

Artículo Original de Investigación

La disincronía ventricular izquierda evaluada a través de los Estudios de Perfusión Miocárdica SPECT Gatillado, un marcador de isquemia miocárdica**Left ventricular dyssynchrony assessed by gated myocardial perfusion SPECT: a marker of myocardial ischemia**

Juan Erriest, María V. Fasano, Gustavo Vigo, Cecilia Beltrano, Víctor Arregui, Luis R. Cartasegna, Jorge A. Camilletti.

Especialistas Universitarios en Cardiología UNLP. Hospital Italiano La Plata, Área de Cardiología, Sector de Medicina Nuclear.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 15 de Enero de 2024

Aceptado después de revisión el 7 de Febrero de 2024

www.revistafac.org.ar

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Palabras clave:

Perfusión Miocárdica, SPECT Gatillado, Análisis de Fase, Enfermedad Coronaria, Disincronía Ventricular Izquierda.

Keywords:

Myocardial perfusion, Gated SPECT, Phase analysis, Coronary artery disease, Left ventricular dyssynchrony

RESUMEN

Objetivos: demostrar que la isquemia inducida durante el esfuerzo, responsable de atontamiento miocárdico, genera disincronía ventricular izquierda (VI) evaluada utilizando los estudios de perfusión miocárdica y el análisis de fase.**Métodos:** se analizaron pacientes con sospecha de enfermedad coronaria (EC), derivados a realizar un estudio de perfusión miocárdica (EPM) SPECT gatillado. Se dividió a la población en dos grupos y se compararon los datos obtenidos en el EPM y del análisis de la sincronía VI ancho banda (AB), desvío estándar (DS) y curtosis (K) entre ambos grupos: Grupo 1 (G1) No Isquémicos (SSS 0) y Grupo 2 (G2) Isquémicos (SDS > 6 y SRS 0, monto isquémico > al 9 % del VI)**Resultados:** se incluyeron 90 pacientes, G1 n 45 y G2 n 45. G1 EPM normales vs G2 isquémicos, SSS 0 vs 9 (7;12) p < 0,001; SDS 0 vs 9 (7;12) p < 0,001, respectivamente. Los parámetros del análisis de fase, en esfuerzo, en el G2 se encontraron en rango de disincronía vs G1 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. 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.**Left ventricular dyssynchrony assessed by gated myocardial perfusion SPECT: a marker of myocardial ischemia**

ABSTRACT

Aims: to demonstrate that exercise stress-induced ischemia, responsible for myocardial stunning, generates left ventricular (LV) dyssynchrony assessed using gated myocardial perfusion SPECT (GSPECT) and phase analysis.**Methods:** patients with suspected coronary artery disease, referred for GSPECT, were analyzed. The population was divided into two groups, and data obtained from GSPECT and LV synchrony analysis: bandwidth (BW), standard deviation (SD), and kurtosis (K) were compared between the two groups: Group 1 (G1) non-Ischemic (SSS 0) and Group 2 (G2) ischemic (SDS > 6 and SRS 0, ischemic extent > 9% of LV).**Results:** ninety patients were included, G1 n 45 and G2 n 45. G1 normal GSPECT vs G2 ischemic, SSS 0 vs 9 (7;12) p < 0.001; SDS 0 vs 9 (7;12) p < 0.001, respectively. Phase analysis parameters during stress in G2 showed dyssynchrony compared to G1 which were normal. G1 vs G2: BW 35 (29; 39) vs 57 (46; 68) p < 0.001; SD 10.8 (7; 20) vs 24 (17; 30) p < 0.001; and K 29 (21; 36) vs 21.7 (12; 32) p 0.014; respectively. At rest, LV synchrony parameters did not show statistically significant differences between the two groups.**Conclusions:** patients with myocardial ischemia have post-stress LV dyssynchrony, identified using phase analysis obtained from GSPECT.

INTRODUCCIÓN

Los estudios de perfusión miocárdica (EPM) junto con la angiografía coronaria son los métodos no invasivos funcional y anatómico, respectivamente, considerados por las guías para el diagnóstico de los pacientes con riesgo intermedio de EC que se encuentren sintomáticos. En el seguimiento de los pacientes con EC estables son los EPM la forma de continuar evaluando a los pacientes por la capacidad del método en cuantificar la isquemia, definir de acuerdo con el monto isquémico quienes son los pacientes que se benefician de la revascularización o el tratamiento médico y monitorear su respuesta¹.

