

Seguridad y eficacia de Echogen. Estudio con ecocardiografía transtorácica

Nilda Espinola-Zavaleta,* Pedro Yánac-Chávez,* Jesus Vargas-Barrón,* Ángel Romero-Cárdenas,*
Javier Roldán-Gómez*

Recepción 04 de julio del 2000; aceptación 16 de agosto del 2000

Resumen

Los objetivos del estudio fueron: 1) Determinar la seguridad y eficacia de una dosis intravenosa de 0.05 ml/Kg de Echogen 2) determinar la eficacia y duración de Echogen en cavidades izquierdas, y 3) Evaluar el impacto diagnóstico de Echogen.

Se estudiaron 15 pacientes: con ecocardiograma transtoracico y se evaluaron: el tiempo de permanencia, la intensidad en la cavidad ventricular izquierda y el grado de delineación de los bordes endocárdicos del ecorealizador. Los efectos adversos se valoraron inmediatamente 24 horas y 7 días después.

Los signos vitales y el electrocardiograma no mostraron cambios significativos. Se observaron alteraciones mínimas en las pruebas de función hepática en 1 paciente y de la función renal en otro. La duración promedio del contraste en el ventrículo izquierdo fue de 4 minutos y 47 segundos y la intensidad fue intermedia en el 53.3% de los casos y completa en el 46.7%. El grado de delineación de los bordes endocárdicos fue pobre en un paciente, intermedia en 5 y excelente en 9. En el 86.7% la información diagnóstica obtenida fue suficiente.

Conclusiones: 1) El echogen es efectivo para opacificar la cavidad ventricular izquierda, definir bordes endocárdicos, volúmenes ventriculares y fracción de expulsión. 2) La información obtenida con el ecorealizador hizo innecesario utilizar otros métodos diagnósticos. 3) Echogen es seguro a dosis utilizada en este estudio.

Palabras Clave: Ecocardiografía transtorácica, endocárdo, echogen

Summary

This study was performed to determine the safety and efficacy of intravenous dodecafluoropentane emulsion (Echo Gen), to determine the efficacy and duration of contrast agent in left cavities by transthoracic echocardiography and to evaluate the clinical impact of Echogen.

Fifteen patients were studied. by transthoracic echocardiography. Duration of contrast intensity of left ventricular cavity opacification and endocardial border definition were studied. The adverse effects were assessed immediately, 24 hours and 7 days after Echogen.

Both the vital signs and electrocardiogram did not show any significant changes. Minimal changes in hepatic function in one patient and in renal function in other one were observed. The mean duration of left ventricular opacification was 4 minutes 47 seconds and full or intermediate opacification was more frequently observed after Echogen. Endocardial border delineation was poor in one patient, intermediate in five and excellent in nine. In 86.7% the diagnostic information obtained was sufficiently and allowed other studies.

Conclusions. This study demonstrates that Echogen is effective for Left ventricular cavity opacification, endocardial border definition and assessment of left ventricular volumen and ejection fraction 2) The obtained information with the use of Echogen allowed other studies. 3) The intravenous administration of Eechogen is safe in doses of 0.05ml/Kg,

Key words: Transthoracic echocardiography, endocardium, echogen

* Departamento de Ecocardiografía INCICH. Médico adscrito al departamento de Ecocardiografía. INCICH

Correspondencia y solicitud de sobreiros: Dr. Jesús Vargas Barrón, Departamento de Ecocardiografía del INCICH. Juan Badiano No 1. Col. Sección XVI 14080, Tlalpan México, DF Tel.: 55732911 ext. 1212

Introducción

El ultrasonido fue introducido en medicina en 1950 y se convirtió en un método seguro, no invasivo, altamente sensible y muy accesible, que permite obtener imágenes de la mayoría de los órganos y tejidos blandos. Su utilidad diagnóstica en la valoración de las enfermedades cardiovasculares está bien establecida,¹⁻³ aunque existen pacientes con mala ventana acústica por enfermedades pulmonares, deformidades torácicas, con apoyo ventilatorio u obesidad; en ellos no se pueden definir con precisión los bordes endocárdicos y la movilidad parietal ventricular izquierda.^{4,5}

La introducción de agentes de contraste que cruzan la barrera pulmonar, inicialmente suspendidos en burbujas de aire y posteriormente en otros gases ha hecho posible una mejor definición de los bordes endocárdicos, la determinación más precisa de los volúmenes ventriculares y de la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, así como de las alteraciones de la movilidad segmentaria parietal ventricular izquierda.⁶⁻¹⁰ Además, la ecocardiografía con contraste ha permitido reducir la necesidad de otros estudios invasivos como la cineventriculografía y los estudios de medicina nuclear.

