

Utilidad clínica de la información aportada por el test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica en la cardiopatía isquémica crónica. Comparación con el Talio-201, ventriculograma radioisotópico y cinecoronariografía

OSVALDO MASOLI, NESTOR PEREZ BALIÑO, RICARDO MENDEZ*, GABRIEL OJEDA, MARCELO DI CARLI, VICTOR SPORN

Servicio de Medicina Nuclear, Sanatorio Güemes. Servicio de Cardiología y Medicina Nuclear, Fundación Praxis Médica, Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Trabajo recibido para su publicación: 9/90. Aceptado: 11/90

Dirección para separatas: Córdoba 2933, Buenos Aires, Argentina

Para evaluar la utilidad clínica del test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica se estudiaron 30 pacientes en forma consecutiva y prospectiva. En todos ellos se realizó un test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica con SEXTA-MIBI Tc 99m, un ventriculograma radioisotópico con Tc 99m, ambos estudios en reposo y en esfuerzo, perfusión miocárdica con Talio-201 de esfuerzo y redistribución cinecoronariografía. El test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica consistió en la adquisición del primer pasaje del bolo radiactivo, que nos permite analizar la función ventricular y perfusión miocárdica en forma simultánea en reposo y en esfuerzo. Los objetivos de este trabajo fueron: 1) validación del método a través del análisis de la sensibilidad y especificidad del test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica para la detección de enfermedad coronaria e isquemia miocárdica en cada territorio vascular comprometido; 2) su comparación con el Talio-201, ventriculograma radioisotópico con Tc 99m y cinecoronariografía. Las curvas de regresión entre el test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica y el ventriculograma radioisotópico con Tc 99m demostraron que la fracción de eyección y la motilidad parietal tuvieron una correlación de 0,92 y 0,89 respectivamente en reposo y de 0,90 y 0,85 en esfuerzo. La correlación del score de perfusión miocárdica del Talio-201 con la del SEXTA-MIBI Tc 99m fue de 0,94 y 0,82 en reposo y esfuerzo. La sensibilidad del test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica fue del 93 %, la del ventriculograma radioisotópico con Tc 99m 89,6 % y la del Talio-201 de 89,6 %. La capacidad de detección de enfermedad arterial coronaria severa fue del 93 % para el Talio-201 y 90 % para el SEXTA-MIBI Tc 99m. De los 540 segmentos analizados en los estudios de perfusión, 458 (85 %) tuvieron concordancia entre el Talio-201 y SEXTA-MIBI Tc 99m. En la detección de segmentos normales, isquémicos y necróticos, la concordancia para el Talio-201 y SEXTA-MIBI Tc 99m fue del 95 %, 94 % y 85 % respectivamente. En resumen: a) El test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica muestra una alta sensibilidad para la detección de cardiopatía isquémica. b) La sensibilidad y especificidad del test simultáneo fue similar para el análisis de la motilidad parietal. c) El test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica presentó una sensibilidad y especificidad similar al Talio-201 y al ventriculograma

radioisotópico con Tc 99m para la detección de isquemia en cada segmento ventricular. d) La sensibilidad del estudio de perfusión con SEXTA-MIBI Tc 99m fue levemente inferior comparada con la del Talio-201. Así concluimos que la información sobre el estado de la función ventricular y su relación con la perfusión miocárdica que muestra un solo estudio con el test simultáneo con SEXTA-MIBI Tc 99m es comparable a la obtenida por dos estudios de ejercicio diferentes: la perfusión miocárdica con Talio-201 y el ventriculograma radioisotópico con Tc 99m.

Los estudios con Talio-201 (TL-201) fueron ampliamente usados como marcadores de perfusión miocárdica (PM), siendo Kawara y colaboradores (1970)¹ y Lebowitz y colaboradores² los primeros en comunicar el uso de dichos radiocompuestos, mostrando imágenes de corazón normal y necrótico.

Su utilización se difundió para el diagnóstico y pronóstico de la enfermedad coronaria^{3,4}.

Sin embargo, este radioisótopo tiene algunas limitaciones en cuanto a su uso:

a) Su rápida redistribución.

b) La emisión de fotones de baja energía (68-80 Kev), poco apropiado para las cámaras gamma convencionales, cuyo mejor rendimiento está aproximadamente en 140 Kev, como presenta el Tecnecio 99m (Tc 99m).

c) Su larga vida media (73 horas) limita la dosis de inyección, con lo cual obtenemos imágenes con una baja densidad de cuentas.

d) La falta de disponibilidad diaria del isótopo en los países no productores⁵.

Otra técnica utilizada en el estudio de la enfermedad coronaria es el ventriculograma con Tc 99m, el cual nos permite analizar la motilidad parietal y la función ventricular.

Este estudio, realizado en esfuerzo, tiene alta sensibilidad diagnóstica para enfermedad coronaria, pero con menor especificidad que los estudios de perfusión miocárdica con TL-201⁶⁻⁹.

En muchas circunstancias clínicas es necesaria la información de la perfusión miocárdica y de la función ventricular (FV), por lo cual se requieren citaciones reiteradas del paciente y la utilización de TL-201 y Tc 99m, con el consiguiente incremento de los costos.

Existe por estos motivos un permanente interés en desarrollar nuevos agentes marcados con Tc 99m para obtener imágenes de perfusión miocárdica e intentar proveer con estos radiocompuestos una doble información: función ventricular y perfusión miocárdica¹⁰.

Recientemente un número de derivados isonitrilos marcados con Tc 99m se introdujeron como posibles sustitutos del TL-201¹¹⁻¹⁵.

Algunos de dichos compuestos en estudio fueron el T-isobutil-isonitrilo (TBI-Tc 99m); el

carboxi-metil-isopropil-isonitrilo (CPI-Tc 99m) y el hexakis-2-methoxi-isobutil-isonitrilo (MIBI-Tc 99m)^{16,17}.

El MIBI-Tc 99m parece ser el agente más promisorio en cuanto a su utilidad clínica, debido a sus propiedades farmacocinéticas y biológicas¹⁸⁻²⁴.

En este estudio se desarrollará la validación del test simultáneo (TS) con MIBI-Tc 99m para el estudio de perfusión miocárdica y función ventricular en la detección de cardiopatía isquémica, que ya fuera publicado por nuestro grupo en el año 1987^{5,10}, y su utilidad en la identificación del territorio vascular comprometido mediante el análisis segmento a segmento, comparándolo con el TL-201, el ventriculograma radioisotópico con Tc 99m (VTC-99m) y la cinecoronariografía (CCG).

MATERIAL Y METODO

Se incluyeron 30 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica crónica en forma consecutiva y prospectiva desde mayo de 1988 a abril de 1989.

La población en estudio se componía de 29 hombres y una mujer, con una edad promedio de 56 ± 10 años (rango 29 a 75 años). A todos se les realizó un VTC-99m de reposo y de esfuerzo, una perfusión miocárdica con TL-201 de esfuerzo y redistribución, TS de FV y PM de esfuerzo y reposo, y cineangiografía.

El intervalo entre los estudios radioisotópicos y la cineangiografía fue de aproximadamente 30 ± 5 días, sin cambios en el cuadro clínico.

Los medicamentos no fueron discontinuados ni suspendidos durante el estudio.

Todos los pacientes tuvieron un período de seguimiento clínico de 12 ± 4 meses (rango 6 a 18 meses), siendo los eventos analizados: muerte, IAM no fatal, angor, insuficiencia cardíaca y procedimientos quirúrgicos (angioplastia o cirugía de revascularización coronaria).

Los criterios de inclusión fueron: a) pacientes de ambos sexos con edad menor o igual a 75 años; b) portadores de cardiopatía isquémica crónica con o sin infarto previo; c) todos con es-

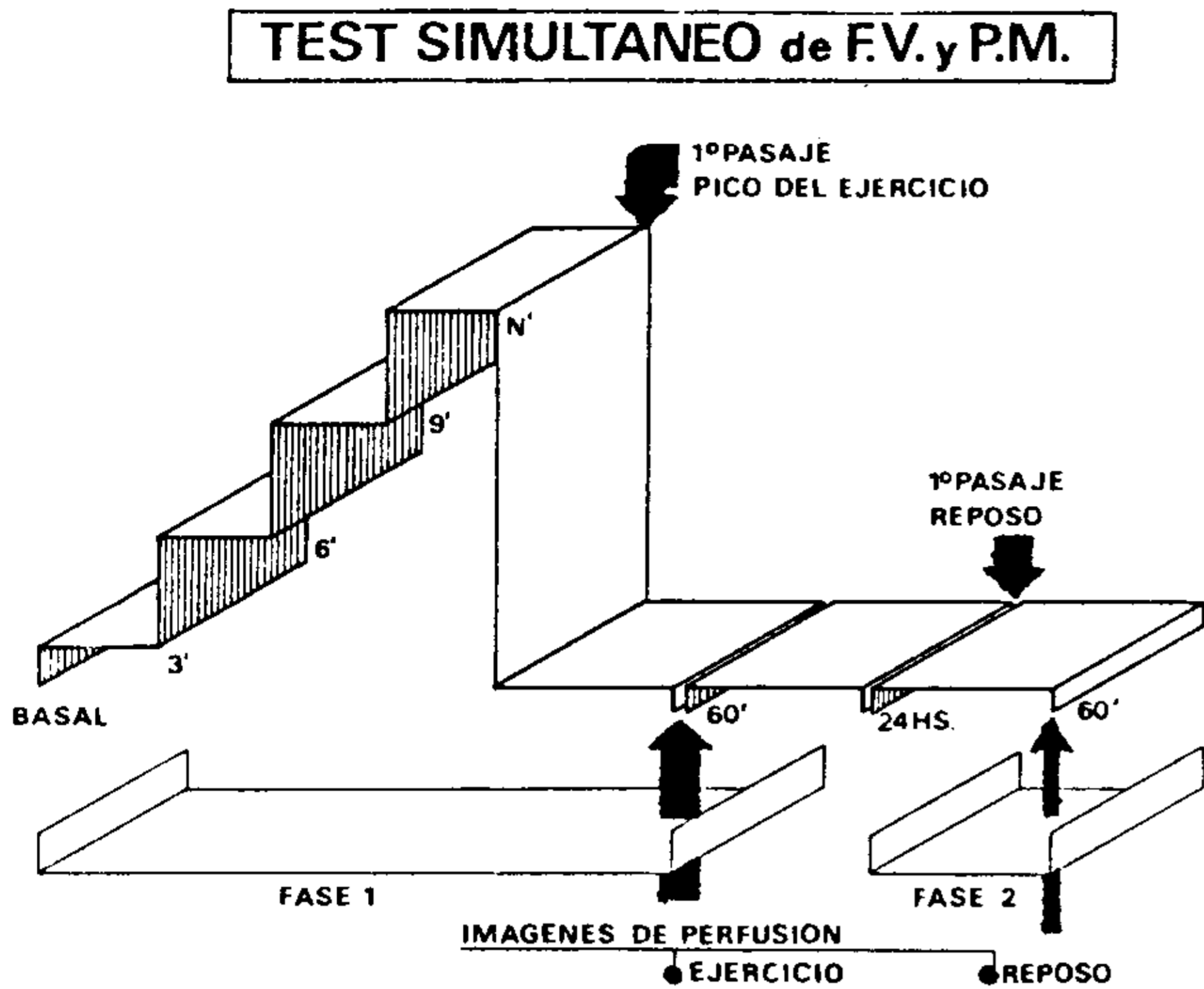


Fig. 1. Esquema de la técnica del test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica con MIBI-Tc 99m (RP30-Tc 99m).

tudio cinecoronariográfico.

