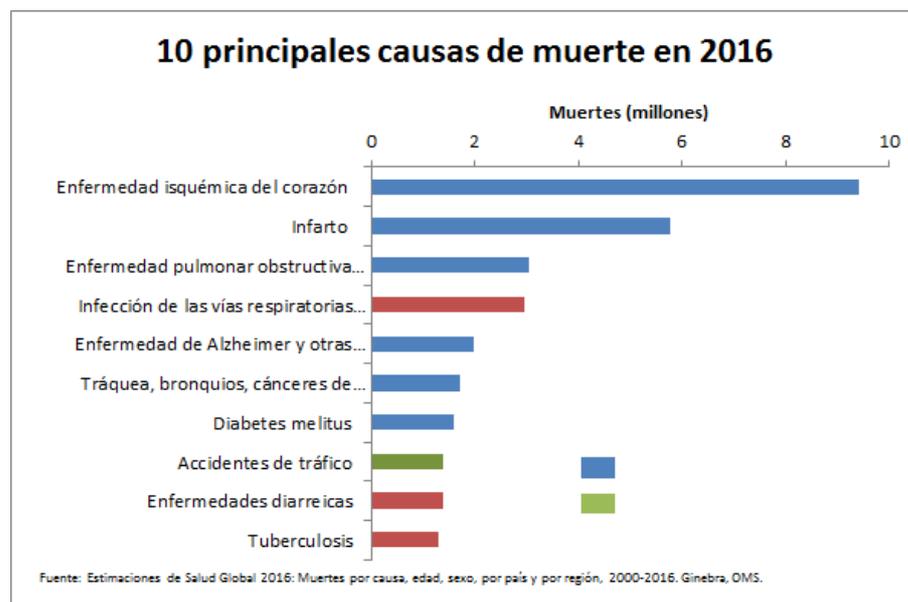
Enfermedad Coronaria

Atontamiento Miocárdico

Disincronía Ventricular Izquierda

## I.- INTRODUCCION

La Organización Mundial de la Salud (OMS) publica que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en todo el mundo. Cada año mueren más personas por enfermedades cardiovasculares que por cualquier otra causa. La enfermedad cardiovascular cobra más vidas cada año que las siguientes cuatro causas principales de muerte combinadas, que son el cáncer, enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores, accidentes de tránsito y diabetes mellitus. En el año 2016 se produjeron 15,2 millones de defunciones de origen cardiovascular. Figura 1 (1) Más de tres cuartas partes de las defunciones por enfermedades cardiovasculares se producen en los países de ingresos bajos y medios. Sin embargo, la enfermedad coronaria (EC), puede prevenirse actuando sobre los factores de riesgo cardiovascular: el consumo de tabaco, la hipertensión arterial, la hipercolesterolemia, la diabetes, la obesidad, la inactividad física, utilizando estrategias que abarquen a toda la población, para ello son fundamentales la detección precoz y el tratamiento temprano, de los factores de riesgo cardiovasculares. (2)



**Figura 1.** Principales causas de muerte año 2016. Fuente OMS. En color azul enfermedades no transmisibles, color verde lesiones por accidentes de tránsito y en color rojo enfermedades transmisibles.

La EC es un proceso patológico caracterizado por la acumulación de placa aterosclerótica en las arterias epicárdicas ya sea obstructiva o no obstructiva. Este proceso puede modificarse mediante ajustes en el estilo de vida, terapias farmacológicas o estrategias invasivas, intervenciones diseñadas para lograr la estabilización o regresión de la enfermedad.

La EC puede tener períodos largos y estables, pero también puede volverse inestable en cualquier momento, generalmente debido a un evento aterotrombótico agudo causado por ruptura o erosión de la placa. Sin embargo, la enfermedad es crónica, progresiva, con períodos prolongados clínicamente silenciosos. La naturaleza dinámica del proceso de la EC da como resultado varias presentaciones clínicas, que pueden clasificarse como síndromes coronarios agudos (SCA) o síndromes coronarios crónicos (SCC). Los escenarios clínicos más frecuentes en pacientes con SCC sospechado o establecido son: 1) pacientes con sospecha de EC, sintomáticos por angina estable y / o disnea; 2) pacientes que debutan con signos y síntomas de insuficiencia cardíaca o disfunción VI y sospecha de EC; 3) pacientes asintomáticos y sintomáticos con síntomas estables < 1 año después de un SCA, o pacientes con revascularización reciente; 4) pacientes asintomáticos y sintomáticos > 1 año después del diagnóstico inicial o revascularización; 5) pacientes con angina y sospecha de enfermedad vasoespástica o microvascular; y 6) sujetos asintomáticos en los que se detecta EC en el screening. Todos estos escenarios se clasifican como SCC pero implican diferentes riesgos para futuros eventos cardiovasculares (muerte o infarto de miocardio), y el riesgo puede cambiar con el tiempo. El desarrollo de un SCA

puede desestabilizar agudamente cada uno de estos escenarios clínicos. El riesgo puede aumentar como consecuencia de factores de riesgo cardiovascular insuficientemente controlados, falta de modificaciones en el estilo de vida, o revascularización fallida. Alternativamente, el riesgo puede disminuir como consecuencia de la prevención secundaria apropiada y la revascularización exitosa.

De acuerdo a las indicaciones de las guías europeas para el diagnóstico y manejo de los SCC, los EPM así como la angio tomografía coronaria son los métodos no invasivos funcional y anatómico respectivamente, considerados con indicación clase I nivel de evidencia B como los tests iniciales para el diagnóstico y la evaluación del paciente sintomático en quienes la EC obstructiva no pueda ser excluida con la clínica del paciente. (3)

Debido a la elevada morbi mortalidad de la EC, su impacto socio económico y los variados escenarios clínicos, definidos como SCC, que dificultan su diagnóstico clínico certero, los métodos complementarios capaces de diagnosticar y estratificar el riesgo de la EC con el objetivo de definir el tratamiento que disminuya la probabilidad de eventos duros infarto agudo de miocardio y muerte, así como también mejore la calidad de vida, toman trascendencia clínica.

La era de las pruebas incruentas de imágenes cardíacas con radioisótopos en los seres humanos comenzó a principios de los años setenta con el primer informe de una evaluación no invasiva del flujo sanguíneo miocárdico en reposo. Desde entonces se ha avanzado mucho en la capacidad técnica para visualizar la fisiología y fisiopatología cardíacas, incluidos el flujo sanguíneo miocárdico, el metabolismo miocárdico, la función y la sincronía VI. La misma importancia ha tenido el crecimiento del

conocimiento sobre como aplicar la información obtenida a la asistencia de los pacientes y el efecto de esta información sobre la toma de decisiones clínicas. El objetivo de obtener información de cualquier intervención radiológica es potenciar el proceso de toma de decisiones clínicas para mejorar los síntomas, los resultados clínicos o ambos. (4)

A partir de los años noventa, el desarrollo del hardware, software y la tecnología, hicieron posibles las imágenes tomográficas SPECT, las imágenes adquiridas en forma sincronizada con el ECG; al uso rutinario del Talio <sup>201</sup> (Ti <sup>201</sup>) se incorporaron nuevos radiotrazadores como el Tc<sup>99</sup> MIBI (metoxi isobutil isonitrilo), mejorando la sensibilidad, especificidad y exactitud diagnóstica de los EPM. El desarrollo de nuevos softwares permitió la cuantificación de los defectos de perfusión, la incorporación de los mapas polares, es decir la interpretación del soft de la severidad de los defectos de perfusión, en función de la comparación con una base de datos normales, lo que acostumbramos llamar un tercer observador y hoy por definición lo rotularíamos como inteligencia artificial al servicio de la medicina nuclear, que sin duda ha sido pionera en este campo. No sólo la cuantificación de los defectos de perfusión mejoró la capacidad diagnóstica, también permitió el desarrollo de la capacidad pronóstica a partir de múltiples trabajos publicados en la literatura, con miles de pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida o sospechada y su seguimiento en el tiempo. En la actualidad los EPM son uno de los test diagnósticos más utilizados para la detección de la isquemia y el seguimiento clínico de la EC crónica. (5-10)

En pacientes con lesiones ateroscleróticas obstructivas significativas de múltiples vasos coronarios, la reserva de flujo se reduce en todos los territorios produciendo lo que se ha descrito como fenómeno de isquemia balanceada. Este escenario plantea un desafío para la cardiología nuclear, ya

que los pacientes con EC de múltiples vasos pueden tener un EPM normal o levemente anormal, debido a la hipo captación homogénea en los tres territorios coronarios, producto de la limitación de los EPM SPECT en cuantificar el flujo coronario en forma relativa y no absoluta, en ml /gramo de tejido en función del tiempo, capacidad que presenta la tomografía por emisión de positrones (PET). (11,12) Esta limitación técnica de los EPM SPECT genera falsos negativos o la subestimación de la EC en este escenario clínico puntual. A pesar de ello, la cardiología nuclear cuenta con herramientas complementarias que ayudan a reconocer la presencia de esta situación clínica incluso cuando las imágenes de perfusión demuestran lo contrario. Ejemplos de esto, son las alteraciones de la motilidad parietal y la caída de la FE durante el esfuerzo, debido al atontamiento miocárdico, definido como la disfunción global o regional, después de una situación de estrés que induce isquemia miocárdica. (13,14) Otros indicadores de EC extensa, con obstrucciones significativas de dos o más arterias coronarias, que podrían encontrarse asociados a la isquemia balanceada frente a un apremio son la dilatación transitoria del VI, la captación aumentada del radiotrazador a nivel pulmonar y del ventrículo derecho como expresión de disfunción VI durante el apremio. (15) En contrapartida en algunos pacientes la atenuación de partes blandas o artefactos en la imagen producto del movimiento del paciente durante la adquisición, podrían simular defectos de perfusión reversibles o interpretados como isquémicos, dificultando el diagnóstico y alterando la especificidad del método.

Son particularmente éstos dos escenarios, la isquemia balanceada (falsos negativos o verdaderos positivos que subestiman la EC) y los artefactos técnicos (falsos positivos), donde los marcadores auxiliares de isquemia toman relevancia clínica en la interpretación del estudio y del

paciente.

El análisis de fase en EPM Spect gatillados desarrollado por Chen y col, para la medición de la disincronía VI (16), podría ser utilizado como marcador de isquemia miocárdica y entonces incorporarse como una herramienta más en la interpretación de los EPM que aumente la exactitud diagnóstica del método.

La sincronía ventricular se encuentra determinada por la onda de despolarización a través del sistema de conducción His Purkinje, la activación mecánica y el acoplamiento excitación – contracción. En un corazón normal la duración de la activación eléctrica y la activación mecánica están estrechamente relacionadas; a pesar de ello existe un retraso de 20 ms en el proceso de excitación-contracción. En un corazón estructuralmente sano, sin trastornos de conducción, la activación mecánica se produce en forma homogénea, comenzando en el septum basal y en el ventrículo derecho que se activa ligeramente antes que el VI, con lo cual la secuencia de activación finaliza en la cara lateral del VI. Una vez que un segmento es activado, se engruesa y luego se mueve, es decir que el engrosamiento y contracción están íntimamente relacionados. (17,18)

En la enfermedad cardíaca, está claro que la activación disincrónica, tanto intra e interventricular, tiene consecuencias adversas marcadas en la función de bomba ventricular que conducen a una contracción prolongada, tiempo de eyección reducido, relajación retardada y prolongada, tiempo de llenado diastólico reducido y regurgitación mitral. (19) El resultado general es la remodelación del VI con volúmenes crecientes de la cavidad ventricular y un cambio de forma (20). La mayoría de estos efectos nocivos pueden mejorarse mediante la terapia de resincronización cardíaca (TRC), y de hecho, la utilidad clínica de la terapia de resincronización cardíaca da cuenta

de la importancia de la disincronía en la fisiopatología de la insuficiencia cardíaca. (21) A pesar de ello, un alto porcentaje de pacientes no responden de la forma esperada a la TRC y esto ha generado que otros métodos complementarios que evalúan la disincronía VI, entre ellos la ecocardiografía, la resonancia nuclear magnética y la medicina nuclear cobren mayor trascendencia en la evaluación y toma de decisiones en este grupo de pacientes. (22)

La ecocardiografía ha demostrado que la disincronía del VI es un importante predictor de respuesta a la TRC (23,24). La ecocardiografía con Doppler tisular (TDI) permite la evaluación de las velocidades de contracción y relajación del miocardio segmentario y la comparación del tiempo de estas diferentes velocidades segmentarias permite la evaluación de la disincronía del VI (20,23,25,26). Esta metodología se considera clínicamente el estándar de oro para medir la disincronía del VI. Sin embargo, las mediciones confiables de TDI requieren experiencia para obtener resultados reproducibles. El estudio Predictors of Response to CRT (PROSPECT) evidenció que, en condiciones del "mundo real", las técnicas ecocardiográficas disponibles en la actualidad, incluidas la TDI y las imágenes de strain rate, no están listas para predecir clínicamente las respuestas de CRT (27). El estudio PROSPECT sugiere que existe la necesidad de una mejor estandarización y refinamiento de las herramientas de detección ecocardiográfica que se utilizan actualmente para la evaluación de la disincronía del VI.