Este trabajo es parte de un estudio multicéntrico fase III B, en el cual se utilizó "Echogen" (Perfloran), que es un dodecafluoropentano (C₅F₁₂). Este ecocorealizador es incoloro e inodoro, con osmolaridad de 1100 mosmol/Kg. El diámetro de las microburbujas después de la activación y administración

intravenosa es de 3 a 5 micrones. las microburbujas circulan en el espacio intravascular y tienen mayor persistencia que otras microburbujas de aire, de bióxido de carbono u otros gases.¹¹

Los objetivos del estudio fueron:

- 1) Determinar la seguridad y eficacia de una dosis intravenosa de Echogen de 0.05 ml/Kg.
- 2) Determinar la eficacia y duración de Echogen como ecocorealizador en cavidades izquierdas, mediante ecocardiografía transtorácica.
- 3) Evaluar el impacto diagnóstico de Echogen.

Material y Métodos

Se estudiaron 15 pacientes: 5 mujeres y 10 hombres con edad promedio de 51.5 años (rango 44 y 59 años).

Se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca clase III o IV, pacientes con infarto al miocardio con evolución mayor de 48 horas y menor de 3 meses, pacientes con angina inestable o arritmias cardiacas serias, pacientes con hipertensión arterial pulmonar significativa, así como pacientes con estudio ecocardiográfico subóptimo. En nuestro grupo 4 pacientes estuvieron en insuficiencia cardiaca clase funcional III-IV, cinco pacientes con hipertensión arterial pulmonar, 1 paciente con angina inestable, otro paciente con infarto no complicado y 4 pacientes que tenían un ecocardiograma subóptimo (Cuadro I).

Cuadro I. Datos clínicos

No. Pac.	Edad	Sexo	Diagnóstico ó indicación del estudio	Tratamiento
1	48	M	Angina inestable. Mala ventana	ASA, NTG, Ca antagonistas
2	56	F	ICC. CF III-IV	Diurético, Digoxina, ECA
3	52	M	Hipertensión arterial pulmonar	Betabloqueadores, Warfarina, Digoxina
4	44	M	Card. Hipertensiva, Mala ventana	ECA, Betabloqueadores
5	52	M	Inf. Agudo Mioc. Mala ventana	ASA, ECA, NTG, Diurético
6	69	M	Card. Hipertensiva Mala Ventana	ASA, ECA, NTG, Diurético
7	66	M	ICC; CF III-IV, HAP	ASA, ECA, Digoxina, Diurético
8	51	M	ICC derecha, HAP	ECA, ASA, Digoxina, Diurético
9	49	F	ICC derecha, HAP	Warfarina, Alopurinol
10	60	M	Miocard. Restrict. ICC CF III-IV	Warfarina, Betabloqueadores, Diurético
11	47	F	ICC derecha, HAP	Warfarina Diurético
12	44	M	Insuficiencia coronaria crónica	ECA, Diurético
13	41	F	TEP, HAP, Severa	ASA, ECA
14	59	F	EPOC, ICC Derecha	Warfarina, Betabloqueadores, Digoxina
15	68	M	Infarto al miocardio reciente	ASA, NTG, Heparina

ICC- Insuficiencia cardiaca congestiva, CF-Clase funcional, Card- cardiopatía, HAP-Hipertensión arterial pulmonar, TEP-Trombo embolia pulmonar, EPOC-Enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ASA-Aspirina, NTG-Nitroglicerina, ECA-Inhibidores de la enzima convertora, Ca-Calcio, Miocard. Restrict.- Miocardiopatía restrictiva.

A todos los pacientes se les administró Echogen en dosis de 0.05 ml/kg. Antes de la administración del ecorealizador se tomaron signos vitales: frecuencias cardíaca y respiratoria, presión arterial y saturación de oxígeno con un oxímetro de pulso. Estos controles se realizaron 15 y 5 minutos antes de la administración del ecorealizador y 5, 15 y 30 minutos después.

Antes de la administración de Echogen y 24 horas después se tomaron estudios de laboratorio que consistieron en biometría hemática completa, química sanguínea y pruebas de función hepática.

Se realizó un electrocardiograma convencional de doce derivaciones antes y después de la administración de Echogen.