En la actualidad, de un EPM SPECT gatillado utilizando como trazador Tc ^{99m} Sestamibi se puede analizar la perfusión miocárdica, cuantificar los defectos de perfusión, analizar la fracción de eyección (FE) VI, evaluar los volúmenes de fin de sístole (VFS) y de fin de diástole (VFD), como así también, a través del análisis de fase utilizando la primer armónica de Fourier, analizar la sincronía VI en esfuerzo y en reposo, información diagnóstica y pronóstica que ha demostrado su utilidad clínica².

El fundamento del análisis de fase para evaluar la sincronía VI se basa en conocer el momento de inicio de la contracción miocárdica, evaluando el engrosamiento y adelgazamiento parietal durante el ciclo cardíaco, en 520 píxeles, que representan los 17 segmentos de las distintas caras del VI. De esta forma el soft permite definir y graficar, a través del histograma de fase y del mapa polar de fase, que tan homogénea es la contracción y permite determinar donde se inicia y en qué región termina la contracción del VI.

El análisis de fase es interpretado a partir de varias mediciones expresadas en el histograma AB, el DS y K, éstas representan los índices de sincronía VI^{2,3,4,5,6}.

La isquemia ha demostrado ser responsable de anomalías en la motilidad parietal regional transitoria y la caída de la FE VI post esfuerzo.

El atontamiento miocárdico y las alteraciones en la motilidad parietal regional producidas por la isquemia miocárdica alteran la sincronía mecánica del VI, motivo por el cual, el análisis de fase utilizando EPM Spect gatillados desarrollado por Chen y col, para la medición de la sincronía VI, podría ser utilizado como marcador de isquemia miocárdica y entonces incorporarse como una herramienta más en la interpretación de los EPM, en pacientes sin EC conocida, que aumente la exactitud diagnóstica del método².

La disincronía VI ha sido estudiada en pacientes con miocardiopatías de origen isquémico, mientras que los pacientes con isquemia presentan valores anormales de disincronía VI, los pacientes con escasas necróticas también presentan alterados los índices de sincronía VI. 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 que podrían estar relacionados con los resultados am-

biguos de los trabajos reportados son: las dosis de radio-trazador, el tipo de estrés físico o farmacológico, la FEVI, el monto de la isquemia y el tiempo transcurrido entre la inyección del trazador durante el apremio y la adquisición de las imágenes, que de prolongarse demasiado podría no estar asociado al atontamiento desencadenado por la isquemia^{7,8,9,10,11,12}.

Por lo tanto, ante la falta de claridad con respecto a la relación existente entre la EC y la disincronía VI evaluada utilizando el análisis de fase, la idea de este trabajo es poner a prueba la asociación entre la isquemia y la disincronía VI generada por el atontamiento miocárdico isquémico, 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.

OBJETIVOS

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.

Comparar el comportamiento de la sincronía VI, utilizando el ancho banda (AB), el desvío estándar (DS) y la curtosis (K), en un 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.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se incluyeron en el estudio pacientes con sospecha, pero sin EC conocida, referidos a la Unidad de Cardiología Nuclear para realizarse un stress test nuclear. Se les realizó un EPM SPECT – Gatillado, utilizando como radiotrazador sestamibi marcado con Tecnecio^{99m}, protocolo esfuerzo / reposo realizado en un día.

Se excluyeron pacientes con antecedentes 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) o con defectos de perfusión reversibles SDS < 6; portadores de BCRI o con un complejo QRS en el ECG igual o > a 120 mseg; portadores de marcapaso definitivo y pacientes que por distintas circunstancias requirieran de un apremio farmacológico.

Estudio de Perfusión miocárdica SPECT

A los pacientes se les realizó una prueba ergométrica graduada (P.E.G.) en cicloergómetro, limitada por síntomas. En el pico del ejercicio se inyectó en forma intravenosa una dosis de 10 - 16 mCi (mili Curie) de Tc⁹⁹ – Sestamibi. Las imágenes de esfuerzo se adquirieron luego de 5-10 minutos de completado el mismo. Cuatro horas más tarde se administró una segunda dosis de Tc⁹⁹ – Sestamibi de 28 - 35 mCi

para obtener las imágenes SPECT gatilladas de reposo, a los 45 minutos post inyección del trazador.

Adquisición y Procesamiento de imágenes de perfusión

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. 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.

Adquisición de imágenes gatilladas SPECT

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).