La resonancia magnética (RNM) se ha sugerido para el análisis de la disincronía del VI. En particular, utilizando secuencias de tagging para evaluar la contractilidad regional y el método de strain a través del análisis realizado por secuencias de feature – tracking (FT- RNM) que permiten la cuantificación

de la motilidad y deformación con secuencias clásicas de cine a partir del trazado de los bordes endocárdicos y epicárdicos (28). La RNM también es capaz de tomar mediciones del movimiento de la pared del miocardio (29), potencialmente permite la medición directa del movimiento de la pared del miocardio similar a TDI (es decir, comparar gráficos de velocidad obtenidos en diferentes partes de la pared del miocardio durante la sístole). Los resultados de RNM han demostrado estar de acuerdo con los resultados de TDI en la medición de la disincronía del VI (30-32).

Las imágenes nucleares, como la ventriculografía radioisotópica fueron utilizadas en la década del 1970 y 1980 para cuantificar la disincronía interventricular e intraventricular basada en el análisis de fase de Fourier. Su utilidad para detectar anomalías en la contracción, permitió colaborar en la colocación óptima del cable ventricular del marcapasos. (33-36) Sin embargo, las limitaciones inherentes a las técnicas de imágenes planares, como la superposición de estructuras adyacentes y la falta de exactitud para definir estructuras, dieron paso al desarrollo del análisis de fase de Fourier de ventriculografía radioisotópica SPECT en la década del 1990, que demostró ser superior. (37) La disincronía medida utilizando el análisis de fase de la ventriculografía radioisotópica SPECT ha demostrado ser un predictor de la magnitud de mejora en la sincronía y la FE VI en pacientes con insuficiencia cardíaca sometidos a estimulación biventricular (38); y se ha observado una mejoría en la sincronía inter e intra-ventricular para pacientes con insuficiencia cardíaca después de la TRC (39). La evaluación de la sincronía mecánica intra e inter ventricular utilizando las diferencias entre las fases y los desvíos estándar, parámetros cuantitativos, en el histograma de fase del VI, en este caso con imágenes tomográficas, permitió superar las limitaciones presentes con las técnicas de imágenes planares.

En la actualidad, contamos con softwares que permiten analizar la sincronía ventricular a través del análisis de fase utilizando la primer armónica de Fourier, extrayendo la información de un EPM SPECT gatillado utilizando como trazador Tc<sup>99m</sup> Sestamibi. (16) El análisis de fase es interpretado a partir de varias mediciones expresadas en el histograma, AB, el DS y K, éstos representan los índices de sincronía VI cuyos rasgos que los caracterizan son: estar automatizados, ser reproducibles y presentar una pequeña variabilidad inter e intra-observador. (40,41) El aporte de la tecnología 3D consiste en producir imágenes o frames del VI, sincronizadas con el ECG, representadas en el mapa polar y el histograma de fase, correspondientes a diferentes puntos en el tiempo del ciclo cardíaco. El display de los frames en forma continua y periódica (durante el intervalo R-R, es decir, durante la sístole y diástole), en el histograma de fase y en el mapa polar, permite visualizar la motilidad parietal regional del VI, de tal forma que podemos evaluar en que momento en el tiempo una región determinada comienza a contraerse, así determinar en que región comienza y en cual otra región termina la contracción cardíaca y definir que tan homogénea o heterogénea es la contracción del VI, utilizando los parámetros cuantitativos del análisis de fase. (42)

Estudios previos han demostrado que los índices brindados por el análisis de fase (AB y DS) tienen correlación con los parámetros de disincronía valorados a través del ecocardiograma con doppler tisular. (43,44) La aplicación inicial de la técnica fue en la identificación de los pacientes con miocardiopatía dilatadas que se beneficiarían con la TRC. (23,45) Como vemos las técnicas de imágenes se desarrollaron con el objetivo de la evaluación de la disincronía con el fin de resincronizar a los pacientes con insuficiencia cardíaca, mejorar la capacidad funcional y el pronóstico.

La disincronía VI ha demostrado ser un predictor independiente de todas las causas de muerte en pacientes con miocardiopatías isquémicas y no isquémicas con QRS ancho y un predictor de remodelado inverso del VI, con mejoría de los síntomas y la supervivencia en aquellos pacientes en quienes la TRC, mejora la secuencia de activación inter e intra ventricular. (46-50)

La disincronía VI ha sido estudiada en pacientes con miocardiopatías de origen isquémico, mientras que los pacientes con isquemia presentaban los valores anormales de disincronía VI, los pacientes con escaras necróticas también presentaban alterados los índices de sincronía VI. Debido al atontamiento miocárdico y las alteraciones en la motilidad parietal regional producidas por la isquemia miocárdica, la disincronía mecánica del VI ha sido propuesta como una herramienta adicional para ayudar a detectar la isquemia en pacientes sin EC conocida. La isquemia ha demostrado ser responsable de anomalías en la motilidad parietal regional transitoria y la caída de la FE VI post esfuerzo. Sin embargo, la utilidad de la disincronía mecánica del VI inducida por la isquemia, mediante la comparación de los índices de estrés y de reposo, en las experiencias clínicas publicadas no ha presentado la correlación fisiopatológica esperada y los potenciales factores que alteran los índices de sincronía y podrían estar relacionados con los resultados ambiguos de los trabajos reportados son: las dosis de radiotrazador, el tipo de estrés físico o farmacológico, la FEVI, el monto de la isquemia y el timing en la adquisición de las imágenes, es decir el tiempo transcurrido entre la inyección del trazador en esfuerzo y la adquisición de las imágenes, que de prolongarse demasiado podría no estar asociado al atontamiento desencadenado por la isquemia. (14,51-55)

Por lo tanto, ante la falta de claridad con respecto a la relación existente entre la enfermedad coronaria y la disincronía ventricular evaluada

utilizando el análisis de fase, la idea de nuestro trabajo es poner a prueba la asociación entre la isquemia y la disincronía VI generada por el atontamiento miocárdico isquémico y evaluar su comportamiento luego de la revascularización, estandarizando la adquisición de los EPM para poder controlar los múltiples factores que podrían estar relacionados con la falta de exactitud en la medición de la sincronía VI.

### **I a.- Hipótesis**

En el presente trabajo se buscará demostrar un comportamiento anormal de la sincronía VI, evaluada utilizando el análisis de fase del VI, en pacientes que presentan isquemia inducible durante una prueba de perfusión miocárdica SPECT gatillada.

### **I b.- Objetivos Generales y Específicos**

#### **Objetivos Generales**

Demostrar que la isquemia inducible durante el esfuerzo, responsable de atontamiento miocárdico, genera disincronía VI, utilizando el análisis de fase para su identificación y cuantificación.

#### **Objetivos específicos**

- 1) Comparar el comportamiento de la sincronía VI, utilizando el AB, el DS y la K, en grupo de pacientes sin isquemia versus un grupo de pacientes con isquemia miocárdica mediante la adquisición un EPM SPECT – Gatillado y el análisis de fase del VI.

- 2) Comparar la sincronía del VI a través de las mediciones de AB, DS y K del análisis de fase, en los pacientes isquémicos pre y post revascularización.

## **II.- MATERIAL Y METODOS**

### **II a.- Selección de pacientes**

Se incluyeron en el estudio pacientes con sospecha, pero sin EC conocida, referidos a la Unidad de Cardiología Nuclear del Hospital Italiano La Plata para realizarse un test nuclear. Se les realizó un EPM SPECT – Gatillado, utilizando como radiotrazador sestamibi marcado con Tc <sup>99m</sup>, protocolo esfuerzo / reposo realizado en un día.

### **II b.- Criterios de exclusión**

- Historia de infarto agudo de miocardio, revascularización miocárdica o patología cardiovascular concomitante.
- Pacientes con cardiomiopatía no isquémica, conocida o sospechada (FE VI de reposo < 50%).
- Pacientes con defecto fijo de perfusión miocárdica (SRS > 0) en el análisis del estudio SPECT de esfuerzo – reposo (definido como infarto con o sin evidencias de isquemia miocárdica).
- Pacientes con defectos de perfusión reversibles SDS < 6.

- Pacientes portadores de BCRI.
- Pacientes con un QRS igual o  $>$  a 120 mseg independientemente del tipo de retraso en la conducción.
- Pacientes portadores de marcapaso definitivo.
- Pacientes con antecedentes de revascularización miocárdica tanto quirúrgica como percutánea.
- Pacientes que por distintas circunstancias requirieran de un apremio farmacológico.

### **II c.- Protocolo de ejercicio**

A los pacientes se le realizó una prueba ergométrica graduada (P.E.G.) en cicloergómetro.

La P.E.G. estuvo limitada por síntomas o hasta la aparición de uno o más de los siguientes puntos finales:

- 1.- Depresión del segmento ST de 4 mm, en 2 o más derivaciones contiguas del electrocardiograma.
- 2.- Imposibilidad del paciente de continuar con el ejercicio por fatiga muscular, disnea o dolor precordial progresivo.
- 3.- Descenso de la presión arterial sistólica  $>$  10 mm Hg.
- 4.- Hipertensión arterial severa (presión arterial sistólica  $>$  240 mm Hg).
- 5.- Arritmia severa (taquicardia ventricular sostenida o no sostenida).

La medicación anti anginosa fue suspendida por 96 horas antes del estudio.

En el pico del ejercicio se inyectó en forma intravenosa una dosis de 10 - 16 mCi (mili Curie) de Tc<sup>99</sup> – Sestamibi y el ejercicio continuó durante un minuto luego de la inyección del radiotrazador.

#### **II d.- Adquisición y procesamiento de imágenes**

Las imágenes de esfuerzo se adquirieron luego de 5-10 minutos de completado el mismo. Tres horas más tarde se administró una segunda dosis de Tc<sup>99</sup> – Sestamibi de 28 - 35 mCi para obtener las imágenes SPECT gatilladas de reposo, a los 45 minutos post inyección del trazador.

Las imágenes se adquirieron utilizando un equipo de cámara gamma SPECT de doble cabezal Philips – Marconi Modelo Axis. Los parámetros de adquisición de las imágenes para todos los estudios de esfuerzo / reposo fueron con una ventana de 20 % de energía simétrica sobre el fotopico de 140 – KeV (Kilo electrón Volt) con una órbita elíptica de 180 grados y 60 proyecciones cada 3 grados.

El tiempo por proyección fue de 35 segundos para el estudio de esfuerzo y 20 segundos para el estudio de reposo.

Se utilizó una matriz de 64 por 64. Se aplicó una corrección por decaimiento de material radioactivo. Asimismo se utilizó un pre filtrado usando un filtro butterworth y low pass con un corte de 0.21 ciclos por pixel y un orden de 5.

La reconstrucción de los cortes transversales fue de 2.5 mm utilizando un filtro de rampa y el método de retroproyección filtrada.

#### **II e.- Adquisición de Imágenes SPECT gatilladas**

Se adquirieron las imágenes tanto de reposo como de esfuerzo gatilladas o sincronizadas con el ECG, se adquirieron 8 cuadros por ciclo cardíaco.

Se determinó un 40% de los intervalos R-R como un parámetro válido para el seteo de la frecuencia cardíaca.

Los estudios se filtraron usando los filtros butterworth y low pass con un corte de 0,10 ciclos por pixel y un orden de 5.

La FE VI, los VFS y VFD del VI, los datos del análisis de fase AB, DS y K, se obtuvieron en forma semi automática, utilizando el software Emory Cardiac Toolbox, (SyncTool, Emory University, Atlanta, GA).

## **II f.- Análisis de las imágenes de perfusión**

Se realizó una interpretación visual semi cuantitativo de las imágenes de perfusión SPECT en reposo y en esfuerzo, utilizando un modelo que divide al ventrículo izquierdo en 17 segmentos (figura 2), de acuerdo a el método publicado por las guías de la Asociación Americana de Cardiología Nuclear (ASNC) (56).

A cada segmento se le asignó un puntaje dependiendo de la radioactividad captada, utilizando un sistema de score de 5 puntos: 0= normal; 1= reducción leve; 2= reducción moderada; 3= reducción severa; 4= ausencia de captación de radioactividad.

Se calcularon el Score de Suma de Stress (SSS), que es definido como la sumatoria de los puntos que le fueron asignados a cada uno de los 17 segmentos en que fue dividido el VI en las imágenes de estrés, representando ello la perfusión en el pico del ejercicio, score que cuantifica el monto isquémico y el monto necrótico; Score de Suma Reposo (SRS), se

define como la sumatoria de los puntos asignados a los segmentos en las imágenes obtenidas en reposo, representando la perfusión en esta condición y que cuantifica la necrosis; y el Score de Suma de Diferencia (SDS), se define como la diferencia entre el SSS y el SRS, representando el grado de reversibilidad de los defectos de perfusión entre el esfuerzo y el reposo, cuantificando la isquemia miocárdica. Un scan de perfusión que presenta un SSS menor de cuatro puntos será considerado como normal o probablemente normal, de 4 a 8 puntos levemente anormal o baja probabilidad de eventos duros (muerte o infarto de miocardio); de 9 a 13 puntos moderadamente anormal o moderado riesgo de eventos; y un SSS mayor que 13 puntos será considerado severamente anormal o alto riesgo de eventos. Un scan de perfusión que presente un SDS con puntaje de 0 es equivalente a ausencia de isquemia; un SDS de 1-4, en este caso la isquemia es considerada leve o de bajo riesgo de eventos, en función de su severidad y extensión; de 4-6 moderada o de moderado riesgo y  $> 6$  severa o de alto riesgo, representando más de un 9 % del VI comprometido.