Los criterios de exclusión fueron: a) angina inestable; b) IAM; c) cirugía de revascularización miocárdica; d) enfermedades valvulares; e) miocardiopatías; f) arritmias supraventriculares y/o ventriculares frecuentes.

Protocolo de ejercicio: A todos los pacientes se los sometió a un test de esfuerzo en una camilla ergométrica en posición semisentada, acorde con el protocolo escaleriforme continuo.

El punto final del apremio hemodinámico fue angina, fatiga excesiva, disnea, claudicación de miembros inferiores, infradesnivel del segmento ST mayor o igual a 2 mm, hipotensión, falta de incremento de la tensión arterial y/o frecuencia cardíaca y mareos.

Cada paciente, en los tres esfuerzos realizados

en los diferentes estudios radioisotópicos, alcanzó la misma carga y similar doble producto.

Protocolo de perfusión con Talio-201: Durante el pico del máximo esfuerzo se inyectaron 2,2 mCi intravenoso de TL-201, continuando el ejercicio durante un minuto más. La adquisición de las imágenes se realizó obteniendo como mínimo 300.000 cuentas en cada una de ellas en las proyecciones anterior, OAI 45 grados y OAI 70 grados.

Protocolo del ventriculograma radioisotópico sincronizado con Tc 99m: Después de la marcación *in vivo* de glóbulos rojos con cloruro estañoso y 30 mCi de Tc-99m se realizó la adquisición sincronizada (gatillado) del reposo en posición OAI 45 grados durante 3 minutos; y en el pico del máximo esfuerzo una segunda adquisición de 3 minutos más.

Protocolo del test simultáneo: Dadas las características del MIBI-Tc 99m¹⁷⁻²¹ se realizó la adquisición del primer pasaje del bolo radiactivo que permite analizar la función ventricular y perfusión miocárdica con el siguiente protocolo⁵ (Fig. 1):

a) Prueba ergométrica convencional con monitoreo electrocardiográfico continuo y control de la tensión arterial, en una camilla ergométrica en posición semisentada, con el colimador de la cámara gamma ubicado en la proyección OAI 45 grados. Ya previamente habíamos realizado en nuestro laboratorio la correlación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo por primer pasaje en ambas proyecciones, AP y OAI 45 grados, obteniendo una $r: 0,92$. En este trabajo preferimos utilizar la proyección OAI 45 grados para poder visualizar la motilidad septal.

b) En el pico del máximo ejercicio se inyec-

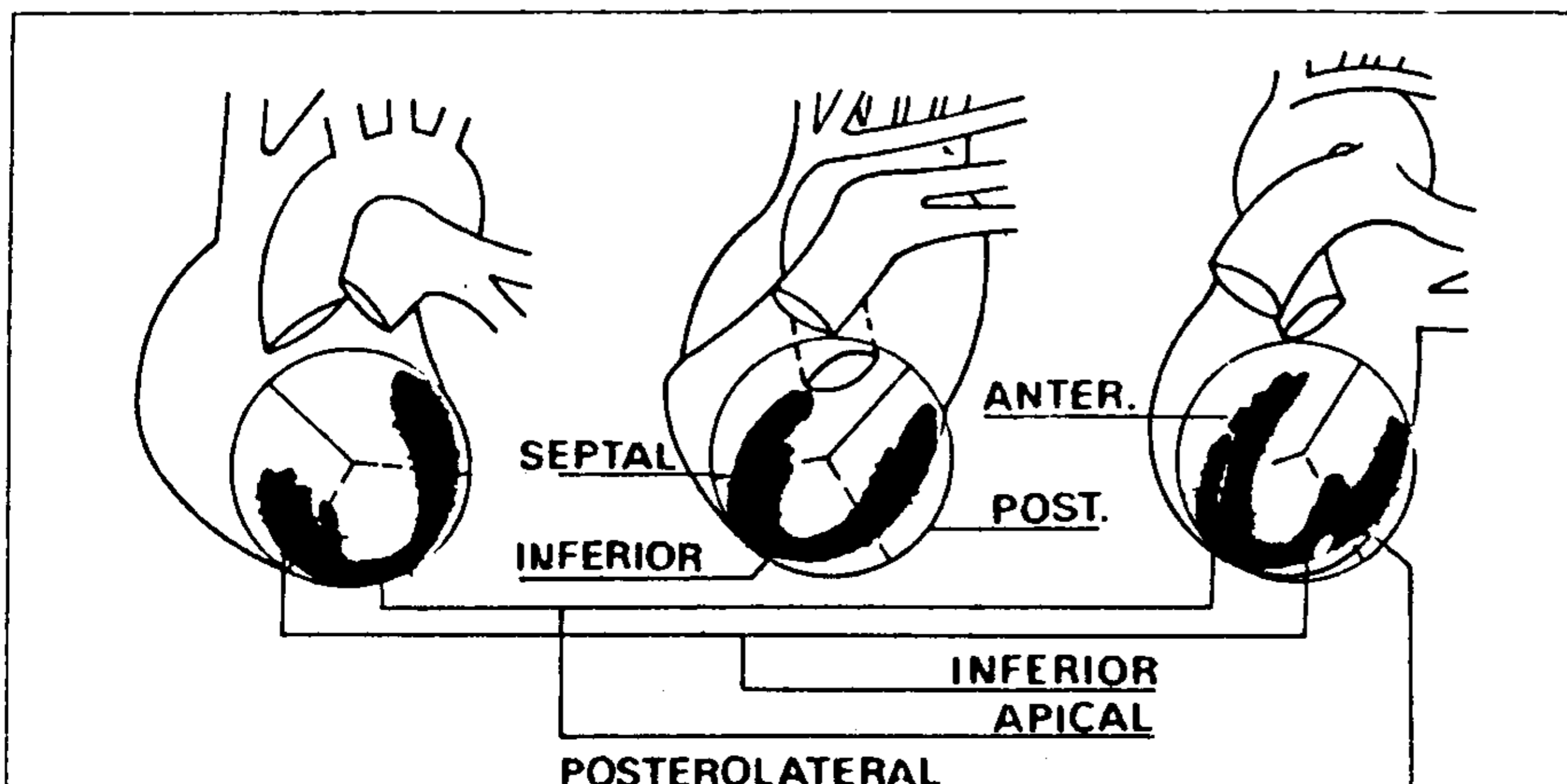


Fig. 2. Esquema para analizar los segmentos ventriculares en las proyecciones que se utilizan habitualmente en los estudios de perfusión miocárdica.

TS / GATED / TL 201 / CCG

Resultados:

TS / VTc99m : FE n = 30

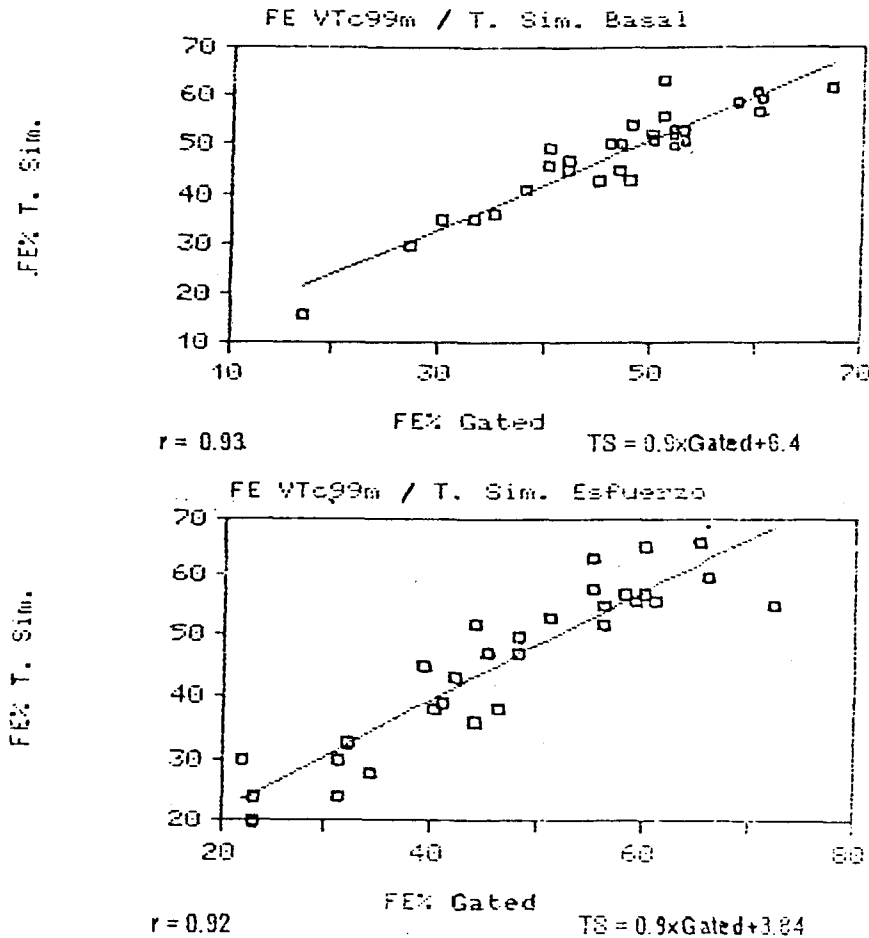


Fig. 3. Comparación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo mediante el ventriculograma multigatillado con la del test simultáneo en reposo y esfuerzo.

taron 25 mCi de MIBI-Tc 99m y se adquirió el primer pasaje del bolo radiactivo^{25, 26}, haciéndose luego el análisis de la motilidad parietal y de la fracción de eyección mediante la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Ctas. FD.} - \text{Ctas. FS.}}{\text{Ctas. FD.}} * 100 =$$

Ctas. FD: Cuentas de fin de diástole. Ctas. FS.: Cuentas de fin de sístole.