Análisis de las imágenes de perfusión

Se realizó una interpretación visual semi cuantitativa de las imágenes de perfusión SPECT en reposo y en esfuerzo, utilizando un modelo que divide al ventrículo izquierdo en 17 segmentos, de acuerdo con el método publicado por las guías de la Asociación Americana de Cardiología Nuclear (ASNC)¹³.

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 radio actividad.

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.

De acuerdo con el resultado del EPM se dividió a la población en dos grupos. El Grupo 1 (G1) incluyó pacientes con un EPM de esfuerzo y reposo normal (SSS 0) grupo control; 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.

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).

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

Análisis de Fase

Para la valoración del análisis de fase se empleó el software Emory Cardiac Toolbox, (SyncTool, Emory University, Atlanta, GA) descrito ampliamente por Chen et al y por Erriest et al, 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^{2,14}.

Histograma de fase

Los índices cuantitativos utilizados para el análisis de la sincronía obtenidos del histograma de fase utilizados en el trabajo: el ancho de Banda (AB) de fase, Desvío Standard (DS) de fase y la Curtosis (K).

Mapa Polar de Fase

El mapa polar de fase permite reconocer los 17 segmentos del VI. En él se grafica la fase de cada píxel del VI (el momento preciso del inicio del engrosamiento parietal, previo a la contracción), utilizando la escala de colores para representar el rango de fases, de tal forma que guiados por los diferentes colores se puede interpretar visualmente en el mapa polar, en qué región se inicia la contracción, las regiones donde continua la trayectoria y donde finaliza la contracción del VI, a lo largo del ciclo cardíaco. Las pantallas permiten visualizar en forma continua y dinámica la onda de propagación de la contracción cardíaca permitiendo apreciar que tan sincrónica es la contracción, donde se inicia y en qué lugar finaliza la contracción del VI.

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 han sido publicados por Chen y col, utilizando el soft de Emory y validados por este grupo de trabajo en una cohorte de pacientes sin patología cardiovas-

TABLA 1.

Características de la población de pacientes no isquémicos (G1) e isquémicos (G2).

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

*media +/- (desvío estándar)

cular previa, utilizando el mismo soft para el procesamiento de los estudios^{2,15}.

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 la prueba de Shapiro-Wilk. Las variables con distribución normal se informaron como media \pm desvío standard; los datos no paramétricos se informaron como mediana (IQR: intervalo intercuartílico). Para comparar las distintas variables entre los grupos distintos se usaron las pruebas de Student o Mann-Whitney según correspondiera. Para la comparación de las variables en esfuerzo y reposo dentro de cada grupo y para la comparación entre los isquémicos, se utilizaron las pruebas de Student pareado o de Wilcoxon 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. 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 AB en esfuerzo entre los isquémicos y los no isquémicos con una confianza del 95 % y una potencia del 80%. Considerando un desvío en el AB en esfuerzo de 11,2 grados para los no isquémicos y de 21,1 grados para los isquémicos². El número mínimo estimado fue de 90 pacientes (45 pacientes por grupo).

RESULTADOS

Se Incluyó en el análisis un total de 90 pacientes consecutivos, que fueron derivados a este 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 %); en un segundo grupo de pacientes isquémicos (G2) n 45 (50 %).

TABLA 2.

Resultados de la prueba ergométrica y el estudio de perfusión miocárdica.

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

(FC) frecuencia cardíaca, *media +/- (desvío estándar), ** mediana (IQR)

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 con un índice de masa corporal (IMC) >25 kg/m² que los no isquémicos. No se encontraron 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 1](#).

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 2](#)).

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 EPM normales (SSS 0, SRS 0 y SDS 0), mientras que los pacientes del grupo isquémicos (G2) debían presentar isquemia de acuerdo con los criterios de inclusión, 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 2](#)).

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 se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la FE, VFS y VFD de esfuerzo.

TABLA 3.

Comparación de parámetros de función ventricular, volúmenes VI y sincronía VI entre el grupo G1 no Isquémicos y G2 isquémicos.

	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)	< 0,001
Volumen Fin Sístole (ml)			
Esfuerzo	23 (18; 27)	22 (12; 31)	0,971
Reposo	24 (21; 28)	19 (11; 27)	0,021
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)	< 0,001
Reposo	39 (33; 44)	41 (33; 54)	0,383
Desvío Estándar (grados)			
Esfuerzo	10,8 (7; 20)	24 (17; 30)	< 0,001
Reposo	14 (9; 21)	19,6 (10; 28)	0,120
Curtosis (coeficiente)			
Esfuerzo	29 (21; 36)	21,7 (12; 32)	0,014
Reposo	26,2 (19; 33)	20,9 (14; 34)	0,197

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

En reposo, la FE fue significativamente mayor y el VFS fue significativamente menor en el G2. No se encontraron 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 (Tabla 3 y Figura 1).

