



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA "IGNACIO CHAVEZ"

*"Valores normales de los parámetros de función diastólica por Gated
SPECT en pacientes con estudio de perfusión y función sistólica normal"*

TESIS DE TITULACIÓN
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:

CARDIOLOGÍA CLÍNICA

PRESENTA:
DR. SERGIO DÍAZ TOSTADO
RESIDENTE DE CARDIOLOGIA

DIRECTOR DE ENSEÑANZA
DR. JUAN VERDEJO PARÍS

ASESOR DE TESIS:
DR SALVADOR HERNANDEZ SANDOVAL
ADSCRITO DEL SERVICIO DE CARDIOLOGÍA NUCLEAR

CIUDAD DE MÉXICO. JULIO 2016.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

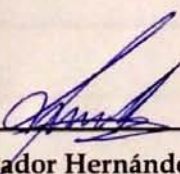
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

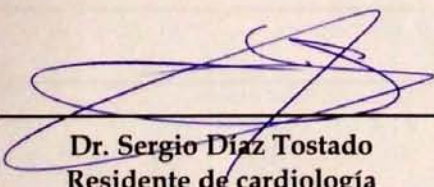
“Valores normales de los parámetros de función diastólica por *Gated* SPECT en pacientes con estudio de perfusión y función sistólica normal “

**INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
“DR. IGNACIO CHAVEZ”**




Dr. Juan Verdejo París
Director de enseñanza


Dr. Salvador Hernández Sandoval
Asesor de tesis


Dr. Sergio Díaz Tostado
Residente de cardiología

ÍNDICE

RESUMEN	4
ABREVIATURAS.....	8
MARCO TEÓRICO	9
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	20
JUSTIFICACIÓN	20
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	20
HIPÓTESIS.....	21
OBJETIVOS.....	21
METODOLOGÍA.....	22
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS	27
DISCUSIÓN	38
CONCLUSIONES	41
REFERENCIAS.....	42

RESUMEN

Título: Valores normales de los parámetros de función diastólica por *Gated* SPECT en pacientes con estudio de perfusión y función sistólica normal

Dr. Sergio Díaz Tostado

Médico Residente, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Tutor: Dr. Salvador Hernández Sandoval

Médico Adscrito al Servicio de Cardiología Nuclear, Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"

Introducción: La función ventricular normal depende de una buena contracción miocárdica (contractilidad) y de que las cargas hemodinámicas (diastólica y sistólica) sean normales. La función diastólica normal permite al ventrículo llenarse adecuadamente durante el reposo y el ejercicio, sin un aumento anormal de la presión en la aurícula izquierda. Alteraciones en la función diastólica resultan en el aumento de la presión telediastólica del VI, determinada por el volumen de sangre y la distensibilidad. Los pacientes con cardiopatía isquémica tienen disminución en la distensibilidad diastólica, la cual resulta en elevación de la presión diastólica con disnea y angina como manifestación. El *peak filling rate* (PFR) es el parámetro más usado y mide el cambio más rápido en las cuentas ventriculares en la proto-meso-diástole. PFR1 representa el valor más alto de la primera derivada de la porción diastólica en la curva tiempo-actividad. Tres de ellos miden la velocidad de la sangre: PFR1 (onda E), PFR2 (onda A) y en el primer

tercio de la diástole ($1/3$ MFR). Un segundo índice de la función diastólica es el tiempo para el llenado máximo TPFR (*time to peak filling rate*) el cual es el intervalo del nadir de las cuentas del VI (al final de la sístole) hasta el momento de PFR. Bonow *etal.* Analizaron la función ventricular de 25 pacientes que fueron llevados a angioplastia. En 15 de 18 pacientes mostraron evidencia de mejoría en los parámetros de función diastólica posterior a revascularización, el PFR y TPFR se encontraban dentro de rangos de normalidad posterior a revascularización. *Gated* SPECT es una técnica no invasiva validada para evaluar la función diastólica al mismo tiempo que la función sistólica y perfusión mediante un software automatizado QPS/QGS. Para el análisis de la función ventricular se calcularon de forma automática los valores de los volúmenes telediastólico, telesistólico y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como los parámetros de función diastólica PFR1, PFR2, $1/3$ MFR y TPFR.

Objetivos: Principal: Estimación de los valores de referencia de función diastólica en *Gated* SPECT en sujetos sin enfermedad coronaria conocida, con función sistólica y volúmenes del ventrículo izquierdo normales.

Secundario: Comparación de los valores de función diastólica entre los sujetos sin enfermedad coronaria y sujetos con enfermedad coronaria previa pero con perfusión normal.

Material y método: Estudio observacional, Transversal, Retrospectivo, Descriptivo. Se tomaron en cuenta pacientes referidos a estudio de perfusión miocárdica de octubre 2015

a mayo 2016 al departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología. Se seleccionaron a aquellos que no presentaban alteraciones en la perfusión con fracción de expulsión >50%. En total se analizaron 147 sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria y 60 con enfermedad coronaria conocida.

Resultados: Valores de función diastólica por SPECT obtenidos en nuestra población: (fig1).

Comparando sujetos con antecedente isquémico y sin antecedente isquémico: Se observó diferencia estadísticamente significativa en los valores de PFR 2, siendo más alto en sujetos sin enfermedad coronaria (0.85 vs 0.0 EDV/s, P=0.02).

Sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria			
Variable	Límite inferior	Límite superior	Mediana
PFR 1 (E)	1.7665	3.877	2.44
PFR 2 (A)	0.0000	2.178	0.83
TTPF	145.0	427.6	223
¹ / ₃ MFR	0.4100	1.947	1.060

Fig1. Valores de función diastólica en pacientes sin alteraciones en la perfusión FEVI >50%.

Conclusiones: Los valores de función diastólica en sujetos con enfermedad coronaria pero sin isquemia ni infarto, sin dilatación del ventrículo izquierdo y con función sistólica normal no fueron diferentes con respecto a un grupo de referencia sin enfermedad coronaria. Valores obtenidos en nuestro estudio: PFR1 1.76-3.87 EDV/s, PFR2 0- 2.17 EDV/s, TTPF 145- 427ms, $1/3$ MFR 0.41- 1.94EDV/s.

La reperfusión en sujetos con cardiopatía isquémica, recupera la función diastólica a valores normales. En pacientes con antecedente isquémico y estudio de perfusión normal por *Gated* SPECT encontramos diferencia estadística para PFR2, sin enfermedad y con enfermedad coronaria: 0.83 EDV/s y 0.0 EDV/s respectivamente ($p=0.02437$). Se necesitan mas estudios para identificar la utilidad de PFR2 en el contexto de pacientes con antecedente isquémico.

ABREVIATURAS

ICFEP: Insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada

AI: Aurícula izquierda

VI: Ventrículo izquierdo

VM: Válvula Mitral

IC: Insuficiencia cardiaca

FE: fracción de expulsión

DM: diabetes mellitus

ECOTT: Ecocardiograma transtorácico

VSF: Volumen al final de la sístole

VDF: Volumen al final de la diástole

Gated: Sincronizado al electrocardiograma

EDV/s: Volumen diastólico final sobre segundo

HAS: Hipertensión arterial sistémica

ms: Milisegundos

s: Segundos

QGS: Quantitative gated SPECT

SPECT: Tomografía por emisión de fotón único simple.

$1/3$ MFR: llenado medio en el primer tercio de la diástole

AHA: American Heart Association

ACC: American College of Cardiology

MARCO TEÓRICO

Se estima que 5.7 millones de pacientes en los Estados Unidos viven en insuficiencia cardiaca, de los cuales, del 31% al 60% de los tienen función sistólica normal.¹

La función ventricular normal depende de una buena contracción miocárdica (contractilidad) y de que las cargas hemodinámicas (diastólica y sistólica) sean normales. En el corazón intacto, la contracción miocárdica (suma de la contracción de todas las miofibrillas en forma sinérgica) genera presión dentro de las cavidades cardíacas y desplaza volumen . La relajación permite el llenado del corazón y éste depende fundamentalmente de que dicha relajación se lleve a cabo completamente y que el miocardio sea distensible. Si el volumen diastólico es normal y tanto la arquitectura miocárdica como su función también son normales, la presión que genera el ingreso de sangre al corazón (presión diastólica) será normal.²