Se definieron criterios de alto riesgo 1) Dilatación transitoria del VI, área de la cavidad ventricular stress / reposo igual o  $> 1,2$ ; 2) Caída de la FE en las imágenes de stress en comparación con la FE en reposo, igual o mayor a 5 %; 3) Captación pulmonar, índice pulmón/corazón  $> 0.4$ ; 4) Aumento captación del Ventrículo Derecho índice VD / VI  $> 0.4$ .

De acuerdo al resultado del EPM dividimos a la población en dos grupos. El Grupo 1 (G1) incluimos pacientes con un EPM de esfuerzo y reposo normal (SSS 0); en el Grupo 2 (G2) pacientes con un EPM de esfuerzo y reposo con isquemia miocárdica, SDS igual o  $> 6$ , severidad y extensión de la isquemia mayor al 9 % del VI, y un SRS de 0 es decir, sin defectos fijos o necrosis.

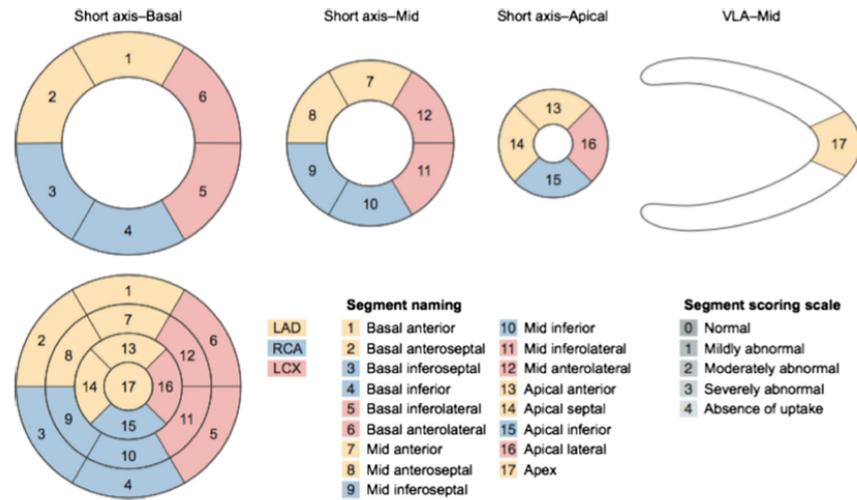


Figura 2. Modelo de segmentación del ventrículo izquierdo (ASNC)

## II g.- Análisis de las imágenes gatilladas

Se analizaron las imágenes de reposo y el post esfuerzo inmediato.

La FE VI, los VFS y VFD se obtuvieron en forma automática utilizando el software Emory Cardiac Toolbox, (SyncTool, Emory University, Atlanta, GA).

## II h.- Análisis de la sincronía ventricular izquierda

El análisis de la sincronía VI se realizó por un interprete ciego del grupo al cual pertenecía el paciente, grupo de pacientes con isquemia versus grupo control.

### Análisis de Fase (AF)

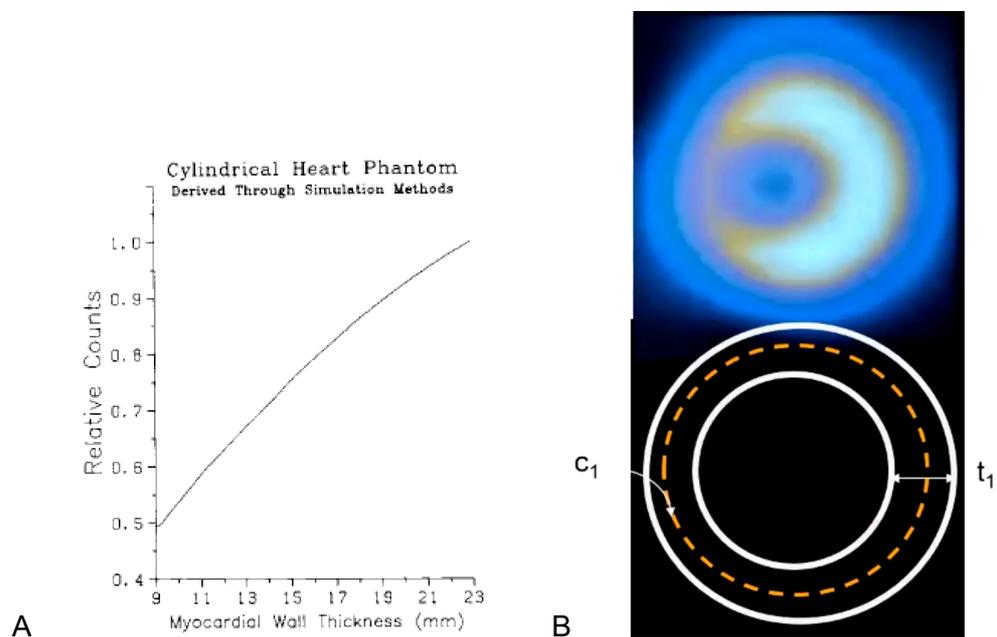
Para la valoración del AF se empleó el software desarrollado por la

Universidad de Emory, el Emory Cardiac Toolbox, (SyncTool, Emory University, Atlanta, GA) descrito ampliamente por Chen et al. (16), que requiere la adquisición de imágenes con equipos de cámara gamma SPECT, imágenes de estrés y de reposo obtenidas en forma sincronizada con el electrocardiograma, para generar la información sobre la sincronía VI.

El fundamento principal del soft para evaluar la sincronía ventricular se basa en conocer el momento de inicio de la contracción miocárdica, evaluando el engrosamiento y adelgazamiento parietal que se produce durante el ciclo cardíaco, en los distintos segmentos del VI. De esta forma el soft permite definir que tan homogénea es la contracción y puede determinar donde se inicia y en que región termina la contracción del VI. Si bien la activación eléctrica y mecánica ventricular están estrechamente relacionadas, existe un retraso de 20 mseg entre la excitación y finalmente la contracción de las fibras miocárdicas. Una vez que un segmento cardíaco es activado, éste se engruesa y luego se contrae. El engrosamiento parietal y la motilidad están íntimamente relacionados como muestra el doppler tisular a través de las mediciones de la velocidad sistólica pico. (17) El hecho de evaluar el engrosamiento parietal no tiene aparejada la limitación asociada de evaluar la motilidad parietal, que en ciertas circunstancias es pasiva (secuelas de necrosis no muy extensas) producto del tironeamiento de zonas activamente contráctiles.

La limitada resolución espacial de los EPM SPECT, no permiten la medida exacta del engrosamiento de la pared del VI utilizando modelos geométricos. Sin embargo, se ha demostrado que los cambios en el engrosamiento de la pared miocárdica son lineales al cambio en el máximo número de cuentas extraído de una región miocárdica, incluso en regiones hipoperfundidas, haciendo posible la medida del engrosamiento de la pared

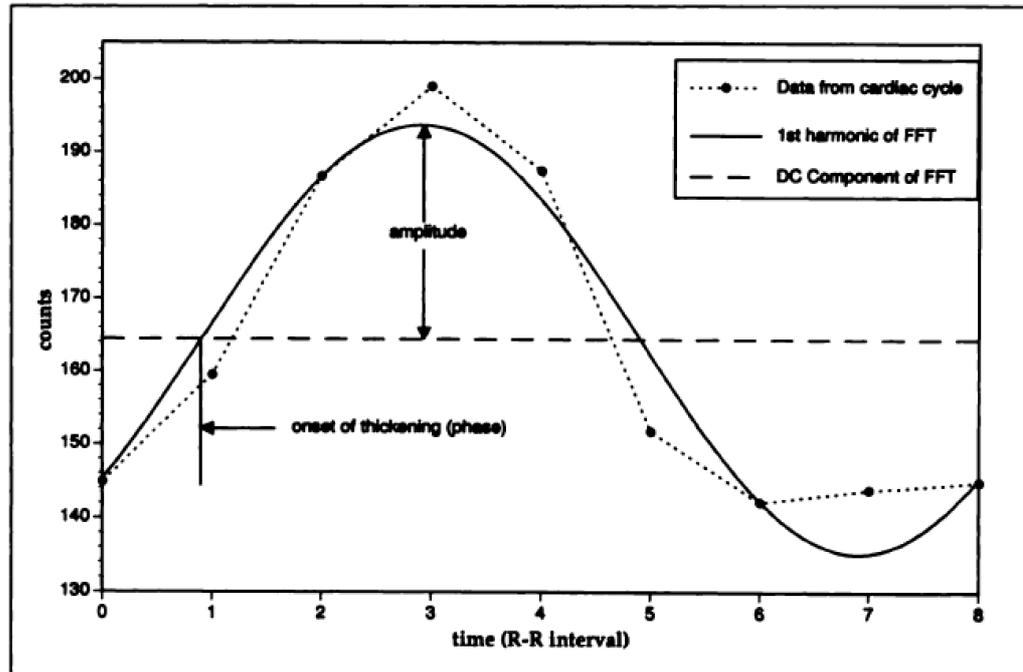
del VI. (57). Esta aseveración se fundamenta en el efecto de volumen parcial, fenómeno basado en un principio físico, que establece que existe una proporción lineal entre el cambio en el máximo número de cuentas y el cambio en el engrosamiento de la pared miocárdica, teniendo en cuenta que la pared miocárdica (espesor normal 8 mm) tiene una dimensión linear menor a dos veces la resolución espacial de un sistema de imágenes (las imágenes SPECT tienen una resolución espacial de 6-7 mm), la reducción en el número de cuentas máximo será proporcional a la disminución del espesor de la pared miocárdica, y a la inversa el aumento en el número de cuentas se encontrará asociado a un aumento en el espesor de la pared miocárdica. Es así que esta relación en cuanto al aumento y disminución en el número de cuentas en relación al engrosamiento de la pared miocárdica se mantiene a lo largo del ciclo cardíaco. Figura 3



**Figura 3.** Efecto de volumen parcial. A. Relación entre el espesor de la pared y el número de cuentas en un fantoma cilíndrico. B. Abajo esquema de un fantoma, de distintos espesores, con la misma concentración del radiotrazador.  $t_1$  pared de mayor espesor, un centro linear  $C_1$ , lugar donde se mide el número de cuentas. Arriba la imagen adquirida del fantoma, donde vemos claramente la diferencia en el cambio en el número de cuentas, con el cambio de grosor de la

pared del fantoma; mayor número cuentas en la pared lateral ( $t_1$ ) vs el septum (la pared opuesta). Esta es la metodología que nos permite medir los cambios en el engrosamiento parietal en los distintos momentos del ciclo cardíaco.

El soft carga la reconstrucción de las imágenes SPECT gatilladas (adquiridas en ocho cuadros por ciclo cardíaco), analiza las ocho series de ejes cortos en ocho matrices de píxeles interpoladas, conformadas de aproximadamente 600 píxeles, que representan todas las caras y segmentos del VI en sístole y diástole, de tal forma que contamos con la información necesaria para construir curvas de actividad (número de cuentas) / tiempo, de cada píxel de la matriz, utilizando las ocho series de imágenes adquiridas durante el ciclo cardíaco, información que nos permite visualizar en un gráfico de ordenadas (número de cuentas) y abscisas (tiempo comprendido en el intervalo R-R) la cantidad de cuentas de un mismo píxel en ocho puntos diferentes en el tiempo durante el ciclo cardíaco, entonces podemos interpretar en que momento se engruesa (fase) y en que momento se adelgaza cada píxel, que conforman los segmentos y las caras del VI. De la misma forma podemos interpretar cuanto se engruesa (amplitud) cada píxel en función del cambio en el número de cuentas durante el ciclo cardíaco. Ver figura 4.



Fuente: David Cooke et al. J Nucl Med 1994;35:1185-1192

**Figura 4** Representa el engrosamiento y adelgazamiento del miocardio de un pixel, expresado en número de cuentas en función del tiempo. Identificar la fase (inicio del engrosamiento) y amplitud (o magnitud del engrosamiento). Los puntos muestran los datos obtenidos de la serie de ocho imágenes adquiridas en forma sincronizada con el ECG. La línea continua expresa la función continua obtenida luego de utilizar la primer armónica de la función transformada de Fourier. La línea discontinua horizontal muestra el promedio de número de cuentas a partir del cual se considera el inicio de la contracción o fase.

Surge del análisis de las curvas cuestionar la baja resolución temporal del sistema. En un paciente que presente una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto la resolución temporal, será igual a  $\frac{1}{8}$ , se calculará obteniendo el cociente entre el intervalo R-R y el número de cuadros adquiridos, es decir, 1000 mseg / 8 cuadros, por lo tanto la resolución temporal será 125 mseg .

