

Valor del análisis digital de la imagen centelleográfica del Talio 201 en el estudio de la cardiopatía isquémica

ABEL VICTOR GARBER
MARTA KAUFMAN
KAZUMITSU SHINJI
DAVID GOLDBERG
MOISES APTECAR

Departamento Cardiovascular y Medicina Nuclear,
Institutos Médicos Antártida,
Buenos Aires.

Recibido para su publicación: 6/1983
Aceptado: 12/1983

En este trabajo nos proponemos confirmar y ampliar el valor de un método más objetivo para analizar las imágenes del Tl201, orientado hacia una mejor discriminación anatomofuncional en cuanto a la severidad y extensión de la enfermedad coronaria. El procesamiento fue digital, en imagen color y en forma cualicuantitativa. Se estudiaron 134 pacientes con una edad entre 27 y 67 años, promedio 52 años; 37 presentaban lesiones de tres vasos, 17 de dos vasos, 35 de un vaso, y 5 pacientes tenían lesiones de tronco. Los 40 pacientes restantes eran normales; de ellos, 26 confirmados por coronariografía, mientras que los otros 14 fueron considerados como tales por la baja probabilidad inicial sumada a la negatividad de varias pruebas diagnósticas. Fueron correlacionados los defectos de perfusión reversibles y/o irreversibles con la anatomía coronaria, considerando significativas las reducciones mayores del 70% de la luz arterial. La sensibilidad para detectar la enfermedad coronaria (defectos de perfusión reversibles e irreversibles) fue del 94,7%, la especificidad del 85%, y el valor predictivo + del 93,7%. En cuanto a la isquemia (defectos de perfusión reversibles solamente), los valores respectivos fueron del 90,7%, 89% y 90,7%. La sensibilidad para detectar la isquemia fue menor (80,4%) en 51 enfermos con antecedentes de infarto de miocardio, aunque la diferencia con los no infartados no fue significativa. La correlación con la anatomía coronaria demostró un valor predictivo del 91,1%, 89% y 83%, para la descendente anterior, derecha y circunfleja, respectivamente. El valor predictivo de una imagen positiva de talio para las lesiones de tronco fue bajo, pero el de una imagen negativa fue del 99%, demostrando que la presencia de un defecto de perfusión tipo tronco no asegura la existencia de tal lesión, pero que su ausencia lo descarta. La sensibilidad del método para definir la extensión de la enfermedad coronaria varía con el número de vasos comprometidos, siendo de 91,4% para las lesiones de un vaso, 86,6% para dos vasos, y 62,2% para tres vasos. En relación con la severidad de la enfermedad coronaria, se demostró un mayor número de lesiones suboclusivas entre los verdaderos positivos (73%) que entre los falsos negativos (45,8%, $P < 0,02$). La presencia de circulación colateral constituyó una importante causa de falsos negativos, ya que las lesiones suboclusivas tenían una mayor proporción de colaterales (81,8% en los falsos negativos contra un 41,4% en los verdaderos positivos, $P < 0,01$). Conclusiones: 1) El estudio del Tl201 con procesamiento digital es un método de alta predictibilidad diagnós-

Dirección postal:
Departamento Cardiovascular
Institutos Médicos Antártida
Rivadavia 4980
(1424) Buenos Aires
Argentina

tica para la enfermedad coronaria, así como para la detección de isquemia, en pacientes con o sin infarto previo. 2) Existe una buena correspondencia entre los defectos de perfusión y la anatomía coronaria, especialmente para las lesiones de la descendente anterior. 3) La ausencia de defectos de perfusión en el territorio del tronco de la coronaria izquierda hace altamente improbable la existencia de las lesiones del mismo. 4) El estudio de la perfusión miocárdica con Tl 201 no es suficientemente exacto para definir el número de vasos afectados, pero se correlaciona con la severidad de la enfermedad coronaria. 5) La utilidad práctica de este método incruento consiste en que permite establecer, mediante el conocimiento de la distribución relativa más que absoluta del flujo coronario, un verdadero "mapeo funcional" de las áreas más comprometidas.

En los últimos años los estudios centelleográficos de perfusión miocárdica con Tl201 han incrementado su popularidad como procedimiento no invasivo para detectar y evaluar los pacientes con enfermedad coronaria. Numerosos grupos de investigadores han encontrado en esta técnica un método altamente sensible y específico para el diagnóstico de la cardiopatía isquémica.¹⁻⁴

El estudio con Tl201 se diferencia de la ergometría convencional, puesto que, a pesar de utilizar el mismo protocolo de esfuerzo, mejora la detección de la isquemia, ya que los defectos de perfusión (DP) reversibles, como indicadores de la misma, al ser vistos en distintas posiciones, permiten una elevada predictibilidad diagnóstica.⁵⁻¹⁰

Sin embargo, numerosas críticas fueron elevadas respecto de este método, ya sea por el alto costo de la droga, como por el hecho de representar una técnica más relativa que absoluta, es decir que, al comparar una región miocárdica con otra para valorar el grado de perfusión, se puede incurrir en la imposibilidad de calificar correctamente territorios patológicos.¹¹ Por otro lado, se menciona el inconveniente de la definición imprecisa para catalogar los déficit de perfusión, y los múltiples métodos propuestos^{1, 3, 9, 12-16} motivaron una insuficiente discu-

sión de las variables centelleográficas en relación con la anatomía de las coronarias afectadas.

Los objetivos que persigue este trabajo, mediante la utilización de un método de procesamiento por computación en imagen color; son: a) analizar el valor diagnóstico del método en la detección de la cardiopatía isquémica; b) correlacionar la presencia de defectos de perfusión con la anatomía coronaria, y c) establecer el valor predictivo del método en cuanto al conocimiento de la localización, extensión y severidad de la enfermedad coronaria.

MATERIAL Y METODO

Pacientes. De un total de 165 pacientes consecutivos se estudiaron 134, descartándose los restantes por presentar hipertensión pulmonar o sistémica, los sometidos a cirugía cardiovascular, los portadores de valvulopatías y cardiopatías congénitas; fueron excluidos, asimismo, los enfermos con infartos de miocardio recientes (menos de tres meses), así como las anginas inestables, anginas variantes con coronarias normales, e infartos de miocardio con coronarias normales.

El grupo en estudio estaba constituido por 108 hombres y 26 mujeres, con edades entre 27 y 67 años (promedio 52 años). De los 134 pacientes, 94 eran coronarios confirmados por coronariografía; los restantes 40 eran normales, 26 corroborados por arteriografía coronaria, y 14 en los cuales se diagnosticó ausencia de enfermedad coronaria en base a una baja probabilidad inicial, de acuerdo con Diamond y Forrester¹⁷ (jóvenes asintomáticos), asociada a la negatividad de los exámenes complementarios (prueba ergométrica graduada —PEG—, Tl201 y radiocardiograma).

La mayoría de los pacientes coronarios presentaba angina de pecho y/o antecedentes de infarto previo. Treinta y siete tenían enfermedad de tres vasos, 17 de dos vasos y 35 enfermos tenían lesión de un vaso: descendente anterior (DA), 15 pacientes; coronaria derecha (CD), 14 pacientes, y circunfleja (Cx), 6 pacientes. En 5 casos se encontró lesión del tronco de la coronaria izquierda.

Arteriografía coronaria. Fue realizada por el método selectivo de Sones, considerando sig-

nificativa la estenosis coronaria cuando superaba el 70% de la luz arterial para los tres vasos principales y el 50% para el tronco de la coronaria izquierda. La *extensión* de la enfermedad coronaria fue evaluada de acuerdo con el número de vasos comprometidos (DA por arriba de la primera perforante, CD por encima del nacimiento de la marginal, y Cx en su tronco). La *severidad* fue definida por el grado de estenosis. El desarrollo de colaterales fue considerado suficiente cuando permitía visualizar claramente el vaso distal a la anastomosis homo o heterocoronaria. El ventriculograma fue realizado en OAD a 20°.

Centelleografía miocárdica. En todos los pacientes se realizó un estudio con Tl201 en ejercicio y reposo. Las imágenes centelleográficas fueron obtenidas con un lapso no mayor de 30 días posteriores a la coronariografía, descartando todos aquellos enfermos que en dicho período hubiesen presentado una intercorrelación clínica o quirúrgica importante (infarto de miocardio, síndrome intermedio, cirugía cardiovascular, etc.).

La PEG se efectuó en posición sentada, con bicicleta ergométrica de frenado electromagnético. Se utilizó un protocolo escaleriforme continuo; después de un período de precalentamiento se siguió con etapas sucesivas de 3 minutos de duración, con incrementos de 150 kgm por etapa; se monitorizó en forma continuada el ECG en EV5, y la presión arterial se controló por esfigmomanometría convencional en cada etapa. La PEG fue considerada suficiente si se alcanzó el 85% de la frecuencia máxima teórica, de acuerdo con nuestros datos en población normal;¹⁸ positiva, cuando el paciente presentó durante la misma signos y síntomas de isquemia (angor y/o desnivel del ST igual o mayor de 2 mm), disnea o extrasístoles ventriculares frecuentes. Fueron descartadas del estudio las PEG insuficientes o anormales por elevación tensional excesiva.