La función diastólica normal permite al ventrículo llenarse adecuadamente durante el reposo y el ejercicio, sin un aumento anormal de la presión en la aurícula izquierda (AI). Las fases de la diástole son: relajación isovolumétrica, llenado rápido precoz, diástasis o llenado lento y sístole auricular. ^{1,3,4}. La fase de relajación isovolumétrica abarca desde el cierre de la válvula aórtica hasta la apertura de la válvula mitral. El llenado rápido precoz contribuye al 70-80% del llenado del ventrículo izquierdo (VI) en individuos normales (onda E del ecocardiograma). ^{1,4} Esta contribución disminuye con la edad y en varios estados patológicos. El llenado diastólico precoz está

dirigido por el gradiente de presión de AI a VI, que depende de la interacción compleja de varios factores: relajación miocárdica, recuperación elástica del VI, rigidez diastólica del VI, presiones en la AI, interacción ventricular, restricción pericárdica, propiedades de las venas pulmonares y área del orificio mitral. La diástasis se produce en mitad de la diástole, cuando las presiones de AI y del VI suelen ser casi iguales. Contribuye a menos del 5% del llenado del VI, y su duración se acorta con la taquicardia. En individuos normales, la sístole auricular contribuye al 15-25% del llenado diastólico sin elevar la presión media de la AI. Esta contribución depende del intervalo PR, estado inotrópico auricular, precarga auricular, poscarga auricular, tono autónomo y frecuencia cardíaca (onda A del ecocardiograma).^{1,4}

La relajación del VI es un proceso activo dependiente de energía, que comienza con la caída de la capacidad generadora de fuerzas, se sigue con la compleción de la fase de eyección de la sístole, y se continúa con la caída de presión isovolumétrica y de la fase de llenado rápido.⁵ El llenado depende tanto de la relajación activa como de la recuperación/succión que se produce por la liberación de la energía potencial almacenada durante la sístole por la contracción. En corazones normales, a lo largo de un rango de frecuencias cardíacas normales, la relajación y recuperación resultan adecuadas para permitir que las presiones en la AI se mantengan normales. Además, la potenciación inducida por las catecolaminas de la relajación y la recuperación durante el ejercicio disminuye las presiones en el VI en la diástole precoz, aumentando, de esta forma, el gradiente de presión de AI a VI sin elevar las presiones en la AI, así como potencia el

llenado durante el ejercicio.⁴ La disfunción diastólica es usualmente el resultado de alteraciones en la relajación del VI con o sin reducción en fuerzas compensadoras (succión diastólica temprana) y el aumento de la rigidez del VI, aumenta las presiones de llenado ventricular.⁶

Alteraciones en la función diastólica resultan en el aumento de la presión telediastólica del VI, determinada por el volumen de sangre y la distensibilidad o compliansa ventricular. Mientras la válvula mitral (VM) se encuentra abierta en la diástole, el VI, AI y venas pulmonares forman una sola cámara. La presión elevada al final de la diástole es transmitida a la vasculatura pulmonar, resultando en edema pulmonar y la aparición de síntomas de insuficiencia cardiaca (IC) a pesar de tener una función sistólica normal. La disfunción diastólica es un espectro mientras la enfermedad de base progresa. Disfunción ligera es representada como relajación lenta con presión de la AI normal, la cual puede evolucionar a un patrón psudonormalizado cuando la presión de la AI se eleva. En disfunción grave o restrictiva, la relajación ventricular se encuentra con alteraciones significativas y la presión de la AI y telediastólica se encuentran elevadas. Generalmente los pacientes con insuficiencia cardiaca con fracción de expulsión conservada (ICFEP) presentan remodelación del VI y AI. Típicamente tienen hipertrofia del VI y volúmenes diastólico final $< 97 \text{ ml/m}^2$. A nivel celular, el miocito presenta hipertrofia y no elongación.¹

Las alteraciones fisiopatológicas en la función incluyen; relajación lenta o incompleta, disminución del llenado ventricular, llenado ventricular al final de la sístole, menor llenado protodiastólico por el efecto de “succión”, incremento en la presión de la AI y presión capilar pulmonar, aumento en la rigidez del VI, pobre incremento de la función diastólica ante el ejercicio, la incapacidad de usar el mecanismo de Frank-Starling.¹

Owan et al en 2006 demostró el incremento en ICFEP, aumentó de 38% a 47% a 54% en tres estudios consecutivos con periodos de 5 años, reflejando el incremento de este síndrome en la población de edad avanzada.¹ La prevalencia de disfunción diastólica se encuentra en leve 20.8%, moderada 6.6% y severa 0.7%. Los factores de riesgo mas comunes para ICFEP son hipertensión, diabetes mellitus, sexo femenino, obesidad y edad avanzada.¹

La mortalidad reportada entre los pacientes con disfunción diastólica es del 5% anual, comparado con 15% anual en pacientes con falla cardiaca y deterioro de la función sistólica. El impacto económico de la disfunción diastólica no está bien definido, pero se calcula un costo anual de \$32.7 millones de dólares en EU aproximadamente.⁷

Para el diagnóstico de disfunción diastólica de acuerdo a las guías de la AHA/ACC, se conjuntan los datos obtenidos de la historia clínica, la exploración física, radiografía del tórax, estudios de laboratorio, electrocardiograma y ecocardiograma, sin embargo en la mayoría de los pacientes solo tienen intolerancia al ejercicio en ausencia

de sobrecarga de volumen y por lo tanto muchas veces el diagnóstico no se realiza adecuadamente.⁸

Cambios anormales en la función diastólica del ventrículo izquierdo son un indicador de disfunción temprana del VI en muchas enfermedades como cardiopatía isquémica, insuficiencia cardiaca, cardiomiopatía hipertrófica, enfermedad valvular, diabetes mellitus e hipertensión. Se estima que hasta un tercio de los pacientes con insuficiencia cardiaca tienen alteraciones en la función diastólica del VI antes que se presente disfunción sistólica.^{9,10} Dos o mas causas de disfunción diastólica pueden coexistir al mismo tiempo. Estas alteraciones se pueden dividir en: (1) ICFEP, (2) cardiopatía isquémica y (3) cardiopatía dilatada, esta última es considerada como ejemplo de IC con función sistólica disminuida, pero presenta disfunción diastólica durante taquicardia. El grupo de pacientes con hipertrofia concéntrica con fracción de expulsión (FE) normal se compone principalmente de personas ancianas, mujeres, con hipertrofia basada en hipertensión sistólica la cual está relacionada con reducción en la compliansa arterial secundaria al envejecimiento.¹¹

Pacientes con cardiopatía isquémica tienen disminución en la distensibilidad diastólica, la cual resulta en elevación de la presión diastólica con disnea y angina como manifestación. Después de la fase aguda de isquemia, la zona infartada se torna mas rígida mientras forma la cicatriz, llevando a un incremento pasivo de la compliansa. El remodelado de la zona no infartada del miocardio también contribuye a la disfunción diastólica.¹¹

La función diastólica del ventrículo izquierdo puede evaluarse de forma cualitativa y cuantitativa mediante técnicas invasivas y no invasivas. Actualmente el cateterismo cardíaco es el método “*Gold estándar*” para evaluar la función diastólica, sin embargo su uso es limitado debido a su naturaleza invasiva, costo, grado de complejidad y los riesgos para el paciente.¹⁰

El ecocardiograma es la principal herramienta para establecer el diagnóstico de ICFEP con la medición de las presiones de llenado ventricular izquierdo y el grado de función diastólica mediante análisis de la velocidad de flujo transmitral.^{1,6,12} Durante la realización del estudio ecocardiográfico, se deben de buscar signos de alteraciones en la relajación del VI, reducción de fuerzas compensadoras e incremento en la rigidez diastólica. La presión de llenado del VI debe de ser estimada porque el incremento de la presión diastólica en ausencia de incremento del volumen telediastólico se encuentra a favor de disfunción diastólica.⁶

Aparte de la perfusión, la tomografía computada con emisión de fotón único sincronizado (SPECT) es usado para la valoración de función sistólica por medio de mediciones de FEVI y volúmenes ventriculares usando software comercial.⁹ SPECT es una técnica no invasiva validada para evaluar la función diastólica al mismo tiempo que valora perfusión y función sistólica mediante un software automatizado QPS/QGS,¹³ (Cedars Sinai). La valoración adecuada de disfunción diastólica requiere de una adecuada muestra temporal con un adquisición de 16 cuadros por ciclo cardiaco.⁵ Paul *etal* demostraron que el uso de 8 cuadros conserva una adecuada correlación con

imágenes de 32 cuadros a pesar de subestimar ligeramente la función diastólica.¹⁴