Para mejorar la resolución temporal del sistema el soft utiliza el análisis de Fourier, que se basa en el teorema que lleva el apellido de su autor Jean Baptiste Joseph Fourier (1768 – 1830) que establece: cualquier función física que varía periódicamente en el tiempo con una frecuencia determinada, puede ser representada como la suma del seno y coseno de las

ondas, de diferentes frecuencias. En forma cuantitativa el teorema de Fourier puede formularse como una función periódica  $F$  de  $t$  (tiempo), con frecuencia de  $f$ , y puede expresarse de la siguiente manera:

$$F(t) = \sum_{n=0}^{\infty} A_n \cos(2\pi nft + P_n)$$

Cada término en el resumen anterior se llama armónica. Por ejemplo, el término  $A_0$  se llama armónica cero, el término  $A_1 \cos(2\pi ft + P_1)$  se llama el primer armónica, y el término  $A_2 \cos(4\pi ft + P_2)$  se llama el segunda armónica, etc. Para cada armónica,  $A$  es su amplitud y  $P$  es su fase. Si el análisis de Fourier se aplica a una función discreta, el número de armónicas que se pueden obtener adecuadamente está limitado por el número de muestras dentro de un período.

La naturaleza periódica de la contracción y relajación del VI parece ser ideal para el uso del análisis de Fourier, como lo propuso por primera vez Adam et al. (33). El análisis de Fourier nos permite calcular la amplitud y la fase de los cambios de los valores en el número de cuentas de cada píxel durante el ciclo cardíaco en un estudio de imágenes con una mejor resolución temporal. La información de amplitud está relacionada con el grado de engrosamiento parietal, y la información de fase está relacionada con el tiempo en el ciclo cardíaco en el que comienza a producirse el engrosamiento parietal.

La utilización del la primer armónica de Fourier para el análisis de fase permite extraer la fase de cada píxel, de las matrices de imágenes de ejes cortos, obtenidas durante el ciclo cardíaco, es decir el momento de inicio de la contracción cardíaca de cada píxel. El hecho de transformar las curvas

de actividad / tiempo en la distribución de ocho puntos discretos unidos por una línea, en una función continua mejora la resolución temporal del sistema para medir la fase. Ha sido demostrado por Chen et al (58), que la utilización de la función transformada de Fourier disminuye la resolución temporal del sistema de  $\frac{1}{8}$  a  $\frac{1}{64}$  del ciclo cardíaco, es decir de 125 mseg a 16 mseg en un paciente con una frecuencia cardíaca de 60 latidos por minuto, en un sistema de imágenes SPECT gatilladas independientemente de se adquieran las imágenes en 8 o 16 cuadros por ciclo. (Figura 4)

La forma de graficar estos datos obtenidos de las curvas de actividad tiempo de cada píxel, son el histograma de fase y el mapa polar de fase.

El histograma de fase consiste en elaborar un gráfico de ejes cartesianos. En la absisa encontraremos el momento de inicio de la contracción en el ciclo cardíaco o valor de fase de cada píxel, expresado en grados, de 0 a 360 grados comprendidos en un intervalo R-R, donde 0 grados indica el inicio del ciclo y 360 grados su fin; en ordenadas la frecuencia de distribución de las fases expresada en porcentaje, equivalente al número de píxeles con la misma fase. Cuanto mayor es el valor de fase, mayor es el retraso en la contracción. La escala de colores utilizada en el histograma refleja los distintos valores de fase y se corresponde con la localización de los píxeles que presentan el mismo valor de fase. La forma de localizar el segmento o región del VI a la cual corresponde cada color es cotejando la localización en el mapa polar de fase elaborado sobre el modelo de 17 segmentos del VI. (Figura 5)

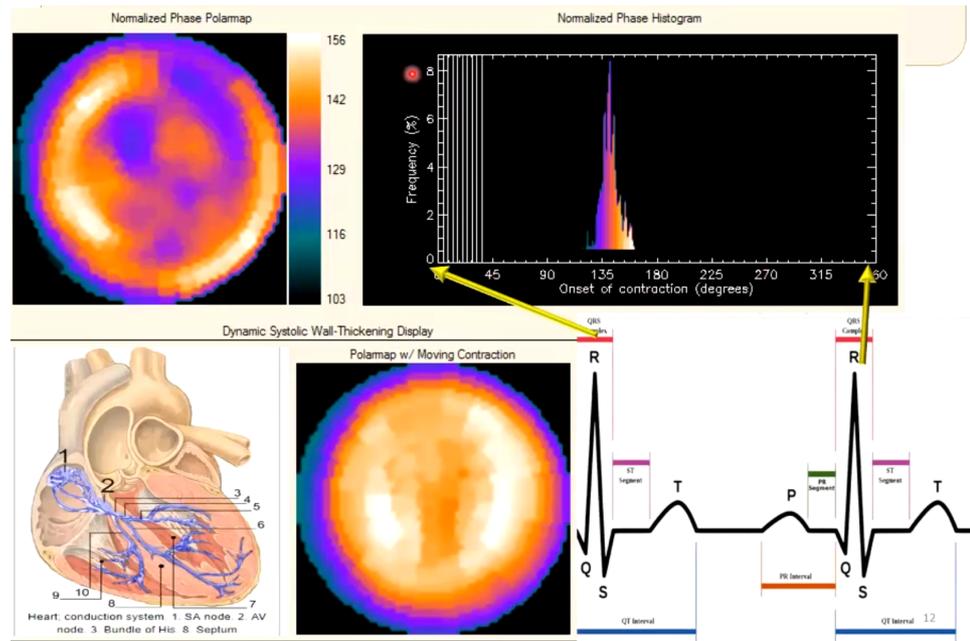


Figura 5 Mapa Polar de Fase e Histograma de Fase.

Los siguientes son los índices cuantitativos utilizados para el análisis de la sincronía obtenidos del histograma de fase utilizados en el trabajo: (Figura 6)

- 1) Ancho de Banda (AB) de fase: comprende el 95 % de los elementos de la distribución de las fases. Representa el rango durante el cual el 95% de los píxeles del miocardio iniciaron su contracción, se mide en grados sobre la abscisa del histograma.
- 2) Desvío Standard (DS) de fase, es el desvío standard de la distribución de las fases en el histograma. Se mide en grados.
- 3) Curtosis (K) de fase del histograma, indica el grado en que el histograma alcanza su pico máximo, está relacionado con la pendiente del histograma. Un histograma con un pico alto y una banda más estrecha tiene un valor de K más alto, cuanto mayor sea el valor de la

K mayor el grado de sincronía VI. La distribución de las fases en el histograma guarda relación con la sincronía del VI. Cuanto más alto sea el pico y mayor la pendiente, distribución leptocúrtica, esto indica que la frecuencia de distribución de los datos se encuentran concentrados en relación a la media, como expresión de sincronía ventricular. Cuanto mayor sea la dispersión en la frecuencia de distribución de las fases, menor será el pico, menor la pendiente, menor el valor de K y por lo tanto expresión de disincronía VI, curva platicúrtica.

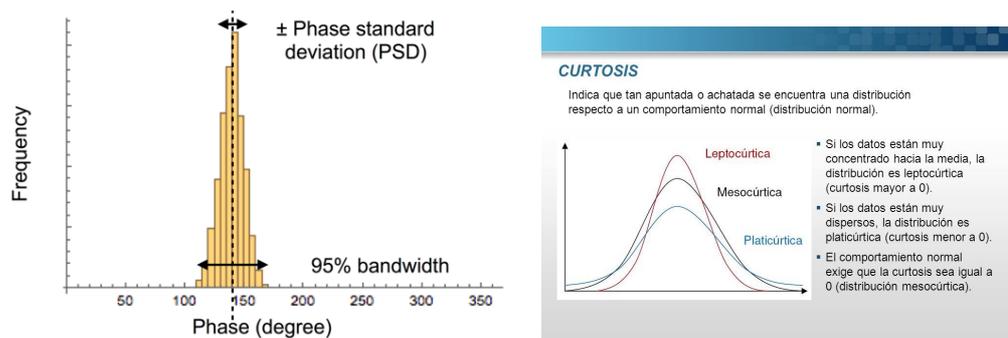
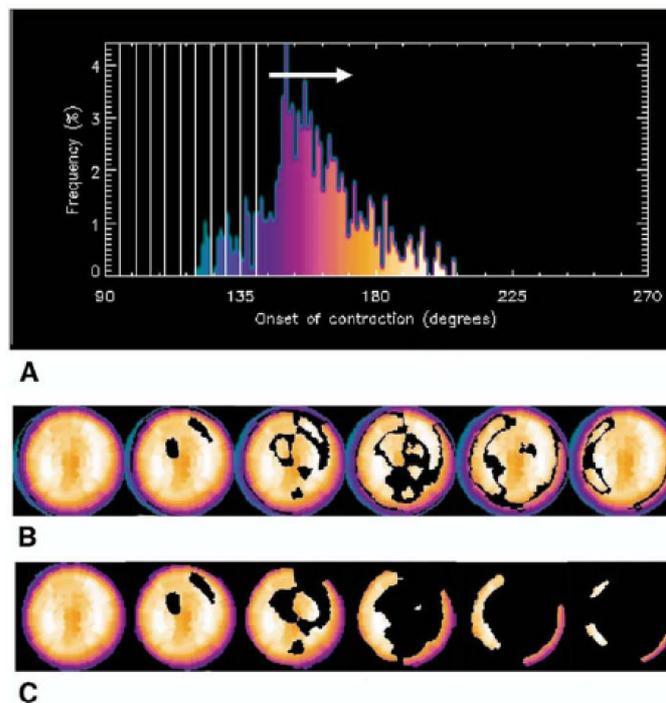


Figura 6. Parámetros cuantitativos para evaluar la sincronía VI en el histograma de fase.

### Mapa Polar de Fase

El mapa polar de fase nos permite reconocer los 17 segmentos del VI. En el mapa polar de fase se grafica la fase de cada píxel del VI, utilizando la escala de colores para representar el rango de fases, de tal forma que guiados por los diferentes colores podemos interpretar en el mapa polar, cuales son las regiones donde se inicia la contracción, las regiones donde continua la trayectoria y donde finaliza la contracción del VI, a lo largo del ciclo cardíaco.

El programa desarrollado por la universidad de Emory utiliza pantallas dinámicas para visualizar el inicio, la trayectoria y el fin de la contracción miocárdica. Utiliza el soft IDL 6.1 (Lenguaje de datos interactivo; Research Systems, Inc, Boulder, Colo) para crear las pantallas dinámicas. Un cursor escanea automáticamente el histograma de fase, a medida que los cursores avanzan secuencialmente sobre el histograma en forma simultánea se visualiza en el mapa polar la onda de inicio de la contracción del VI que se propaga dinámicamente. (Figura 7). Las pantallas permiten visualizar en forma continua la onda de propagación de la contracción cardíaca permitiendo apreciar que tan sincrónica es la contracción, donde se inicia y en que lugar finaliza la contracción del VI. Las pantallas se encuentran incorporadas a una interfaz del usuario como herramienta para la evaluación de la disincronía mecánica cardíaca.



**Figura 7** Pantallas dinámicas. Histograma de fase con el cursor de escaneo dinámico

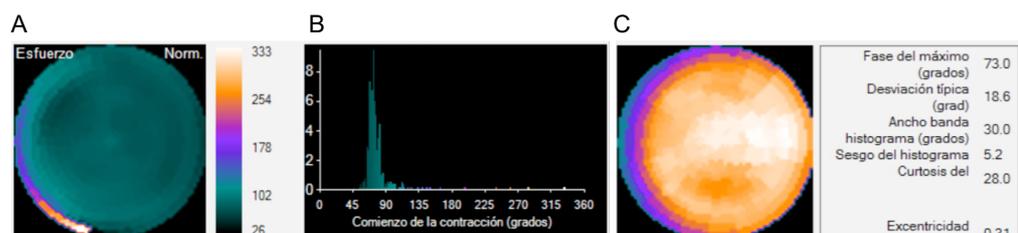
para el display del inicio de la contracción miocárdica A, escaneo en modo seguimiento en mapa polar B, y escaneo en modo erosión en mapa polar del inicio de la contracción miocárdica C.