En la tabla 4 se encuentran las diferencias (Δ 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, que

TABLA 4.

Diferencias (Δ entre los valores de esfuerzo y reposo en el G1 grupo no isquémicos vs G2 isquémicos.

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

Valores expresados en mediana (IQR)

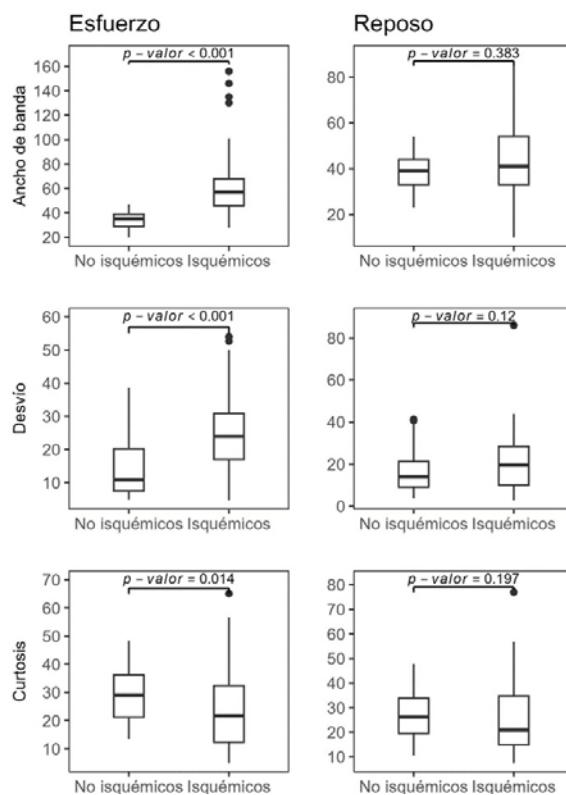


FIGURA 1

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

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 las variables FE, VFS y VFD que expresan atontamiento miocárdico y disfunción VI.

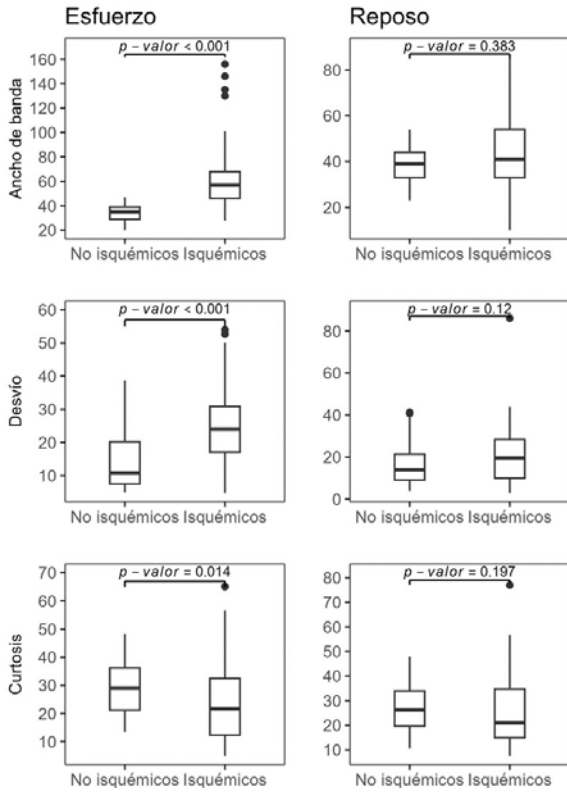


FIGURA 2
Representación en box plot de los Δ de esfuerzo/reposo de las mediciones de sincronía VI, AB, DS y K, en G1 y G2; con sus respectivas comparaciones entre grupos.

La comparación de los Δ de sincronía entre grupos surge que el AB y DS disminuye 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 (Figura 2).

En las figuras 3 y 4 se muestran ejemplos de pacientes.

DISCUSIÓN

Existen varias metodologías que 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 invasiva con contraste. Los EPM SPECT gatillados 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 actuales son la selección de candidatos a TRC.