La información se obtiene del análisis de las cuentas, utilizándose además el programa llamado *Cycling Adding*.

c) A los 60 minutos de la inyección se realizó la adquisición de las imágenes de perfusión con una duración de 5 minutos en cada una de ellas, en las proyecciones anterior, OAI 45 grados y OAI 70 grados. Estas imágenes de perfusión corresponden al ejercicio, dado que este compuesto no tiene redistribución^{17, 20}.

Para incrementar la depuración de la actividad hepática y biliar, los pacientes fueron instruidos

para consumir comidas ricas en grasas después de la inyección de MIBI-Tc 99m y antes de las tomas de las imágenes¹⁹.

A las 24 horas se hizo el estudio de reposo mediante una segunda inyección intravenosa de 25 mCi de MIBI-Tc 99m, registrándose nuevamente el primer pasaje del bolo radiactivo y las imágenes de perfusión del reposo a los 60 minutos de la inyección del radiotrazador⁵⁻¹².

La interpretación de las imágenes de perfusión miocárdica con TL-201, MIBI-Tc 99m, cálculos de fracción de eyección (FE) y motilidad parietal, fueron evaluados por tres observadores entrenados, desconociendo el cuadro clínico de los pacientes y los resultados de la CCG.

Adquisición e interpretación de las imágenes: Se utilizó una cámara gamma planar de campo grande con 37 fotomultiplicadores, un colimador de alta resolución con agujeros paralelos y matriz de 512*512, asociado a un procesador de datos.

TS / GATED / TL 201 / CCG

Resultados:

TS / VTc99m : MP n = 30

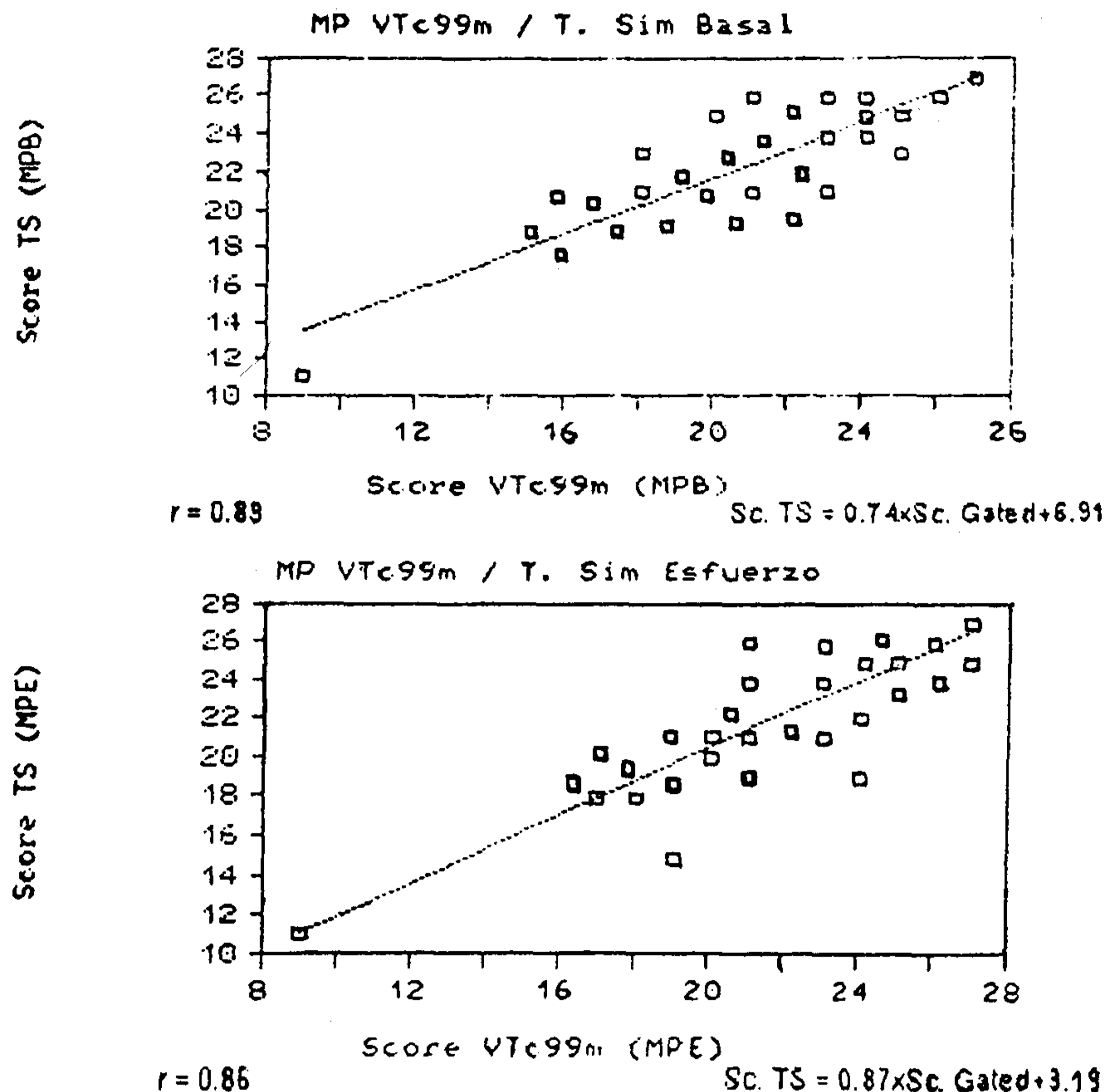


Fig. 4. Comparación del escore de motilidad parietal del ventriculograma multi-gatillado y el test simultáneo de reposo y esfuerzo.

Tanto en las imágenes del ventriculograma convencional como en las del primer pasaje con MIBI-Tc 99m se analizaron ambos parámetros hemodinámicos: fracción de eyección y motilidad parietal del ventrículo izquierdo. En la motilidad parietal los segmentos analizados fueron los siguientes: septal basal, septal apical, apical, inferoposterior y posterolateral. Se asignó un escore de motilidad, siendo el puntaje: 3 normal, 2 hipocinesia leve, 1 hipocinesia moderada a severa, 0 acinesia y -1 discinesia. Con las imágenes de perfusión miocárdica el escore utilizado fue: 3 normal y 0 anormal. Además se les asignó el territorio vascular correspondiente (Fig. 2): los segmentos anterolateral, apical, septal y anteroapical corresponden al territorio de la arteria descendente anterior. La distribución de la arteria coronaria derecha incluyó los segmentos inferior, inferoposterior e inferoapical. Los segmentos posterolateral y posterobasal corresponden al territorio de la arteria circunfleja. El análisis estadístico incluyó el test de t de Student y el análisis de regresión lineal.

Un valor de $P < 0,05$ fue considerado significativo.

RESULTADOS

De 29 pacientes con enfermedad arterial coronaria severa (estenosis mayor o igual al 70% del diámetro luminal), 27 tuvieron imágenes de TL-201 anormal y 26 presentaron imágenes de perfusión con MIBI-Tc 99m anormal, o sea una capacidad de detección del 93% y 90% respectivamente. En un paciente con enfermedad arterial coronaria obstructiva menor del 70%, ambos, TL-201 y MIBI-Tc 99m, fueron normales.

Perfusión miocárdica: De un total de 540 segmentos miocárdicos correspondientes a los estudios de perfusión de esfuerzo y reposo analizados, en 458 segmentos (85%) hubo concordancia en la interpretación de las imágenes entre el TL-201 y el MIBI-Tc 99m. De 198 segmentos interpretados como normales en los estudios de MIBI-Tc99m, 17 (9%) fueron analizados como anormales por las imágenes del TL-201. De 208

TS / GATED / TL 201 / CCG

Resultados:

TS / VTc99m : SPM n = 30

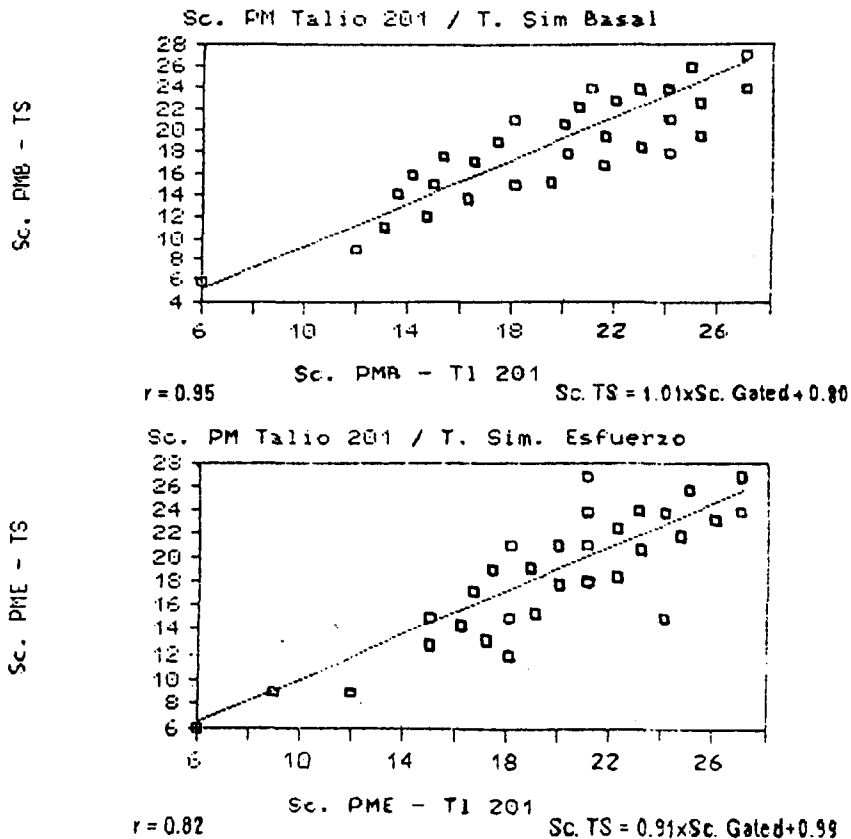


Fig. 5. Comparación del escore de perfusión miocárdica, del Tl-201 y MIBI-Tc 99m en reposo y esfuerzo.

segmentos vistos como normales en los estudios de TL-201, 24 (11%) fueron vistos como anormales por las imágenes del MIBI-Tc 99m. En la detección de segmentos normales isquémicos y necróticos en los 30 pacientes, por ambos métodos (TL-201 y MIBI-Tc 99m) la concordancia fue del 95%, 94% y 85% respectivamente. Con respecto al escore de perfusión miocárdica de TL-201 y del MIBI-Tc 99m, la correlación fue de 0,95 en reposo y de 0,82 con el ejercicio (Fig. 5).