El Tl201 fue inyectado en una dosis promedio de 1,5 mCi en el pico máximo del esfuerzo o al aparecer los síntomas o signos de isquemia, continuando el paciente el pedaleo por el lapso de un minuto después de la inyección; luego del mismo, el enfermo fue colocado bajo la cámara por el tiempo suficiente que asegurase la

distribución del trazador en el miocardio, evitando las demoras que pudiesen provocar la redistribución precoz. Se utilizaron tres posiciones para la adquisición: OAI a 45°, anterior y lateral izquierda; la adquisición fue realizada con un colimador multipropósito, en una cámara gamma Elscint, modelo Dymax VF, y procesada en imagen color por un sistema de computación Dycom 80. Fueron adquiridas en cada posición 350.000 cuentas, usando una ventana del 20%, contrastada a un fotopico del Tl201 de 78,5 Kev.

El procesamiento por computación fue realizado en imagen color, utilizando un método cualicuantitativo, modificación del de Godart.¹⁹ Como fue previamente presentado,²⁰ la imagen recién adquirida fue ampliada (zoom), normalizada a la mayor escala color del pixel (256 cuentas), y definida mediante el isocontorno correspondiente al 75% de las máximas cuentas intramiocárdicas. Para compensar la posible pérdida de éstas, se le adicionó luego otra imagen ampliada sin procesar; finalmente, se sustrajo el fondo o *back-ground*, del 15% de las máximas cuentas en el esfuerzo y del 10% en el reposo¹⁹ (Fig. 1).

Interpretación de las imágenes. La imagen resultante del procesamiento digital permitió valorar cualicuantitativamente cada posición. Considerando como fisiológicas las variaciones de cuentas intramiocárdicas de hasta un 25% de las cuentas máximas, la imagen color proyectada permitió la discriminación de 16 grados en la escala cromática, de tal manera que cada color correspondió a 16 cuentas, es decir, a un 6,25% de las cuentas máximas intramiocárdicas (256 cuentas, como fue mencionado). Se consideraron significativas las variaciones mayores de 25%, o sea, de cuatro escalas de color. Así, un defecto de perfusión fue considerado leve cuando un segmento variaba entre un 25% a un 50%, moderado de 50% a 75%, y severo por encima del 75%, por supuesto, siempre en relación con el máximo de cuentas intramiocárdicas.

La reversibilidad de un defecto de perfusión se investigaba dos a cuatro horas después del ejercicio, en base a la redistribución del trazador. El DP se consideraba reversible cuando existía una mejoría con el tiempo en el segmento con-

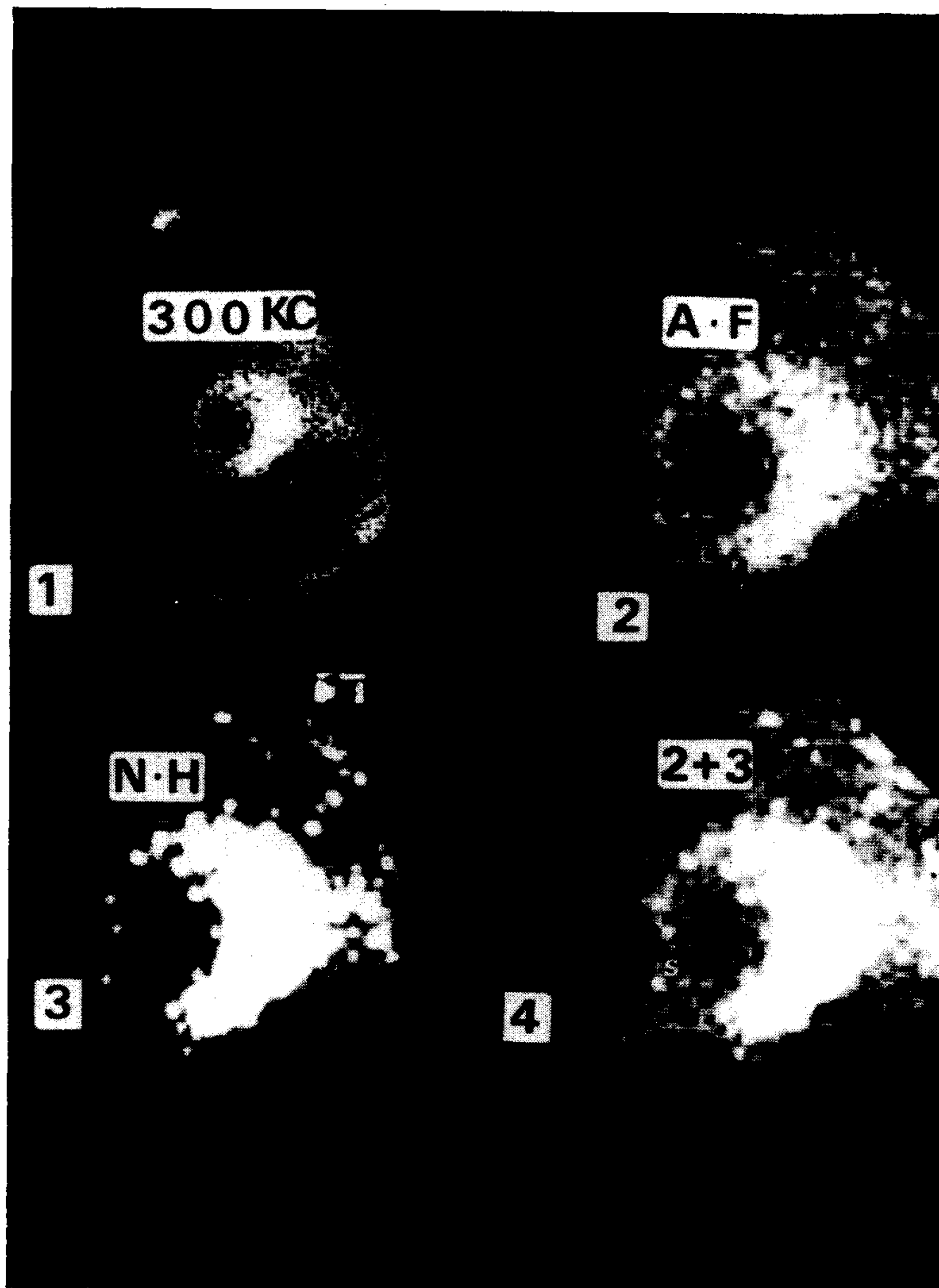


Fig. 1. Procesamiento digital de la imagen del Tl201. 1) Adquisición: 300 kilocuentas (KC). 2) Imagen ampliada (A) y fondo sustraído (F). 3) Normalización (N) y homogeneización (H) de la imagen. 4) Adición de las imágenes 2 y 3. La figura muestra un adelgazamiento del septum interventricular (S) por hipoperfusión septal.

siderado de por lo menos un 25% (cuatro escalas de color) respecto de las cuentas intramiocárdicas durante el ejercicio; irreversible en la situación intermedia.

La validez del método cualicuantitativo en el procesamiento con imagen color, referida a la variación interobservadores, fue demostrada, en el análisis de 308 pares de segmentos, mediante una concordancia del 97% para los segmentos normales y del 93% para los patológicos; las interpretaciones fueron realizadas por dos obser-

vadores independientes, uno de ellos no experimentado²⁰ (Fig. 2).

Distribución de los territorios coronarios. De acuerdo con trabajos previos,²¹ se consideró la correspondencia de la distribución anatómica de las tres arterias coronarias principales con 11 segmentos, en las tres posiciones habituales para el estudio con Tl201. Como puede observarse en la Fig. 3, la DA irriga el territorio del septum a nivel de la primera perforante (segmento 1), la cara anterolateral (segmentos