Las variables analizadas en el histograma de fase, el AB, el DS y la K representan el grado de sincronía de contracción. Los valores de referencia para una población de pacientes normales ha sido publicada por Chen y col. (16) utilizando el soft de Emory y validados por nuestro grupo de trabajo en una cohorte de pacientes sin patología cardiovascular previa, utilizando el mismo soft para el procesamiento de los estudios (59)

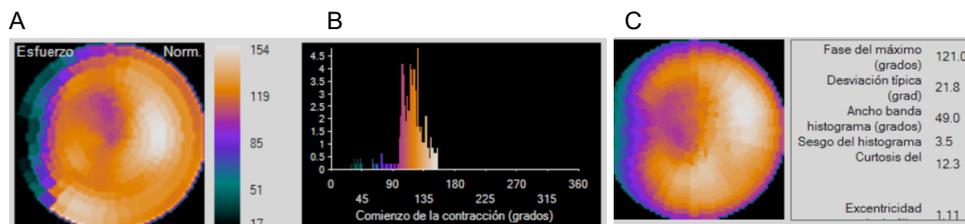
	Range	Mean	SD
<b>Peak phase (°)</b>			
Men	96-161	134.5	14.3
Women	107-167	140.2	14.9
<b>Phase SD (°)</b>			
Men	6.3-27.6	14.2	5.1
Women	5.1-31.4	11.8	5.2
<b>Histogram bandwidth (°)</b>			
Men	22-81	38.7	11.8
Women	18-62	30.6	9.6
<b>Histogram skewness</b>			
Men	2.84-5.95	4.19	0.68
Women	3.05-6.10	4.60	0.72
<b>Histogram kurtosis</b>			
Men	8.45-45.32	19.72	7.68
Women	9.65-48.19	23.21	8.16

**Tabla 1** Valores normales publicados por Chen y col (16)

### Ejemplos ilustrativos



**Figura 8.** Ejemplo de un paciente con sincronía ventricular izquierda normal.  
A: Mapa polar de Fase B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión.



**Figura 9.** Ejemplo de un paciente portador de BCRI, con disincronía ventricular izquierda  
A: Mapa polar de Fase B B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión

## II i.- Seguimiento de pacientes

El seguimiento se realizó en el grupo de pacientes isquémicos G2, a quienes se los contactó por vía telefónica, a través del médico de cabecera o se consultó la historia clínica electrónica con el fin de conocer si habían sido revascularizados guiados por la isquemia, de acuerdo al criterio del médico de cabecera.

Al subgrupo de pacientes isquémicos revascularizados (SG2) se les realizó un EPM SPECT gatillado, esfuerzo / reposo, de control al año de seguimiento, utilizando como radiotrazador Tc<sup>99</sup> Sestamibi con las mismas dosis y metodología previamente descriptas. Evaluamos la perfusión miocárdica y los parámetros de sincronía VI. Los pacientes que presentaban defectos fijos o reversibles fueron excluidos del análisis.

Para realizar la comparación de los índices de sincronía ventricular del G2 con los índices del SG2, comparamos los mismos pacientes de ambos grupos.

## II j.- Análisis Estadístico

Para el análisis estadístico de los datos se utilizó el software R versión 3.6.1. Las variables cualitativas se informaron como frecuencias y

porcentajes. La normalidad de todas las variables cuantitativas fue analizada mediante el test de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se informaron como media  $\pm$  desvío standard, mientras que aquellos datos no paramétricos se informaron como mediana (IQR: intervalo inter cuartílico). Para comparar las distintas variables entre los grupos distintos se usaron los tests de Student o Mann-Whitney según correspondiera a la distribución de las variables. Para la comparación de las variables en esfuerzo y reposo dentro de cada grupo y para la comparación entre los isquémicos y los revascularizados, se utilizó el test de Student pareado o el test de Wilcoxon de rangos signados según correspondiera.

Para analizar las diferencias en las prevalencias de factores de riesgo entre los grupos, se utilizó el test de Chi-cuadrado. La relación entre variables cuantitativas se estudió mediante el test de Spearman, debido a la distribución de las variables relacionadas.

En todos los casos se consideró estadísticamente significativo un p-valor  $< 0,05$ .

El tamaño muestral fue estimado para hallar una diferencia de 10 grados en el ancho de banda en esfuerzo entre los isquémicos y los no isquémicos con una confianza del 95 % y una potencia del 80%. Considerando un desvío en el ancho de banda en esfuerzo de 11,2 grados para los no isquémicos y de 21,1 grados para los isquémicos (16). El número mínimo estimado fue de 90 pacientes (45 pacientes por grupo).

### **III.- RESULTADOS**

Incluimos en el análisis un total de 90 pacientes consecutivos, que fueron derivados a nuestro servicio con sospecha de EC conocida, que

cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. En el grupo de pacientes sin isquemia (G1) incluimos n 45 ( 50 %); un segundo grupo de pacientes isquémicos (G2) n 45 ( 50 %); y en el subgrupo de los pacientes del G2 (SG2) n 39.

Del total de pacientes del SG2 (n 45) que fueron seguidos en el tiempo, n 2 (4,4 %) no pudieron ser contactados y se perdieron en el seguimiento, quedando n 43 ( 95,6 %). Todos los pacientes fueron revascularizados en forma percutánea. El tiempo medio transcurrido entre el estudio previo a la revascularización y el estudio de perfusión de control post revascularización fueron 14,1 +/- 7,1 meses.

Los pacientes que en el estudio de control luego de la revascularización presentaron defectos reversibles o isquémicos ( $SDS > 0$ ) n 1 (2,2 %) y los pacientes con defectos fijos producto de presentar necrosis ( $SRS > 0$ ) n 3 (6,6 %), fueron excluidos del análisis.

Por lo tanto, luego de excluir los pacientes perdidos en el seguimiento (n 2), los que presentaban isquemia (n 1) o necrosis (n 3) en el SG2 quedaron n 39 (86,6 %) pacientes para ser analizados.

En cuanto a la comparación de las características de la población del G1 vs G2, el grupo de pacientes isquémicos tenían mayor edad y un porcentaje significativamente mayor de pacientes con un índice de masa corporal  $>25$  que los pacientes no isquémicos. No encontramos diferencias significativas en el porcentaje de pacientes hipertensos, dislipémicos, tabaquistas, sexo masculino y diabetes entre los dos grupos. Las características de la población de los grupos de pacientes no isquémicos e isquémicos, se detallan en la Tabla 2.

	No isquémicos G1 (n 45)	Isquémicos G2 (n 45)	p-valor
Edad (años)*	56 +/- 8	60,7 +/- 11	<b>0,023</b>
Sexo Masculino	24 (53,3 %)	31 (68,9 %)	0,194
Hipertensión Arterial	22 (48,9 %)	29 (64,4 %)	0,202
Tabaquismo	15 (33,3 %)	11 (24,4 %)	0,486
Dislipemia	21 (46,7 %)	27 (60 %)	0,291
Diabetes	8 (17,8 %)	10 (22,2 %)	0,793
Sobrepeso/Obesidad (IMC > 25)	32 (71,1 %)	42 (93,3 %)	<b>0,011</b>

**Tabla 2.** Características de la población de pacientes no isquémicos (G1) e isquémicos (G2).  
\*media +/- (desvío estándar)

Todos los pacientes de ambos grupos realizaron un apremio físico, en cicloergómetro. Los pacientes del grupo no isquémicos presentaron una mayor carga de esfuerzo medida en Mets, doble producto, % frecuencia cardíaca máxima alcanzadas, que el grupo de pacientes isquémicos. (Tabla 3)

Al comparar los resultados del score que cuantifica los defectos de perfusión miocárdica entre los dos grupos de pacientes de acuerdo al criterio de selección definido en la metodología del trabajo, los pacientes del grupo no isquémicos (G1), no presentaban defectos de perfusión, tenían estudios de perfusión miocárdica normales (SSS 0, SRS 0 y SDS 0), mientras que los pacientes del grupo isquémicos (G2) debían presentar isquemia, SDS mayor o igual a 6 y no presentar antecedentes de infarto agudo de miocardio SRS 0, lo que generó una diferencia estadísticamente significativa al comparar la severidad y extensión de los defectos de perfusión entre el grupo de pacientes no isquémicos e isquémicos en el score SSS 0 vs 9 (7;12)  $p < 0,001$  y el score SDS 0 vs 9 (7;12)  $p < 0,001$ ; no encontrando diferencias

estadísticamente significativas en el score SRS 0 vs 0 p NS; comparaciones entre grupo no isquémicos vs grupo isquémicos, respectivamente. (Tabla 3)

	No isquémicos G1 (n 45)	Isquémicos G2 (n 45)	p-valor
Mets *	7,6 +/- 1,9	6,3 +/- 1,6	<b>0,002</b>
% FC máxima *	92,3 +/- 8,5	84,5 +/- 11,5	<b>&lt; 0,001</b>
Doble Producto *	26.950 +/- 3900	23.470 +/- 4800	<b>&lt; 0,001</b>
SSS **	0 (0; 0)	9 (7; 12)	<b>&lt; 0,001</b>
SRS **	0 (0; 0)	0 (0; 0)	---
SDS **	0 (0; 0)	9 (7; 12)	<b>&lt; 0,001</b>

**Tabla 3** Resultados de la prueba ergométrica y el estudio de perfusión miocárdica. (FC) frecuencia cardíaca. \*media +/- (desvío estándar), \*\* mediana (IQR)

### **Comparación de FSVI, Volúmenes del VI y parámetros de sincronía VI entre G1 no isquémicos vs G2 Isquémicos**

De la comparación entre el grupo G1 vs G2, no encontramos diferencias estadísticamente significativas en la FE, VFS y VFD de esfuerzo. En reposo, la FE fue significativamente mayor y el VFS fue significativamente menor en el G2. No encontramos diferencias significativas en el VFD, entre ambos grupos.

Al analizar los parámetros de sincronía VI entre grupos, el G2, en esfuerzo presentó valores significativamente alterados, como expresión de disincronía VI. AB 35 (29; 39) vs 57 (46; 68) p < 0,001; DS 10,8 (7; 20) vs 24 (17; 30) p <0,001; y K 29 (21; 36) vs 21,7 (12; 32) p 0,014; en el G1 vs G2, respectivamente. Sin embargo, en reposo, los parámetros de sincronía VI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El AB 39 (33; 44) vs 41 (33; 54) p NS; DS 14 (9; 21) vs 19,6 (10; 28) p NS; y K

26,2 (19; 33) vs 20,9 (14; 34) p NS, G1 vs G2, respectivamente. (Ver Tabla 4 y Figura 10)

	No isquémicos G1 (n 45)	Isquémicos G2 (n 45)	p-valor †
Fracción Eyección (%)			
Esfuerzo	63 (57; 70)	66 (60; 79)	0,072
Reposo	61 (55; 65)	71 (62; 77)	<b>&lt; 0,001</b>
Volumen Fin Sístole (ml)			
Esfuerzo	23 (18; 27)	22 (12; 31)	0,971
Reposo	24 (21; 28)	19 (11; 27)	<b>0,021</b>
Volumen Fin Diástole (ml)			
Esfuerzo	58 (54; 67)	72 (49; 84)	0,050
Reposo	63 (57; 70)	65 (49; 80)	0,752
Ancho de Banda (grados)			
Esfuerzo	35 (29; 39)	57 (46; 68)	<b>&lt; 0,001</b>
Reposo	39 (33; 44)	41 (33; 54)	0,383
Desvío Estándar (grados)			
Esfuerzo	10,8 (7; 20)	24 (17; 30)	<b>&lt; 0,001</b>
Reposo	14 (9; 21)	19,6 (10; 28)	0,120
Curtosis (coeficiente)			
Esfuerzo	29 (21; 36)	21,7 (12; 32)	<b>0,014</b>
Reposo	26,2 (19; 33)	20,9 (14; 34)	0,197

**Tabla 4 Comparación de parámetros de función ventricular, volúmenes VI y sincronía ventricular entre el grupo G1 No Isquémicos y G2 Isquémicos.**

† Corresponde a la comparación entre grupos. Todos los valores están en mediana (IQR)

En la tabla 5 se encuentran las diferencias ( $\Delta$ ) entre los valores obtenidos de las mediciones de FE, VFS, VFD, AB, DS y K en esfuerzo y reposo.

De las respectivas comparaciones entre el G1 y G2 se puede apreciar un comportamiento antagónico de la FE que aumenta en el G1 y en forma inversa en el G2 disminuye en el esfuerzo; mientras que el VFS y VFD disminuyen en el G1 y aumentan en el G2 frente al apremio físico. Comportamiento anormal en esfuerzo en el G2 de la variables FE, VFS y VFD que expresan atontamiento miocárdico y disfunción VI.

La comparación de los  $\Delta$  de sincronía entre grupos surge que el AB y DS disminuyen en el G1 y en forma opuesta aumentan en el G2 frente al esfuerzo; mientras que la K aumenta en el G1, en el G2 disminuye. Comportamiento anormal de las variables AB, DS y K que ponen de manifiesto la disincronía VI asociada al esfuerzo. (Ver Figura 11)

#### Diferencias Esfuerzo - Reposo

	No isquémicos G1 (n 45)	Isquémicos G2 (n 45)	p-valor
$\Delta$ Fracción Eyección (%)	3 (2; 4)	-3 (-6; 5)	< 0,001
$\Delta$ Volumen Fin Sístole (ml)	-3 (-3; -0,7)	3 (-3; 8)	< 0,001
$\Delta$ Volumen Fin Diástole (ml)	-3 (-4,2; -2)	2 (-9; 17)	0,007
$\Delta$ Ancho de Banda (grados)	-4 (-5; -2)	22 (7; 3)	< 0,001
$\Delta$ Desvío Estándar (grados)	-2,9 (-8,3; 4,5)	5,1 (-3,2; 14,8)	0,015
$\Delta$ Curtosis (coeficiente)	3,1 (1,7; 4,7)	-1,7 (-8,2; 6,9)	0,073

**Tabla 5** Diferencias ( $\Delta$ ) □□□□ los valores de esfuerzo y reposo en el G1 grupo no isquémicos vs G2 isquémicos. Valores expresados en mediana (IQR)

#### Comparación de parámetros de sincronía VI entre G2 Isquémicos vs SG2 Revascularizados

Luego de eliminar del análisis aquellos pacientes que fueron perdidos en el seguimiento (n 2) o presentaron un EPM anormal (n 4) en el SG2, comparamos los 39 pacientes restantes del G2 con los mismos 39 pacientes del SG2.