Fracción de eyección: Cuando comparamos la fracción de eyección del ventrículo izquierdo con el VTC 99m sincronizado y la del TS, la correlación en reposo fue de 0,93 y en esfuerzo de 0,92 (Fig. 3). En el análisis del escore de motilidad parietal de ambos métodos (VTC 99m y TS) se observó una correlación de 0,89 en reposo y 0,86 en esfuerzo (Fig. 4). Cuando analizamos la sensibilidad global de los diferentes métodos radioisotópicos utilizados, observamos que fue del 93% para el TS y del 89,6% tanto para el VTC 99m como para el TL-201 (Fig. 6).

Análisis del territorio vascular comprometido: Se estudió el territorio vascular comprometido mediante el análisis segmento a segmento, incluyéndose los correspondientes a las arterias que irrigaban a los mismos. En tal sentido, para la motilidad parietal se analizaron 180 segmentos, tomando como patrón estándar a la CCG, observándose en ambos métodos (TS y VTC 99m) una sensibilidad similar para el septum (62%) con una especificidad algo mayor para el TS (TS 67%, VTC 99m 56%; p: ns).

Para los segmentos inferoposterior (IP) y posterolateral (PL) la sensibilidad fue baja (TS 33%, VTC 99m 43%; p: ns), siendo superior la especificidad (TS y VTC 99m 89%) (Fig. 7).

Para la PM se analizaron 540 segmentos. Cuando se tomó como patrón estándar a la CCG, observamos para el segmento anteroseptal una sensibilidad del 76% con una especificidad del 67%. Se obtuvo una sensibilidad para los segmentos inferior, inferoposterior, posterolateral y posterobasal del 50%, 52% y 33% respectivamente, con una especificidad del 75%, 89% y

TS/ GATED/ TL 201/ CCG RESULTADOS COMPARATIVOS

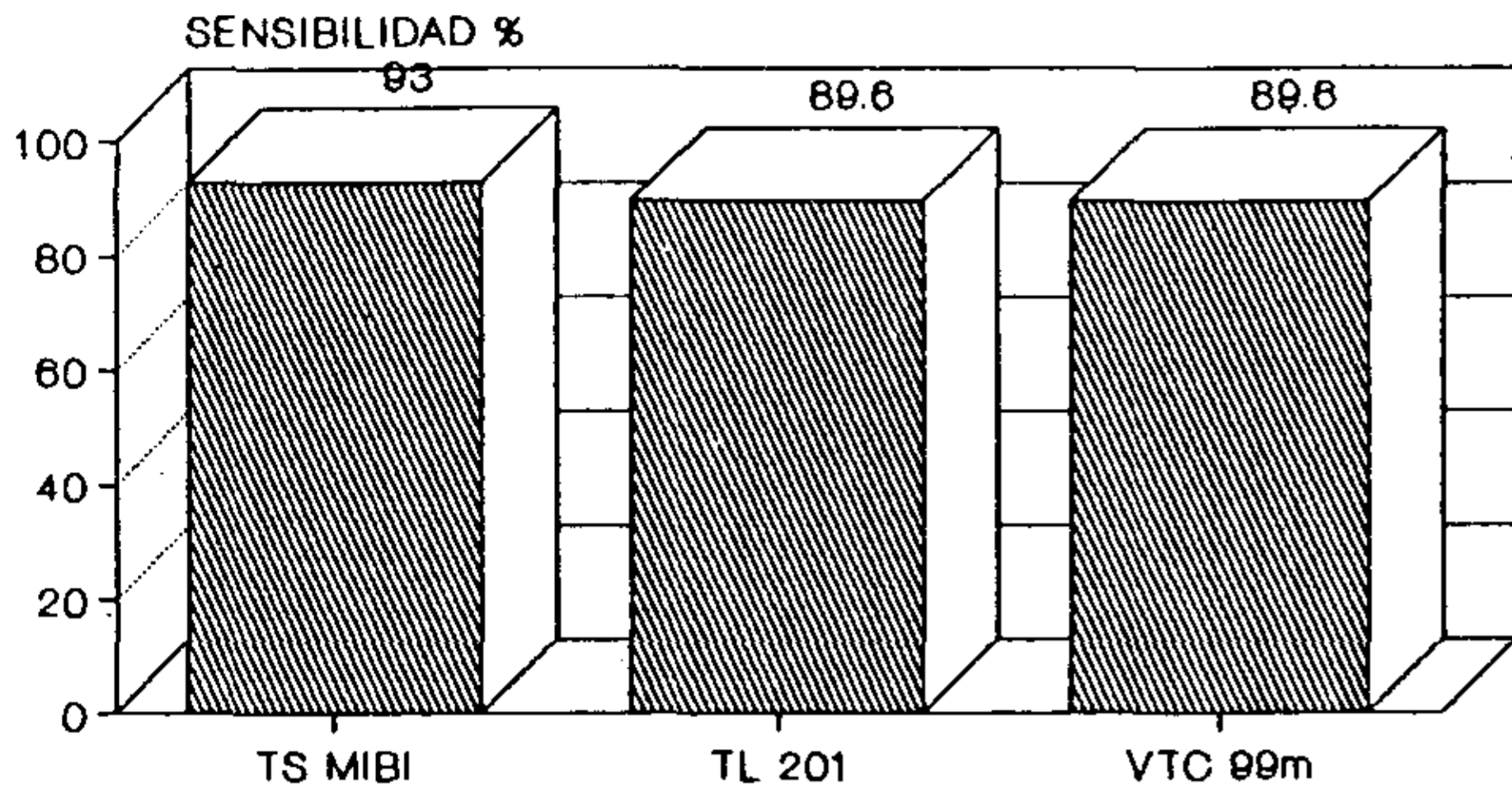


Fig. 6. Resultados comparativos de la sensibilidad global del TS (MIBI-Tc 99m), TL-201 y VTC 99m.

78 % respectivamente (Fig. 8).

Cuando se utilizó como patrón estándar al TL-201 se observó un aumento, tanto de la sensibilidad como de la especificidad, siendo para el segmento anteroseptal de 81 % y 78 % respectivamente, para el inferior de 78 % y 76 %, para el inferoposterior y posterolateral de 90 % y 85 % y para el posterobasal de 100 % y 88 % respectivamente (Fig. 9).

Al comparar la sensibilidad y especificidad de la perfusión miocárdica del MIBI-Tc 99m y TL-201, tomando como patrón estándar a la CCG, observamos que ambas son levemente inferiores para el MIBI-Tc 99m que para el TL-201 (p: ns) (Fig. 10).

TS/ ANALISIS SEGMENTO A SEGMENTO DE LA PERFUSION (PATRON STANDARD CCG) N = 540

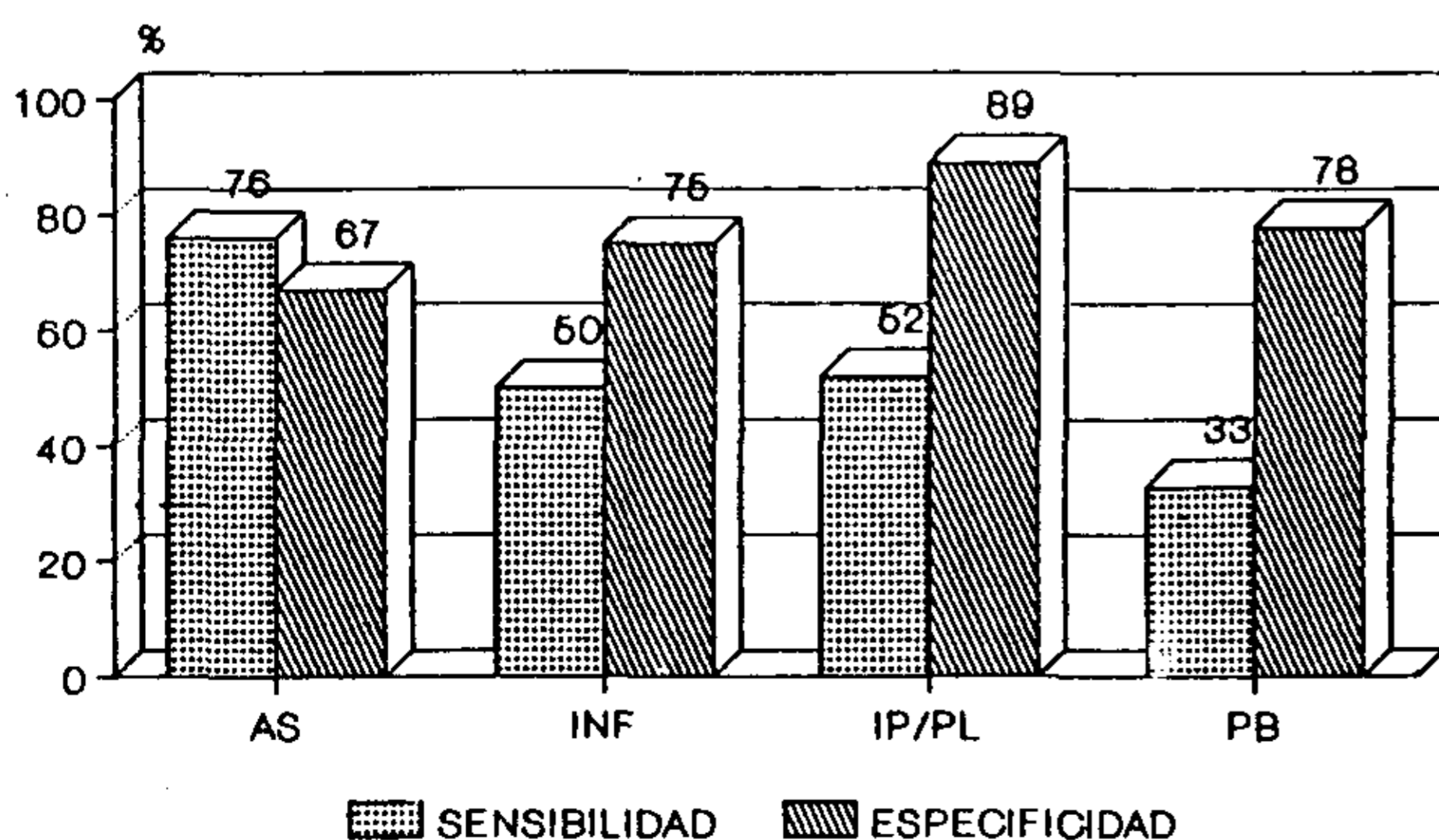


Fig. 8. Análisis segmento a segmento de la perfusión miocárdica (n: 540). Comparación de la sensibilidad y especificidad de MIBI-Tc 99m tomando como patrón estándar la CCG. CCG: cinecoronariografía. AS: anteroseptal. INF: inferior. IP/PL: inferoposterior y posterolateral. PB: posterobasal.

