

TEST SIMULTANEO DE FUNCION VENTRICULAR Y PERFUSION MIOCARDICA DURANTE EL EJERCICIO MEDIANTE UN NUEVO AGENTE MARCADO CON Tc99m

N. PEREZ BALINO,¹ V. SPORN,¹ L. J. HOLMAN,² A. SOZA LIPRANDI,¹ O. MASOLI,¹
A. MITTA,¹ L. CAMIN,¹ SILVIA CASTIGLIA,¹ K. McKUSICK¹

*Instituto Praxis Médica; Sanatorio Güemes; Comisión Nacional de Energía Atómica,
Buenos Aires; Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston;
E. I. Dupont de Nemours, Billerica MA, USA.*

El estudio de la perfusión miocárdica con Talio 201 es un método frecuentemente utilizado en la rutina del diagnóstico de la isquemia miocárdica⁸. Conocemos, sin embargo, las limitaciones para la utilización del Talio 201; algunas son propias de las características físicas y fisiológicas del isótopo, como la imposibilidad de realizar estudios seriados, debido a su vida media larga e imágenes pobres por su baja energía de radiación. Pero presenta, también, otros inconvenientes tales como el costo y la falta de disponibilidad diaria en países que no lo producen.

Otra técnica radioisotópica como la ventriculografía con Tc99m, permite la evaluación de la función ventricular izquierda con gran precisión². Su análisis durante el ejercicio informa sobre la presencia transitoria o permanente de alteraciones de la motilidad parietal y el comportamiento de la fracción de eyección, que inducen al diagnóstico de isquemia miocárdica³. La experiencia recogida lo señala como un estudio de alta sensibilidad diagnóstica y menor especificidad que el estudio de perfusión con Talio 201^{6,9}.

En muchas circunstancias clínicas es de utilidad la información de los dos estudios: de perfusión miocárdica y de función ventricular. Sin embargo, no es frecuente contar con ambos, debido a que es necesario citaciones reiteradas del paciente con dos test de ejercicio y el consecuente incremento de los costos.

Hemos trabajado sobre la aplicación de dos nuevos agentes marcados con Tc99m para la obtención de imágenes de perfusión miocárdica, el carbometoxy-isopropyl-isonitrilo marcado con Tc99m (CPI-Tc99m) y el Nen-30 Tc99m. Sus ventajas y excelentes correlaciones con las imágenes de Talio 201 han sido presentadas^{4,5}. Una de las características de estos agentes marcados con Tc99m, es la posibilidad de utilizar una técnica para medir la función de ambos ventrículos y la perfusión miocárdica, durante el mismo estudio. Es el objetivo de este trabajo describir "el test simultáneo" que incorporaría la especificidad del estudio de perfusión miocárdica a la sensibilidad y utilidad pronóstica del análisis de la función ventricular durante el ejercicio.

Material y métodos

El carbometoxy-isopropyl-isonitrilo (CPI) y el Nen-30, fueron desarrollados por Dupont Nen Medical Products, en combinación con el departamento de Radiología del Hospital Brigham de la Escuela de Medicina de Harvard y el departamento de química del Instituto de Tecnología de Massachusetts. Las preparaciones de los radiocompuestos fueron realizadas en el Centro de Medicina Nuclear del Hospital Universitario José de San Martín y en la Comisión Nacional de Energía Atómica. Se obtuvo una pureza del radiocompuesto mayor al 95% en todas las preparaciones utilizadas en este estudio.

Utilizamos una cámara gamma Elscint Apex 415 con una matriz de 512x512 y mediante los programas de análisis de histogramas y *Cyclic Adding*, obtuvimos los valores de fracción de eyección (FE) y la visualización de la motilidad parietal.

El protocolo de estudio del Test Simultáneo consistió en: 1) Realización de una prueba ergométrica convencional con monitoreo electrocardiográfico; camilla ergométrica semisentada con el detector de la cámara gamma ubicado en la proyección oblicua anterior derecha a 30°; 2) Inyección de 8 a 10mci

Recibido: 29-VII-1986. Aceptado: 3-XII-1986.