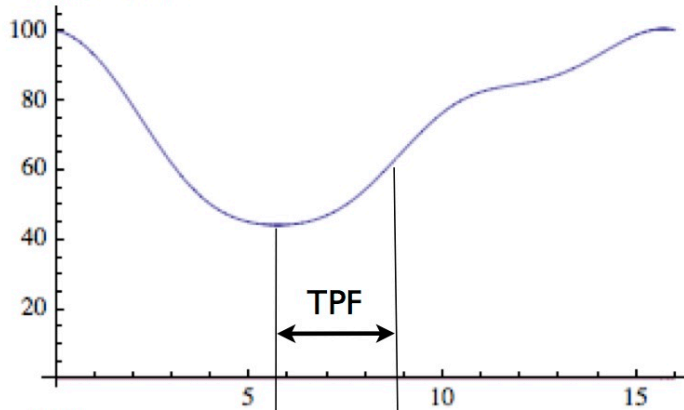
Las técnicas basadas en radionúclidos proporcionan técnicas certeras para la fracción de expulsión y asumen una especial importancia en pacientes con limitaciones técnicas para el ecocardiograma, estas técnicas también son de gran ayuda para la valoración de la función diastólica. El *peak filling rate* (PFR) es el parámetro más usado y mide el cambio más rápido en las cuentas ventriculares en la proto-meso-diástole. PFR representa el valor más alto de la primera derivada de la porción diastólica en la curva tiempo-actividad. Típicamente es normalizada al volumen al final de la diástole (*end-diastolic volume* (EDV)) y expresado “por segundo”. También, debido a el parámetro es normalizado al EDV, hay una fuerte asociación a valores anormalmente bajos cuando el EDV es grande y en algunos casos es normalizado al volumen latido. Valor normal de PFR: 2.62 [+/-] 0.46. (EDV/s). Un segundo índice de la función diastólica es el tiempo para el llenado máximo TPFR (*time to peak filling rate*) el cual es el intervalo del nadir de las cuentas del VI (al final de la sístole) hasta el momento de PFR, se expresa en milisegundos.^{11,12} TPFR y su elongación sugiere que la disfunción diastólica es más estable, comparada contra PFR.⁹ Valor normal de TPFR 164.6 [+/-] 21.7 ms.¹⁰

Un tercer índice es la fracción de llenado (FF) el cual separa la diástole en diferentes intervalos de tiempo y determina el porcentaje de llenado (normalizado al volumen latido) que ocurre en el primer tercio, la mitad y en dos tercios de la diástole.^{11,12} Otro parámetro es el llenado en el primer tercio de la diástole (*first-third mean filling rate* ($1/3$ MFR)). El PFR se ha demostrado que cambia con la edad, volúmenes sistólicos y volumen tele diastólico, frecuencia cardíaca y FEVI, los cuales deben de considerarse

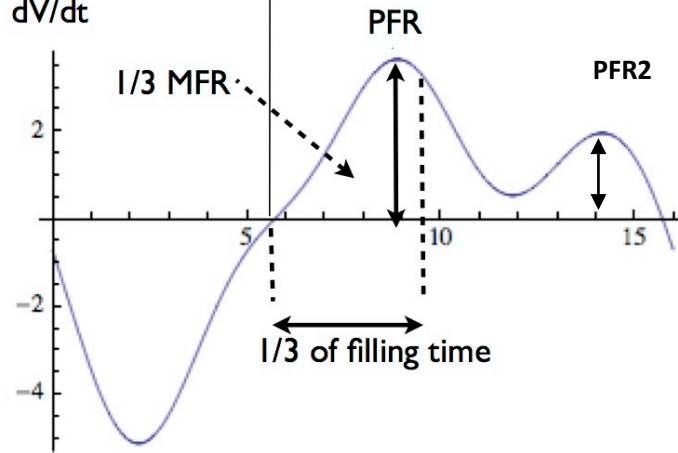
cuando se comparen estos parámetros entre pacientes. En el paciente con disfunción diastólica hay disminución en el PFR, prolongación del TPF_R y reducción en la relación E/A.⁵ Valores de corte para disfunción diastólica <1.71 EDV/s y >216.7 ms, respectivamente.¹⁰

El estudio de la función diastólica mediante SPECT y ecocardiografía Doppler se ha comparado en diversos trabajos y se ha demostrado una buena correlación entre la velocidad del flujo máxima de llenado diastólico (onda E) medido por Doppler y el tiempo de llenado máximo (TPF_R) mediante SPECT, entre el descenso temprano de la velocidad del flujo transmitral y el índice de llenado máximo (PFR). El valor agregado que tiene la SPECT es la adquisición automatizada de las imágenes que elimina la variabilidad operador dependiente de la que es objeto la ecocardiografía. Se ha demostrado que el TPF_R y el PFR se correlacionan de forma independiente con la edad, frecuencia cardíaca, función sistólica, en donde el TPF_R es la variable más estable y el PFR un parámetro que disminuye con la edad.¹⁰

volume curve



dV/dt

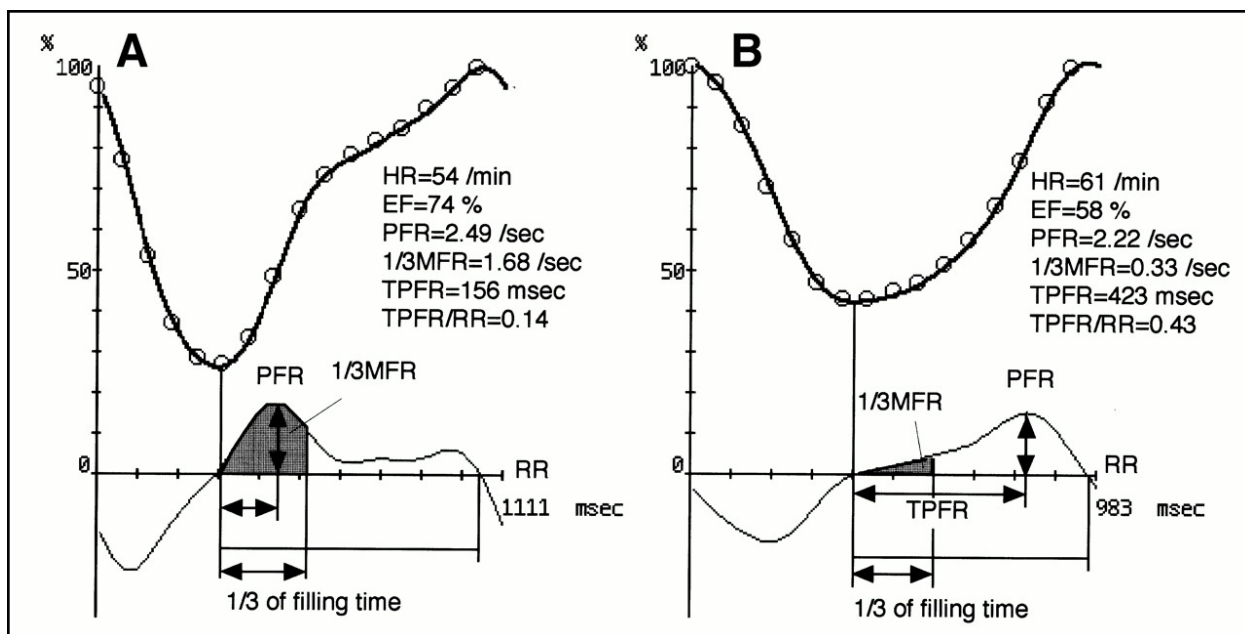


La función diastólica es alterada durante eventos de angina y alteraciones en la relajación ventricular. El PFR incrementa posterior a la angioplastia coronaria en pacientes con enfermedad arterial. La disfunción diastólica posterior a isquemia transitoria persiste por mas tiempo que disfunción sistólica posterior a isquemia. Se presenta alteración en función diastólica durante la fase de estrés en pacientes con falla cardiaca. La disfunción diastólica presenta la propiedad de “memoria de isquemia miocárdica”, tomando esto en cuenta, el valorar la función diastólica tiene mayor significancia que el valorar disfunción sistólica en cardiopatía isquémica.¹⁵

La hipertensión como *diabetes mellitus* (DM) pueden ser causa de disfunción diastólica al cambiar la compliansa y relajación del ventrículo izquierdo mucho antes que ocurra hipertrofia ventricular.¹⁶ La disfunción diastólica en pacientes diabéticos y cardiomiopatía diabética pueden estar asociados por tres factores: hipertensión, enfermedad isquémica o cambios metabólicos que se desarrollan durante la DM. La prevalencia de disfunción diastólica en pacientes con DM2 en el estudio de Charvát *etal.* fue elevada debido a que la mayoría presentaban hipertensión arterial sistémica y comúnmente incremento en masa ventricular izquierda.¹⁷

Las anomalías en la función diastólica ocurren de forma frecuente en pacientes con enfermedad coronaria posterior a infarto del miocardio, con cardiopatía isquémica activa y durante el reposo en pacientes con evidencia de cardiopatía isquémica previa en ausencia de fibrosis o isquemia. En 1982, Bonow *etal.* Analizaron la función ventricular

de 25 pacientes que fueron llevados a angioplastia. En 15 de 18 pacientes mostraron evidencia de mejoría en los parámetros de función diastólica posterior a revascularización. EL PFR y TPFR se encontraban dentro de rangos de normalidad posterior a revascularización. La disfunción diastólica después a infarto, resulta en fibrosis con alteraciones en la distensibilidad del VI. Durante isquemia aguda, la disfunción diastólica se desarrolla por alteraciones en la relajación, resultando en alteraciones en la relación presión-volumen diastólico. Periodos de isquemia miocárdica pueden producir cambios irreversibles en la compliansa del VI o en la relajación y llenado sin alterar la función sistólica. Isquemia ligera puede mostrar alteraciones en la relajación de presentar angina de forma clínica.¹⁸



A. Curva de función diastólica normal. B. Curva de función diastólica anormal. Nótese el aumento de TPFR y disminución en PFR.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

No contamos con valores de normalidad para función diastólica en nuestra población. Dentro de las alteraciones funcionales de la cardiopatía isquémica se encuentra la disfunción diastólica. En diversos estudios se demostró distintos grados de disfunción diastólica durante el síndrome coronario agudo, el cual revirtió a función diastólica normal al ser reperfundidos. Son ampliamente reconocidas las ventajas de los estudios de perfusión miocárdica, pero los diversos parámetros de los estudios de SPECT no son explotados en su totalidad como son los parámetros de función diastólica. Este estudio pretende establecer parámetros diastólicos normales e identificar los cambios de la función diastólica en pacientes con antecedente isquémico documentado y estudio de SPECT con perfusión normal indicado por sospecha de angina o equivalente anginoso.