Los parámetros de sincronía VI, AB y DS, en esfuerzo, en el SG2 disminuyeron en forma significativa, expresando una mejoría en la sincronía VI luego de la revascularización, en comparación con los parámetros obtenidos en esfuerzo, en condiciones de isquemia miocárdica en el G2. AB 54 (45; 66) vs 41 (30; 49) p < 0,001; DS 24,8 (16; 35) vs 18,2 (14; 21) p <

0,001 en el G2 vs el SG2, respectivamente. Sin embargo, al analizar la K del SG2 en esfuerzo, si bien hubo un aumento en el coeficiente en comparación con el G2, como expresión de mejoría de la sincronía, ésta no fue estadísticamente significativa 21,6 (12; 33) vs 27,7 (21; 33) p 0,088 en el G2 vs el SG2, respectivamente.

En reposo, los parámetros de sincronía VI no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. El AB 43 (31; 56) vs 46 (36; 51) p NS; DS 20,4 (9; 29) vs 19,3 (12; 25) p NS; y K 21,6 (14; 35) vs 23,3 (20; 28) p NS, G2 vs SG2, respectivamente. (Ver Tabla 6 y Figura 10)

	Isquémicos G2 (n 39)	Revascul SG2 (n 39)	p valor†
Ancho de Banda (grados)			
Esfuerzo	54 (45; 66)	41 (30; 49)	<b>&lt;0,001</b>
Reposo	43 (31; 56)	46 (36; 51)	0,839
Desvío Estándar (grados)			
Esfuerzo	24,8 (16; 35)	18,2 (14; 21)	<b>&lt;0,001</b>
Reposo	20,4 (9; 29)	19,3 (12; 25)	0,623
Curtosis (coeficiente)			
Esfuerzo	21,6 (12; 33)	27,7 (21; 33)	0,088
Reposo	21,6 (14; 35)	23,3 (20; 28)	0,951

**Tabla 6 Comparación de parámetros de sincronía ventricular entre el G2 grupo Isquémicos y SG2 Revascularizados.**

† Corresponde a la comparación entre grupos. Todos los valores están en mediana (IQR)

En la tabla 7 se encuentran las diferencias ( $\Delta$ ) entre los valores obtenidos de las mediciones de AB, DS y K en esfuerzo y reposo; de las respectivas comparaciones entre el G2 y el SG2 no encontramos diferencias significativas entre el  $\Delta$  de K; sin embargo, el  $\Delta$  AB y  $\Delta$  DS presentaron diferencias significativas entre un grupo y otro. Datos que ponen en evidencia un comportamiento anormal de la sincronía VI en condiciones de isquemia, que genera disincronía; situación que se corrige luego de la

revascularización, mejorando la sincronía VI en condiciones de esfuerzo. (Ver Figura 11)

Diferencias Esfuerzo - Reposo

	Isquémicos	Revascul	p-valor
Δ Ancho de Banda (grados)	17 (4,5; 34,5)	-4 (-6; -3)	<b>&lt;0,001</b>
Δ Desvío Estándar (grados)	7 (-4,2; 16,3)	-1,6 (-6,9; 5,6)	<b>0,0194</b>
Δ Curtosis (coeficiente)	-2,3 (-9,15; 7,8)	2,3 (-5,15; 13,8)	0,1661

**Tabla 7** Diferencias (Δ) □□□□□ los valores de esfuerzo y reposo en el G2 grupo isquémicos vs SG2 revascularizados. Valores expresados en mediana (IQR)

La disincronía Ventricular Izquierda evaluada a través de los Estudios de Perfusión Miocárdica como marcador auxiliar de isquemia

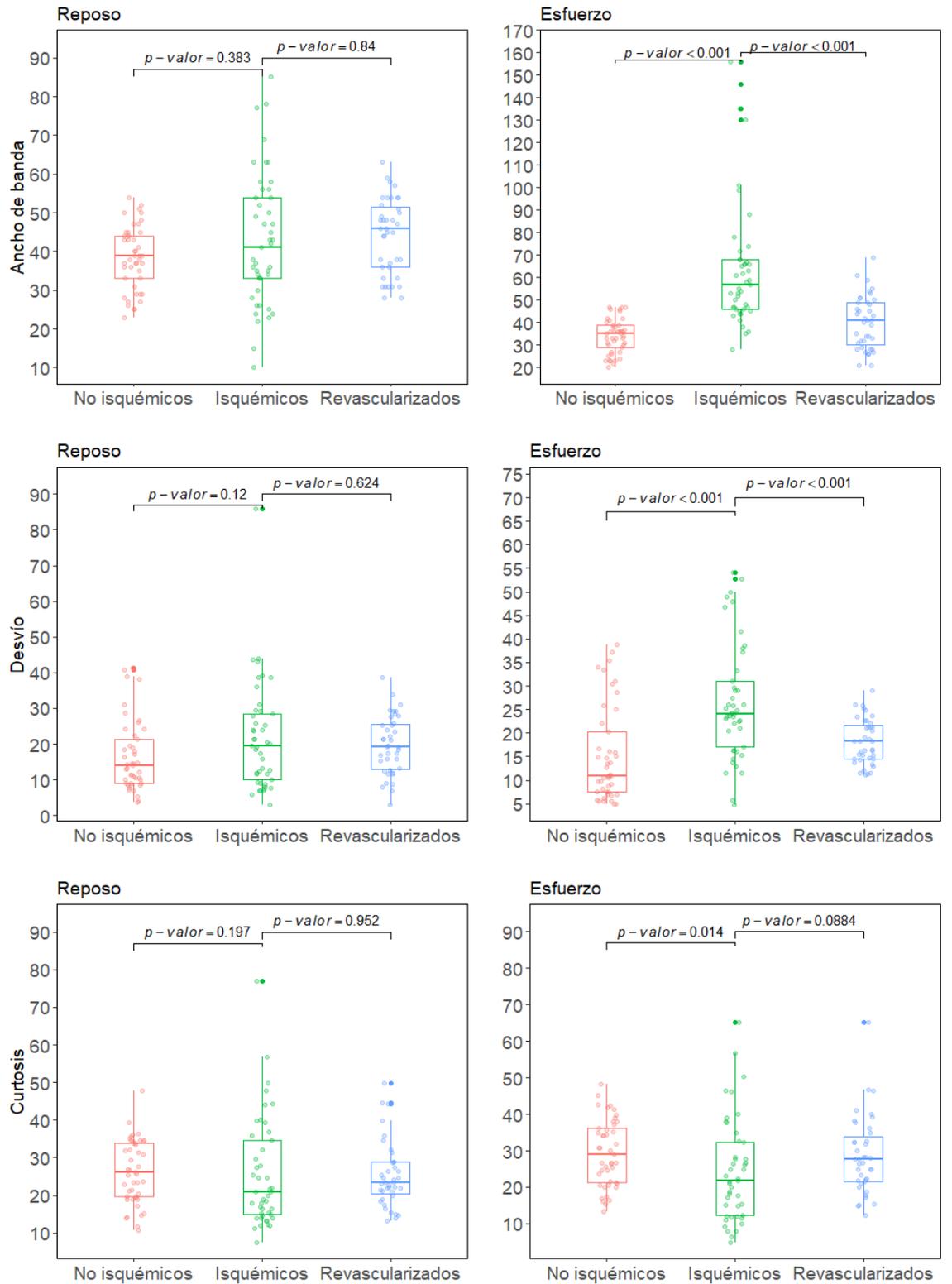
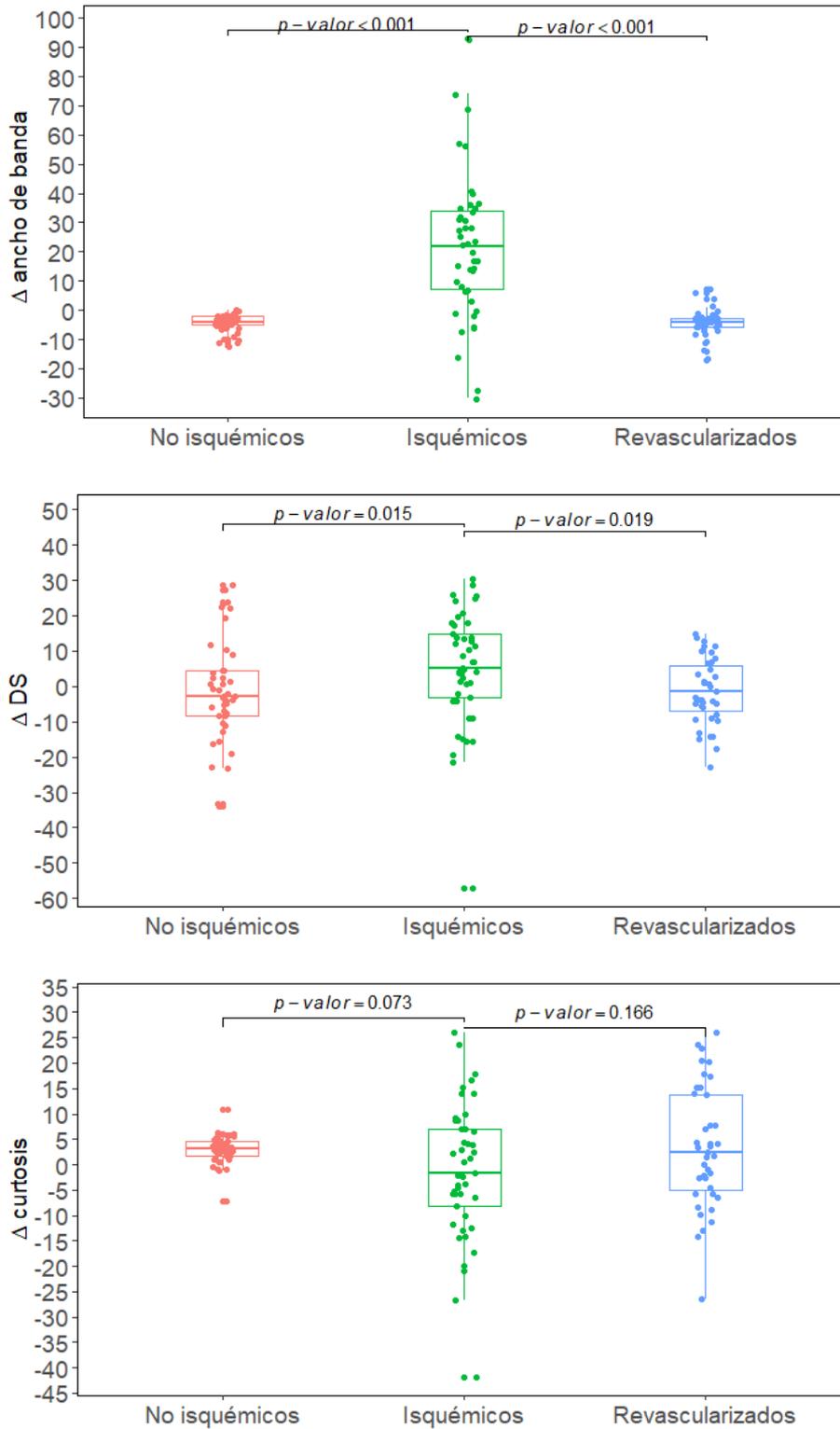
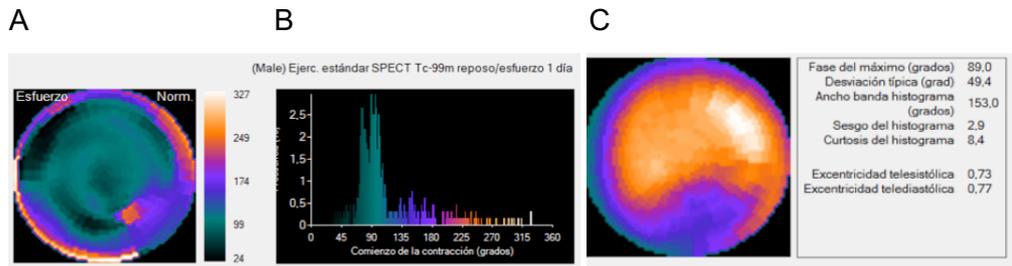


Figura 10. Representación en box plot de las mediciones de sincronía VI, AB, DS y K en reposo y esfuerzo G1, G2 y SG2; con sus respectivas comparaciones entre grupos.