Dirección postal: Instituto Praxis Médica, Via-
monte 1871, 1056 Buenos Aires, Argentina.

TABLA 1. — Voluntarios normales

Pacientes	Test simultáneo				Perfusión miocárdica Talio 201	
	Perfusión miocárdica Nen 30-CPI-Tc99		Función ventricular izquierda		Esfuerzo	Redist.
	Esfuerzo	Reposo	Reposo FE%-MP	Esfuerzo		
1	NL	NL	70-NL	88-NL	NL	NL
2	NL	NL	69-NL	86-NL	NL	NL
3	NL	NL	75-NL	78-NL	NL	NL
4	NL	NL	78-NL	94-NL	NL	NL

FE: fracción de eyección; MP: motilidad parietal. NL: normal.

de CPI-Tc99m o 20mci de Nen-30 Tc99m en el pico máximo del ejercicio y adquisición del 1er pasaje; 3) A los 60min (tiempo óptimo para la obtención

de imágenes), adquisición durante 5min para cada proyección (anterior, oblicua anterior izquierda a 45° y 70°) de las imágenes de perfusión correspondiente al ejercicio 4; 4) Estudio del 1er reposo de la hora del ejercicio, con una 2ª inyección del radiocompuesto. Adquisición del 1er pasaje del bolo radioactivo y de las imágenes de perfusión de reposo a los 60min de la 2ª inyección, y 5) A las 24h se repitió un 2º reposo con la inyección del radiotrazador, adquisición del 1er pasaje del bolo radioactivo y las imágenes de perfusión en reposo a los 60min de la inyección (Fig. 1). Los dos estudios de reposo tuvieron la finalidad de analizar la repetibilidad del cálculo de la FE y la influencia que sobre la misma pudiera tener la actividad de fondo.

Se estudiaron 20 voluntarios; 4 sujetos normales, 14 pacientes portadores de angina de esfuerzo típica y dos portadores de miocardiopatía con coronarias normales (Tablas 1 a 3).

Se contó con la información de la perfusión miocárdica de esfuerzo con Talio 201 en 4 sujetos

TABLA 2. — Pacientes portadores de miocardiopatía

Pacientes	Test simultáneo				Coronariografía		
	Perfusión miocárdica Nen 30-CPI-Tc99		Función ventricular izquierda		DA%	CD%	CX%
	Esfuerzo	Reposo	Esfuerzo FE%-MP	Reposo FE%-MP			
1	NL	NL	37 An	56 An	NL	NL	NL
2	NL	NL	36 An	40 An	NL	NL	NL

An: anormal; CD: coronaria derecha; CV: circunfleja; DA: descendente anterior; FE: fracción de eyección; MP: motilidad parietal; NL: normal.

TABLA 3. — Pacientes portadores de enfermedad coronaria

Pacientes	Test simultáneo				Tl-201		Coronariografía		
	Perfusión miocárdica Nen-30 o CPI		Función ventricular		Esfuerzo	Red.	DA%	CD%	CX%
	Esfuerzo	Reposo	Esfuerzo FE	Reposo MP					
1	AN IPL	NL	30	AN	46	NL	AN IPL	NL	
2	AN AS	NL	40	AN	60	NL	AN AS	NL	
3	AN ASAP	AN AS NL AP	58	AN	58	AN	AN AS-A	AN	
4	AN A-I	AN A NL I	30	AN	58	AN	AN A-I	NL-T AN A	100 90 50
5	AN A	NL	46	NL	55	NL			95 100 NL
6	AN AS-A	AN AS AL A	50	AN	55	AN	AN AS-A	AN AS NL A	
7	AN AS-A	NL	41	AN	71	NL	AN AS-A	NL	
8	AN AI	AN I NL A	55	AN	48	AN			75 NL 90
9	AN IPL	NL	52	AN	45	NL	AN IPL	NL	
10	AN I	NL	60	AN	55	NL			60 100 80
11	AN AS-I	NL	43	AN	42	NL			100 90 80
12	AN AS	NL	58	AN	52	NL			95 NL 60
13	AN I	NL	60	AN	62	NL			50 100 80
14	AN AL	NL	50	AN	48	NL	AN AL	NL	

A: anterior; AN: anormal; AP: anterosuperior; AP: anteroapical; AL: anterolateral; CD: coronaria derecha; CV: circunfleja; DA: descendente anterior; FE: fracción de eyección; I: Inferior; IPL: inferoposterolateral; MP: motilidad parietal; NL: normal; FED: redistribución; TL: talio.