JUSTIFICACIÓN

Existen diversas publicaciones sobre función diastólica con ecocardiografía, pero no hay estudios sobre función diastólica con SPECT en pacientes sanos y en pacientes con antecedente isquémico y perfusión normal en nuestro medio.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los parámetros de función diastólica sin cardiopatía isquémica de nuestra población?

De forma secundaria se plantea otra interrogante: ¿Regresará la función diastólica medida por SPECT a valores normales posterior a un evento isquémico en pacientes con perfusión normal?

HIPÓTESIS

Puesto que el objetivo principal es obtener límites de referencia para los parámetros de función diastólica, no existe hipótesis.

Para el objetivo secundario se plantea la siguiente hipótesis: La función diastólica del ventrículo izquierdo en pacientes con síndrome coronario agudo se encuentra alterada, por lo tanto la función diastólica deberá normalizarse después de recuperar el flujo sanguíneo normal y ser comprobado mediante estudio de perfusión normal con SPECT.

OBJETIVOS

Principal: Estimación de los valores de referencia de función diastólica en *Gated* SPECT en sujetos sin enfermedad coronaria conocida, con función sistólica y volúmenes del ventrículo izquierdo normales.

Secundario: Comparación de los valores de función diastólica entre los sujetos sin enfermedad coronaria y sujetos con enfermedad coronaria previa pero con perfusión normal.

METODOLOGÍA

Se realizó el análisis con software R Commander 2.2-5 con R 3.3.0 y SPSS versión 2.1.

Diseño del estudio: Estudio observacional, Transversal, Retrospectivo, Descriptivo.

Universo de trabajo: Pacientes que fueron referidos para estudio de perfusión miocárdica y *Gated* SPECT de octubre 2015 a mayo 2016. Se revisaron los expedientes de pacientes referidos a estudio de perfusión miocárdica de octubre 2015 a mayo 2016 al departamento de Medicina Nuclear del Instituto Nacional de Cardiología; de estos se seleccionaron a aquellos que no presentaban alteraciones en la perfusión con fracción de expulsión >50%.

Análisis de perfusión y función ventricular. Los estudios de perfusión miocárdica analizados se realizaron en cámaras SPECT General Electric de 1 o 2 detectores y una cámara SIEMENS de dos detectores utilizando protocolo de esfuerzo y reposo con Tecnecio 99 MIBI como radiotrazador en 8 o 16 imágenes por ciclo. Se utilizó el programa QGS/QPS. Para el análisis de la perfusión se utilizaron mapas polares de 17 segmentos, en los cuales se realizó en forma automática la cuantificación de la perfusión en esfuerzo y en reposo, en una escala de 0 a 4 en la que 0 corresponde a miocardio normal. Para el análisis de la función ventricular se calcularon de forma automática los valores de los volúmenes telediastólico, telesistólico y la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como los parámetros de función diastólica PFR1, PFR2, $\frac{1}{3}$ MFR y TPER.

Criterios de inclusión.

Pacientes hombres o mujeres mayores de 18 años a los que se realizó estudio de perfusión miocárdica para el diagnóstico de isquemia miocárdica con prueba de perfusión normal y función sistólica normal.

Criterios de exclusión.

Pacientes con algún grado de isquemia o alteraciones en la perfusión. Fracción de expulsión menor al 50%. Trastornos de la conducción interventricular. Alteraciones en movimiento septal. Uso de marcapaso endovenoso. Dilatación del ventrículo derecho. Estudio con isquemia balanceada sugestiva de enfermedad trivascular.

Criterios de eliminación.

Para parámetros de función diastólica con PFR2 mayor o igual que PFR1. Pacientes en que la prueba de esfuerzo o estudio de perfusión no fueron valorables por problemas técnicos o pérdida del estudio en la base de datos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluyeron 182 sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria y 70 con enfermedad coronaria conocida.

Al evaluar los resultados de la función diastólica se excluyeron los casos que presentaron inversión de la relación E/A, que fueron 35 sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria y 10 con enfermedad coronaria conocida.

Por lo tanto, se analizaron 147 sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria y 60 con enfermedad coronaria conocida.

Estadística descriptiva

En el siguiente cuadro se resumen las variables numéricas con las medias y las categóricas con las proporciones:

	Media o proporción
Edad	59.54422
Género femenino/masculino	60.5% / 39.5%
Tabaquismo	7.5%
Diabetes mellitus	26.5%
Hipertensión arterial	71.4%
Dislipidemia	28.6%
FE	73.80272
VTD	59.69388
VTS	16.95238
PFR 1 (E)	2.515170
PFR 2 (A)	0.8458503
TTPF	244.6871
$1/3$ MFR	1.070136

Contraste de normalidad de las variables de función diastólica con la prueba de Kolmogorov Smirnov:

Variable	p	Interpretación
PFR 1 (E)	0.1369	Distribución normal
PFR 2 (A)	1.226×10^{-9}	Distribución no normal
TTPF	0.001848	Distribución no normal
$1/3$ MFR	0.7011	Distribución normal

Se utilizaron percentiles para abarcar el 95% de la población, entre los percentiles 2.5 a 97.5.

RESULTADOS

Estimación de límites de referencia por percentiles que incluyen el 95% de la muestra:

Sin enfermedad coronaria. (n =147)

Sujetos sin antecedente de enfermedad coronaria			
Variable	Límite inferior	Límite superior	Mediana
PFR 1 (E)	1.7665	3.877	2.44
PFR 2 (A)	0.0000	2.178	0.83
TTPF	145.0	427.6	223
$1/3$ MFR	0.4100	1.947	1.060

Con enfermedad coronaria. (n = 60)

Aplicando los límites de referencia de función diastólica anteriores a los pacientes con antecedente de enfermedad coronaria pero con estudio de perfusión normal y función sistólica normal se tienen los siguientes resultados:

Sujetos con antecedente de enfermedad coronaria		
Variable	Normales	*
PFR 1 (E)	55 (91.7%)	p = 0.528
PFR 2 (A)	58 (96.7%)	p = 1.000
TTPF	58 (96.7%)	p = 1.000
$1/3$ MFR	60 (100%)	p = 0.197

* Comparación con el grupo de referencia (χ^2 cuadrada)

