

Javier Mariscal-Uriarte, Francisco Martínez-Baca, Emma Rosas-Munive.

## RESUMEN

**Objetivo:** Reportar nuestra experiencia con el empleo de Levovist en 16 pacientes sometidos a estudio ecocardiográfico. **Método:** Se estudiaron consecutivamente pacientes con estudios ecocardiográficos subóptimos. Se les administraron 4 g @ 400 mg/ml de Levovist en bolo a través de una vena antecubital y se realizó un segundo ecocardiograma en los siguientes minutos. **Resultados:** Entre junio y julio de 1998, se reclutaron 16 pacientes. Siete hombres y nueve mujeres, con edades entre 29-77 años. Seis pacientes tenían cardiopatía isquémica (CI), tres insuficiencia mitral (IM), uno estenosis subaórtica dinámica, cinco dilatación de cavidades derechas y tumor en aurícula izquierda en uno. Ningún paciente refirió síntomas ni se detectaron complicaciones durante el estudio. El tiempo promedio de ecorrealce fue de 9 minutos. El empleo de Levovist mejoró la visualización del endocardio, facilitando la evaluación de movilidad segmentaria y función ventricular izquierda en los pacientes con CI. Facilitó la evaluación de la severidad de la IM y mejoró la delineación del espectro Doppler en el paciente con estenosis subaórtica. En dos de cinco pacientes con dilatación de cavidades derechas se documentó defecto del septum interauricular no detectado previamente. Mejoró la delineación de un tumor de aurícula izquierda. **Conclusiones:** Levovist mostró realce significativo de las diversas modalidades de Doppler y facilitó la evaluación de insuficiencia mitral, función ventricular izquierda, estenosis subaórtica y una tumoración de aurícula izquierda con seguridad y buena tolerancia.

## SUMMARY

INITIAL EXPERIENCE WITH LEVOVIST IN ADULT PATIENTS WITH SUBOPTIMAL ECHOCARDIOGRAMS

**Objective:** To report our experience with the use of Levovist in echocardiographic studies. **Method:** We studied consecutively patients with suboptimal echocardiographic studies. A bolus of 4 gr @ 400 mg/ml was administered via antecubital vein and a second echocardiogram was performed during the ensuing minutes. **Results:** Between June and July 1998 we studied 16 patients with suboptimal echocardiograms, seven males and nine females, ages 29-77. There were six patients with coronary artery disease (CAD), three with mitral regurgitation (MR), one with dynamic subaortic stenosis, five with right chambers dilatation and one with a left atrial tumor. No patient referred discomfort or had any complication-with Lovevist. The mean time of the contrast effect was nine minutes. A better delineation of endocardial borders was observed this allowed better evaluation of wall motion and left ventricular function in patients with CAD. There was Doppler enhancement in patients with MR and subaortic stenosis facilitating its evaluation. We documented atrial septal defect non visualized previously in two of five patients with right chambers dilatation. There was a better delineation of the left atrial tumor. **Conclusions:** Levovist showed enhancement of all Doppler modalities and facilitated the evaluation of MR, left ventricular function, subaortic stenosis and a cardiac tumor. It was safe and well tolerated.

Departamento de Gabinetes. Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional, IMSS. Av. Cuauhtémoc 330. Col. Doctores. México, D.F. C.P. 06720.

\* Gabinetes del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional, IMSS.