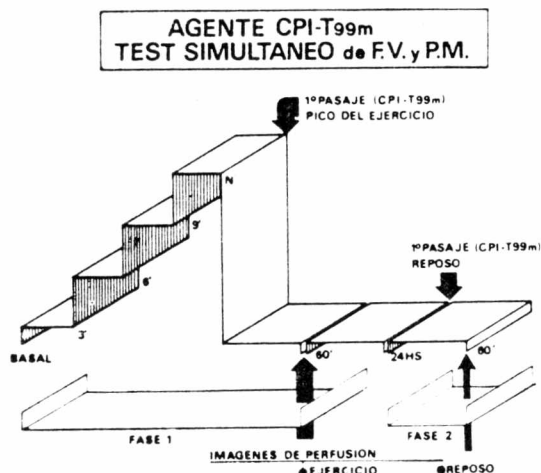


Fig. 1. — Gráfico que representa la secuencia de procedimientos y adquisición de imágenes para realizar la técnica del "Test simultáneo". FV: función ventricular; PM: perfusión miocárdica.

normales y en 8 de los portadores de cardiopatía isquémica. La correlación cinecoronariográfica se obtuvo en 7 de los 14 pacientes portadores de cardiopatía isquémica (Tabla 2).

La interpretación de las imágenes de perfusión con Tc99m, los cálculos de FE y de la motilidad parietal obtenidos en el 1º pasaje del radiotrazador fueron evaluados por 3 observadores entrenados.

Se analizó para cada segmento ventricular la perfusión con Tc99m y la perfusión con Talio 201 y/o el hallazgo cinecoronariográfico. Se consideraron los segmentos: septal, apical, inferoposterior, posterolateral, anterior, anterolateral e inferior. Se analizaron los valores de FE mediante el test de Student.

Resultados

Los sujetos normales presentaron el estudio de la función ventricular izquierda normal, observando motilidad parietal normal en reposo y ejercicio y la FE $\bar{x}$ que se incrementó de 69% a 76% (Fig. 2). Todos los estudios presentaron perfusión miocárdica de esfuerzo normal con Tc99m y con Talio 201 (Fig. 3).

En los dos sujetos portadores de miocardiopatía se observó una respuesta anormal de la FE: 56% basal a 37% en el ejercicio y de 40% a 36% con el esfuerzo (Tabla 3) (Fig. 4). El estudio de perfusión con Tc99m fue normal y en estos casos la cinecoronariografía mostró coronarias angiográficamente normales y disfunción ventricular.

En el grupo de 14 pacientes portadores de angina de esfuerzo la determinación de la FE en el pico del ejercicio y en reposo fue anormal: por disminución significativa en 6 de 14 pacientes y por falta de incremento en 4 de 14 pacientes. Se observó

incremento del 10% del valor basal de la FE en 4 pacientes (Tabla 2 y Fig. 5).

El estudio de perfusión miocárdica con Tc99m fue anormal durante el ejercicio en los 14 pacientes anginosos estudiados. En las imágenes de reposo la perfusión con Tc99m, fue anormal en 4 pacientes, coincidiendo con el antecedente clínico y electrocardiográfico de necrosis miocárdica previa. Las imágenes de perfusión con Tc99m en esfuerzo y reposo se correlacionaron en forma idéntica con el Talio 201 en los 8 pacientes que tenían el estudio, identificando el segmento isquémico. La correlación de isquemia y necrosis segmento a segmento fue idéntica a la del estudio con Talio 201 (Tabla 2 y Fig. 6).

En los 7 pacientes que tenían realizada cinecoronariografía, se observó que el segmento isquémico se correlacionó siempre con una obstrucción mayor del 75% (Fig. 6). Esta relación no fue tan exacta para los segmentos con perfusión normal en los cuales existió en 6 de 49 segmentos analizados, obstrucción coronaria mayor del 75% sin imagen isquémica o necrótica.