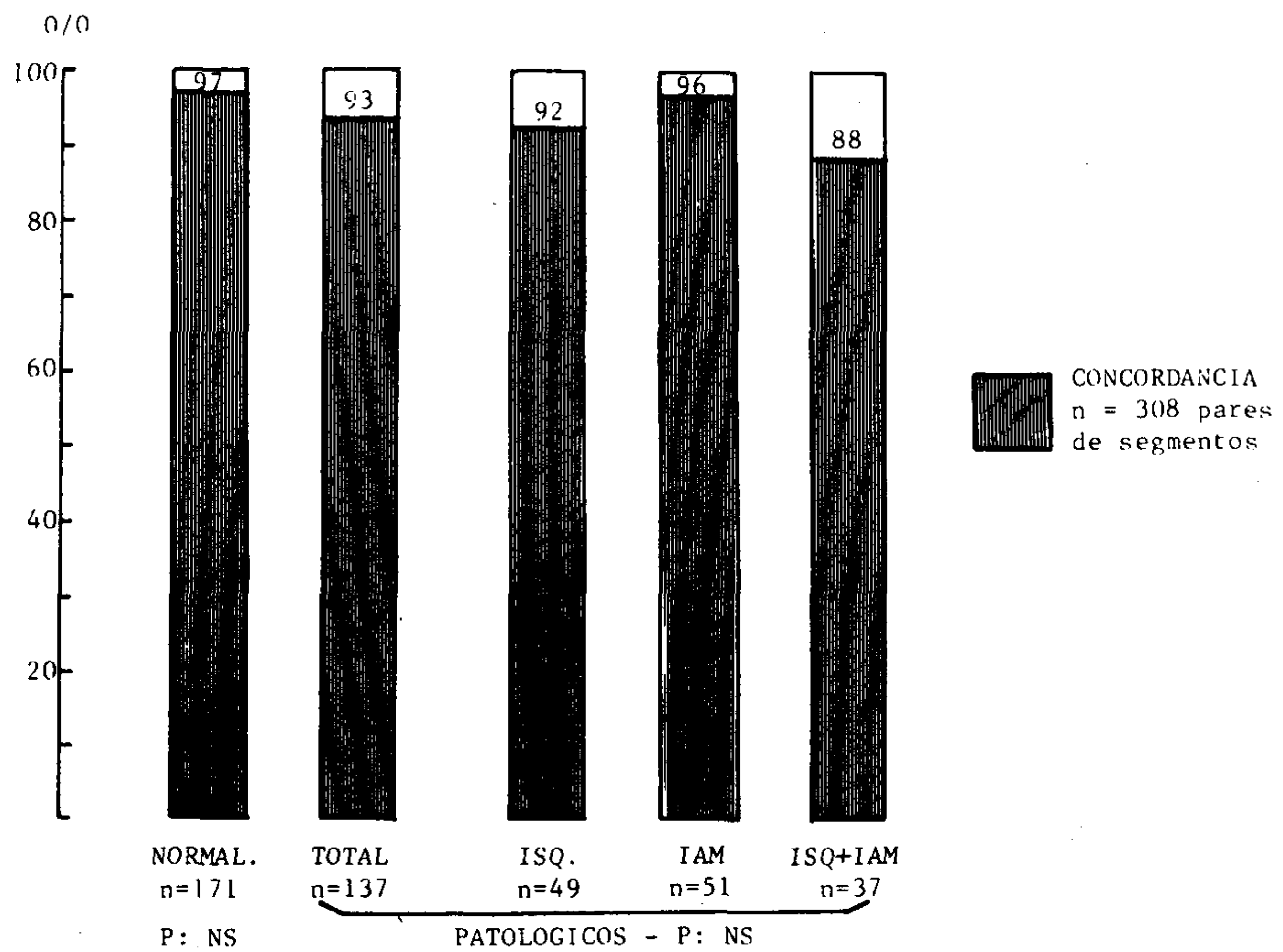


Fig. 2. Concordancia interobservadores en la interpretación de la patología segmentaria (n = 28 pacientes).

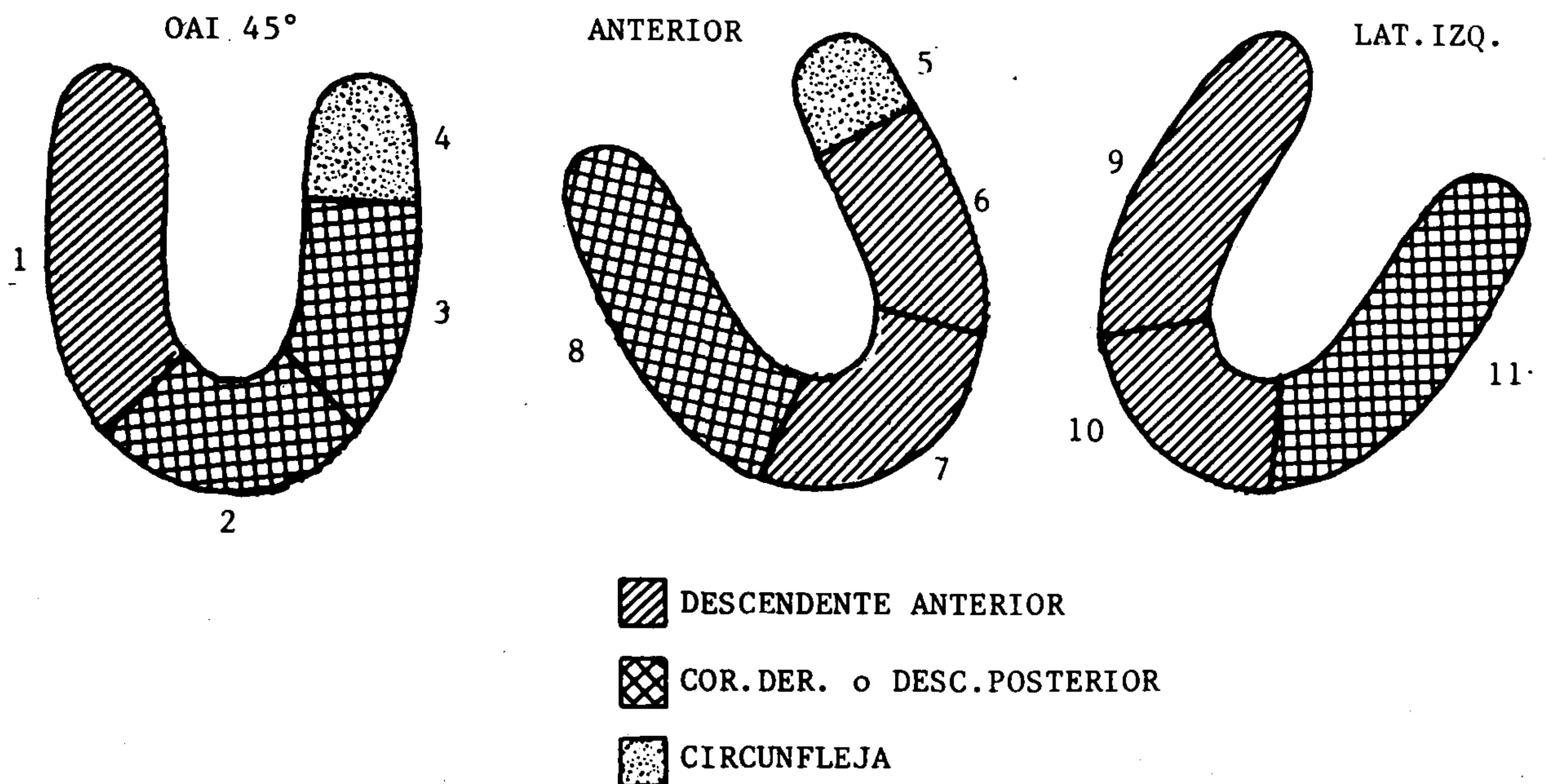


Fig. 3. Distribución de los territorios coronarios (ver texto).

6 y 7) a la altura de la primera diagonal, y los segmentos 9 y 10 por debajo de la misma.

La coronaria derecha irriga los segmentos 3 y 8 en su parte proximal y el 2 en la distal, representados ambos por el segmento 11 en la posición lateral izquierda; finalmente, la circunfleja proximal se relaciona con el segmento 4, y la obtusa marginal con el segmento 5.

Interpretación de los resultados. Una vez establecidos los territorios coronarios, se correlacionaron las lesiones mayores del 70% de la rama arterial correspondiente con los defectos de perfusión, ya sea reversibles (isquemia) o irreversibles (infarto), calificando la sensibilidad, especificidad y valor predictivo del método, tal como puede apreciarse en la Fig. 4.²¹

Para la comparación estadística de los resultados indicativos de la severidad y extensión de la enfermedad coronaria se empleó el método del X^2 ; el nivel de significación aceptado fue de $P < 0,05$.

Se considerarán cuatro aspectos fundamentales en los resultados, referentes a la detección de: a) presencia, b) localización, c) extensión y d) severidad de la cardiopatía isquémica.

RESULTADOS

Se considerarán cuatro aspectos fundamentales en los resultados, referentes a la detección de: a) presencia, b) localización, c) extensión y d) severidad de la cardiopatía isquémica.

A. Análisis de los criterios diagnósticos

I) *Criterio de detección de la enfermedad coronaria* (DP reversibles e irreversibles).

a) *Pacientes coronarios.* En la Tabla 1 se presenta la distribución de los 94 pacientes coronarios de acuerdo con el número de vasos comprometidos. Se observa que 89 pacientes eran verdaderos positivos (VP) y 5 falsos negativos (FN), correspondiendo a una sensibilidad del 94,7%. De los 5 falsos negativos, 2 presentaban lesiones de tres vasos y los restantes lesión de un vaso, tratándose de la CD en un caso y de la Cx en dos.

b) *Sujetos normales.* Cuarenta sujetos eran normales, 34 verdaderos negativos (VN) y 6 falsos positivos (FP). La especificidad fue, en consecuencia, del 85%, con un valor predictivo del 93,7%. Los falsos positivos incluían dos miocardiopatías (con DP irreversibles), dos pacientes con lesiones de la DA del 50% (DP reversibles); en dos casos se trataba de defectos de técnica, en uno de ellos por haberse practicado la inyección del radiofármaco durante un cuadro vasovagal con hipotensión arterial (Tabla 2).

II) *Criterio de detección de la isquemia* (DP reversibles) (Tabla 1).

a) *Pacientes coronarios.* Se dividieron de acuerdo con que tuviesen o no infarto previo.

a-1) *Coronarios sin infarto de miocardio.* Cuarenta y tres pacientes coronarios no tuvieron infarto de miocardio; 39 de ellos fueron VP y sólo se observaron 4 FN (2 de tres vasos y 2 con