El ecocardiograma transtorácico se efectuó con equipos HP sonos 1500 ó 5500 con transductor de 2.5 MHz en la proyección apical de 4 cámaras. Durante la administración de Echogen se estudiaron los siguientes parámetros: el tiempo de permanencia del ecorealizador, la intensidad del ecorealizador en la cavidad ventricular izquierda y el grado de delineación de los bordes endocárdicos en el ventrículo izquierdo. La opacificación de la cavidad ventricular izquierda se graduó de la siguiente manera:

- 0- cuando no había contraste en la cavidad
- 1- cuando se detectaron algunas microburbujas en la cavidad
- 2- cuando había una opacificación intermedia
- 3- cuando la opacificación fue completa

El grado de delineación de los bordes endocárdicos se valoró de la siguiente forma:

- 0- cuando no había delineación
- 1- cuando la delineación era leve
- 2- cuando se observó delineación intermedia
- 3- cuando la delineación fue excelente.

Los efectos adversos se valoraron inmediatamente después de la administración de Echogen y mediante un seguimiento por vía telefónica 24 horas y 7 días después.

Resultados

Los signos vitales: frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial sistémica y saturación de oxígeno tomados antes y después de la administración de Echogen no mostraron cambios significativos (Cuadro II).

Los exámenes de laboratorio mostraron en un paciente elevación del 20% en la fosfatasa alcalina, de las transaminasas y de la deshidrogenasa láctica y en otro elevación del 30% en la urea al comparar con los valores basales.

El electrocardiograma de superficie antes y después de la inyección de Echogen no mostró cambios.

Los hallazgos ecocardiográficos se muestran en el cuadro III. Se encontró que la duración promedio del contraste en el ventrículo izquierdo fue de 4 minutos con 47 segundos y la intensidad fue intermedia en ocho pacientes (53.3%) y completa en 7 pacientes (46.7). El grado de delineación de los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo fue pobre en un paciente (6.7%), intermedia en 5 pacientes (33.3%) y excelente en 9 (60%). En nueve pacientes se logró visualizar la perfusión miocárdica por un tiempo promedio de 7 minutos. En el 86.7% de los casos (13 pacientes) la información diagnóstica obtenida con el ecocardiograma de contraste fue suficiente y de esta manera se evitó la realización de otros estudios de gabinete como cateterismo cardíaco en 6 pacientes, medicina nuclear en 4 y ecocardiograma transesofágico en 3 casos.

Cuadro II. Signos Vitales (valores promedio)

Tiempo	SAO2 (%)	Frecuencia Respiratoria	Frecuencia Cardíaca (LPM)	Presión Arterial (mmHg)
15 min. pre	91	23.5	64	118/75
5 min. pre	91	23.7	67	125/80
5 min. post	90	23.5	70	125/78
15 min. post	90	23.3	66	120/74
30 min. post	90	23.1	66	119/74
p	NS	NS	NS	NS

SAO2- Saturación de oxígeno.

Cuadro III. Datos ecocardiográficos

No. Pac.	T. Realzado VI (min)/grado*	Delineación Endocárdica**	Mejora análisis movilidad	Mejora cálculos volúmenes	Mejor Eval. valvulopatías	Estudio que evitó	T. Realzado del miocardio (min)
1	2/2	b	si	si	si	—	—
2	4.26/3	c	si	si	si	ETE	2.19
3	3.18/3	c	si	no	si	Cat. Card.	8
4	4.14/3	c	no	si	no	ETE	5.13
5	3.47/2	b	no	si	no	MN	—
6	3.22/2	c	no	si	no	ETE	—
7	9.55/3	c	si	si	si	MN	5.05
8	2.52/2	c	si	si	si	Cat. Card.	6.17
9	3.10/2	b	si	si	si	Cat. Card.	8.21
10	8.02/2	b	si	si	si	Cat. Card.	4.38
11	5.24/2	b	si	si	si	Cat. Card.	—
12	4.27/2	a	no	si	no	—	—
13	6.15/3	c	si	si	si	Cat. Card.	7.16
14	3.23/3	c	si	si	si	MN	15.11
15	2.37/3	c	si	si	si	MN	—
x	4.47 min						7 min

*0-no realizado, 1-ligero, 2-intermedio, 3-completo, **a-ligero, b-intermedio, c-excelente, d-no delineación, Cat. Card.- Cateterismo Cardíaco, ETE- Ecocardiograma transesofágico, MN-Medicina nuclear, VI-Ventrículo izquierdo, T-Tiempo.

Un paciente con infarto agudo del miocardio falleció 2 días después de la aplicación de Echogen por tromboembolia pulmonar masiva y se consideró que el evento adverso no estaba relacionado con la administración de Echogen.