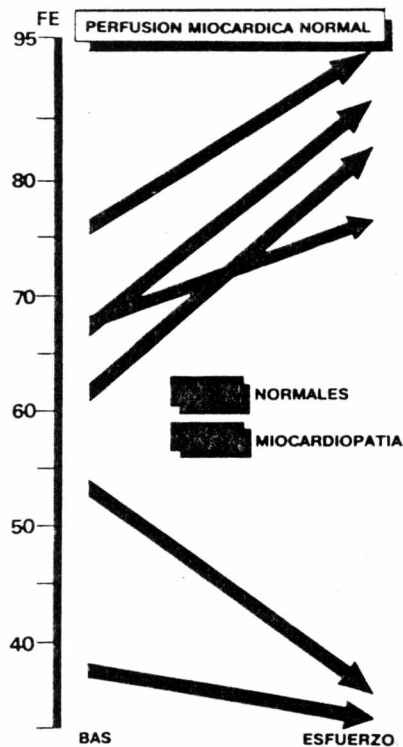
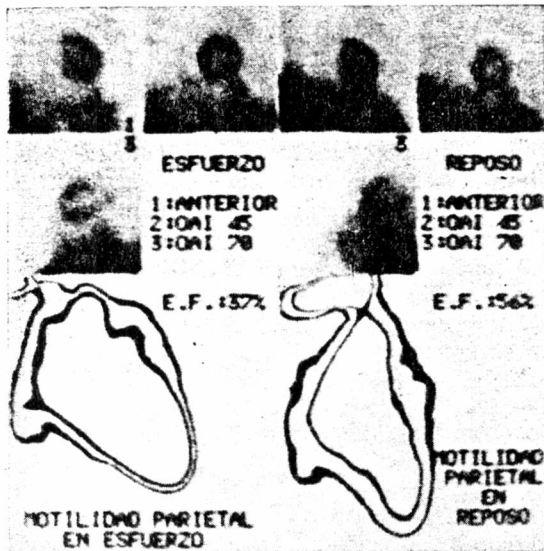


Fig. 2. — Comportamiento individual de la fracción de eyección durante el ejercicio en 4 voluntarios normales (arriba) y en 2 pacientes portadores de miocardiopatía con coronarias normales (abajo). BAS: basal; FE: fracción de eyección.



Figs. 3-4. — 3, Información obtenida durante el "Test simultáneo" en un voluntario normal. Imágenes de perfusión miocárdica normales en reposo y esfuerzo; en proyección anterior (1), OAI a 40° (2) y 70° (3). Comportamiento normal de la fracción de eyección y la motilidad parietal con el ejercicio. EF: fracción de eyección; 4, Información obtenida durante el "Test simultáneo" en un paciente portador de miocardiopatía con coronarias normales. Se observan imágenes de perfusión miocárdica normales y respuesta anormal de la fracción de eyección y la motilidad parietal durante el ejercicio.

Discusión

Hemos publicado la utilización de radiocompuestos marcados con Tc99m que permiten la determinación de la perfusión miocárdica con una idéntica correlación con las imágenes de Talio 201 ^{4, 10}.

Estos radiocompuestos marcados con Tc99m presentan las siguientes características: luego de la administración endovenosa del radiotrazador, éste se lava rápidamente del pulmón y se acumula en el corazón y el hígado. El pico de la actividad hepática se produce aproximadamente a los 10min después de la inyección y comienza su depuración por vía hepatobiliar. La mayor relación entre corazón, pulmón e hígado se logra a los 60min de la inyección siendo la relación corazón/pulmón 2,01:1 y corazón/hígado 1,61:1. Estas relaciones ofrecen una imagen de perfusión miocárdica de excelente calidad y los órganos vecinos no se superponen ni alteran la interpretación ni la cuantificación de las imágenes de corazón.