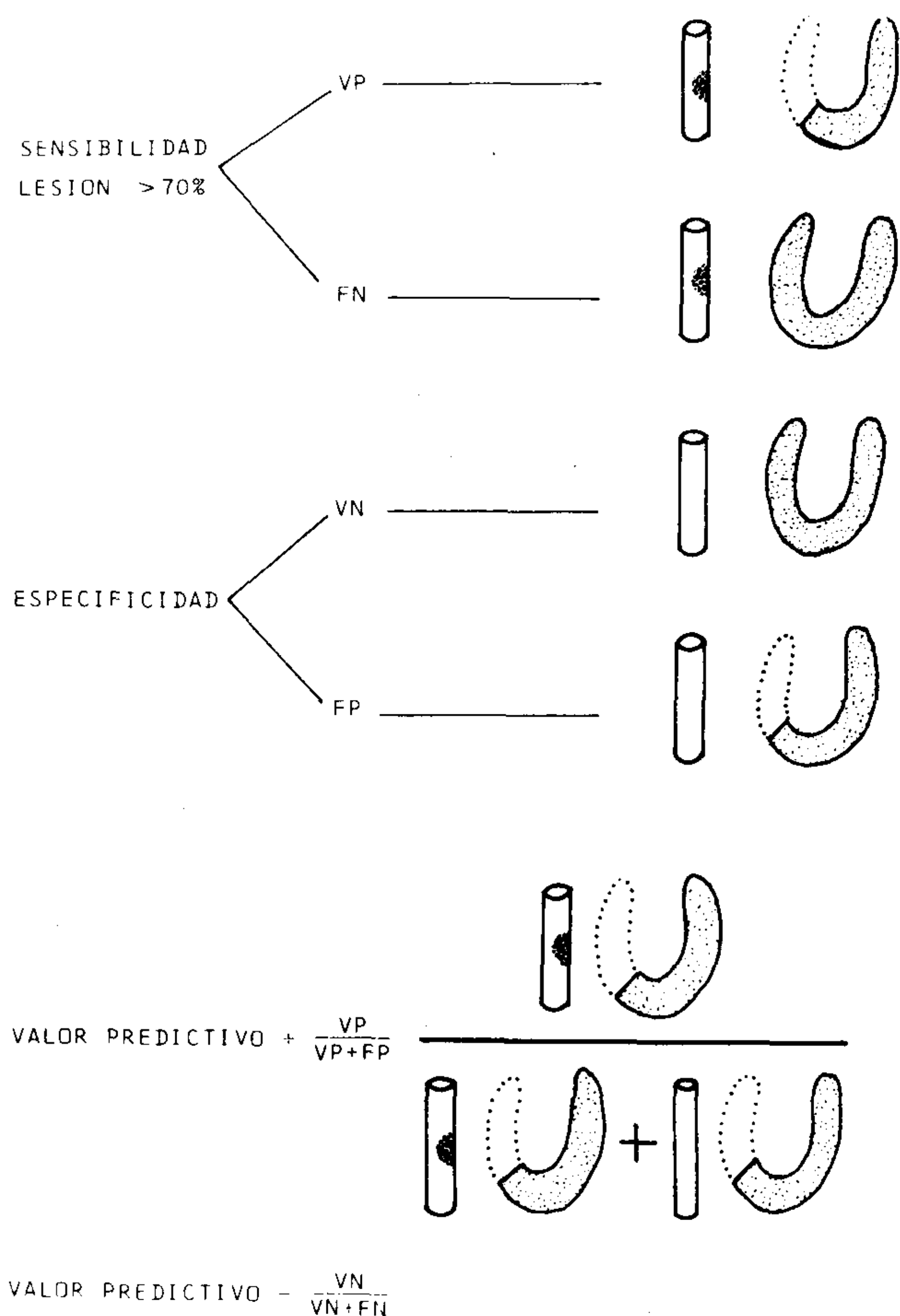


Fig. 1. Correlación de los defectos de perfusión con la patología coronaria. VP=verdaderos positivos; FN=falsos negativos; VN=verdaderos negativos; FP=falsos positivos.

Tabla 1
Resultados de los estudios centelleográficos con Tl201 en coronarios (n = 94)

Vasos	Detección de la enfermedad coronaria (Def. perf. reversibles e irreversibles)		Detección de la isquemia (Def. perfusión reversibles)			
	VP	FN	No IM		IM	
			VP	FN	VP	FN
Tres vasos	35	2	15	2	17	3
Dos vasos	17	—	5	—	10	2
Descendente anterior	15	—	9	—	4	2
Coronaria derecha	13	1	4	—	7	3
Circunfleja	4	2	3	2	1	—
Tronco coronaria izquierda	5	—	3	—	2	—
Totales	89	5	39	4	41	10
Sensibilidad %	94,7 (89/94)		90,7 (39/43)		80,4 (41/51)	
Especificidad %	85,0 (34/40)		89,5 (34/38)		89,5 (34/38)	
Valor predictivo %	93,7 (89/95)		90,7 (39/43)		91,4 (41/45)	

Tabla 2
Características de los falsos positivos (n = 6)

Nº	Diagnóstico	Defecto perfusión
2	Miocardopatías	DP irreversibles
2	DA (50-60%)	DP reversibles
1	Defecto técnico	DP reversible
1	Hipotensión	DP reversible

lesiones de la circunfleja). La sensibilidad fue del 90,7%.

a-2) Coronarios con infarto de miocardio. Cincuenta y un pacientes coronarios presentaban antecedentes de infarto de miocardio (más de tres meses de evolución). Definiéndolos por la presencia de DP reversibles, ya sea en el área del infarto o fuera de la misma; 41 pacientes tenían isquemia periinfarto o en territorios alejados de la necrosis. En cambio, 10 pacientes no tuvieron DP reversibles, y fueron interpretados como FN. La sensibilidad fue de 80,4%, con una diferencia estadísticamente no significativa en relación con los coronarios sin

infarto previo.

b) Sujetos normales. De los 40 pacientes normales, 4 presentaban DP reversibles, siendo la especificidad del 89,5% y el valor predictivo del 91,4% (41/45).

B. Correlación con los territorios coronarios

Fueron analizados los 94 enfermos coronarios, comparando los DP con las lesiones mayores del 70% para las tres arterias principales y del 50% para el tronco de la arteria coronaria izquierda.

a) Lesiones de las arterias coronarias. Como se puede observar en la Fig. 5, la mejor sensibilidad correspondió a la DA (91,4%), luego a la CD (84,4%) y finalmente a la Cx (64,3%). La especificidad era prácticamente similar para las tres coronarias (DA 85,7%, CD 85,8% y Cx 90,3%), mientras que el valor predictivo nuevamente se ordenaba en DA, CD y Cx (91,1%, 89% y 83%, respectivamente).

b) Lesiones del tronco de la coronaria izquierda: fueron identificados por DP en los territorios de la DA y Cx. Cuatro de los cinco pacientes con lesiones de tronco presentaban esta característica (sensibilidad, 80%), mientras que sobre 129 troncos normales hubo 40 falsos

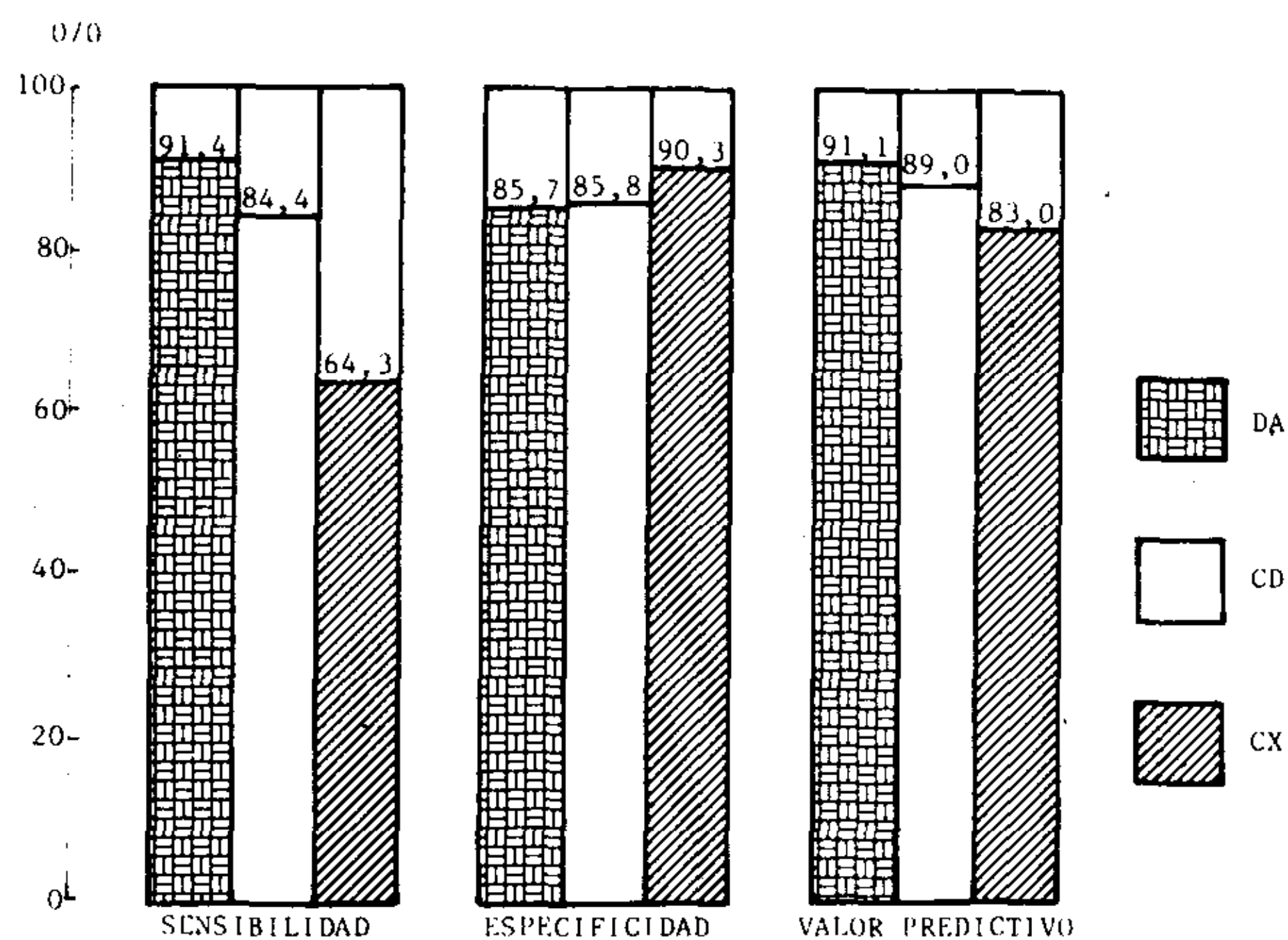


Fig. 5. Detección de los territorios coronarios (n = 129).