Discusión

La ecocardiografía es un método diagnóstico muy importante en la valoración no invasiva de las enfermedades cardiovasculares.^{3,12} La ecocardiografía de contraste fue descrita por primera vez en 1968. Inicialmente, los agentes de contraste estaban suspendidos en microburbujas de aire, las cuales generaban ecos y realizaban la información ultrasónica.^{13,14} Los agentes que cruzan la barrera pulmonar han incrementado las posibilidades y modalidades diagnósticas, ya que la mayor dificultad en ecocardiografía, especialmente en pacientes con cardiopatía isquémica es optimizar la definición de los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo.^{9,15-19} En estos pacientes, aproximadamente el 10% de los estudios ecocardiográficos son subóptimos, debido a las imágenes con pobre definición endocárdica. También es difícil detectar las anomalías de la movilidad parietal ventricular y del grosor parietal en reposo y con estimulación farmacológica. La definición de los bordes

endocárdicos se puede mejorar a través de la opacificación de las cavidades cardíacas con ecorealzadores.²⁰⁻²⁴ Sin embargo, los ecorealzadores existentes tienen poca estabilidad o son fácilmente destruidos en presencia de hipertensión sistólica del ventrículo izquierdo, lo que resulta en una disminución de la ecoreflectividad. El Alburnex (albumina humana sonicada) por ejemplo es seguro y capaz de mejorar la definición de los bordes endocárdicos; las microburbujas son pequeñas y cruzan la circulación pulmonar, pero la vida media plasmática después de una inyección intravenosa es menor a un minuto.^{21,24}

Con Echogen, un ecorealizador de la nueva generación de perfluorocarbonos, se puede obtener una adecuada opacificación y definición de los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo por varios minutos.^{25,26} En nuestro estudio la duración promedio de la opacificación de la cavidad ventricular izquierda fue de 4.47 minutos, la intensidad de la opacificación de la cavidad ventricular izquierda fue intermedia o completa en el 100% de los pacientes y el grado de definición de los bordes endocárdicos fue intermedia o excelente en el 93.3% de los casos. En 11 pacientes se pudo valorar con mayor precisión la movilidad parietal del ventrículo izquierdo y la presencia de lesiones valvulares; en 14 pacientes la evaluación de la función ventricular fue más fidedigna. Por otro lado, en el 86.7% de los

pacientes la información obtenida con el ecocardiograma de contraste fue suficiente para el diagnóstico y de esta manera se logró evitar otros estudios de gabinete semi-invasivos e invasivos, ya que al obtener una mejor definición de los bordes endocárdicos, la determinación de los volúmenes ventriculares, de la fracción de expulsión y el análisis de la movilidad segmentaria parietal del ventrículo izquierdo fue más precisa.

Con base en estos hallazgos podemos concluir:

- 1) El Echogen es un ecorealizador efectivo para opacificar la cavidad ventricular izquierda, define los bordes endocárdicos, facilitando el cálculo de los volúmenes ventriculares y de la fracción de expulsión.
- 2) La información obtenida con el uso de este ecorealizador hizo innecesario utilizar otros métodos diagnósticos para valorar la movilidad parietal y la función ventricular.
- 3) La administración de Echogen es segura a la dosis utilizada en este estudio, no ocasiona efectos tóxicos ni colaterales indeseables.

Limitaciones

Es parte de un estudio multicéntrico, en el cual no se empleó la técnica de la segunda armónica, ya que el objetivo principal era valorar la seguridad de este ecorealizador.