TS/ANALISIS SEGMENTO A SEGMENTO DE LA MOTILIDAD PARIETAL (PATRON STANDARD CCG) N=180

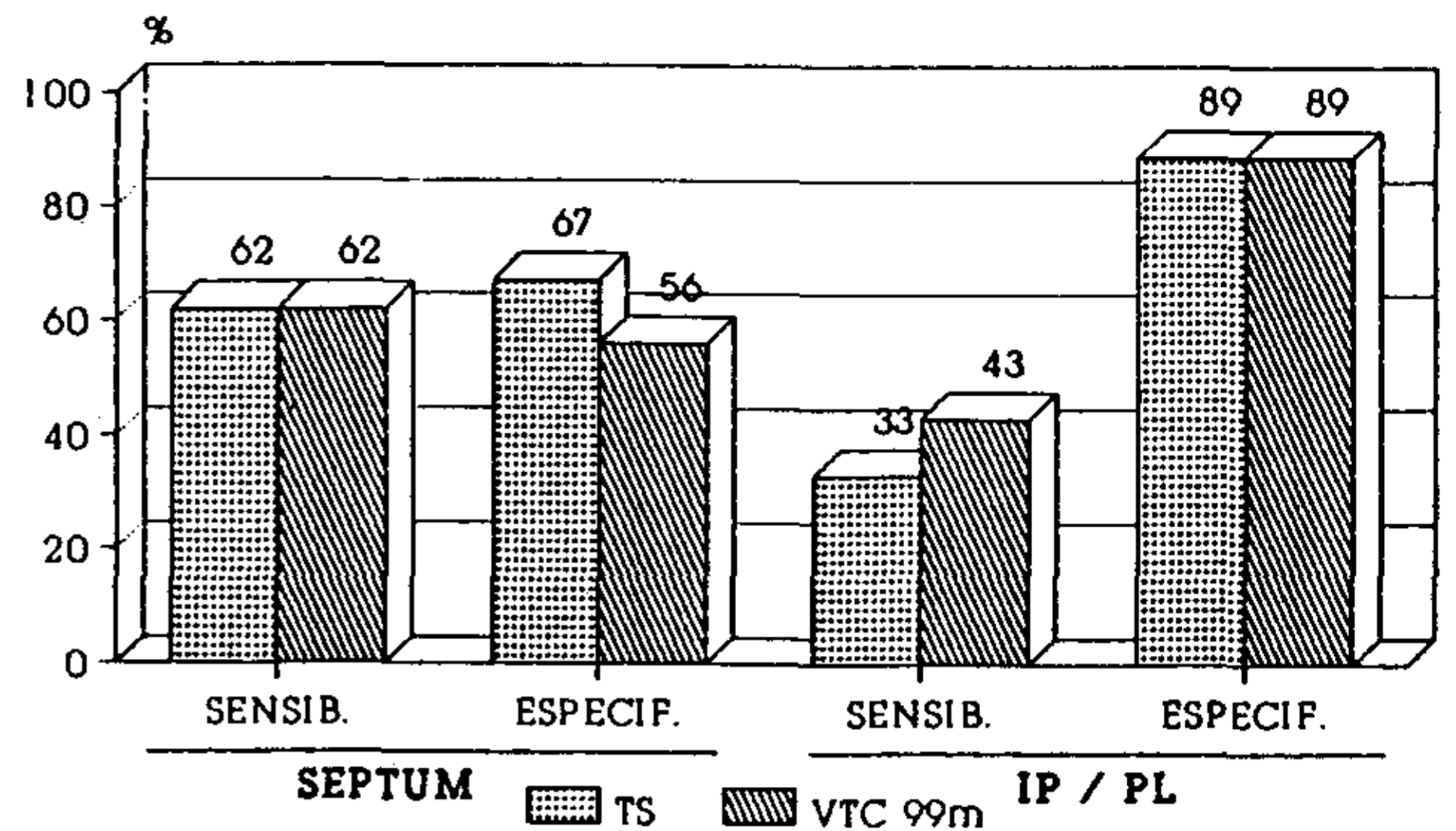


Fig. 7. Análisis de la motilidad parietal segmento a segmento (n = 180). Comparación de la sensibilidad y especificidad entre el TS y VTC 99m tomando como patrón estándar a la CCG (siglas: ver texto).

Valor pronóstico: En esta población de pacientes con diagnóstico cinecoronariográfico de enfermedad arterial coronaria obstructiva crónica con lesión igual o mayor del 70 % en uno o más vasos principales, el TS presentó el siguiente valor pronóstico en el seguimiento al año (12 ± 4 meses; rango 6 a 18 meses):

- 1) Con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40 % y PM sin isquemia (Is) el 87 % de los pacientes permaneció libre de eventos con tratamiento médico (TM) (Fig. 11).
- 2) Con FEVI < 40 % y PM con Is sólo el

TS/ ANALISIS SEGMENTO A SEGMENTO DE LA PERFUSION (PATRON STANDARD TL 201) N = 540

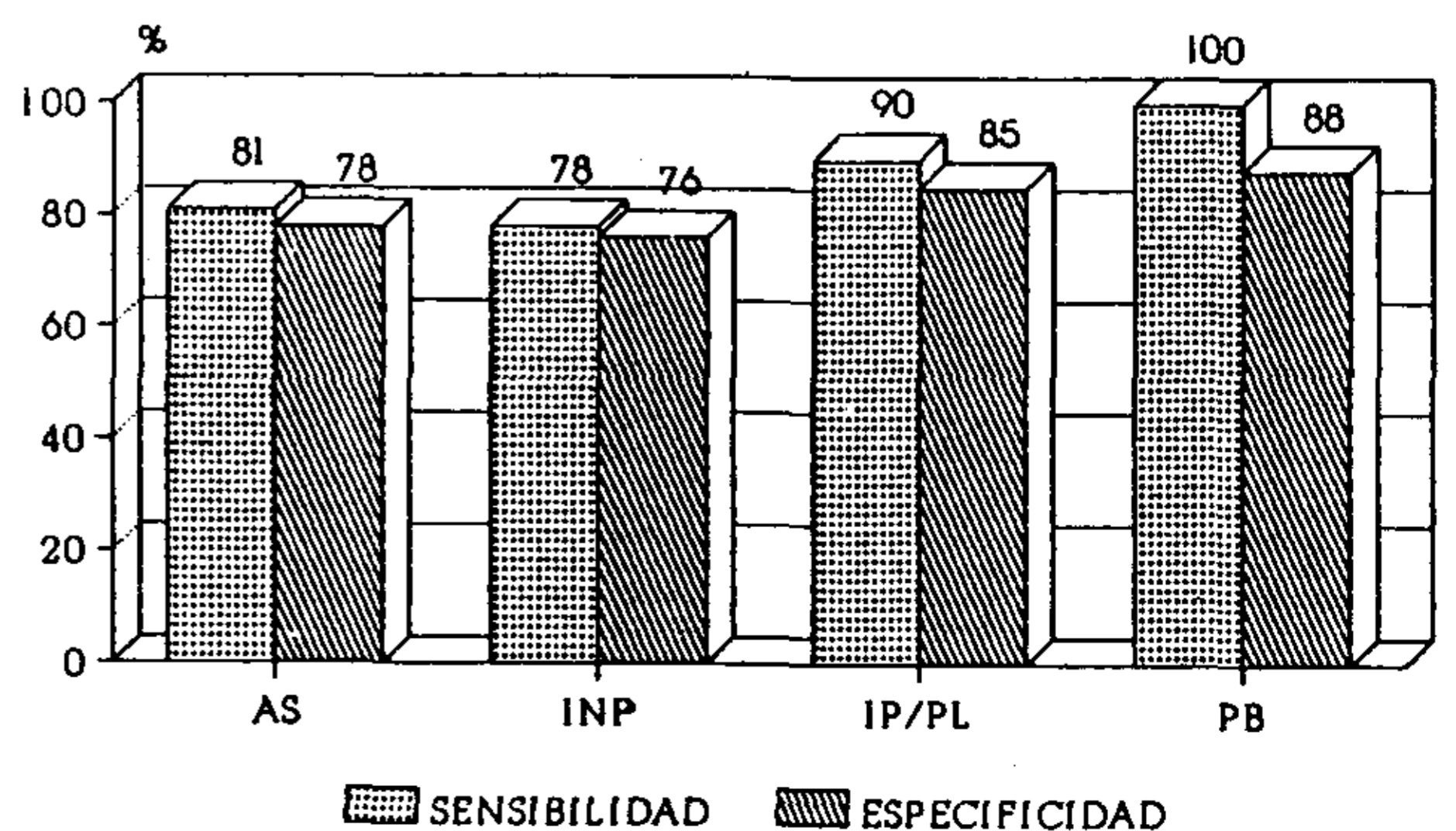


Fig. 9. Análisis segmento a segmento de la perfusión miocárdica (n: 540). Comparación de la sensibilidad y especificidad del MIBI-Tc 99m tomando como patrón estándar al TL-201 (abreviaturas, ver Fig. 8).

**MIBI - TL 201 ANALISIS SEG A SEG
PERFUSION (PATRON ST CCG) n=540 seg**

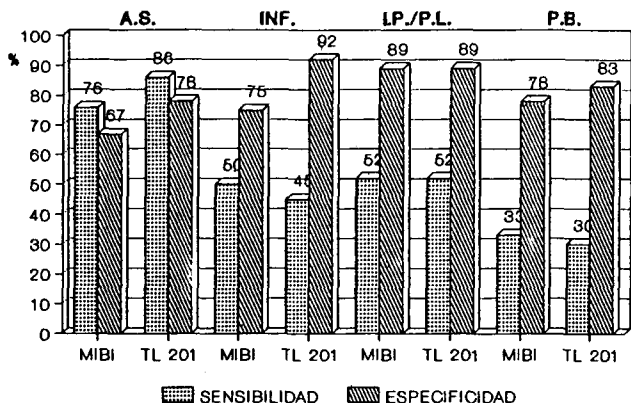


Fig. 10. Análisis segmento a segmento de la perfusión miocárdica. Comparación de la sensibilidad y especificidad de TL-201 y MIBI-Tc 99m tomando como patrón estándar la CCG (abreviaturas, ver Fig. 8).