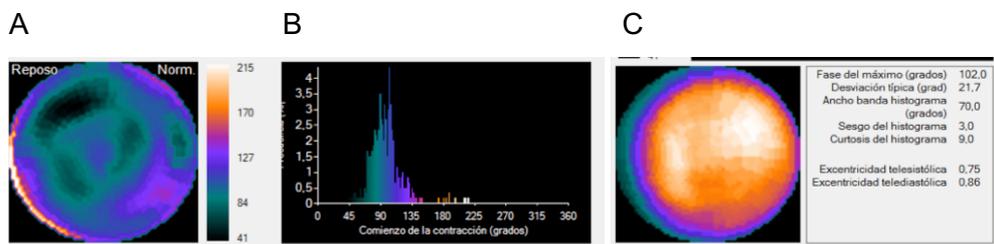
**Figura 11.** Representación en box plot de los  $\Delta$  de esfuerzo/reposo de las mediciones de sincronía VI, AB, DS y K, en G1, G2 y SG2; con sus respectivas comparaciones entre grupos.

### Ejemplo de un paciente



**Figura 12.** Ejemplo imágenes de estrés de un paciente con un defecto de perfusión severo de cara ínfero lateral, con disincronía ventricular izquierda.

A: Mapa polar de Fase B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión



**Figura 13.** Ejemplo imágenes de reposo del mismo paciente de la figura 12 que presenta reversibilidad total del defecto de perfusión en cara ínfero lateral y mejoría de la sincronía VI.

A: Mapa polar de Fase B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión

## IV.- DISCUSION

Existen varias metodologías que nos aportan información sobre el funcionamiento del VI que valoran sus dimensiones, volúmenes, la FE, la motilidad parietal regional, tales como el ventriculograma radioisotópico, la ecocardiografía, la resonancia nuclear magnética y la ventriculografía de contraste. Los EPM SPECT gatillados nos permiten en un mismo estudio, evaluar los datos referidos de función VI, de la perfusión miocárdica y más aún, el análisis de la sincronía VI, cuyas aplicaciones clínicas son la selección de candidatos a TRC, guía para la colocación del catéter en el sitio donde finaliza la contracción cardíaca del VI, marcador pronóstico en miocardiopatías isquémicas y no isquémicas. Teniendo en cuenta la importancia diagnóstica y pronóstica que estos parámetros tienen en la toma

de decisiones en pacientes con enfermedad arterial coronaria e insuficiencia cardíaca, resulta indudable el aporte de ésta técnica que, sin adicionar tiempo, permite reunir datos que hasta ahora se obtenían mediante la realización de dos pruebas diferentes.

El análisis de fase es una técnica automática, reproducible, puede realizarse en estudios gatillados previamente adquiridos, presenta escasa variabilidad inter e intraobservador y ha sido ampliamente validada con el ecocardiograma tridimensional. (40)

Si bien la detección de disincronía VI producida por estrés como marcador de atontamiento e isquemia ha sido postulada como una aplicación clínica más del análisis de fase, las experiencias publicadas dan a conocer información discordante que genera incertidumbre en cuanto al tema. Iskandrian A. y col. (53) publican una cohorte de pacientes con un monto isquémico > 10 %, con FE VI conservada, sin necrosis en los EPM, utilizando Tc<sup>99</sup> MIBI como radiotrazador, apremio farmacológico en el 70 % de los pacientes y adquiriendo las imágenes de estrés en forma tardía 60 minutos luego de la inyección del trazador; bajo estas condiciones no encontraron diferencias en cuanto a la sincronía VI entre los pacientes isquémicos y pacientes sin isquemia. En concordancia con estos resultados Zhou y col. (54), trabajando con una población de pacientes sin isquemia, isquémicos y pacientes con disfunción VI, utilizando apremio físico y farmacológico, adquiriendo imágenes a la hora luego de la inyección de Tc<sup>99</sup> MIBI como trazador, realizando protocolo de adquisición de imágenes en reposo/esfuerzo en dos días; reportaron no encontrar diferencias en la sincronía VI entre las imágenes de reposo y las de esfuerzo en estos grupos de pacientes.

Las críticas a éstas experiencias y algunas explicaciones a esta discordancia entre los resultados esperados y los obtenidos podrían estar

relacionados con la metodología y la falta de protocolización en la realización de los EPM.

La obtención de imágenes del EPM SPECT – gatillado, utilizando Tc<sup>99</sup> MIBI, después del esfuerzo provee información del estado de la perfusión miocárdica en el momento del máximo esfuerzo, cuando se inyecta el radiotrazador, sin embargo los parámetros de función VI, volúmenes ventriculares, motilidad parietal y sincronía ventricular se obtienen en el momento de la adquisición de la imagen, es decir, luego de algunos minutos y hasta una hora de terminado el esfuerzo, esta particularidad es posible debido a la cinética del radiofármaco que no redistribuye y queda alojado dentro de las mitocondrias de los miocitos. Luego de una nueva inyección del radiotrazador 2 a 3 horas más tarde de finalizado el esfuerzo, se realizan las imágenes de reposo, donde se obtiene la información de la perfusión, la función y la sincronía VI en esas condiciones. La duración del atontamiento miocárdico depende de la severidad de la isquemia, que se prolongará durante minutos a horas. El hecho de no protocolizar esta secuencia de adquisición de imágenes precoces en el post esfuerzo inmediato, para obtener datos de la sincronía VI asociadas a la disfunción ventricular producto del atontamiento miocárdico isquémico ha redundado en resultados controversiales en establecer la asociación de disincronía VI en el contexto de isquemia miocárdica, según reportes publicados previamente. Teniendo en cuenta éstas dificultades técnicas que podrían dar lugar a falsos negativos, Chen et al. evaluaron la disincronía VI utilizando Ti<sup>201</sup> adquiriendo las imágenes dentro de los 10 minutos del post stress, encontrando que la isquemia inducida por el stress causa disincronía en la contracción del VI en la región isquémica, mientras que en el miocardio no isquémico se evidenciaron parámetros de sincronía normal. (55) Sin embargo, Singh et al.

en una experiencia similar utilizando como trazador  $Tl^{201}$ , adquiriendo las imágenes a los 10 minutos post esfuerzo, no pudo confirmar éstos hallazgos, encontrando que los índices de sincronía empeoraban en las imágenes de reposo, independientemente del tipo de defecto de perfusión (fijos secundarios a necrosis o reversibles producidos por defectos de perfusión isquémicos).(60) Mayor controversia sobre el tema aportan los trabajos publicados por Gimelli et al y Lin et al; el primero utilizando  $Tc^{99}$  encontró en un grupo de pacientes con EC que la disincronía es frecuente en pacientes con alta carga aterosclerótica y se encuentra asociada a la presencia de anomalías en la perfusión miocárdica. Sin embargo, Lin utilizando  $Tl^{201}$  y realizando apremio farmacológico, evidenció que la disincronía VI no tiene valor agregado para el diagnóstico de EC obstructiva > 50%.(61,62)

Por lo tanto, ante la falta de claridad en la relación a la disincronía VI y la isquemia miocárdica, en nuestro trabajo intentamos manejar las diferentes variables que podrían influenciar en los resultados publicados en la literatura. En nuestra experiencia, seleccionamos los pacientes, descartando aquellos con antecedentes de enfermedad coronaria conocida, infarto agudo de miocardio previo, portadores de marcapasos, BCRI, QRS ancho, miocardiopatía conocida o quienes tenían una FE VI anormal; realizamos a todos los pacientes esfuerzo físico en cicloergómetro; tanto en reposo como esfuerzo, en todos los pacientes, utilizamos como radiotrazador  $Tc^{99}$  MIBI, estandarizamos la dosis del material radiactivo en esfuerzo y reposo, adquirimos las imágenes post esfuerzo entre los 5 y 10 minutos de finalizado el mismo e inyectamos la dosis de reposo a las 3 hs de finalizado el esfuerzo, incluimos pacientes que tuvieran un monto isquémico de grado severo, mayor al 9 % del VI (SDS > 9); y todos los pacientes tenían una FE VI normal. De tal forma que en el presente estudio, en un grupo de pacientes sin isquemia y un

grupo de pacientes isquémicos, la sincronía VI en condiciones de reposo fue similar en ambos grupos, pero claramente diferente en condiciones de esfuerzo. Esta diferencia se manifestó por un aumento en el AB, DS y una disminución en la K como expresión de disincronía VI en los pacientes con isquemia; diferencia más marcada aún cuando analizamos el delta entre el esfuerzo y reposo de los parámetros de sincronía, que nos permite apreciar como la sincronía en el grupo de pacientes sin isquemia tiene un comportamiento normal, mejorando con el esfuerzo; situación inversa en condiciones de isquemia, cuando el VI se encuentra disincrónico y como consecuencia de ello los valores del análisis de fase lejos de mejorar empeoran, aumentando el AB, DS y disminuyendo la K.

En nuestro trabajo demostramos que la isquemia inducida por el estrés es la explicación a la disincronía mecánica producto del atontamiento parietal regional y un marcador de valor para la detección de pacientes con enfermedad coronaria. El aumento de los VFS, VFD y la caída de la FE VI producto del atontamiento isquémico se encuentran asociados a parámetros de sincronía VI alterados, situación que fuera descripta previamente por otros autores (14,63) evaluando la motilidad parietal y la fracción de eyección VI, pero no demostrado previamente utilizando los parámetros de disincronía del análisis de fase.

Los EPM SPECT son uno de los test más solicitados para la detección de isquemia y enfermedad coronaria obstructiva. La detección de isquemia miocárdica depende del flujo relativo entre dos territorios. En pacientes con enfermedad multivaso, lo que habitualmente genera un compromiso isquémico mayor al 9 % del VI, la reserva coronaria se encuentra reducida en todos los territorios, generando el fenómeno de isquemia balanceada. Si bien, los EPM cuentan con la información de la ergometría, también se valen de

marcadores auxiliares que expresan disfunción VI en el esfuerzo y que ayudan en la interpretación de las imágenes en reconocer la isquemia aún cuando las imágenes demuestren lo contrario. De acuerdo a la fisiopatología de la disincronía mecánica, teniendo en cuenta que a mayor extensión y severidad de la isquemia, mayor probabilidad de presentar atontamiento miocárdico isquémico, la disincronía VI debería ser considerada un marcador auxiliar de isquemia miocárdica, de la misma forma que utilizamos la motilidad parietal, la función sistólica VI, la dilatación transitoria del VI, la captación pulmonar en la identificación de los pacientes con enfermedad coronaria de múltiples vasos.

Otro hallazgo a resaltar en nuestro trabajo es el efecto de la revascularización del vaso responsable de la isquemia sobre la sincronía VI. En los pacientes revascularizados, los parámetros del análisis de fase denotaron una mayor sincronía VI en esfuerzo que los valores obtenidos en los mismos pacientes isquémicos; es interesante como al desaparecer el insulto isquémico la sincronía VI en condiciones de esfuerzo mejora con respecto a la sincronía evaluada en reposo, es decir la sincronía VI vuelve a tener un comportamiento normal durante el esfuerzo; resultado esperado teniendo en cuenta que el mecanismo fisiopatológico de la disincronía son los trastornos de la perfusión que conllevan a las alteraciones de la motilidad parietal que generan la disincronía VI y una vez más encontramos datos en nuestro trabajo que apoyan la hipótesis planteada al inicio del trabajo, que postula a la isquemia como responsable de la disincronía VI.

#### **IV. a- Implicancias Clínicas**

- Los EPM SPECT gatillados permiten en un solo estudio, una sola adquisición conocer información sobre la perfusión miocárdica, los volúmenes, la función ventricular y el grado de sincronía VI.
- En los pacientes con EC e isquemia, los índices del análisis de fase se encuentran alterados como expresión de atontamiento miocárdico y disincronía VI.
- El análisis de fase podría considerarse un dato objetivo más que aporte información que ayude en la interpretación de los EPM y de la clínica del paciente, como actualmente se utilizan la información aportada por la ergometría y otros marcadores auxiliares de isquemia.
- La revascularización miocárdica resuelve la EC obstructiva, la isquemia miocárdica y mejora la sincronía VI.

#### **V.- CONCLUSIONES**

Los pacientes con isquemia miocárdica presentan disincronía VI post estrés, identificada utilizando el análisis de fase, obtenido de los estudios de perfusión miocárdica SPECT gatillados.

La resolución de la isquemia mediante la revascularización percutánea mejora la sincronía VI.

## VI.- REFERENCIAS BIBLIOGRAFIAS

1. OMS1 Organización Mundial de la Salud  
<https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
2. OMS 2 Organización Mundial de la Salud  
[https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds))
3. Knuuti J, Wijns W, Bax J, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary síndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). European Heart Journal (2020) 41, 407 – 477.
4. Braunwald Eugene. Tratado de Cardiología. Texto de Medicina Cardiovascular.. Novena Edición. 2013
5. Pollock SG, Abbott RD, Kaul S, et al. Independent and incremental prognostic value of tests performed in hierarchical order to evaluate patients with suspected coronary artery disease. Circulation 1992; 85:237–248.
6. Iskandrian A, Chae S, Cave V, et al. Independent and incremental prognostic value of exercise single-photon emission computed

tomographic thallium imaging in coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1993;22:665–670.