El análisis de fase es una técnica automática, reproducible, puede realizarse en estudios gatillados previamente adquiridos, presenta escasa variabilidad inter e intra observador y ha sido ampliamente validada con el ecocardiograma tridimensional^{16,17}.

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.

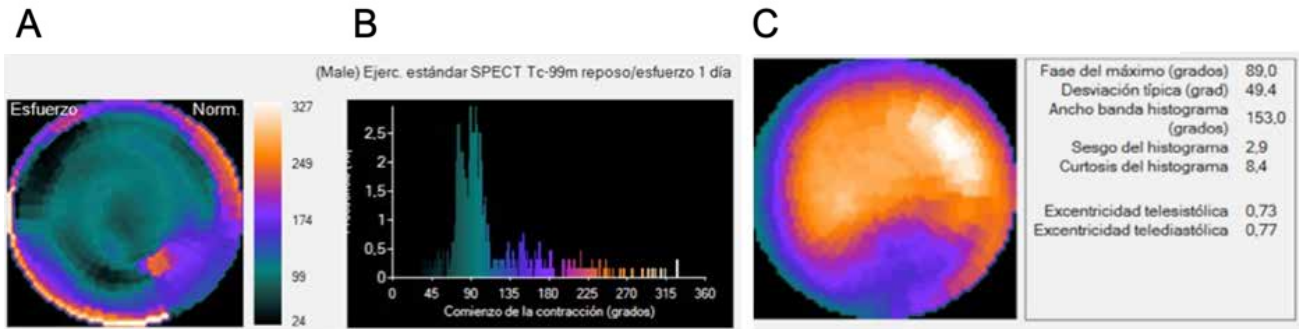


FIGURA 3
Ejemplo imágenes de estrés de un paciente con un defecto de perfusión severo de cara ínfero lateral, con disincronía ventricular izquierda. A: Mapa polar de Fase B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión

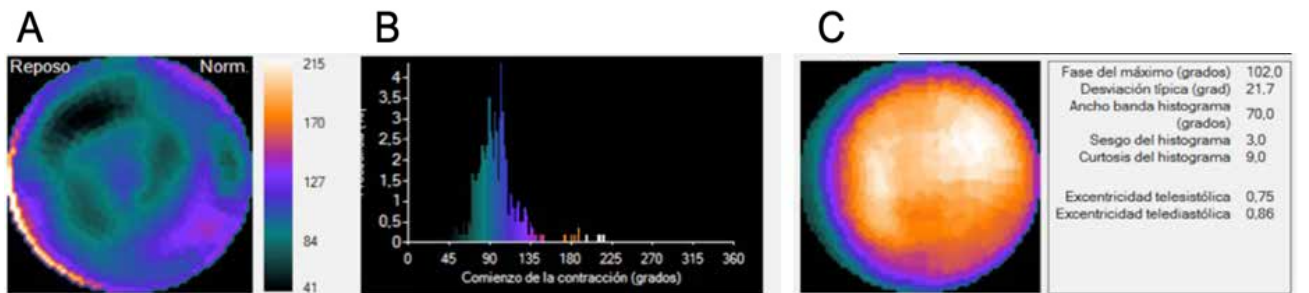


FIGURA 4
Ejemplo imágenes de reposo del mismo paciente de la figura 3 que presenta reversibilidad total del defecto de perfusión en cara ínfero lateral y mejoría de la sincronía VI. A: Mapa polar de Fase B: Histograma C: Mapa polar de Perfusión

Iskandrian A y cols publican una cohorte de pacientes con un monto isquémico > 10 %, con FE VI conservada, sin necrosis en los EPM, utilizando Tc⁹⁹ 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 isquemia¹⁰. En concordancia con estos resultados Zhou y cols, 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 Tc⁹⁹ MIBI como trazador; reportaron no encontrar diferencias en la sincronía VI entre las imágenes de reposo y las de esfuerzo en estos grupos de pacientes¹¹.