Debido a que estos radiocompuestos no presentan redistribución, la imagen del corazón a los 60min ofrece información de la perfusión miocárdica en el momento de la administración. Es decir, si se realiza la inyección del trazador en el pico del ejercicio, la imagen a los 60min representa la

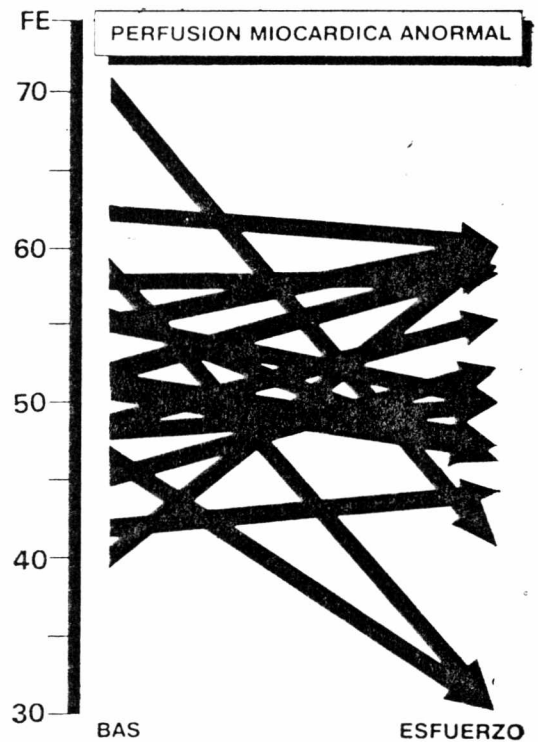
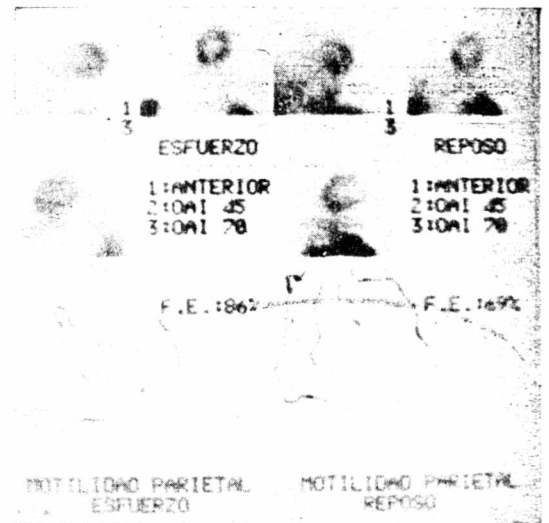


Fig. 5. — Comportamiento de la fracción de eyección en el grupo de 14 pacientes portadores de enfermedad coronaria. BAS: basal; FE: fracción de eyección.

distribución del flujo coronario en el máximo esfuerzo.

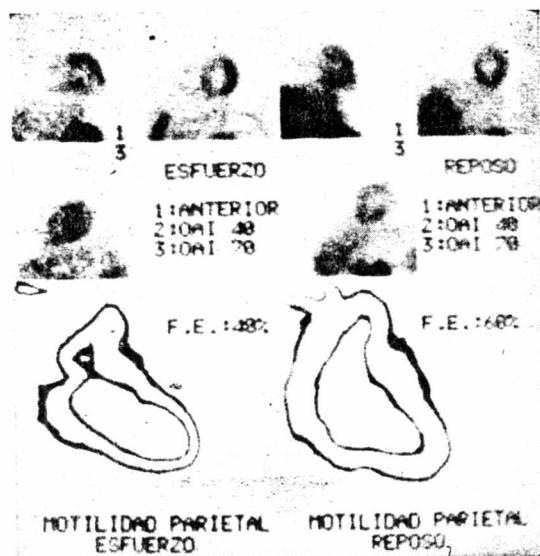


Fig. 6. — Información obtenida durante el "Test simultáneo" en un paciente portador de cardiopatía isquémica. Se observan imágenes de perfusión miocárdica anormal durante el ejercicio y respuesta patológica de la fracción de eyección y la motilidad parietal.

La utilización de estudios de perfusión miocárdica con Tc99m muestran claras ventajas sobre los estudios de Talio 201, como por ejemplo: disminuye el costo, la disponibilidad es permanente, el menor tiempo de adquisición y la mejor calidad de imágenes, siendo el Tc99m un isótopo con mejores características físicas para los estudios con cámara gamma.