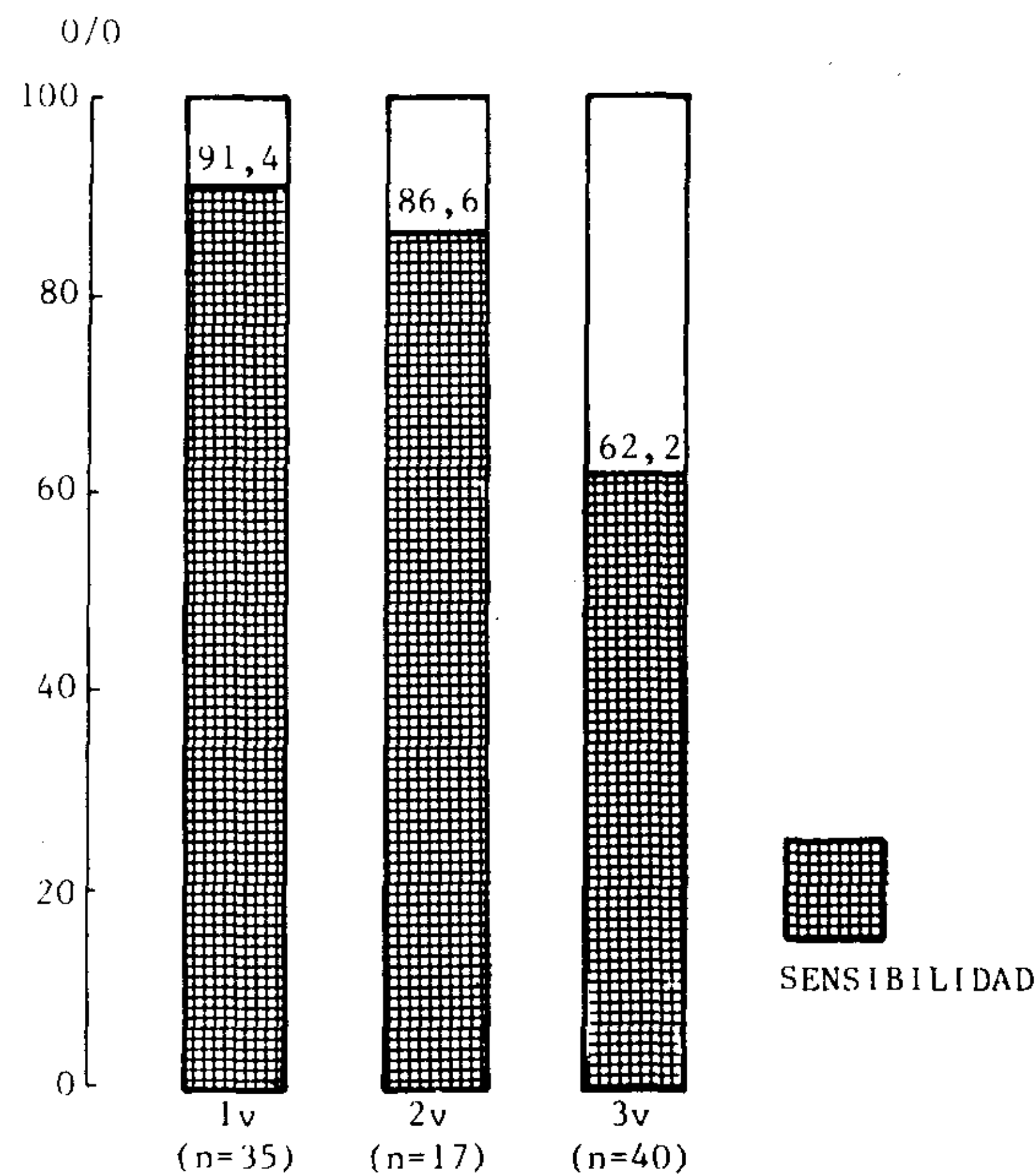


Fig. 6. Sensibilidad para detectar el número de vasos comprometidos.

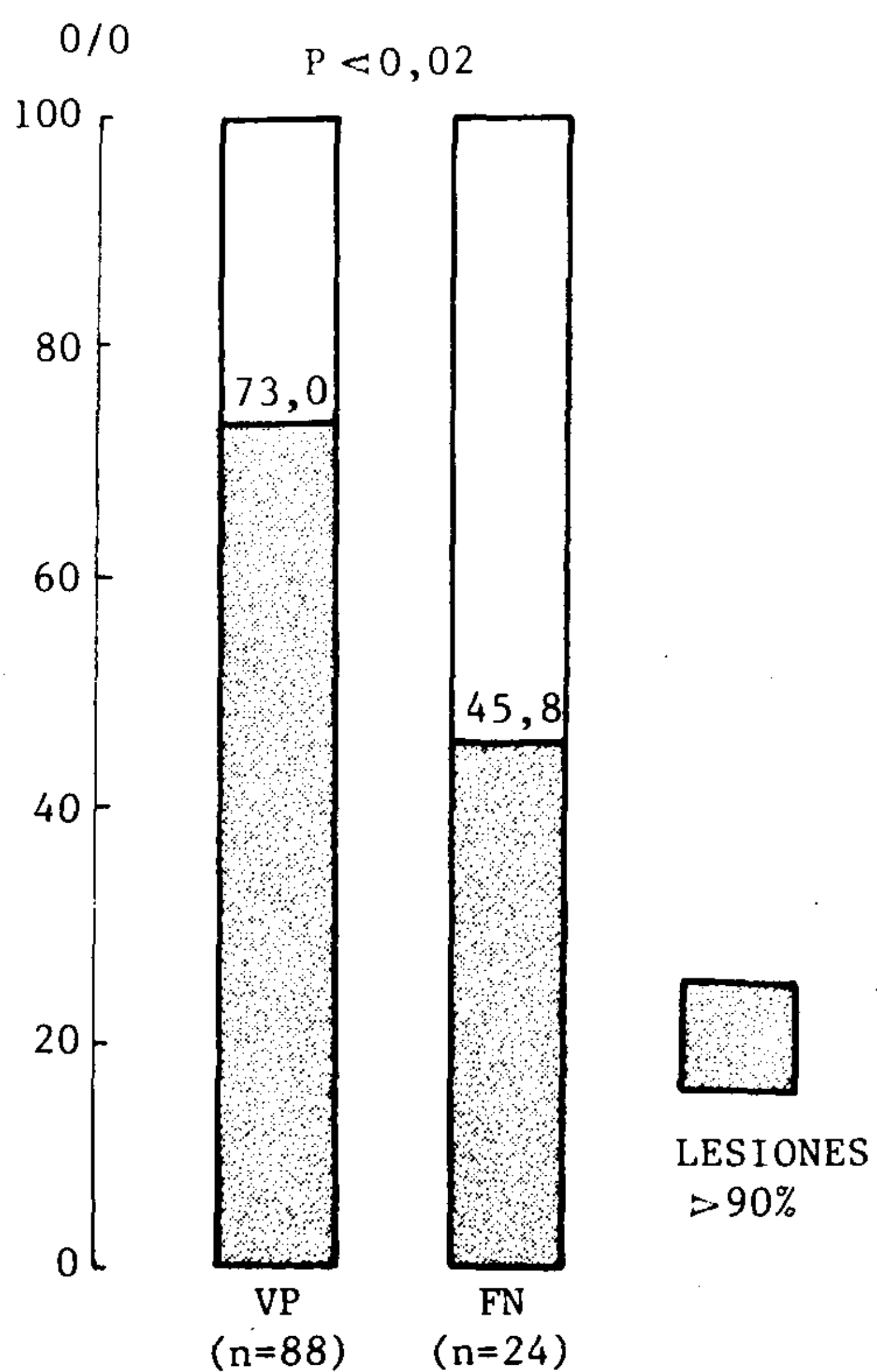


Fig. 7. Severidad de las lesiones de tres vasos.