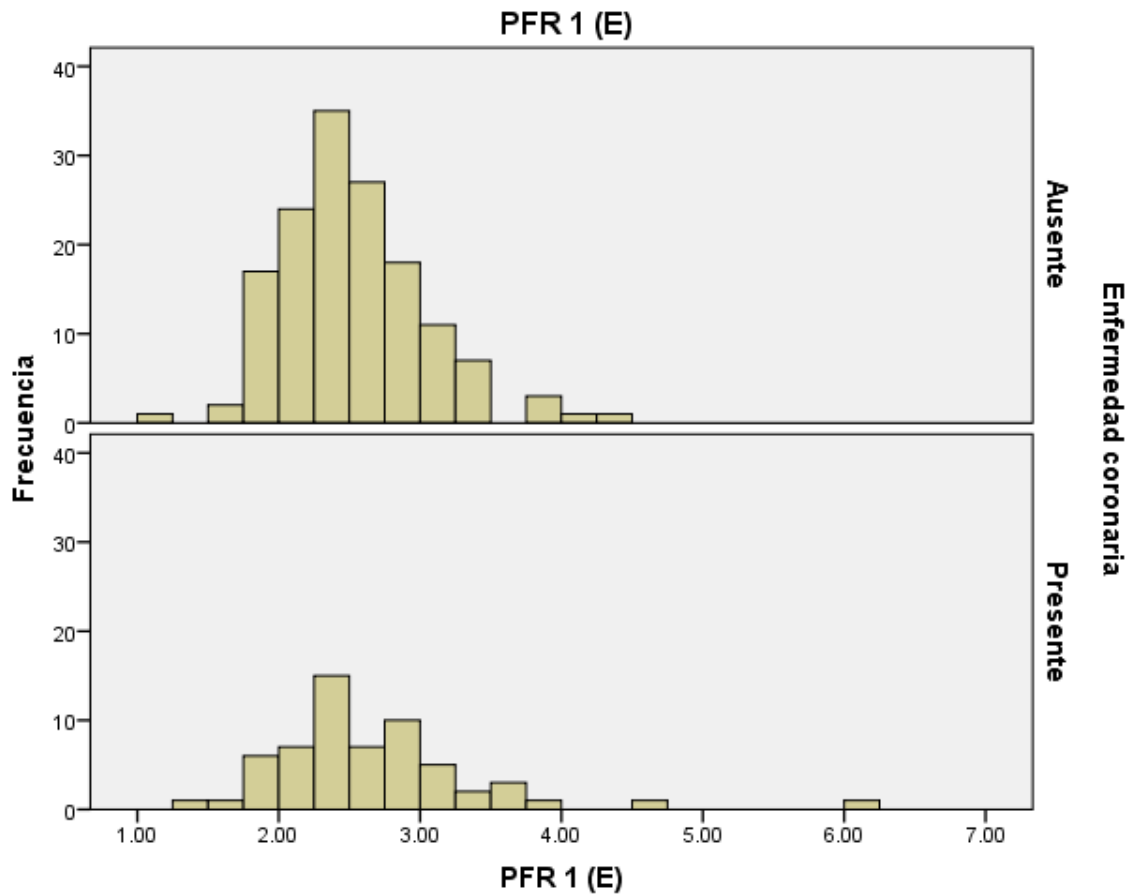
Por lo tanto se observa que los porcentajes de sujetos con enfermedad coronaria dentro de los límites de referencia no difieren significativamente del grupo sin enfermedad coronaria. Esto es cierto en las 4 variables de función diastólica analizadas (PFR1, PFR2, TTPF y $1/3$ MFR).

En forma complementaria se analizan a continuación:

1. Las distribuciones de frecuencias en ambos grupos, comparadas entre sí con la prueba de Mann Whitney.
2. Las distribuciones de densidad de probabilidad en ambos grupos.

Distribuciones de frecuencias en ambos grupos, comparadas entre sí con la prueba de Mann Whitney.

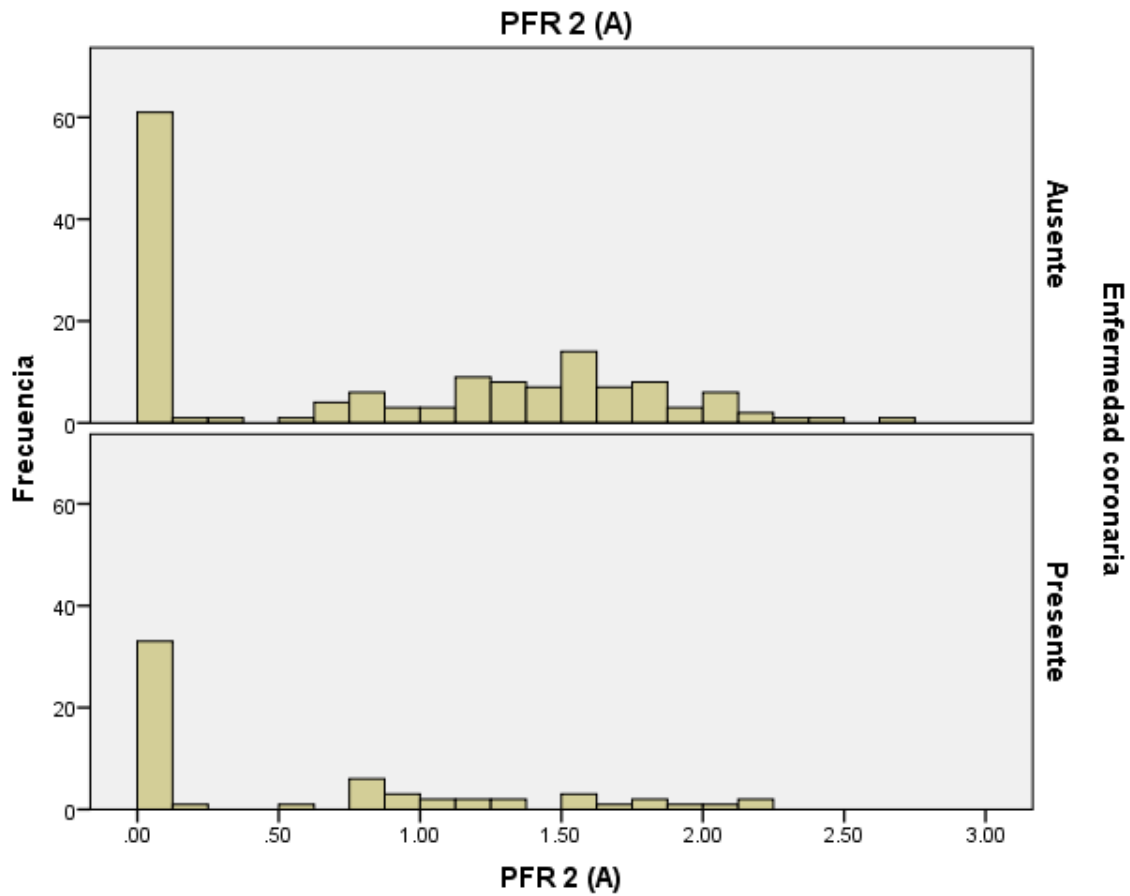
Comparación de las distribuciones de frecuencias (histogramas) entre ambos grupos:



Prueba de Mann Whitney para PFR 1 entre los 2 grupos. $p = 0.2664$

(No hay diferencia significativa entre las 2 distribuciones)

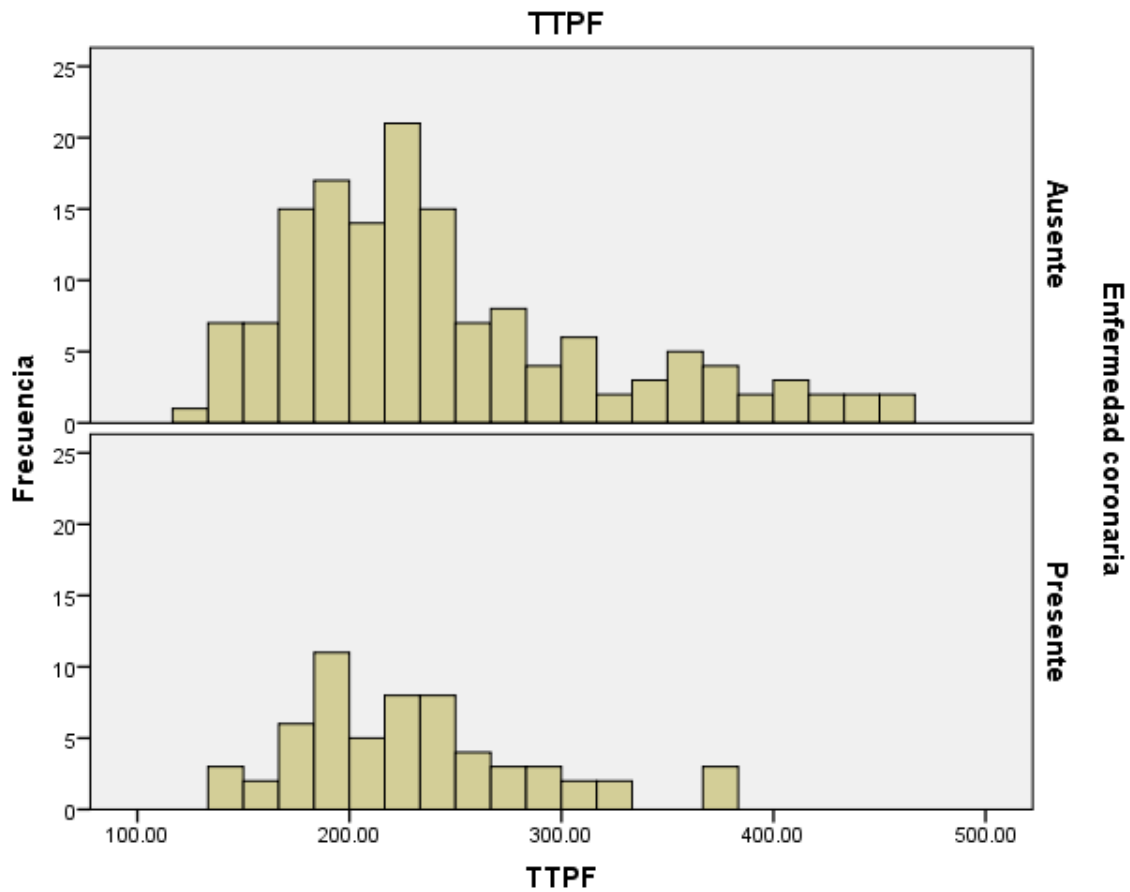
Medianas: Enfermedad coronaria ausente 2.44, presente 2.50.