Referencias

1. **Edler I.** Diagnostic use of ultrasound in Heart disease. Acta Med Scand 1955;32:308.
2. **Wells PNT.** Biomedical Ultrasonic. New York; Academic Press. 1977.
3. **Fry FJ (ed.).** Intense focused ultrasound. In ultrasound: Its Applications in Medicine and biology. Amsterdam, Elsevier Science Publishing, 1978.
4. **Krumholz HM, Douglas PS, Goldman L, Waksmonski C.** Clinical utility of transthoracic two-dimensional and Doppler echocardiography. J Am Coll Cardiol 1994;24:125-131.
5. **Freeman AP, Giles RW, Walsh WF, Fisher R, Murray IPC, Wilcken DEL.** Regional left ventricular wall motion assessment: comparison of two-dimensional echocardiography and radionuclide angiography in healed myocardial infarction Am J Cardiol 1985;56:8-12.
6. **Vannan MA.** Myocardial contrast echocardiography: current status and potential clinical applications. VIII World Congress of Ultrasound in Medicine and Biology 1997;6-7.
7. **Zotz RJ, Genth S, Waaler A, Erbel R, Meyer J.** Left ventricular volume determination using Albunex J Am Soc Echocardiogr (abstract). J Am Coll Cardiol 1996;9:1-8.
8. **Hundley WG, Kizilbash A, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA.** Intravenous dodecafluoropentane improves determination left ventricular function during transthoracic echocardiography (abstract). J Am Coll Cardiol 1997;29 suppl A:520A
9. **Feinstein SB, Cheirif J, Tencate FJ.** Safety and efficacy of a new transpulmonary ultrasound contrast agent: initial multicentric clinical results. J Am Coll Cardiol 1990;16:316-324.
10. **Crouse LJ, cheirif J, hanly DE.** Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition in routine echocardiography. Results of the phase III. Multicenter trial. J Am Coll Cardiol 1993;22:1494-1500.
11. **Cotter B, Kwan O, Kimura B.** Evaluation of the efficacy, safety and pharmacokinetics of QW3600 (Echogen) in man (abstract). Circulation 1994;90 Suppl 1:1-2987.
12. **Cheitlin MD, Alpert JS, Armstrong WF.** ACC/AHA guidelines for the clinical application of echocardiography: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task force in Practice Guidelines (Committee on clinical application of echocardiography). Circulation 1997;95:1686-1744.
13. **Waggoner AD, Barzilai B, Perez JE.** saline contrast enhancement of tricuspid regurgitation jets detected by Doppler color flow imaging. Am J Cardiol 1990;65:1368-1371.
14. **Becher H, Schlieff R.** Improved sensitivity of color Doppler by SHU 454. Am J Cardiol 1989;64:374-377.
15. **Block U, Brodsky L, Ostoic T.** Optimizing Albunex in the left ventricle: an analysis of the technical parameters of four ultrasound systems in canines and humans. J Am Soc Echocardiogr 1996;9:787-794.
16. **Vuille C, Nidorf M, Morrissey RL, Newell JB, Weyman AE, Picard MH.** Effect of static pressure on the disappearance rate of specific echocardiographic contrast agents. J Am Soc Echocardiogr 1994;7:347-354.
17. **Wei K, Skyba DM, Firsckke C, Lindner JR, Jayaweera AR, Kaul S.** interaction between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observation. J Am Coll Cardiol 1997;29: 1081-1088.
18. **Grayburn PA, Erickson JF, Womack L, Velasco CE.** Peripheral intravenous myocardial contrast echocardiography using 2% dodecafluoropentane emulsion: identification of myocardial risk area and infarct size in canine model of ischemia. J Am Coll Cardiol 1995;26: 1340-1347.
19. **Santoro GW, Valenti R, Buonamici P, Bolognese L, Cerisano G, Moschi G, Trapani M, Antonucci D, Fazzini PF.** Relation between ST-segment changes and myocardial perfusion evaluated by myocardial contrast echocardiography in patients with acute myocardial infarction treated with direct angioplasty. Am J Cardiol 1998;82:932-937.

20. **Schlieff R, Staks T, Mahler M, Rufer M, Fritzscht T, Seifert W.** Successful opacification of the left heart chambers on echocardiographic examination after intravenous injection of a new saccharide based contrast agent. *Echocardiography* 1990;7:61-64.
21. **Von Bibra H, Sutherland G, Becher H, Neudert J, Nihoyannopoulos P.** Clinical evaluation of left heart Doppler contrast enhancement by a Saccharide-based Transpulmonary contrast agent. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:500-508.
22. **Crouse L, Cheirif J, Kisslo JA, Labovitz AJ, Raichlen JS; Schutz RW, Shah PM, Smith MD.** Opacification and border delineation improvement in patients with suboptimal endocardial border definition on routine echocardiography results of a phase III Albunex* multicenter trial. *J Am Coll Cardiol* 1991;17 (Suppl):348A.
23. **Meltzer RS, Tickner EG, Sahines TP, Popp RL.** The sources ultrasound contrast effect. *J Clin Ultrasound* 1980;(;:121-126.
24. **Berwing K, Schlepper M.** Echocardiographic imaging of the left ventricle in peripheral intravenous injection of echo contrast agent. *Am heart J* 1988;115:399-408.
25. **EchoGen Emulsion Scientific Abstracts.** An investigational product monograph of publish academic studies. Sonus Pharmaceuticals Inc. April 1996.
26. **Grayburn PA, Weiss JL, Hack TC, Klodas E, Raichien JS, Vannan MA et al.** Phase III multicenter trial comparing the efficacy of 2% dodecafluoropentane emulsion (EchoGen) and sonicated 5% human albumin (albunex) as ultrasound contrast agents in patients with suoptimal echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:230-236.