33% de los pacientes estuvo asintomático (Fig. 12).

3) Con FEVI > 40% y PM sin Is el 100% de la población estuvo libre de eventos (Fig. 13).

4) Con FEVI > 40% y PM con Is, el 62% de los pacientes permaneció asintomático (Fig. 14).

5) Con PM de TL-201 sin Is el 92% de los pacientes permaneció asintomático (Fig. 15).

6) Con FEVI del VTC 99m > 40% el 75% de los pacientes permaneció asintomático (Fig. 15).

DISCUSION

Debido al hallazgo común de todos los análogos del potasio (K⁺) como agentes de imágenes de perfusión, los cuales son cationes monovalentes, se comprobó que el compuesto catiónico Tc 99m puede también ser usado como tal. En base a esta hipótesis, Deutsch y colaboradores²⁷ sintetizaron complejos de Tc 99m catiónicos utilizando diferentes ligandos (DIARS,

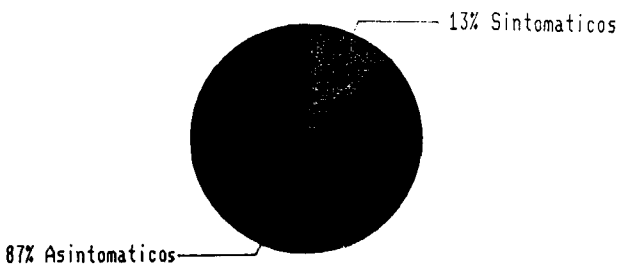


Fig. 11. Valor pronóstico del TS en el seguimiento al año. Porcentaje de eventos en relación con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) menor de 40% y PM sin isquemia (Is).

DAE, PPM y TETRA-PHOS) con resultados desalentadores en la experimentación animal. También descubrieron el Tc 99m diclorobis etano (Tc 99m DMPE)^{28,29}, el Tc 99m ciclamo³⁰, el Hexakis Tc 99m cloride³¹ y el Tc 99m POM-POM 3+^{32,33}, sin obtener buenos resultados en humanos.

Otros investigadores, como Jones y colaboradores¹³, estudiaron una nueva clase de complejos catiónicos de Tc 99m conteniendo como ligando los derivados isonitrilos. Pendleton y colaboradores¹⁴ obtuvieron buena captación miocárdica en corazones de animales.

Dentro de estos compuestos podemos citar:
a) Tecnecio 99m Hexakis tertiary butyl isonitrilo (Tc 99m TBI), que es rápidamente captado por las células miocárdicas animales posterior a la inyección, permaneciendo estable la concentración del radiotrazador por varias horas. La biocinética del Tc 99m TBI mostró una captación inicial elevada y un lento lavado pulmonar, lo cual impide obtener imágenes precoces del miocardio.

b) Tecnecio 99m carbomethoxy isopropil isonitrilo (Tc 99m CPI): estudios en animales por Kronange y colaboradores¹⁵ mostraron que tiene favorables características biológicas con una buena captación miocárdica y rápido

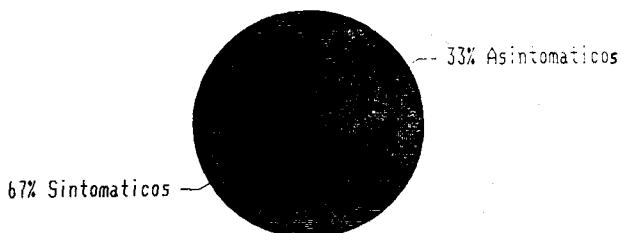


Fig. 12. Valor pronóstico del TS en el seguimiento al año. Porcentaje de eventos en relación con FEVI menor de 40% y PM con Is.

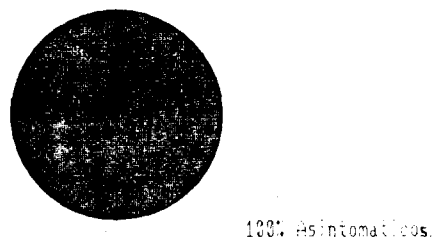


Fig. 13. Valor pronóstico del TS en el seguimiento al año. Porcentaje de eventos en relación con FEVI mayor de 40% y PM sin Is.

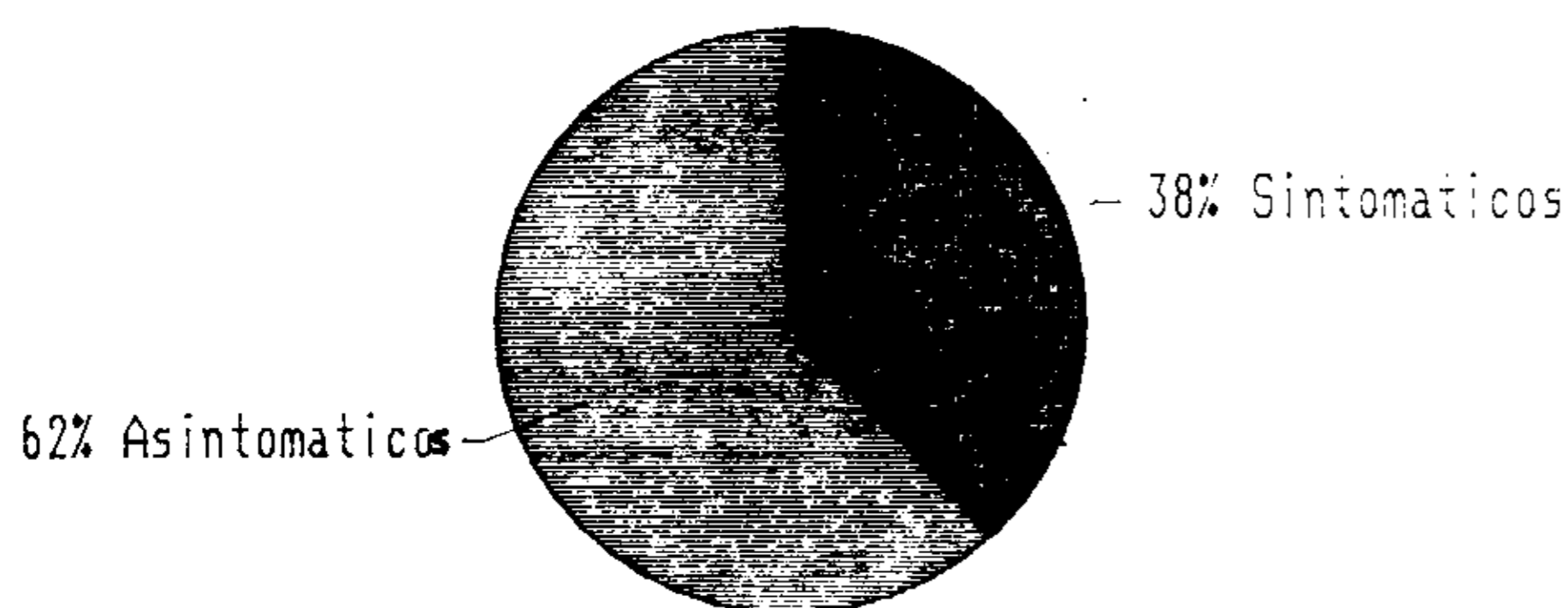


Fig. 14. Valor pronóstico del TS en el seguimiento al año. Porcentaje de eventos en relación con FEVI mayor de 40% y PM con Is.

lavado de los pulmones e hígado. Holman y colaboradores¹⁶ informaron acerca de su utilidad clínica en humanos, en corazones normales y con enfermedad arterial coronaria.

El Tc 99m CPI lava rápidamente los pulmones y se acumula en hígado y corazón, eliminándose a través del sistema hepatobiliar.

c) Tecnesio 99m Hexakis 2 methoxy 2 isobutil isonitrilo (MIBI-Tc 99m): estudios iniciales en animales³⁴ mostraron que un 2% de la dosis inyectada se acumulaba en el corazón de ratas. El lavado sanguíneo es rápido, con baja captación pulmonar y hepática. La extracción miocárdica de este agente durante el primer pasaje es de aproximadamente el 65%. No se observó significativa redistribución que comprometa la concentración miocárdica del MIBI-Tc 99m.

Mc Kusick y colaboradores¹⁷ compararon los tres isonitrilos marcados con Tc 99m, los cuales fueron capaces de detectar isquemia miocárdica. El MIBI-Tc 99m tuvo una buena concordancia con los segmentos analizados en la perfusión con respecto al TL-201, mostrando además la mejor imagen inicial debido a la mayor captación miocárdica y a la menor actividad pulmonar y hepática^{20,21}. De esta manera el MIBI-Tc 99m parece ser el agente más promisorio en cuanto a su utilidad clínica debido a sus propiedades farmacocinéticas y biológicas¹⁷⁻²⁴.

Dicho radiocompuesto es un catión monovalente lipofílico que se localiza en las células miocárdicas por difusión simple, sin transporte activo, y se une a proteínas de bajo peso molecular del citosol de las mismas³⁵.

Es lavado más rápidamente de los pulmones y del hígado que sus predecesores (TBI y CPI-Tc 99m), razón por la cual tiene menor acumulación hepática y mínima captación pulmonar^{10,11,36}.