Prueba de Mann Whitney para PFR 2 entre los 2 grupos. $p = 0.02437$

(Si hay diferencia significativa entre las 2 distribuciones)

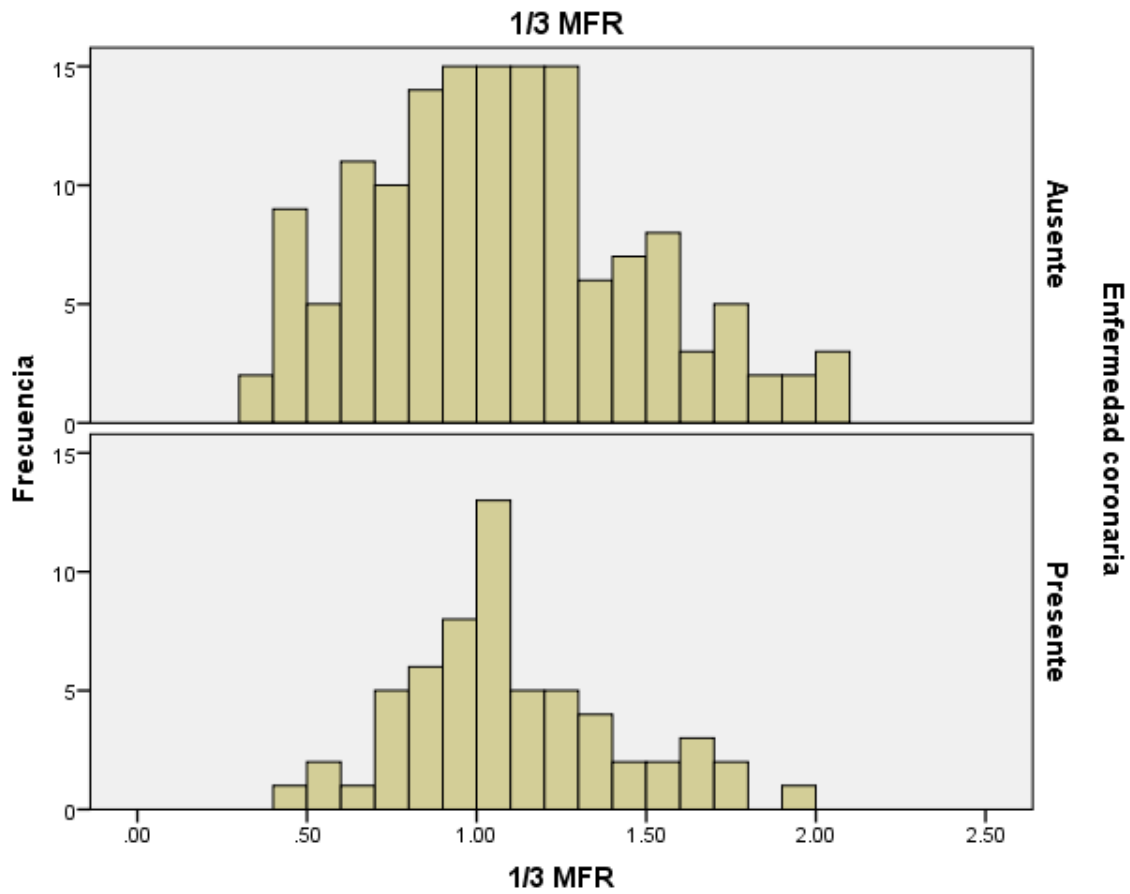
Medianas: Enfermedad coronaria ausente 0.83, presente 0.00.



Prueba de Mann Whitney para TTPF entre los 2 grupos. $p = 0.4398$

(No hay diferencia significativa entre las 2 distribuciones)

Medianas: Enfermedad coronaria ausente 223, presente 222.



Prueba de Mann Whitney para $1/3$ MFR entre los 2 grupos. $p = 0.5719$

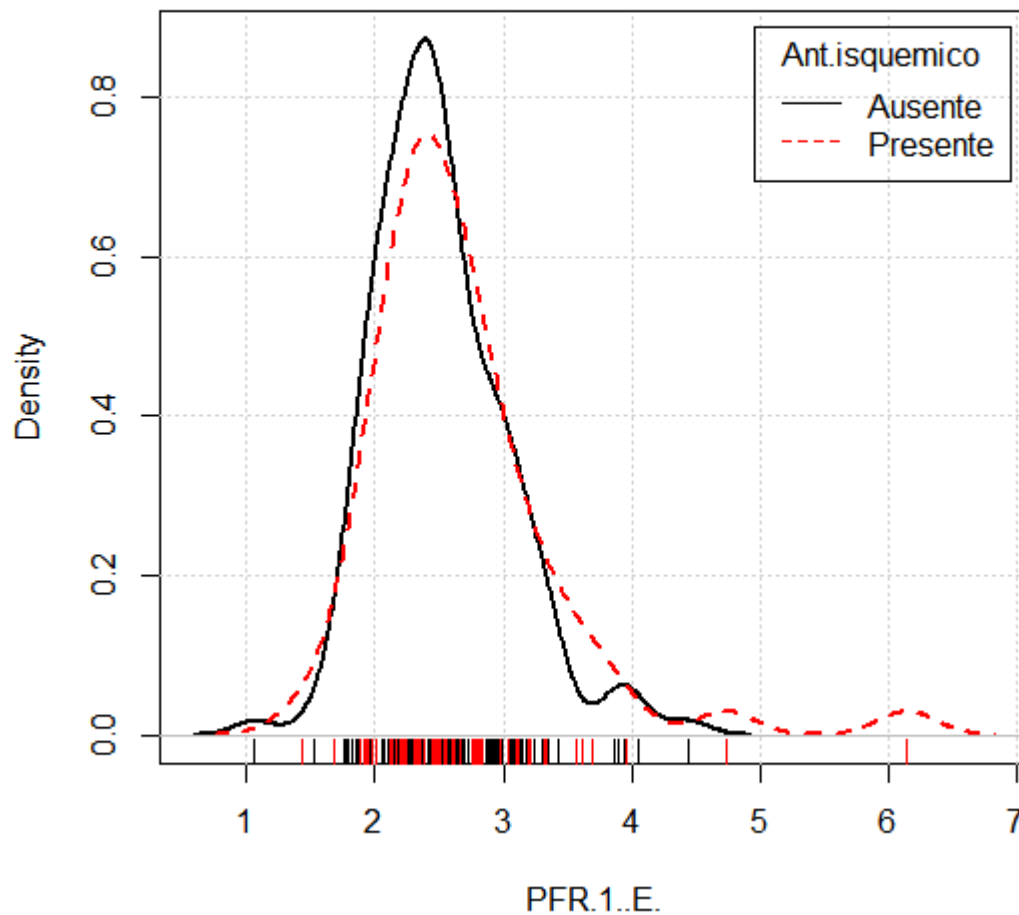
(No hay diferencia significativa entre las 2 distribuciones)

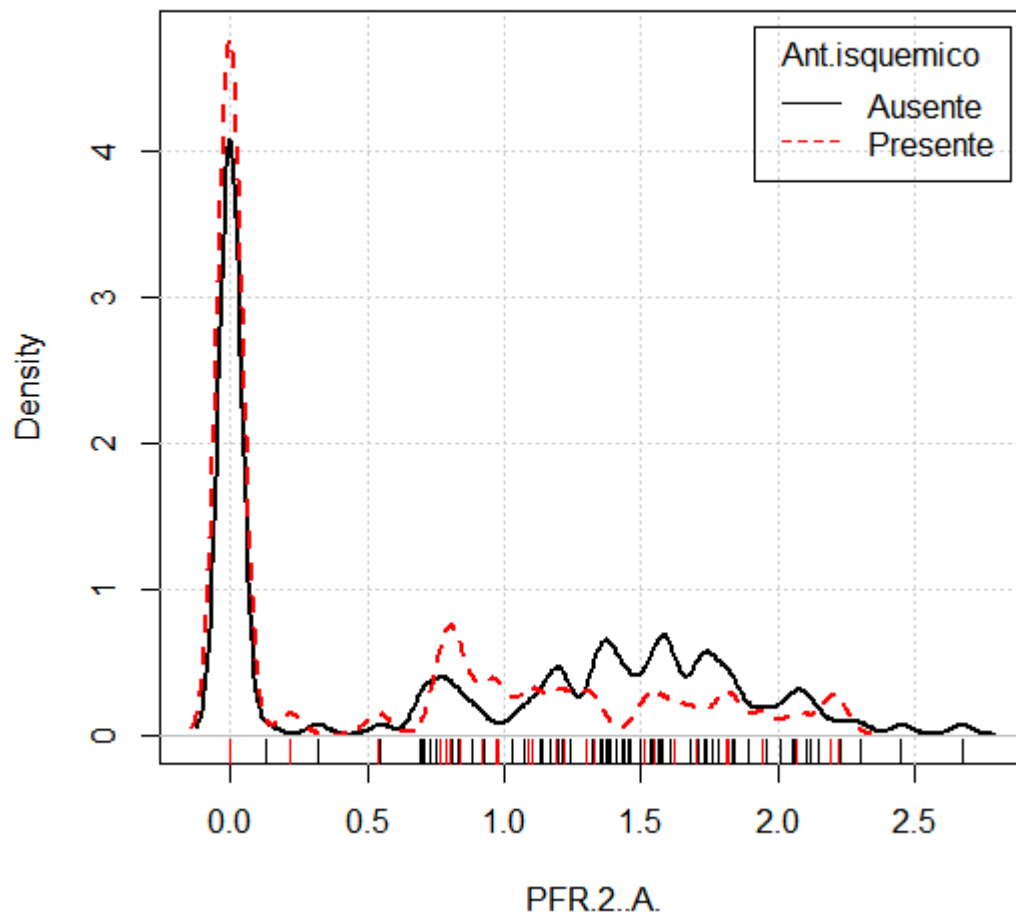
Medianas: Enfermedad coronaria ausente 1.060, presente 1.045.