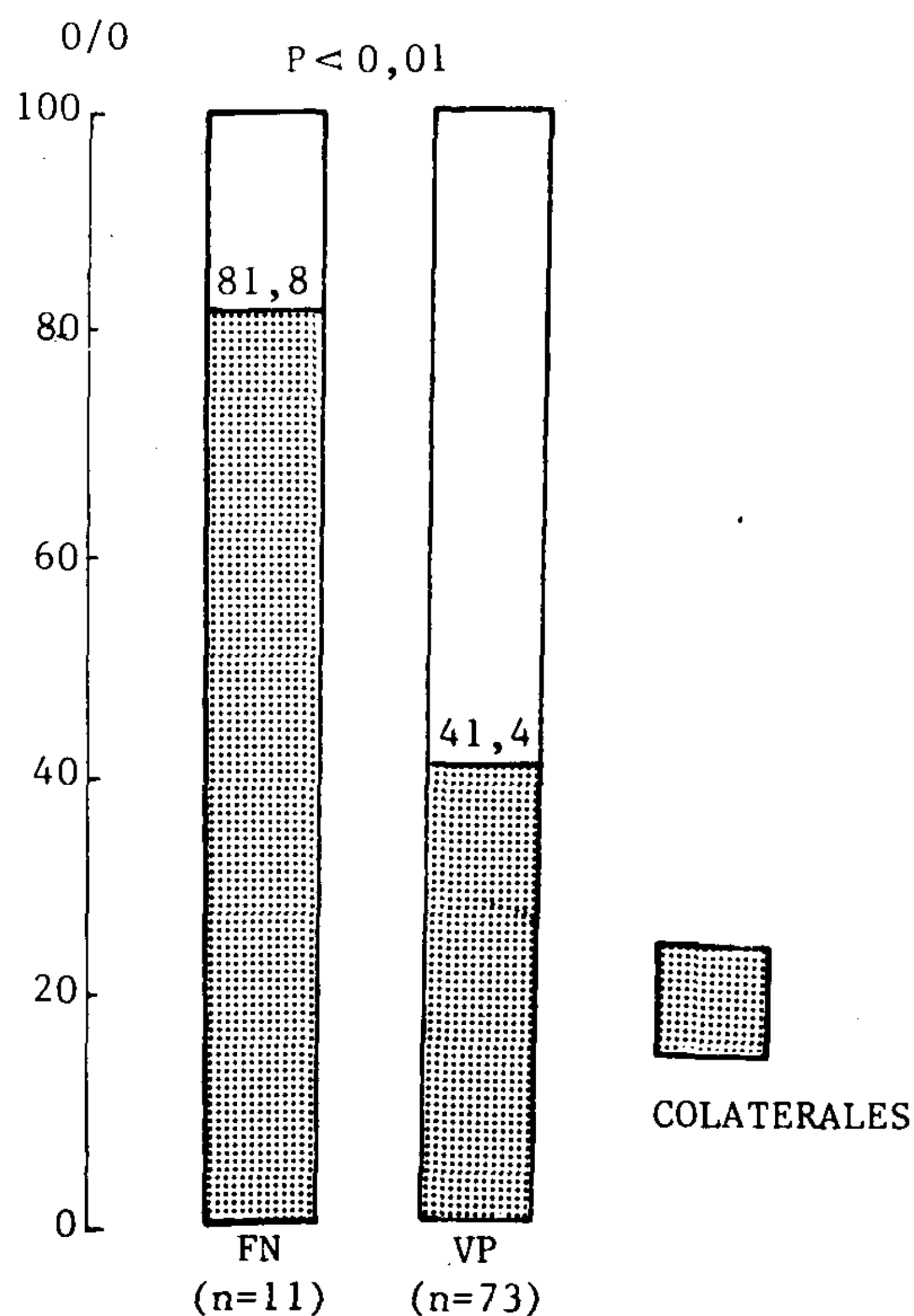


Fig. 8. Presencia de colaterales en territorios con lesiones sub-occlusivas, en relación a los DP.

positivos (especificidad del 71,2%). De los 40 falsos positivos que presentaban DP "tipo tronco" (regiones de la DA y Cx), 23 pacientes tenían lesiones de tres vasos, 16 de dos vasos, y un paciente tenía coronarias normales. El valor predictivo de una imagen "tipo tronco" era, por lo tanto, sumamente bajo (10%), mientras que el valor predictivo negativo, es decir, la probabilidad de no encontrar lesiones de tronco en ausencia de los DP mencionados, era muy alto (un tronco falso negativo sobre 99 troncos verdaderos negativos = 99%). Ello significa que la presencia de un DP tipo tronco no confirma tal lesión, pero su ausencia la descarta.

C. Sensibilidad para detectar la extensión de la enfermedad coronaria

De acuerdo con el número de vasos comprometidos, observamos que la mayor sensibilidad correspondía a las lesiones de un vaso (91,4%), luego para dos vasos (86,6%) y, finalmente, para tres vasos (62,2%) (Fig. 6).

D. Detección de la severidad de la enfermedad coronaria

Fueron analizados dos aspectos:

a) Grado de obstrucción. Correlacionando la presencia de lesiones suboclusivas (mayores del 90%) en pacientes con lesiones de tres vasos, se observa que los segmentos con DP verdaderos positivos presentaban un 73% de tales estenosis, contra un 45,8% de suboclusiones en los FN ($P < 0,02$) (Fig. 7).

b) Presencia de colaterales. En la Fig. 8 se observa que en dos grupos de arterias subocluidas la prevalencia de colaterales es mayor entre los FN (81,8%) que en los verdaderos positivos (41,4%, $P < 0,01$).

DISCUSION

La introducción del Tl201 como agente detector selectivo de las imágenes de perfusión miocárdica, ha sumado una nueva dimensión a la evaluación no invasiva del paciente coronario.

Durante el ejercicio, las regiones miocárdicas dependientes de una arteria coronaria con estenosis significativa acumulan relativamente menos trazador que el miocardio normal, ya que la

captación miocárdica del Tl201 depende del flujo coronario y de la extracción del radiofármaco a nivel de la membrana celular (bomba de Na-K-ATPasa); si la misma no se encuentra alterada, la concentración miocárdica del Tl201 dependerá del flujo sanguíneo en forma prácticamente exclusiva, apareciendo así imágenes frías en los territorios hipoperfundidos durante el ejercicio. La redistribución del Tl201, en cambio, constituye una de las propiedades en las que interviene la célula miocárdica en su equilibrio con el *pool* sanguíneo del trazador, a través de la membrana celular. A lo largo del tiempo (2-4 horas) las concentraciones del Tl201 se igualan de manera uniforme en todas las regiones del miocardio; la ausencia de redistribución nos orienta hacia un problema de membrana celular (infarto, fibrosis, miocarditis, etc.).²²

Analizando los resultados de este trabajo podemos resaltar varias implicancias.

a) *Aspectos metodológicos.* Uno de los inconvenientes que se presentan con Tl201 es la interpretación visual del mismo. La principal dificultad reside en establecer el correcto umbral de perfusión miocárdica normal. Es así como una imagen dibujada en una *polaroid* o placa radiográfica en escala de grises sin procesar está sujeta a dos inconvenientes: por un lado, el de establecer correctamente los bordes de la silueta cardíaca, debido a una elevada actividad del fondo o *background* del trazado, y, por el otro, el de estar limitada por el llamado "rango dinámico" del film (revelado, exposición, calidad del material, etc.). La variación de la intensidad de las imágenes puede causar seudodefectos de perfusión y, por lo tanto, problemas de interpretación. El método empleado en nuestro laboratorio utiliza el procesamiento cualicuantitativo en imagen color y presenta la ventaja de la flexibilidad del control digital, mejorando la imagen adquirida; por otro lado, el utilizar un código de colores facilita la clara separación de los 16 niveles de intensidad, difíciles de conseguir con la escala de grises. Estas ventajas han sido puestas en evidencia por la escasa variación interobservadores de nuestro método, ya que la discordancia en la interpretación de segmentos normales fue de un 3%, y de segmentos

patológicos de un 7%, estableciendo un promedio de 5% para el método.^{20, 23}

b) *Criterios diagnósticos.* Para valorar la utilidad del método en la detección de la cardiopatía isquémica, creímos necesario, siguiendo a Becker,²⁴ utilizar criterios que permitan apreciar no sólo la isquemia sino también otros elementos que contribuyen al diagnóstico de la enfermedad coronaria, fundamentalmente la necrosis, es decir, algo así como emplear en forma conjunta el ECG para detectar el infarto y la PEG para hacerlo con la isquemia. De esta manera, el criterio para detectar la enfermedad coronaria, integrado por los DP reversibles e irreversibles, nos permitió incrementar la sensibilidad en desmedro de la especificidad, disminuida por la presencia de falsos positivos por miocardiopatía, que presentan habitualmente DP irreversibles; sin embargo, por otro lado, la detección de la isquemia, representada por los DP reversibles, contribuyó a mejorar la especificidad.

La identificación de la isquemia se orientó, a su vez, hacia dos aspectos: por un lado, fueron considerados los pacientes sin infarto previo, grupo en el cual la sensibilidad del método fue de 90,7%, con una especificidad de 89,5% y un valor predictivo de 90,7%, similar al comunicado por otros autores.^{25, 26} En cuanto al segundo aspecto, se orientó a saber si un paciente, coronario confirmado por un infarto previo, actualmente es o no un isquémico. Si bien en esta situación la sensibilidad es más baja (80,4%), no es significativamente diferente de aquellos pacientes sin infarto, demostrando, al igual que otros autores,²⁷ que la presencia de una secuela no distorsiona la capacidad del método para detectar la isquemia, tanto en área infartada como fuera de la misma.

Es indudable que la interpretación de estos resultados debe ser enfocada a la luz del ya clásico teorema de Bayes, puesto que la elevada prevalencia de pacientes anginosos e infartados en nuestra población modifica el valor predictivo del método. De todos modos, los 134 pacientes de este estudio fueron prácticamente consecutivos, incluyen un 30% de sujetos con coronarias normales y, por lo demás, configuran una muestra representativa de la población habitual de

un servicio de cardiología nuclear, población generalmente preseleccionada, tanto en la experiencia general como en la nuestra, por las indicaciones corrientes de los estudios radioisotópicos y los métodos de investigación que muchas veces preceden al que estamos analizando.