De la posibilidad de trabajar con Tc99m, surgió la técnica de inyectar el radiocompuesto en el pico del ejercicio, siendo registrado el 1º pasaje del bolo radioactivo, obteniéndose los parámetros de función ventricular y luego el estudio de perfusión. Otra inyección del radiocompuesto realizada a las 24h, en condiciones de reposo, permite determinar el primer pasaje (función ventricular) y luego las imágenes de perfusión en reposo.

Por lo tanto, en el mismo estudio de esfuerzo y con el mismo radiocompuesto obtenemos mediante este "Test simultáneo", el estado y comportamiento de la función ventricular y la correlación con la perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo.

El análisis de la función ventricular izquierda durante el ejercicio, mediante la ventriculografía radioisotópica, mostró claramente su utilidad para detectar o analizar el pronóstico de la enfermedad, a través del deterioro de la función, correspondiente a

áreas necróticas o isquémicas o a la asociación de ambos componentes en el ventrículo izquierdo.

En referencia a su utilidad diagnóstica la ventriculografía radioisotópica mostró una elevada sensibilidad (alrededor del 90%) y una menor especificidad, aproximadamente 60%.

Aplicando el Teorema de Bayes observamos que la mayor eficiencia del estudio es para aquellos con una probabilidad pre-test intermedia, entre 0,20 y 0,70⁷.

Otro hecho que marcó su utilidad clínica, fue la demostración del comportamiento de la FE de esfuerzo, que diferencia pacientes con angina estable en grupos de ma-

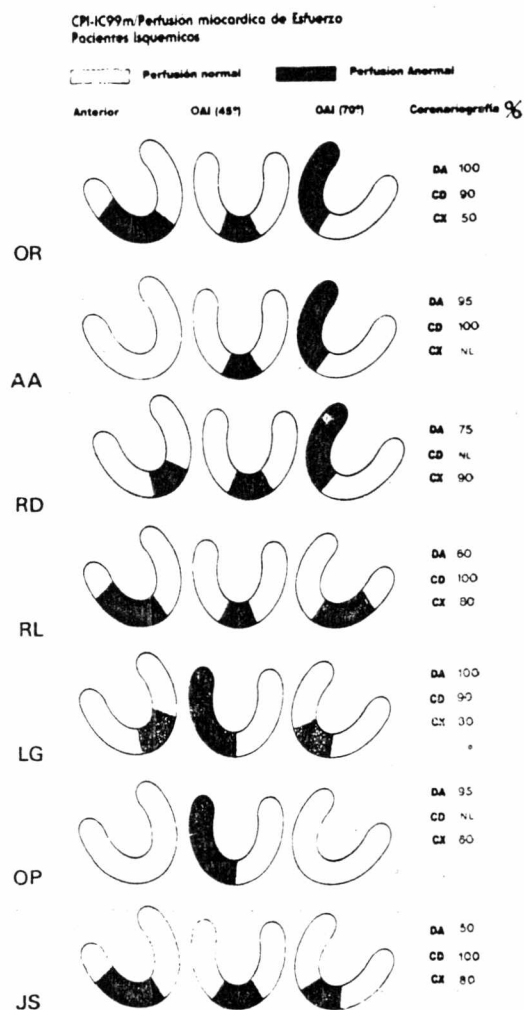


Fig. 7. — Correlación entre las imágenes de perfusión miocárdica de esfuerzo y los hallazgos cinecoronariográficos, en pacientes portadores de enfermedad coronaria.

por o menor riesgo de mortalidad o eventos isquémicos⁹.

También en aquellos con infarto agudo de miocardio (IAM) la FE en reposo o en el ejercicio antes del alta de la Unidad Coronaria, señala pacientes con diferentes riesgos de mortalidad y eventos¹.

En la actualidad, la evaluación de la función ventricular izquierda es utilizada como un elemento de alto valor predictivo para el pronóstico de los pacientes con cardiopatía isquémica.

La identificación del miocardio isquémico en riesgo, el componente necrótico y el estado del miocardio remanente, definen en muchas circunstancias la conducta terapéutica.