Las críticas a estas 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 Tc⁹⁹ 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 es posible adquirirlas varias horas después de terminado el esfuerzo, esta particularidad es debida 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 controvertidos en establecer la asociación de disincronía VI en el contexto de isquemia miocárdica, según reportes publicados previamente. Teniendo en cuenta estas dificultades técnicas que podrían dar lugar a falsos negativos, Chen et al evaluaron la disincronía VI utilizando TI²⁰¹, 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 normal¹². Sin embargo, Singh et al en una experiencia similar utilizando como trazador TI²⁰¹, adquiriendo las imágenes a los 10 minutos post esfuerzo, no pudieron confirmar éstos hallazgos, encontrando que los índices de sincronía empeoraban en las imágenes de reposo, independientemente del tipo de defecto de perfusión

fijos o reversibles¹⁸. Mayor controversia sobre el tema aportan los trabajos publicados por Gimelli et al y Lin et al, el primero utilizando Tc⁹⁹ 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 TI²⁰¹ y realizando apremio farmacológico, evidenció que la disincronía VI no tiene valor agregado para el diagnóstico de EC obstructiva > 50%^{19,20}.

Por lo tanto, ante la falta de claridad en la relación a la disincronía VI y la isquemia miocárdica, en este trabajo se intenta manejar las diferentes variables que podrían influenciar en los resultados publicados en la literatura. En esta experiencia, se seleccionaron 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; se realizó a todos los pacientes esfuerzo físico en cicloergómetro; tanto en reposo como esfuerzo; en todos los pacientes, se utilizó como radiotrazador Tc⁹⁹ MIBI, se estandarizó la dosis del material radiactivo en esfuerzo y reposo, se adquirieron las imágenes post esfuerzo entre los 5 y 10 minutos de finalizado el mismo, y se inyectó la dosis de reposo a las 3 hs de finalizado el esfuerzo; se incluyeron 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 aun cuando se analizó el delta entre el esfuerzo y reposo de los parámetros de sincronía, que 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 disincronico, y como consecuencia de ello los valores del análisis de fase lejos de mejorar empeoran, aumentando el AB, DS y disminuyendo la K.

En el presente trabajo se demuestra 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 descrita previamente por otros autores evaluando la motilidad parietal y la fracción de eyección VI, pero no demostrado previamente utilizando los parámetros de disincronía del análisis de fase^{7,21}.

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 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 hipocaptación 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)^{22,23}. 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^{7,24}. 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 apremio²⁵. 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.

Si bien, los EPM cuentan con la información que aporta la ergometría, otro dato fundamental para reconocer pacientes de riesgo. 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 podría ser considerada un marcador auxiliar de isquemia miocárdica, de la misma forma que se utiliza 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.

Implicancias Clínicas

- Los EPM SPECT gatillados permiten en un solo estudio, en 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.

CONCLUSIONES

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

BIBLIOGRAFIA

1. Knuuti J, Wijns W, Bax J, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2020; 41: 407 - 477.
2. 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 - 695.
3. Prinzen F, Vernooy K, Delhaas T, et al. Mechano-energetics of the asynchronous and resynchronized heart. *Heart Fail Rev* 2011; 16: 215 - 224.
4. Iskandrian, A. E., & Garcia, E. V. (2011). *Atlas of Nuclear Cardiology: Imaging Companion to Braunwald's Heart Disease: Expert Consult-Online and Print*. Elsevier Health Sciences.
5. Galt J, Garcia E, Robbins W, et al. Effects of myocardial wall thickness on SPECT quantification. *IEEE Trans Med Imag* 1990; 9: 144 - 150.
6. 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: 383 - 391.
7. 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 - 1648.
8. 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 - 1591.
9. 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 - 969.
10. 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.
11. 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.
12. 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 201TI gated spect myocardial perfusion imaging. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2012; 39: 1904 - 1909.
13. 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; 24: 2064 - 2128.
14. Erriest J, Vita N, Camilletti J, et al. Estudios de perfusión miocárdica SPECT en la evaluación de la sincronía ventricular izquierda: los secretos técnicos y metodológicos para obtener datos de sincronía ventricular izquierda. *Rev Fed Arg Cardiol* 2022; 51: 55 - 60.

15. Erriest J, Redolatti M, Camilletti J y col. Validación de parámetros de normalidad en el análisis de sincronía ventricular izquierda en estudios de perfusión miocárdica Spect gatillados. (Abstract Presentación Oral). Congreso de la Federación Argentina de Cardiología. Rosario. Mayo **2015**
16. 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 - 381.
17. 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 -816.
18. 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.
19. 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 – 736.
20. 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 – 250.
21. 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.
22. 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 - 255.
23. 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 - 528.
24. 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 - 742.
25. Daou D, Coaguila C, Le Guludec D, et al. Discordance between exercise SPECT lung Tl-201 uptake and left ventricular transient ischemic dilation in patients with CAD. *J Nucl Cardiol* **2004**; 11: 53 - 61.