Creemos de interés un repaso de los errores del método, en cuanto a su capacidad diagnóstica. Como fue señalado, hubo cinco falsos negativos; dos de ellos fueron pacientes con lesiones de tres vasos, cuya detección por el Tl201 ofrece dificultades, puesto que la disminución difusa del trazador en todo el miocardio no permite la comparación de sus concentraciones.¹⁻⁴ En los restantes pacientes intervinieron otras causas de falsa negatividad, tales como poco territorio miocárdico comprometido (CD, Cx) o la existencia de circulación colateral adecuada. En cuanto a los falsos positivos, correspondieron a miocardiopatías, defectos de técnica, y a pacientes con lesiones de la DA del 50%, que tuvieron defectos de perfusión a altos niveles de carga (recalcamos que se utilizó el criterio del 70% para definir las estenosis significativas, que aumenta la sensibilidad —menos FN— pero disminuye la especificidad —más FP— en relación con el criterio del 50%). Recordemos también que fueron descartadas del estudio otras causas de FP, como ser el espasmo coronario y el infarto de miocardio con coronarias normales.

c) *Correlación con la anatomía coronaria.* La correlación de los DP con la anatomía coronaria pudo demostrar que existe una elevada predictibilidad diagnóstica del vaso comprometido, tal como se observa en la Fig. 5, estando vinculada con la extensión de la masa miocárdica irrigada por la arteria respectiva.²⁸ Así, el valor predictivo para detectar lesiones de la DA fue mayor (91%), seguido por la CD (89%), y finalmente por la arteria que irriga la menor extensión de miocardio, es decir, la circunfleja (63%), datos éstos que coinciden con los de la literatura.^{29, 30}

La lesión del tronco de la coronaria izquierda, por su parte, presenta una muy baja predictibilidad, debido al gran número de falsos positivos que pueden ofrecer una imagen "tipo tronco", con defectos de perfusión correspondientes al

territorio de la DA proximal y Cx (tres vasos, dos vasos, aún normales). Sin embargo, el valor predictivo negativo (que se refiere a la muy baja prevalencia de lesiones de tronco en pacientes que no tienen DP "tipo tronco", puede tener valor diagnóstico, en el sentido de que la presencia de dicho DP no confirma la presencia de esa lesión, pero su ausencia la descarta.^{31, 32}

d) *Severidad de la lesión coronaria.* Otro tema de discusión es el aporte del centelleograma miocárdico con Tl201 al conocimiento de la severidad de la enfermedad coronaria, entendiendo por tal el grado de estenosis de las arterias coronarias. Como se observa en la Fig. 7, en la población de pacientes con tres vasos enfermos, la prevalencia de lesiones suboclusivas es significativamente mayor en los verdaderos positivos (73%) que en los falsos negativos (45,8%, $P < 0,02$); por lo tanto, la presencia de un defecto de perfusión en una enfermedad de tres vasos orienta a pensar en el territorio coronario más severamente comprometido.^{30, 33}

El desarrollo de una importante circulación colateral puede ocultar lesiones de gran severidad, condicionando a menudo falsos negativos.²⁸ Vemos en la Fig. 8 cómo dos grupos de segmentos con lesiones semioclusivas de igual magnitud presentan una prevalencia significativamente mayor ($P < 0,01$) de falsos negativos en el grupo que incluye segmentos con mayor circulación colateral (81,8%), respecto de los verdaderos positivos, que tienen una prevalencia menor (41,4%) de colaterales.³⁰

e) *Extensión de la enfermedad coronaria.* El número de vasos comprometidos, indicio de la extensión de la enfermedad coronaria, es el tema final de la discusión. Como fue señalado, la sensibilidad para detectar el número de arterias afectadas disminuye a medida que aumenta el compromiso de las mismas. La alta sensibilidad del 91% para detectar lesiones de un vaso reproduce el clásico experimento de la ligadura de un vaso coronario en perros, provocando la claudicación distal. Debemos llamar la atención, también, que dos pacientes con lesiones únicas del 50% de la DA, que presentaron DP a altos niveles de carga, fueron considerados como falsos positivos, puesto que la exigencia metodológica del trabajo nos obliga a considerar como

patológicas únicamente las lesiones mayores del 70%.

Al incrementar el número de vasos comprometidos, la sensibilidad disminuye, siendo del 86,6% para dos vasos y bajando a 62,2% para tres vasos (Fig. 6).^{14, 30, 34} Esta reducción de la sensibilidad al aumentar el número de vasos comprometidos tiene varias explicaciones: a) En pacientes con lesiones de tres vasos podemos encontrar distintos grados de severidad de la estenosis, es decir que el nivel del umbral de isquemia no es el mismo para una lesión del 70% que para una suboclusión del 90%. El Tl201 es inyectado en el momento de las manifestaciones clínicas de isquemia (angor y/o ST), que probablemente corresponden al sector coronario más comprometido, ocultando a los restantes.³⁰ b) Como el Tl201 se concentra por el principio de los cambios relativos y no absolutos del flujo, el DP es la resultante de la comparación de un área respecto de otra y, por lo tanto, si ambas se encuentran igualmente comprometidas no revelan los defectos de perfusión de sus territorios. Los estudios experimentales de Gould³⁵ concluyeron que un DP se hace evidente respecto de otra área cuando existe una diferencia del flujo regional de 2/1, o sea 100%. c) Es posible que, ante el mismo grado de estenosis en dos regiones coronarias, claudique aquella que presente más masa miocárdica involucrada (por ejemplo, DA respecto de la Cx).²⁸ d) Por último, el grado de isquemia dependerá de la circulación colateral que influirá en la perfusión de dicha área en juego.

f) *Implicancias clínicas.* Con lo anteriormente expuesto se pueden extraer dos aspectos prácticos y de positiva aplicación clínica. En primer término, el tener en cuenta la falacia en que se incurre al comparar un elemento anatómico (la coronariografía) que detecta la "causa" (obstrucción arterial), con el hecho funcional objetivado por el Tl201, y que representa una "consecuencia" de aquélla, es decir, la isquemia. Sabemos experimentalmente que una lesión superior a un 70%-80% de un vaso coronario provoca una caída del flujo proporcional a la estenosis; sin embargo, ignoramos qué sucede cuando la enfermedad coronaria se hace extensiva a múltiples vasos, estableciendo un verdade-

ro sistema de equilibrio hidráulico, orientado a compensar la hipoxia celular.

Por ser un radiotrazador selectivo de la célula miocárdica, el Tl201 analiza, de acuerdo con su concentración, la verdadera relación entre el aporte y la demanda, estableciendo la posibilidad de que un incremento significativo de las necesidades metabólicas celulares pueda ser compensado o no mediante un aporte circulatorio insuficiente. Por lo tanto, el defecto de perfusión del Tl201 no sólo representa una relación con la obstrucción coronaria, sino que es también una expresión de la falla de los múltiples mecanismos compensatorios, representados, hasta donde conocemos, por el sistema neurovegetativo, las colaterales, la vasorregulación local, la reserva coronaria regional o del sistema, etc.

El segundo aspecto a destacar corresponde al planteo que debemos aplicar frente a un defecto de perfusión reversible del Tl201. Es posible que el mismo nos esté "señalando" o "localizando", como en un mapeo funcional, el área de:

- Menor umbral de isquemia.
- Mayor severidad de estenosis.
- Compromiso de una mayor extensión de masa miocárdica.
- Menor protección por colaterales.
- Viabilidad miocárdica.

Probablemente en un futuro no muy lejano, como en otros centros mundiales, el estudio de la perfusión miocárdica complementa la coronariografía prequirúrgica, detectando en una enfermedad de múltiples vasos el área más crítica y viable que requiera el by-pass preferencial. Tal vez conteste así a un interrogante más fisiopatológico, para que la indicación quirúrgica se haga no sólo sobre el número de vasos comprometidos, sino sobre la extensión del área del ventrículo izquierdo expuesta a un daño irreparable, aunque esto represente enfermedad de un solo vaso.

CONCLUSIONES

1) El estudio centelleográfico con Tl201 y procesamiento en imagen color es un método diagnóstico que posee un alto valor predictivo en el diagnóstico de la enfermedad coronaria, así

como para detectar la isquemia en pacientes con o sin infarto previo.

2) Existe una buena correspondencia entre los DP y la anatomía coronaria, especialmente en el territorio de la DA.

3) La ausencia de los DP miocárdica en el territorio del tronco de la coronaria izquierda hace altamente improbable la existencia de una lesión del mismo.

4) El estudio de la perfusión miocárdica con Tl201 no es suficientemente exacto para la detección del número de vasos enfermos, pero se correlaciona con la severidad de la enfermedad coronaria.

5) La utilidad práctica de este método incruento consiste en que, mediante el conocimiento de la distribución relativa más que absoluta del flujo coronario, se puede establecer un verdadero mapeo funcional de las áreas más comprometidas.

VALUE OF THE DIGITAL ANALYSIS OF THALLIUM-201 SCINTIGRAPHIC IMAGING IN THE ASSESSMENT OF CORONARY HEART DISEASE

The purpose of the present study was to confirm and increase the usefulness of an objective method for the analysis of Thallium-201 perfusion imaging, aiming at a better anatomical and functional assessment of the severity and extension of coronary heart disease. The procedure was carried out qualitatively by a digital processing in colour image. 134 patients were studied, with an age range from 27 to 67 years (mean 52 years). 94 had coronary artery disease which was confirmed by coronariography in all the cases. Of them 37 had 3-vessels lesions; 17 2-vessels; 35 single vessel; and 5 had left main trunk lesions. The other 40 subjects were normal: 26 checked by coronariography and the remaining 14 were so considered on the basis of a very low pre-test probability, and the negative results of a series of diagnostic procedures. The reversible and/or irreversible perfusion defects were correlated with the coronary anatomy, accepting as significant narrowings above 70% of the arterial volume. Sensitivity for the detection of coronary artery disease (reversible and irreversible per-