Hemos descripto una técnica a la cual denominamos "Test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica", que consiste en inyectar en forma endovenosa un radiocompuesto, marcado con Tc99m en el pico del ejercicio. Este agente, descripto para estudiar la perfusión miocárdica, tendría la capacidad, de acuerdo a los atributos del Tc99m, de evaluar la función ventricular izquierda, mediante el registro del primer pasaje del bolo radioactivo en el máximo esfuerzo, obteniéndose luego a los 60min una imagen de perfusión que representa la distribución del flujo coronario en el momento del pico del ejercicio. Con una nueva inyección a las 24h en condiciones de reposo, obtenemos nuevamente todos los parámetros de función y perfusión descriptos.

Hemos identificado de esta manera a la población normal, aquellos pacientes con perfusión normal y función ventricular alterada (miocardiopatía con coronarias normales) y aquellos isquémicos con diferentes grados de disfunción ventricular.

Continuamos aún en la fase de experiencia clínica de esta técnica descripta como "Test simultáneo". Hemos avanzado en la utilización de otros radiocompuestos marcados con Tc99m (Nen-30)¹¹, que permitiría utilizar 20mci del isótopo en cada inyección, lo cual implicaría una clara ventaja para mejorar la calidad del estudio del primer pasaje (cálculo de FE y motilidad).

Creemos que aun la aplicación de estos agentes requiere completar un período de experiencia clínica y avanzar sobre el conocimiento de los mecanismos de captación del radiocompuesto y su relación con el flujo. Sin embargo, nuestro optimismo reside en la posibilidad de contar con una técnica que

evalúe en el mismo test de ejercicio, la función ventricular y la perfusión miocárdica, sumando además a los datos aportados por el análisis clínico del esfuerzo.

Estamos sosteniendo nuestro pensamiento sobre un concepto de la cardiopatía isquémica que surgió de las experiencias recogidas en la última década, con el cual interpretamos que el interés clínico reside en el conocimiento de la cantidad de segmentos isquémicos comprometidos, el miocardio en riesgo, la magnitud de los síntomas y la isquemia silente, más que el número de vasos coronarios enfermos.

Es evidente que la información aportada por los estudios funcionales y la clínica avanzaron en la toma de estrategias terapéuticas, mientras que el cateterismo de las arterias coronarias avanzó sobre la terapéutica a través de la técnica de angioplastia transluminal coronaria; siendo el aporte de la cinecoronariografía indispensable para determinar la posibilidad de revascularización miocárdica en aquellos pacientes en los cuales ya se ha definido el alto riesgo isquémico. Por lo tanto, si las futuras experiencias clínicas apoyan la técnica del "Test simultáneo", creemos que éste sería el test de ejercicio radioisotópico estándar en el futuro.

Resumen

Utilizar un radiocompuesto con Tc99m para estudiar la perfusión miocárdica, permite determinar la función ventricular en la misma inyección, mediante la técnica de primer pasaje. Fueron estudiados 4 voluntarios normales, 14 pacientes con angina de esfuerzo y 2 portadores de miocardiopatía con coronarias normales. Todos fueron inyectados con 8-10mci de Tc99m carbometoxi-isopropil isonitrilo (CPI-Tc99m), o con 20mci de Tc99m-Nen-30, en el pico del ejercicio ergométrico y luego en reposo. Fue registrado el primer pasaje del bolo radioactivo en imágenes de 30ms/frame. Se adquirieron luego a los 60min las imágenes de perfusión correspondientes al esfuerzo, en las proyecciones anterior, OAI 45° y OAI 70°. Todos los pacientes tenían realizado un estudio de perfusión de ejercicio con Talio 201 con similares niveles de esfuerzo. La fracción de eyección (FE) de ejercicio incrementó 69-76% en los normales; la perfusión miocárdica (PM) fue normal en todos ellos. En los portadores de miocardiopatía con coronarias normales, se observó disminución de la FE y la perfu-

sión miocárdica con CPI-Tc99m. En los pacientes isquémicos la perfusión fue anormal en los 14 pacientes y la correlación con el Talio 201 fue excelente. Durante el ejercicio la FE incrementó en 4/14, disminuyó en 6/14 y permaneció sin cambios en 4/14. Estos resultados sugieren la posibilidad de utilizar el test simultáneo de perfusión y función ventricular con un solo ejercicio y radiocompuesto. La información de estos dos estudios mejoraría considerablemente la eficiencia del método, el cual podría convertirse en el test-radioisotópico estándar en el futuro.