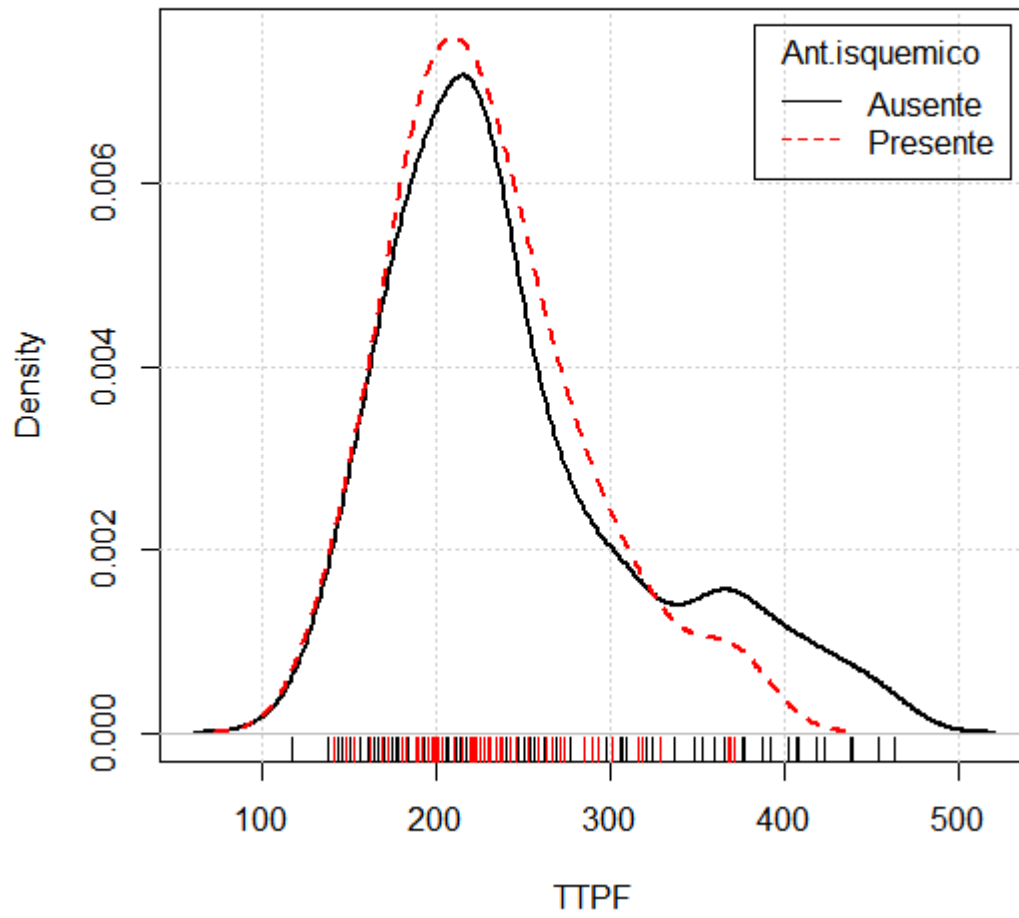
Distribuciones de densidad de probabilidad en ambos grupos.

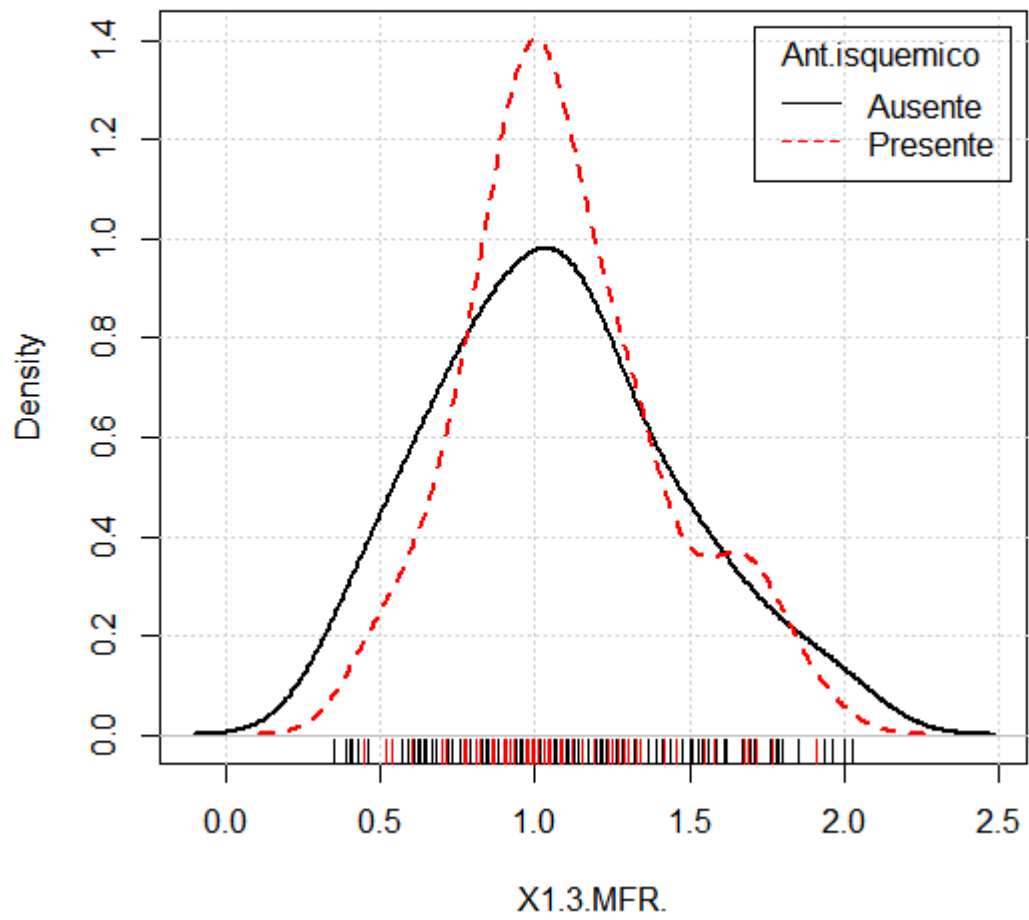
A continuación están las gráficas que comparan las curvas de densidad de probabilidad de cada variable entre los 2 grupos (sin y con enfermedad coronaria).

En estas gráficas en el eje horizontal están los valores de la variable y en el eje vertical la probabilidad (0-1) de que la variable tome cada valor. Es decir, donde está el pico de las gráficas es más probable que se encuentren los valores. Se puede observar que en ambos grupos son muy parecidas.









Comparación entre sujetos con enfermedad coronaria previa y sin enfermedad coronaria previa.