fusion defects) was 94.7%, specificity 85%, and predictive value of a positive scan, 93.7%. As to ischemia (reversible perfusion defects only), the respective figures were 90.7%, 89% and 90.7%. Sensitivity to detect ischemic areas was lower in 51 patients with previous myocardial infarction (80.4%), but the difference with patients without previous myocardial infarction scars was not significant. The correlation with coronary anatomy disclosed a predictive accuracy of 91.1%, 89% and 83%, for the anterior descending, right and circumflex artery, respectively. The predictive value of Thallium 201 imaging was low for left main trunk lesions. But it was very high for negative findings (predictive value of a negative scan, 99%), pointing out that the presence of trunk-like perfusion defect does not prove the existence of such a lesion, but the absence of such images certainly discards it. The sensitivity of the method to define the extension of coronary artery disease fluctuates with the number of involved vessels, being 91.4% for one, 86.6% for two, and 62.2% for three arteries. As to the severity of coronary artery disease, a higher number of subocclusive lesions was observed in the true positives (73%) than in the false negatives (45.8%, $P < 0.02$). The presence of collateral circulation was an important cause of false negatives, as a higher proportion of collaterals was observed among subocclusive lesions (81.8% in the false negatives group, against 41.4% in the true positives, $P < 0.01$). Conclusions: 1) The Thallium-201 perfusion scan with digital processing is a method with a high predictive accuracy for the detection of coronary artery disease and of ischemia, in patients with, as well as without, previous myocardial infarction. 2) There is a good correlation between the perfusion defects and the coronary anatomy, specially for the anterior descending artery. 3) The absence of perfusion defects in the left main trunk territory renders highly improbable the existence of a trunk lesion. 4) The study of myocardial perfusion with Thallium-201 lacks sufficient accuracy to define the number of diseased vessels, but it correlates with the severity of the coronary artery disease. 5) The practical usefulness of this non-invasive method consists in

its ability to establish, through the knowledge of the relative, rather than the absolute distribution of the coronary flow, a real "functional mapping" of the most affected areas.

BIBLIOGRAFIA

1. Bailey IK, Griffith LSC, Rouleau J, Strauss HW, Pitt B: Thallium-201 myocardial perfusion imaging at rest and during exercise: comparative sensitivity to electrocardiography in coronary artery disease. *Circulation* 55: 79, 1977.
2. Ritchie JL, Trobaugh GB, Hamilton GW, Gould KL, Narahara KA, Murray JA, Williams DL: Myocardial imaging with Thallium-201 at rest and during exercise: comparison with coronary arteriography and resting and stress electrocardiography. *Circulation* 56: 66, 1977.
3. Botvinick EH, Taradash MR, Shames DM, Parmley WW: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress test. *Am J Cardiol* 41: 43, 1978.
4. Verani MS, Marcus ML, Razzak MA, Ehrhardt JC: Sensitivity and specificity of Thallium-201 perfusion scintigrams under exercise in the diagnosis of coronary artery disease. *J Nucl Med* 19: 773, 1978.
5. Zaret BL, Strauss HW, Martin ND, Wells NP, Flamm MD: Noninvasive regional myocardial perfusion with radioactive potassium. *N Engl J Med* 288: 809, 1973.
6. Berman DS, Salel AF, DeNardo GL, Mason DT: Noninvasive detection of regional myocardial ischemia using rubidium-81 and the scintillation camera. *Circulation* 52: 619, 1975.
7. Botvinick EH, Shames DM, Gershengorn KM, Carlsson E, Ratshin RA, Parmley WW: Myocardial stress perfusion scintigraphy with rubidium-81 versus stress electrocardiography. *Am J Cardiol* 39: 364, 1977.
8. McGowan RL, Martin ND, Zaret BL, Hall RR, Bryson AL, Strauss HW, Flamm MD: Diagnostic accuracy of noninvasive myocardial imaging for coronary artery disease: an electrocardiographic and angiographic correlation. *Am J Cardiol* 40: 6, 1977.
9. Ritchie JL, Zaret BL, Strauss HW, Pitt B, Berman DS, Schelbert HR, Ashburn WL, Berger HJ, Hamilton GW: Myocardial imaging with Thallium-201; a multicenter study in patients with angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 42: 345, 1978.
10. Trobaugh GB, Hamilton GW, Ritchie JL, Williams D: Usefulness and limitations of Thallium-201 for detection of coronary artery disease based on Bayes theorem (abstr). *Am J Cardiol* 41: 441, 1978.
11. Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenosis by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. Methodology and feasibility. *Am J Cardiol* 41: 279, 1978.
12. Carrillo AP, Marks DS, Pickard SD, Khaja F, Goldstein S: Correlation of exercise 201-thallium myocardial scan with coronary arteriograms and the maximal exercise test. *Chest* 73: 321, 1978.
13. Turner DA, Battle WE, Deshmukh H et al: The predictive value of myocardial perfusion scintigraphy after stress in patients without previous myocardial infarction. *J Nucl Med* 19: 249, 1978.
14. Lenaers A, Block P, Thiel EV et al: Segmental analysis of Tl-201 stress myocardial scintigraphy. *J Nucl Med* 18: 509,

- 1977.
15. Hamilton GW, Trobaugh GB, Ritchie JL, Williams DL, Weaver WD, Gould KL: Myocardial imaging with intravenously injected Thallium-201 in patients with suspected coronary artery disease. Analysis of technique and correlation with electrocardiographic, coronary anatomic and ventriculographic findings. *Am J Cardiol* 39: 347, 1977.
 16. Wackers FJT, Lie KI, Liem KL et al: Potential value of Thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. *Br Heart J* 41: 111, 1979.
 17. Diamond GA, Forrester JS: Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary artery disease. *N Engl J Med* 300: 1350, 1979.
 18. Mindlin de Aptecar FR, Aptecar M, Vázquez A, Dell'Arciprete CF: Respuesta cardiovascular al esfuerzo en el hombre sano. Estudio sistemático de las variables fisiológicas. *Rev Arg Cardiol* 49 (Suppl 1): 1, 1981.
 19. Godart G, Bevilacqua M, Decostre P: Myocardial perfusion scintigraphy with Thallium-201. Treatment with Dycom 80. In Ram G (ed): Proceedings of the First International Meeting of Dycom Users. Brussels, 23-24/XI/1979.
 20. Garber AV, Shinji K, Kaufman M, Goldberg D, Aptecar M: Valor de un método cualicuantitativo en el procesamiento con imagen-color de la perfusión miocárdica con Talio 201. 3a Reunión Científica de la SAC, 25/VI/81.
 21. Garber AV, Shinji K, Grinfeld L, Goldberg D, Aptecar M: Correlación de los defectos de perfusión con Talio 201 con la anatomía coronaria. XVIII Congreso de la Cardiología Argentina, Buenos Aires, 11-17/X/81.
 22. Strauss HW, Pitt B: Cardiovascular nuclear medicine (2nd ed), p 243. CV Mosby Co, St Louis, 1979.
 23. Okada RD, Boucher CA, Kirshenbaum HK, Kushner FG, Strauss HW, Block PC, McKusick KA, Pohost GM: Improved diagnostic accuracy of Thallium-201 stress test using multiple observers and criteria derived from interobserver analysis of variance. *Am J Cardiol* 46: 619, 1980.
 24. Becker LC: Diagnosis of coronary artery disease with exercise radionuclide imaging: state of the art. *Am J Cardiol* 45: 1301, 1980.
 25. Beller GA, Watson DD, Berger BC, Craddock GB, Martin RP, Taylor GJ: Exercise scintigraphy for coronary artery disease detection using quantification of Thallium-201 activity (abstr). *Circulation* 59-60 (Suppl II): II-61, 1979.
 26. Francisco D, Go R, Van Kirk O, Ehrhardt J, Marcus M: Tomographic Thallium-201 perfusion scintigrams following maximal coronary vasodilatation with dipyridamole (abstr). *Circulation* 59-60 (Suppl II): II-74, 1979.
 27. Wainwright RJ, Maisey MN, Sowton E: Segmental quantitative analysis of digital Thallium-201 myocardial scintigrams in diagnosis of coronary artery disease. *Br Heart J* 46: 478, 1981.
 28. Eng C, Patterson RE, Horowitz SF, Halgash DA, Pichard AD, Midwall J, Herman MV, Gorlin R: Coronary collateral function during exercise. *Circulation* 66: 309, 1982.
 29. Wainwright RJ: Scintigraphic anatomy of coronary artery disease in digital Thallium-201 myocardial images. *Br Heart J* 46: 465, 1981.
 30. Massie BM, Botvinick EH, Brundage BH: Correlation of Thallium-201 scintigrams with coronary anatomy: factors affecting region by region sensitivity. *Am J Cardiol* 44: 616, 1979.
 31. Rehn T, Griffith L, Achuff S, Bulkley B, Pond M, Becker L: Rest and stress Thallium-201 imaging in left main coronary disease: sensitive but not specific (abstr). *Am J Cardiol* 41: 413, 1978.
 32. Dash H, Massie BM, Botvinick EH, Brundage BH: The non-invasive identification of left main and three-vessel coronary artery disease by myocardial stress perfusion scintigraphy and treadmill exercise electrocardiography. *Circulation* 60: 276, 1979.
 33. Bodenheimer MM, Banka VS, Fooshee CM, Helfant RH: Comparative sensitivity of the exercise electrocardiogram, thallium imaging and stress radionuclide angiography to detect the presence and severity of coronary heart disease. *Circulation* 60: 1270, 1979.
 34. Rigo PR, Bailey IK, Griffith LSC, Pitt B, Burow RD, Wagner HN, Becker LC: Value and limitations of segmental analysis of stress thallium myocardial imaging for localization of coronary artery disease. *Circulation* 61: 973, 1980.
 35. Gould KL: Noninvasive assessment of coronary stenoses by myocardial perfusion imaging during pharmacologic coronary vasodilatation. *Am J Cardiol* 41: 267, 1978.