7. Berman D, Hachamovitch R, Diamond G, et al. Incremental prognostic value and cost implications of normal exercise Tc-99m sestamibi myocardial perfusion SPECT. J Am Coll Cardiol 1995; 26:639–547.
8. Hachamovitch R, Berman DS, Diamond GA, et al. Exercise myocardial perfusion SPECT in patients without known coronary artery disease: incremental prognostic value and impact on subsequent patient management. Circulation 1996; 93:905–914.
9. Hachamovitch R, Berman D, Diamond G, et al. Incremental prognostic value of myocardial perfusion single photon emission computed tomography for the prediction of cardiac death. Circulation 1998; 97:535–543.
10. Zoghbi GJ, Iskandrian AE. Nuclear cardiac imaging. Exercise myocardial perfusion imaging (chapter 15). 4th ed. Oxford: Oxford University Press; 2008.
11. Naya M, Murthy V, Garber M, et al. Preserved coronary flow reserve effectively excludes high risk coronary artery disease on angiography. J Nucl Med 2014;55:248-55.

12. Berman DS, Kang X, Hayes SW, et al. Underestimation of extent of ischemia by gated SPECT myocardial perfusion imaging in patients with left main coronary artery disease. *J Nucl Cardiol* 2007;14:521-8.
13. Emmett L, Mansberg R, Zhao W, et al. Comparative assessment of rest and post-stress left ventricular volumes and left ventricular ejection fraction on gated myocardial perfusion imaging (MPI) and echocardiography in patients with transient ischaemic dilation on adenosine MPI: Myocardial stunning or subendocardial hypoperfusion? *J Nucl Cardiol* 2012;19:735-42.
14. Johnson L, Verdesca S, Campanella M, et al. Post ischemic stunning can affect left ventricular ejection fraction and regional wall motion on post stress gated sestamibi tomograms. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1641-8.
15. Daou D, Coaguila C, Le Guludec D, et al. Discordance between exercise SPECT lung TI-201 uptake and left ventricular transient ischemic dilation in patients with CAD. *J Nucl Cardiol* 2004;11:53-61.
16. Chen J, Garcia EV, Tauxe E, et al. Onset of left ventricular mechanical contraction as determined by phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT imaging: Development of a diagnostic tool for assessment of cardiac mechanical dyssynchrony. *J Nucl Cardiol* 2005;12:687-95.

17. Gorcsan J, Gulati V, Katz W, et al. Color-coded measures of myocardial velocity throughout the cardiac cycle by tissue Doppler imaging to quantify regional left ventricular function. *Am Heart J* 1996; 131:1203-13.
18. Somsen G, Verberne H, Righetti A, et al. Ventricular mechanical dyssynchrony and resynchronization therapy in heart failure: a new indication for Fourier analysis of gated blood-pool radionuclide ventriculography. *Nucl Med Commun* 2006; 27:105-12.
19. Prinzen F, Vernooy K, Delhaas T, et al. Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart Fail Rev.* 2011 May; 16(3): 215-224.
20. Yu C, Chau E, Fung W, et al. Tissue Doppler echocardiographic evidence of reverse remodeling and improved synchronicity by simultaneously delaying regional contraction after biventricular pacing therapy in heart failure. *Circulation* 2002; 105:438-45.
21. Cleland JG, Daubert JC, Erdmann E, et al. The effect of cardiac resynchronization therapy on morbidity and mortality in heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352:1539-49.
22. Brignole M, Auricchio A, Vardos P, et al. 2013 ESC Guidelines on Cardiac Pacing and Cardiac Resynchronization Therapy *European Heart Journal* (2013) 34, 2281–2329

23. Bax J, Bleeker GB, Marwick TH, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts response and prognosis after cardiac resynchronization therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1834-40.
24. Bax J, Ansalone G, Breithardt OA, et al. Echocardiographic evaluation of cardiac resynchronization therapy: ready for routine clinical use?: A critical appraisal. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44:1-9.
25. Bax J, Molhoek SG, Boersma E, et al. Usefulness of myocardial tissue Doppler echocardiography to evaluate left ventricular dyssynchrony before and after biventricular pacing in patients with idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2003; 91:94-7.
26. Bax J, Marwick T, Boersma E, et al. Left ventricular dyssynchrony predicts benefit of cardiac resynchronization therapy in patients with end-stage heart failure before pacemaker implantation. *Am J Cardiol* 2003; 92:1238-40.
27. Van Bommel R, Bax J, Ghio S, et al. Characteristics of heart failure patients associated with good and poor response to cardiac resynchronization therapy: a PROSPECT (Predictors of Response to CRT) sub-analysis. *Eur Heart J*. 2009 30(20):2470-7.

28. Helm RH, Leclercq C, Faris O, et al. Cardiac dyssynchrony analysis using circumferential versus longitudinal strain; implications for assessing cardiac resynchronization. *Circulation* 2005; 111:2760-7.
29. Kvitting JP, Ebbers T, Wigstrom L, et al. Three-directional myocardial motion assessed using 3D phase contrast MRI. *J Cardiovasc Magn Reson* 2004; 6:627-36.
30. Delfino JG, Bhasin M, Oshinski J, et al. Comparison of myocardial velocities obtained with magnetic resonance phase velocity mapping and tissue Doppler imaging in normal subjects and patients with left ventricular dyssynchrony. *J Magn Reson Imag* 2006; 24:304-11.
31. Paelinck B, de Roos A, Bax J, et al. Feasibility of tissue magnetic resonance imaging: a pilot study in comparison with tissue Doppler imaging and invasive measurement. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:1109-16.
32. Westenberg J, Lamb H, van der Geest R, et al. Assessment of left ventricular dyssynchrony in patients with conduction delay and idiopathic dilated cardiomyopathy. Head-to-head comparison between tissue Doppler imaging and velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47:2042-8.
33. Adam W, Tarkowska A, Bitter F, et al. Equilibrium (gated) radionuclide ventriculography. *Cardiovasc Radiol* 1979; 2:161-3.

34. Fauchier L, Marie O, Fauchier J, et al. Interventricular and intraventricular dyssynchrony in idiopathic dilated cardiomyopathy: a prognostic study with Fourier phase analysis of radionuclide angioscintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2022–30.
35. Casset-Senon D, Philippe L, Babuty D, et al. Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy by Fourier analysis of gated blood pool single-photon emission tomography. *Am J Cardiol.* 1998;82:1399-1404.
36. Neumann D, Go R, Myers B et al. Parametric phase display for biventricular function from gated cardiac blood pool single photon emission photography. *Eur J Nucl Med.* 1993;20:1108-1111.
37. Botvinick E, O'Connell W, Kadkade P, et al. Potential added value of three-dimensional reconstruction and display of single photon emission computed tomographic gated blood pool images. *J Nucl Cardiol.* 1998;5:245-255.
38. Kerwin W, Botvinick E, Chatterjee K, et al. Ventricular contraction abnormalities in dilated cardiomyopathy: effect of biventricular pacing to correct interventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1221-7.
39. Muramatsu T, Matsumoto K, Nishimura S, et al. Efficacy of the phase images in Fourier analysis using gated cardiac pool-SPECT for

determining the indication for cardiac resynchronization therapy.  
Circulation 2005;69:1521-6.

40. Trimble M, Velazquez E, Barnhart H, et al. Repeatability and reproducibility of phase analysis of gated single-photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging used to quantify cardiac dyssynchrony. Nucl Med Commun 2008;29:374-81.
41. Lin X, Garcia E, Soman P, et al. Repeatability of left ventricular dyssynchrony and function parameters in serial gated myocardial perfusion SPECT studies. J Nucl Cardiol 2010;17:811-6.
42. Ami Iskandian, Ernest García, et al. Nuclear Cardiology. Principles and Applications. Nuclear Cardiac Imaging. Text Book. Fourth Edition. 2008
43. Henneman MM, Chen J, Boersma E, et al. Phase analysis of gated myocardial perfusión single-photon emission computed tomography compared with tissue doppler imaging for the assessment of left ventricular dyssynchrony. J Am Coll Cardiol 2007;49:1708-14.
44. Marsan N, Henneman M, Ghio S, et al. Real-time three-dimensional echocardiography as a novel approach to quantify left ventricular dyssynchrony: A comparison study with phase analysis of gated myocardial perfusión single photon emission computed tomography. J Am Soc Echocardiogr 2008;21:801-7.

45. Henneman MM, Chen J, Ypenburg C, et al. Can LV dyssynchrony as assessed with phase analysis on gated myocardial perfusion SPECT predict response to CRT? *J Nucl Med* 2007;48:1104-11.
46. Delgado V, van Bommel R, Arnold C, et al. Relative merits of left ventricular dyssynchrony, left ventricular lead position, and myocardial scar to predict long-term survival of ischemic heart failure patients undergoing cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2011;123:70–8.
47. Ludwig D, Friehling M, Schwartzman D. Impact of scar on SPECT assay of left ventricular contraction dyssynchrony. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2014;41:529-35.
48. Malhotra S, Sharma R, Soman P, et al. Relationship between left ventricular dyssynchrony and scar burden in the genesis of ventricular tachyarrhythmia. *J Nucl Cardiol* 2018;25:555-69.
49. Bois JP, Scott C, Rodriguez- Porcel M, et al. Phase analysis single-photon emission computed tomography (SPECT) myocardial perfusion imaging (MPI) detects dyssynchrony in myocardial scar and increases specificity of MPI. *EJNMMI Res* 2019;9:11-21.
50. Bader H, Garrigue S, Haissaguerre M, et al. Intra-left ventricular electromechanical asynchrony. A new independent predictor of severe cardiac events in heart failure patients. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:248–56.

51. AlJaroudi W, Alraies M, Cerqueira M, et al. Association of left ventricular mechanical dyssynchrony with survival benefit from revascularization: A study of gated positron emission tomography in patients with ischemic LV dysfunction and narrow QRS. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012;39:1581-91.
52. AlJaroudi W, Cerqueira M, Jaber W, et al. Predictors and incremental prognostic value of left ventricular mechanical dyssynchrony response during stress-gated positron emission tomography in patients with ischemic cardiomyopathy. *J Nucl Cardiol* 2012;19:958-69.
53. Aljaroudi W, Koneru J, Iskandrian A, et al. Impact of ischemia on left ventricular dyssynchrony by phase analysis of gated single photon emission computed tomography myocardial perfusion imaging. *J Nucl Cardiol* 2011;18:36-42.
54. Zhou Y, Patel Z, Cao K, et al. Left ventricular dyssynchrony parameters measured by phase analysis of post-stress and resting gated spect myocardial perfusion imaging. *World J Nucl Med* 2013;12:3-7.
55. Chen C, Shen T, Kao C, et al. Stress-induced myocardial ischemia is associated with early post-stress left ventricular mechanical dyssynchrony as assessed by phase analysis of 201Tl gated spect myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39:1904-9.

56. Tilkemeier P, Bourque J, Weinberg R et al. ASNC imaging guidelines for nuclear cardiology procedures. Standardized reporting of nuclear cardiology procedures. J Nucl Cardiol, 2017 Vol 24, Number 6;2064–128.
57. Galt J, Garcia E, Robbins W, et al. Effects of myocardial wall thickness on SPECT quantification. IEEE Trans Med Imag 1990;9:144-150.
58. Chen J, Faber T, Garcia E, et al. Temporal resolution of multi-harmonic phase analysis of ECG-gated myocardial perfusion SPECT studies. J Nucl Cardiol 2008;15(3): 383-91
59. Erriest J, Redolatti M, Camilletti J y col. Validación de parámetros de normalidad en el análisis de sincronía ventricular izquierda en estudios de perfusion miocárdica Spect gatillados. Presentación Oral. Congreso de la Federación Argentina de Cardiología. Rosario. Mayo 2015
60. Singh H, Patel C, Narang R, et al. Does perfusion pattern influence stress-induced changes in left ventricular mechanical dyssynchrony on thallium-201-gated SPECT myocardial perfusion imaging? J Nucl Cardiol 2015;22:36-43.
61. Gimelli A, Liga R, Marzullo et al. Determinants of left ventricular

mechanical dyssynchrony in patients submitted to myocardial  
perfusion imaging: A cardiac CZT study. J Nucl Cardiol 2016;23:728–  
36.

62. Lin W, Wang S, Wu Y, et al. The clinical usefulness of phase analysis  
in detecting coronary artery disease using dipyridamole thallium-201-  
gated myocardial perfusion imaging with a cadmium-zinc telluride  
camera. J Nucl Cardiol 2020;27:241–50.

63. Shair T, Germano G, Kavanagh PB, et al. Incremental prognostic  
value of post-stress left ventricular ejection fraction and volume by  
gated myocardial perfusion single photon emission computed  
tomography. Circulation 1999; 100: 1035-1042.

**Médico: Juan Erriest**

**Domicilio: calle 505 N° 3765 José Hernandez**

**Teléfono: 0221- 490-3795 / cel 0221-15-5860050**

**Egresado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de La  
Plata. Fecha de recibido: 18/05/1999**

**Carrera de Especialista Universitario en Cardiología UNLP Fecha  
de recibido 2003**

\_\_\_\_\_ La disincronía Ventricular Izquierda evaluada a través de los Estudios de \_\_\_\_\_  
Perfusión Miocárdica como marcador auxiliar de isquemia