	Sin enfermedad Coronaria n = 147	Con enfermedad Coronaria n = 60	P =
Edad	59.54422	61.86667	0.2255
Género femenino	60.5%	45.7%	0.01324
Tabaquismo	7.5%	6.7%	0.8372
Diabetes mellitus	26.5%	35.0%	0.223
Hipertensión arterial	71.4%	70.0%	0.8372
Dislipidemia	28.6%	23.3%	0.4415
FE	73.80272	73.10000	0.6278
VTD	59.69388	57.53333	0.4724
VTS	16.95238	16.60000	0.8431
PFR 1 (E)	2.44	2.50	0.2664
PFR 2 (A)	0.83	0.0	0.02437
TTPF	223	222	0.4398
¹ / ₃ MFR	1.060	1.045	0.5719

DISCUSIÓN

Nuestro primer objetivo es obtener valores de referencia para nuestra población. Dentro de los parámetros obtenidos nos encontramos que abarcan los valores límites establecidos en la literatura (fig.2). Dentro de los datos que pueden estar modificando nuestros parámetros se debe a que en nuestra población se incluyó el antecedente de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus, los cuales presentan cambios en la función diastólica como se mencionó en el marco teórico. Debemos aclarar que nuestros límites se establecieron con estudios de 8 y 16 cuadros por ciclo. Dentro de nuestros análisis comparamos los estudios de 8 y 16 cuadros por ciclo entre ellas, y no obtuvimos diferencias significativas. Pocos estudios han establecido parámetros para PFR2 y $1/3$ MFR, por lo cual usaremos este valor como referencia para nuestra población.

		*Resultados n=147	Akincioglu ¹⁰ n = 90	Mizunobu ⁹ n=74	Sayed ¹⁹ n=19
PFR1 (EDV/s)	Límite inferior	1.76	2.16	1.87	1.9
	Límite superior	3.87	3.08	2.99	3.7
PFR2 (EDV/s)	Límite inferior	0	SR	SR	SR
	Límite superior	2.17	SR	SR	SR
TTPF (ms)	Límite inferior	145	143	SR	122
	Límite superior	427	185	SR	258
$1/3$ MFR (EDV/s)	Límite inferior	0.41	SR	1.06	1
	Límite superior	1.94	SR	1.8	1.6

(fig.2) Parámetros de función diastólica. (*) Primera columna nuestros resultados. Columna 2, 3, 4 límites establecidos en estudios previos. SR = sin resultado.

Como objetivo secundario se evaluó la función diastólica en pacientes con enfermedad coronaria conocida, pero con perfusión normal, sin dilatación del ventrículo izquierdo y con función sistólica normal, tomando los límites de referencia obtenidos a partir de una muestra sin enfermedad coronaria. Entre el análisis con pacientes sin antecedente isquémicos y pacientes con antecedente isquémico observamos la misma relación E/A con patrón normal (PFR1 mayor que PFR2). Las características de la población fueron las mismas, excepto en el género, donde hubo mayor frecuencia del género femenino en el grupo sin enfermedad coronaria. Los valores de PFR2 en pacientes sin antecedente isquémico fueron estadísticamente mayores que los valores en pacientes con antecedente isquémico. En los 4 parámetros de función diastólica analizados, los porcentajes de sujetos con función diastólica normal fueron superiores al 90% para PFR1, al 95% para PFR2 y TTPF y de 100% para 1/3 MFR. Estos porcentajes no fueron significativamente diferentes de los correspondientes al 95% de los sujetos del grupo de referencia comprendidos entre los límites considerados de normalidad.

Para comparar la distribución de frecuencias de los sujetos con enfermedad coronaria con respecto al grupo de referencia, se usó la prueba de Mann Whitney, con la cual solo se observó diferencia significativa en el caso del PFR2. No obstante, al comparar gráficamente las distribuciones de densidad de probabilidad se observó que para las 4 variables son muy similares en cuanto a los valores con las probabilidades más elevadas (los picos más altos de las gráficas). Esto puede explicar la discrepancia en el PFR2, que

aunque tuvo un elevado porcentaje de casos dentro de los límites de referencia (96.7%), mostró una distribución de frecuencias significativamente diferente al grupo de referencia. Por lo tanto, la discrepancia puede deberse a valores extremos que no modifican en forma substancial los valores en que se concentra la probabilidad de presentación de los valores.

Por el momento no encontramos explicación o significativo a nuestra diferencia en PFR2 por lo cual deberán de realizarse mas estudios con mayor número de sujetos para corroborar dicho parámetro. Probablemente se pueda utilizar el parámetro de PFR2 en un futuro para identificar a paciente con sospecha de antecedente isquémico sin alteraciones en la perfusión.

CONCLUSIONES

Los valores de función diastólica en sujetos con enfermedad coronaria pero sin isquemia ni infarto, sin dilatación del ventrículo izquierdo y con función sistólica normal no fueron diferentes con respecto a un grupo de referencia sin enfermedad coronaria. Valores obtenidos en nuestro estudio: PFR1 1.76-3.87 EDV/s, PFR2 0- 2.17 EDV/s, TTPF 145-427ms, $1/3$ MFR 0.41- 1.94EDV/s.

La reperfusión en sujetos con cardiopatía isquémica, recupera la función diastólica a valores normales. En pacientes con antecedente isquémico y estudio de perfusión normal por *Gated* SPECT encontramos diferencia estadística para PFR2, sin enfermedad y con enfermedad coronaria: 0.83 EDV/s y 0.0 EDV/s respectivamente ($p=0.02437$). Se necesitan mas estudios para identificar la utilidad de PFR2 en el contexto de pacientes con antecedente isquémico.

REFERENCIAS

1. Lanier GM, Vaishnava P, Kosmas CE, Wagman G, Hiensch R, Vittorio TJ. An Update on Diastolic Dysfunction. *Cardiol Rev.* 2012;20(5):230-236.
doi:10.1097/CRD.0b013e31825356d6.
2. Boo JFG. Función ventricular e insuficiencia cardíaca. In: *Cardiología.* 7ma ed. ; 2012:545-623.
3. Boo JFG. Entendiendo la insuficiencia cardíaca. *Arch Cardiol Mex.* 2006;76(4):431-447.
4. Mann DL, Zipes DP, Braunwald E, Libby P, Bonow RO. *Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* Elsevier/Saunders; 2015.
5. Salerno M. Multi-modality imaging of diastolic function. *J Nucl Cardiol.* 2010;17(2):316-327. doi:10.1007/s12350-010-9196-4.
6. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr.* 2016;29(4):277-314. doi:10.1016/j.echo.2016.01.011.
7. Sherazi S, Zaręba W. Diastolic heart failure: predictors of mortality. *Cardiol J.* 2011;18(3):222-232.
8. van Kraaij DJW, van Pol PEJ, Ruiters AW, et al. Diagnosing diastolic heart failure. *Eur J Hear Fail J Work Gr Hear Fail Eur Soc Cardiol.* 2002;4(4):419-430.

9. Mizunobu M, Sakai J, Sasao H, Murai H, Fujiwara H. Assessment of Left Ventricular Systolic and Diastolic Function Using ECG-Gated Technetium-99m Tetrofosmin Myocardial Perfusion SPECT Comparison With Ultrasound Echocardiography. *Int Hear J.* 2013;54(4):212-215. <Go to ISI>://WOS:000324603600006.
10. Akincioglu C, Berman DS, Nishina H, et al. Assessment of diastolic function using 16-frame 99mTc-sestamibi gated myocardial perfusion SPECT: normal values. *J Nucl Med.* 2005;46(7):1102-1108.
11. Aggarwal A, Brown KA, LeWinter MM. Diastolic dysfunction: Pathophysiology, clinical features, and assessment with radionuclide methods. *J Nucl Cardiol.* 2001;8(1):98-106. doi:10.1067/mnc.2001.112136.
12. Arrighi J. et al. Left ventricular diastolic function: physiology, methods of assesment and clinical significance. *J Nucl Cardiol.* 1995;2(6):525-543.
13. Center CSM. Quantitative Perfusion SPECT. 2012;(October 2011):1-84.
14. PAUL AK, KUSUOKA H, HASEGAWA S, YONEZAWA T, MAKIKAWA M, NISHIMURA T. Prolonged diastolic dysfunction following exercise induced ischaemia: a gated myocardial perfusion SPECT study. *Nucl Med Commun.* 2002;23(11). http://journals.lww.com/nuclearmedicinecomm/Fulltext/2002/11000/Prolonged_diastolic_dysfunction_following_exercise.14.aspx.
15. Nakae I, Matsuo S, Matsumoto T, Mitsunami K, Horie M. Clinical significance of diastolic function as an indicator of myocardial ischemia assessed by 16-frame gated myocardial perfusion SPECT. *Ann Nucl Med.* 2008;22(8):677-683. doi:10.1007/s12149-

008-0174-8.

16. Celik SK, Sagcan A, Buket S, Yuksel M, Kultursay H. Effects of coronary artery bypass surgery on diastolic and systolic parameters of left ventricle in Type II diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2003;17(2):73-77.
17. Charvát J, Michalova K, Chlumský J, Valenta Z, Kvapil M. The association between left ventricle diastolic dysfunction and endothelial dysfunction and the results of stress myocardial SPECT in asymptomatic patients with type 2 diabetes. *J Int Med Res*. 2005;33:473-482.
18. Bonow RO, Kent KM, Rosing DR, et al. Improved left ventricular diastolic filling in patients with coronary artery disease after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation*. 1982;66:1159-1167. doi:10.1161/01.CIR.66.6.1159.