Además ha demostrado ser seguro su uso en humanos, sin presentar efectos adversos. Algunos solamente refieren sabor metálico en la boca. Su captación miocárdica está directamente relacionada con el flujo sanguíneo, siendo la fracción de extracción más baja (65%) que la del TL-201 (87%)^{12,16,17,21,34}. Comparándolo con el TL-201³⁷ los niveles sanguíneos del MIBI-Tc 99m posterior a la inyección son elevados, con una vida media de 1,9 min en

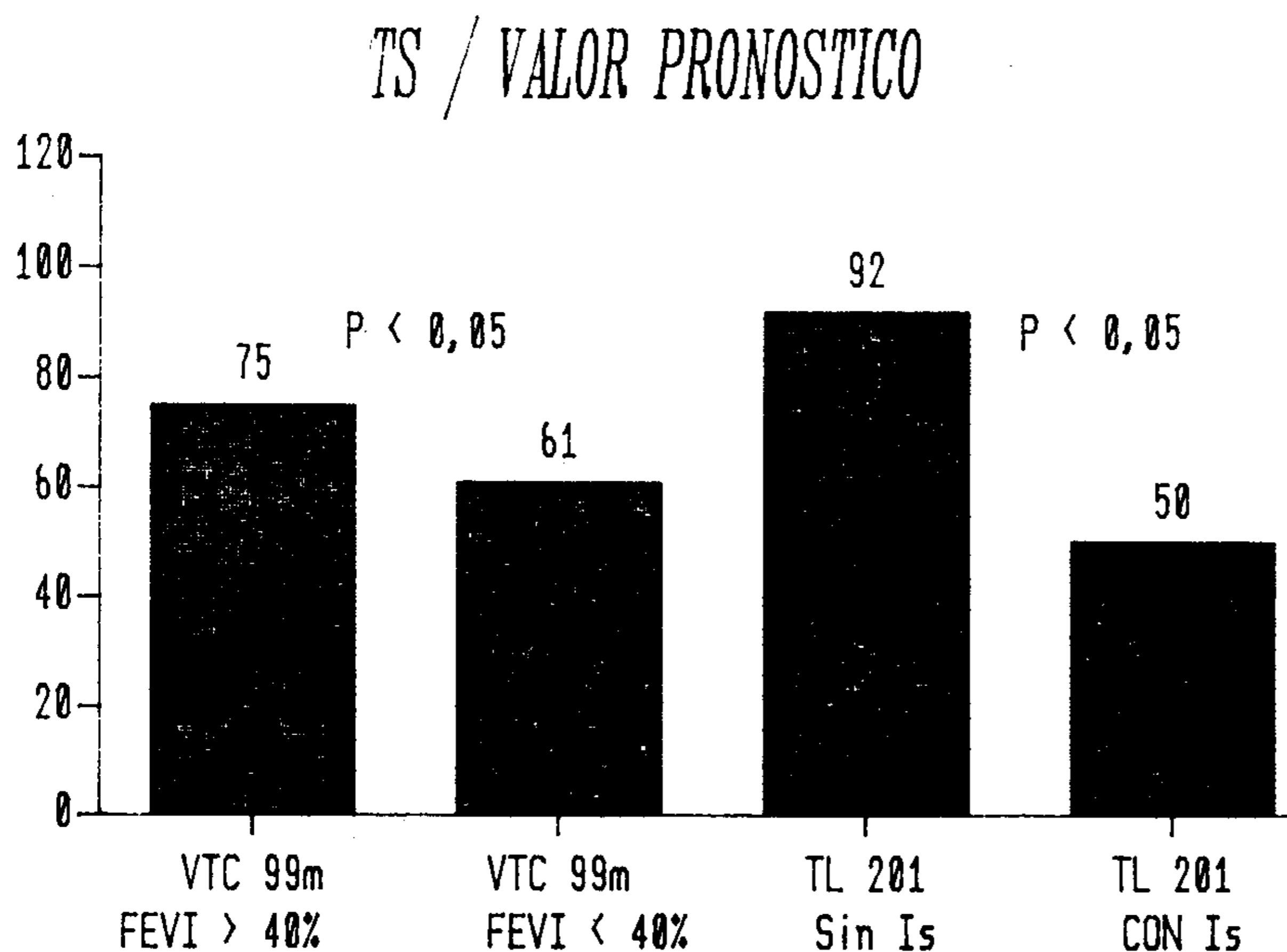


Fig. 15. Valor pronóstico del TS en el seguimiento al año. Porcentaje de eventos en relación con FEVI del VTC-99m sincronizado > o < 40% y PM del TL-201 con o sin Is.

reposo y 1,5 min en esfuerzo, presumiblemente debido a la menor fracción de extracción, mientras que tardíamente los niveles sanguíneos son más bajos, probablemente por la falta de redistribución^{20,38}.

Estos hallazgos resultaron en una alta relación miocardio-fondo, que sumado a la utilización de una mayor dosis de Tc 99m (25 mCi) con respecto al TL-201 (2,2 mCi), se obtiene una imagen de MIBI menos granular y de mejor calidad, debido a la menor dispersión y a la mayor densidad de cuentas por pixel, ya sea en corazones normales como en aquellos con enfermedad coronaria²⁰.

Otra característica importante es que este nuevo radiocompuesto tiene poca o ninguna redistribución^{39,40-42}, lo cual hace que el tiempo para adquirir las imágenes posterior a la inyección no sea tan crítico como después de la administración de TL-201 para la detección de defectos de perfusión miocárdica. Asimismo son requeridas dos inyecciones separadas, una en el pico del máximo esfuerzo, seguida por otra en condiciones de reposo, con un intervalo igual o menor de 24 horas para poder diferenciar isquemia de necrosis⁴³.

Debido a que en diversas circunstancias clínicas es necesario tener la información de la perfusión miocárdica y del ventriculograma, las características biológicas y farmacocinéticas mencionadas del MIBI-Tc 99m permitieron llevar adelante nuestra hipótesis de trabajo por medio de la técnica del primer pasaje^{25,26}, que es la realización del TS de función ventricular y perfusión miocárdica, con lo cual podemos analizar la motilidad parietal y la fracción de eyección conjuntamente con la perfusión miocárdica, tanto durante el esfuerzo como en reposo.

Mena y colaboradores⁴⁴ demostraron la posibilidad de realizar en forma simultánea las imágenes de perfusión miocárdica con el primer pasaje del material radiactivo durante el máximo ejercicio con la utilización de radiocompuestos de vida media corta.

Pérez Baliño y colaboradores⁴⁵ informaron sobre el uso de los compuestos isonitrilos para evaluar la función ventricular y perfusión miocárdica en normales y pacientes con enfermedad arterial coronaria y miocardiopatía. Se obtiene así una buena correlación con las imágenes de perfusión con TL-201 durante el reposo y el ejercicio, y una adecuada concordancia para los segmentos isquémicos, necróticos y normales.

Georges Baillet y colaboradores⁴⁶ estudiaron la función ventricular y perfusión miocárdica en

forma simultánea con MIBI-Tc 99m, obteniendo buena correlación de la fracción de eyección de ambos ventrículos y de la perfusión miocárdica en reposo.

Iskandrian y colaboradores³⁸ analizaron la función ventricular y perfusión miocárdica en reposo y esfuerzo con MIBI-Tc 99m en cámara gamma tomográfica (SPECT), mostrando que la sensibilidad, especificidad y valor predictivo de las imágenes del MIBI en reposo y esfuerzo fueron similares a las del TL-201.

En el subgrupo con enfermedad arterial coronaria, donde evaluó concomitantemente la función ventricular, todos tuvieron una anormal respuesta de la fracción de eyección con el ejercicio. En nuestro trabajo, la correlación de la fracción de eyección, score de motilidad parietal y score de perfusión miocárdica, analizados con las imágenes de TL-201, VTC 99m y TS en reposo y esfuerzo, fue significativa ($r: > 0,80$), siendo estos resultados similares a los de Baillet y colaboradores⁴⁶.

De esta manera la información simultánea de la función ventricular izquierda y la perfusión miocárdica del MIBI-TC 99m presenta una adecuada correlación con las imágenes del TL-201 y el ventriculograma radioisotópico.

La capacidad de detección de enfermedad arterial coronaria severa de las imágenes de perfusión fue del 90% para el MIBI-Tc 99m y del 93% para el TL-201.

De los 540 segmentos analizados hubo una concordancia del 85% en la interpretación de las imágenes entre el TL-201 y el MIBI-Tc 99m, siendo estos resultados similares a los de Iskandrian y colaboradores³⁸ y a los de Berman y Maddahi^{47,48}.

En el estudio del territorio vascular comprometido mediante el análisis segmento a segmento observamos que el TS presentó una sensibilidad y especificidad similar al TL-201 y al ventriculograma radioisotópico para la detección de isquemia miocárdica, siendo la sensibilidad de la imagen de perfusión con MIBI-Tc 99m levemente inferior que la del TL-201.

El valor pronóstico del TS debe analizarse considerando los siguientes criterios:

a) Pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $> 40\%$ y PM sin Is tienen baja incidencia de eventos y buena respuesta al TM (bajo riesgo clínico).

b) Pacientes con FEVI $< 40\%$ y PM con Is tienen mayor probabilidad de eventos y pobre respuesta al TM (alto riesgo clínico).

Esta información avala que el TS diferencia

una población de pacientes con enfermedad obstructiva crónica con evolución favorable con el tratamiento médico, de otra en la cual la característica del síntoma indujo a la indicación de revascularización coronaria.

Es necesario también enfatizar que este grupo de pacientes en estudio tuvo una buena evolución y los eventos correspondieron sólo a disminución de la capacidad funcional por angina, respondiendo correctamente en la mayoría de los casos con tratamiento médico.

De esta manera la información sobre el estado de la función ventricular y su relación con la perfusión miocárdica que muestra un solo estudio con el test simultáneo (MIBI-Tc 99m) es comparable a la obtenida por dos estudios de ejercicio diferentes: la perfusión miocárdica con el TL-201 y la función ventricular con el VTC 99m sincronizado.

En conclusión, nuestro trabajo demostró la utilidad del test simultáneo de función ventricular y de perfusión miocárdica para la evaluación de pacientes con enfermedad arterial coronaria, presentando una elevada sensibilidad diagnóstica y una adecuada información pronóstica.

SUMMARY

To evaluate the clinical usefulness of the ventricular function (VF) and myocardial perfusion (MP) simultaneous test (ST), thirty consecutive patients were studied prospectively. All patients underwent the following studies: stress/rest (S/R) ST with hexakis 2 methoxy 2 isobutyl isonitrilo labeled with Tc-99m, (MIBI-Tc 99m), and radionuclide ventriculography with Tc-99m (RV-Tc 99m), S and redistribution thallium 201 (TL-201) test as well as CCG. The ST consisted of acquisition of the first pass (FP) of radioactive bolus which allows as to analyze VF, wall motion (WM) and MP simultaneously. The aims of this study were: 1) validation of the diagnostic method determining the sensibility (Se) and specificity (Sp) of the ST in the detection of coronary artery disease (CAD) and myocardial-ischemia (MI) in each vascular territory; 2) its comparison with TL-201, RV-Tc 99m and CCG. The regression curves between the ST and the RV-Tc 99m showed a correlation of 0.92 and 0.89 for the ejection fraction and WM respectively in R and of 0.90 and 0.85 in S. The correlation between the myocardial perfusion score with TL-201 and MIBI-Tc 99m was 0.94 and 0.82 in R/S. The overall Se of ST, RV-Tc 99m and TL-201 were 93, 89.6, and 89.6 % respectively. The ability to detect severe CAD, was 93, and 90 % for TL-201 and MIBI-Tc 99m respectively. Of the 540 segments analysed in the perfusion test, there was an agreement rate of 85 % between TL-201 and MIBI-Tc 99m. In the detection of normal, ischemic and

necrotic segments there was an agreement rate of 95 %, 94 % and 85 % respectively for the TL-201 and MIBI-Tc 99m. In summary: 1) The ST has a high Se for the detection of CAD. 2) When analysing WM, the Se and Sp of the ST was similar to the RV-Tc 99m. 3) The ST evidenced a Se and Sp similar to that TL-201 and Tc 99m for the detection of ischemia in each ventricular segment. 4) The Se of the perfusion test with MIBI-Tc 99m was slightly lower compared to the TL-201 test. We conclude that the information on the VF and its relation to MP obtained from only one study with the ST is similar to that obtained from two different ones: TL-201 and RV-Tc 99m stress tests.