Summary

SIMULTANEOUS ASSAY OF VENTRICULAR FUNCTION AND MYOCARDIAL PERFUSION DURING EXERCISE USING A NEW AGENT LABELLED WITH Tc99m.

One attribute of a Tc99m labelled myocardial agent is the possibility to measure both ventricular function and myocardial perfusion with a single injection. To assess this, 4 normal volunteers, 14 patients with coronary artery disease (CAD) and two suffering from cardiomyopathy with normal coronaries, were injected with 8-10 mCi carbomethoxy-isopropyl-isonitrile (CPI-Tc99m) or 20mCi Nen-30Tc99m at peak semirecumbent bicycle exercise and again at rest. Thirty msec per frame first pass data, and 5 min static anterior, 40° and 70° left anterior oblique images were obtained. Standard Thallium-201 stress test were also done in 12 patients, within one month, who were at the same level of exercise. The left ventricular ejection fraction (EF) increased with exercise (69%-76%) in normal patients. All studies showed normal myocardial perfusion at effort. In CAD patients the EF increased in 4/14 patients of whom 2 had ischemia and 2 had scar on perfusion imaging. Perfusion images with Tc99m during exercise and at rest had an identical correlation with Thallium 201. The results support the concept of dual ventricular function and perfusion studies using a single Tc99m labelled myocardial agent,

and suggest that this could become the standard radionuclide stress test in the future.

Bibliografía

1. Bigger TT: Relation between left ventricular dysfunction and ventricular arrhythmias after myocardial infarction. *Am J Cardiol* 57: 8B, 1986.
2. Borer JS, Bacharach SL, Green MV, et al: Real time radionuclide cineangiography in the non-invasive evaluation of global and regional left-ventricular function at rest and during exercise in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 296: 839, 1977.
3. Borer JS, Bacharach SL, Green MV, et al: Effect of nitroglycerin on exercise induces abnormalities of left ventricular regional function and ejection fraction in coronary artery disease. Assessment by radionuclide cineangiography in symptomatic and asymptomatic patients. *Circulation* 57: 314, 1978.
4. Holman L, Sporn V, Pérez Baliño N, et al: Myocardial imaging with Tc99m CPI. Initial experience in humans (Abstr.). IV Congreso Internacional. Federación Mundial de Biología y Medicina Nuclear, 1986.
5. Jones AG, Abrams MJ, Davinson A, et al: Biological studies of a new class of technetium complexes: the hexakis (alkyisonitrile) Technetium (I) cation. *Int J Nucl Med Biol* 11: 225, 1984.
6. Pérez Baliño N, Sporn V, Rodríguez A, De la Fuente L: Prueba de esfuerzo, utilización de los radioisótopos. *Rev. Argent Cardiol* 49: 188, 1981.
7. Pérez Baliño N, Rizzo T, Sporn V, Masoli O, Sosa Liprandi A: Análisis bayesiano de la ventriculografía radioisotópica en la detección de enfermedad coronaria. *Rev Argent Cardiol* (en prensa).
8. Pchost GM, Zir KM, Moore RH, et al: Differentiation of transiently ischemic from infarcted myocardium by serial imaging after a simple dose of thallium 201. *Circulation* 55: 294, 1977.
9. Pryor D, Harrell F, Lee K, et al: Prognostic indication from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 53: 18, 1984.
10. Rothendler JA, Okada RD, Wilson RA, et al: Effect of a delay in commencing imaging on the ability to detect transient thallium defects. *J Nucl Med* 26: 880, 1985.
11. Sporn V, Pérez Baliño N, Sosa Liprandi A et al.: Diagnóstico de isquemia miocárdica transitoria mediante un nuevo agente de perfusión marcado con Tc99m (Nen-30). IV Congreso Internacional Federación Mundial de Biología y Medicina Nuclear, 1986.