BIBLIOGRAFIA

1. Kawara M, Krisek H, Porter J: Use of ¹⁹⁹Tl as a potassium analog in scanning (abstract). *J Nucl Med* 11: 333, 1970.
2. Lebowitz E, Greeni M, Fairchild R: Thallium-201 for medical use. *J Nucl Med* 16: 151-155, 1975.
3. Elias H, Botvinick MD, Michael R, Taradash MD, David M, Shames MD: Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy for the clinical clarification of normal, abnormal and equivocal electrocardiographic stress test. *The Am J of Cardiology* 41: 43-51, 1978.
4. Jerome H, Koss MD, Steven M, Kobren MD, Andrew M, Grunwald MD: Role of exercise Thallium-201 myocardial perfusion scintigraphy in predicting prognosis in suspected coronary artery disease. *Am J of Cardiol* 59: 531-534, 1987.
5. Pérez Baliño N, Rodríguez A, Masoli O: Tendencias actuales en cardiología. Intermédica, Buenos Aires, 1988.
6. Borer J, Kenneeth M, Bacharach P: Sensitivity, specificity and predictive accuracy of radionuclide cineangiography during exercise in patients with coronary artery disease. *Circulation* 60: 572, 1979.
7. Iskandrian A, Hokki A, Goel I: The use of rest and exercise radionuclide ventriculography in risk stratification in patients with suspected coronary artery disease. *Am Heart J* 110: 864, 1985.
8. Pérez Baliño N, Sporn V, Rodríguez A: Prueba de esfuerzo, utilización de los radioisótopos. *Rev Arg de Cardiología* 49: 188, 1981.
9. Pryor D, Hanel F, Lee K: Prognostic indication from radionuclide angiography in medically treated patients with coronary artery disease. *Am J of Cardiol* 53: 18, 1984.
10. Pérez Baliño N, Sporn V, Masoli O: Test simultáneo de función ventricular y perfusión miocárdica durante el ejercicio mediante un nuevo agente marcado con Tc-99m. *Medicina Bs As* 47: 126-132, 1987.
11. Jones AG, Abrams MJ, Davison A: Biological studies of a new class of technetium complexes: The Hexakis (alkyl-isonitrile) Technetium (I) cation. *Int J Nucl Med Biol* 11: 225-234, 1984.
12. Holman BL, Sporn V, Jones AG, Pérez Baliño N: Myocardial imaging with Technetium 99-CPI: initial experience in the human. *J Nucl Med* 28: 13-18, 1987.
13. Jones AG, Davison A, Abrams MJ: Investigations of a new class of technetium cations (Abstract). *J Nucl Med* 23: 16, 1982.
14. Pendleton DB, Deland ML, Sands H: Pharmacological characterization of Tc 99, (CN-T-Butyl 6). A potential heart agent (Abstract). *J Nucl Med* 25: 15, 1984.
15. Kronauge JF, Jones AG, Davison A: Isonitrile ester complexes of technetium. *J Nucl Med* 27: 894, 1986.
16. Holman B, Jones A, Pérez Baliño N: Myocardial imaging experience. *J Nucl Med* 28: 13-18, 1987.

17. Mc Kusick K, Holman B, Jones A: Comparison of 3 Tc 99m isonitrile for detection ischemic heart disease in human (Abstract). *J Nucl Med* 27: 878, 1986.
18. Mc Kusick K, Holman B, Rigo P: Human myocardial imaging with Tc 99m isonitrile (abstract). *Circulation* 74: II-296, 1986.
19. Wackers F, Kayden D, Larige R: Rest-exercise organ distribution of RP-30 a new Tc 99m labeled myocardial perfusion imaging agent (abstract). *J Am Coll Card* 9: 27A, 1987.
20. Mc Kusick K, Beller G, Berman D: Initial clinical result with Tc 99m methoxy isobutyl isonitrile (abstract). *J Am Coll Card* 9: 28A, 1987.
21. Mousa S, Cooney J, Williams S: Regional myocardial distribution of RP-30 in animal models of myocardial ischemia and reperfusion (abstract). *J Nucl Med* 28: 620, 1987.
22. Sia STB, Holman BL: Dynamic myocardial imaging in ischemia heart disease: Use technetium 99m isonitriles. *Am J Cardiac Imaging* 1: 125, 1987.
23. Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ: Flow distribution characteristics of Tc 99m Hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl isonitrile in animals models of myocardial ischemia and reperfusion. *J Am Coll Card* 9: 137A, 1987.
24. Okada RD, Glovert D, Gaffney T: Myocardial kinetics of technetium 99m Hexakis-2-methoxy-2-methylpropyl isonitrile. *Circulation* 77: 491-498, 1988.
25. Van Dyke D, Anger HO, Sullivan RW: Cardiac evaluation from radioisotope dynamics. *J Nucl Med* 13: 585, 1972.
26. Ashburn WL, Schelbert MR, Verba JW: Left ventricular ejection: A review of several radionuclide angiography approaches using the scintillation camera. *Prog Card Dis* 20: 267, 1978.
27. Deutsch E, Glavan KA, Sodd U: Cationic Tc 99m complexes as potential myocardial imaging agents. *J Nucl Med* 22: 897, 1981.
28. Nishiyama H, Deutsch E, Adolph R: Basal kinetics studies of Tc 99m DMPE as a myocardial imaging agent in the dog. *J Nucl Med* 23: 1093, 1982.
29. Dudczak R, Angelberger P, Homan R: Evaluation of Tc 99m dichlorobis (1.2 dimethylphosphino) ethane (99m Tc-DMPE) for myocardial scintigraphy in man. *Eur J Nucl Med* 8: 513, 1983.
30. Ketring AR, Troutner D, Volkert W: Tc 99m complexes of lipophilic cyclan derivatives: assessment of potential myocardial imaging agents. *J Nucl Med* 23: 117, 1982.
31. Robbins MS, Addams MD: Myocardial kinetics of Hexakis (trimethylphosphite) technetium 99m (I) chloride (Tc-TMP) in rats, rabbits, dogs, cats and pigs (abstracts). *J Nucl Med* 25: 15, 1984.
32. Gerundini P, Savi A, Gilardi MC: Evaluation in dogs an human of three potential technetium 99m myocardial perfusion agents. *J Nucl Med* 27: 409, 1986.
33. Kreting A, Deutsch E, Libson K: The Noah's ark experiment. A search for a suitable animal model for the evaluation of cationic Tc-99m myocardial imaging agents (abstract). *J Nucl Med* 24: 9, 1983.
34. Williams SJ, Mousa SA, Morgan RA: Pharmacology of Tc 99m isonitriles: agents with favorable characteristics for heart imaging (abstract). *J Nucl Med* 27: 877, 1986.
35. Mousa SA, Maina M, Brown BA: Retention of RP-30 in the heart may be due to binding to a cystolic protein (abstract). *J Nucl Med* 28: 619, 1987.
36. Picard M, Dupras G, Taillefer R: Myocardial perfusion agents: compared biodistribution of Thallium-201, Tc 99m tertiary butyl isonitrile (TBI) and Tc 99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI) (abstract). *J Nucl Med* 28: 654, 1987.
37. Atkins HL, Budinger TF, Lebowitz E: Thallium 201 for medical use. Part 3: Human distribution and physical imaging properties. *J Nucl Med* 18: 133-140, 1977.
38. Abdulmassih S, Iskandrian MD, Jaekyeong MD, Barbara Kong MD: Use of technetium 99m isonitrile (RP-30A) in assessing left ventricular perfusion disease and comparison with coronary arteriography, exercise thallium 201 SPECT imaging. *Am J Card* 64: 270-275, 1989.
39. Jaekyeong Heo MD, George A, Hermann MD, Abdulmassih S, Iskandrian MD: New myocardial perfusion imaging agent: description and applications. *Am Heart J* 115 (5): 1111-1117, 1988.
40. Mousa SA, Cooney JM, Williams SJ: Distribution characteristics of Tc 99m Hexakis 2 methoxy 2 methylpropyl isonitrile in animal models of myocardial ischemia and reperfusion. *J Am Coll Card* 9: 137A, 1987.
41. Okada RD, Glover D, Gaffney T: Myocardial kinetics technetium 99m Hexakis 2 methoxy 2 methylpropyl isonitrile. *Circulation* 77: 491-498, 1988.
42. Quan-Sheng L, Frank TL, Franceschi D: Technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile (RP-30) for quantification of myocardial ischemia and reperfusion in dogs. *J Nucl Med* 29: 1539-1548, 1988.
43. Taillefer R, Laflamme L, Dupras G: Myocardial perfusion imaging with Tc 99m methoxy isobutyl isonitrile (MIBI): comparison of short and long time intervals between rest and stress injections. *Eur J Nucl Med* 13: 515-522, 1988.
44. Mena I, Narahara K, Maublant JC: Simultaneous maximal exercise radionuclide angiography and thallium stress perfusion imaging. *Am J Card* 53: 1734, 1984.
45. Sporn V, Pérez Baliño N, Holman L: Simultaneous measurement of ventricular function and myocardial perfusion using the technetium 99m isonitrile. *Clinical Nucl Med* 13 (2): 77, 1988.
46. Baillet G, Mena I, Kuperus J: Simultaneous technetium 99m MIBI angiography and myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 30: 38-44, 1989.
47. Hosen K, Maddahi J, Berman D: Comparison of technetium 99m methoxy isobutyl isonitrile and thallium 201 for evaluation of coronary artery disease by planar and thomographic methods. *Am Heart J* 117 (1): 1-11, 1989.
48. Wackers F, Berman D, Maddahi J: Technetium 99m Hexakis 2 methoxy isobutyl isonitrile: human biodistribution, dosimetry, safety and preliminary comparison to thallium 201 for myocardial perfusion imaging. *J Nucl Med* 30: 301-311, 1989.