Aceptado: 10 de septiembre de 1999

## RESUME

EXPERIENCE INITIALE AVEC L'EMPLOI DE LEVOVIST CHEZ DES SUJETS ADULTES PRESENTANT DES ECHOCARDIOGRAMMES SOUS-OPTIMAUX

**Objet:** On rapporte notre expérience avec l'emploi de Levovist chez 16 sujets soumis à l'étude échocardiographique. **Méthode:** On étudia de façon consécutive ces sujets. On leur administra 4 g @ 400 mg/ml de Levovist par une veine ante-cubitale et on obtint un deuxième échocardiogramme dans les minutes suivantes. **Résultats:** Entre juin et juillet 1998 on recruta ces 16 sujets: 7 hommes et 9 femmes, âgés entre 29 et 77 ans. Six d'entre eux étaient atteints d'une cardiopathie ischémique (CI), trois d'insuffisance mitrale (IM), un était porteur d'une sténose sous-aortique dynamique, cinq montraient une dilatation des chambres cardiaques droites et le dernier avait une tumeur de l'oreillette gauche. Aucun d'entre eux ne manifesta de symptômes ni présenta de complications pendant l'étude. Le temps moyen de l'échorelief fut de 9 minutes. L'emploi de Levovist améliora la visualisation de l'endocarde tout en favorisant l'évaluation de la mobilité segmentaire et de la fonction du ventricule gauche chez les malades atteints de cardiopathie ischémique. En plus, il permit l'évaluation du degré de l'IM et améliora la délinéation du spectre Doppler chez le sujet porteur de la sténose sous-aortique. Chez deux des cinq sujets présentant une dilatation des chambres droites on put documenter un défaut de la cloison interauriculaire, qui n'avait pas été détecté au préalable. Il améliora de même la délinéation d'une tumeur de l'oreillette gauche. **Conclusions:** Le Levovist montra son utilité diagnostique significative dans tous les cas étudiés.

**Palabras clave:** Levovist. Ecocardiografía de contraste. Ecocardiogramas subóptimos.

**Key words:** Levovist. Contrast echocardiography. Suboptimal echocardiograms.

## INTRODUCCIÓN

El ecocardiograma Doppler color ha sido ampliamente utilizado en múltiples enfermedades cardiovasculares por que brinda valiosa información anatómica y hemodinámica, evita estudios invasivos y facilita la elección de la terapéutica,<sup>1-6</sup> no presenta riesgo para el paciente y es bien tolerado. Sin embargo, se reportan estudios insatisfactorios o incompletos hasta en un 15% de pacientes por mala ventana ecocardiográfica o por el tipo de patología;<sup>7,8</sup> en estos casos se han utilizado medios de contraste o ecorrealzadores que al incrementar la ecogenicidad de los tejidos y de la sangre intentan subsanar dicho problema.

La ecocardiografía de contraste se inició en los 60's con el uso de verde de indocianina por Gram-miak. Posteriormente se emplearon otros agentes como albúmina sonicada o solución glucosada o Hartman agitada manualmente,<sup>9-20</sup> agentes incapaces de atravesar la barrera capilar pulmonar al ser inyectados por una vena periférica, imposibilitando la valoración de la patología izquierda. En años recientes se han fabricado contrastes de segunda generación como Levovist, compuesto de micropartículas de galactosa cubiertas por ácido palmitíco, capaces de pasar a cavidades izquierdas con la posibilidad de mejorar los registros de Doppler, faci-

litar la evaluación de la movilidad y función ventricular izquierda al opacificar su cavidad e incluso estudiar la microcirculación (perfusión miocárdica).<sup>21-25</sup> Nuestro objetivo fue explorar la utilidad de Levovist en pacientes con estudios ecocardiográficos subóptimos.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se evaluaron consecutivamente 16 pacientes referidos por su médico tratante para ecocardiograma en el período comprendido entre junio y julio de 1998, cuyo estudio basal fue insatisfactorio, incompleto, con duda diagnóstica o mala ventana ecocardiográfica (obesos, con enfermedad pulmonar obstructiva crónica, cirugía de tórax, edad avanzada). No se incluyeron pacientes con imágenes ecocardiográficas óptimas, en quienes no había duda diagnóstica, pacientes con antecedentes de reacción alérgica a medios de contraste o fármacos, pacientes con galactosemia, embarazadas o que estuvieran amamantando ni pacientes con patología plurivalvular. Se excluyeron los pacientes que no aceptaron participar en el estudio. Todos los pacientes firmaron hoja de consentimiento informado.

A todos los pacientes se les practicó un estudio ecocardiográfico basal, modo M, bidimensional y Doppler color en decúbito lateral izquierdo con eco-

cardiógrafos Toshiba SSA 270 A o ATL HDI 3000 con módulo de segunda armónica. Se registraron imágenes en paraesternal eje corto y largo, apical cuatro y dos cámaras y se grabaron en videocasete VHS. Posteriormente se aplicó una dosis de 4 gramos de Levovist en bolo a concentración de 400 miligramos por mililitro en una vena antecubital.<sup>17-19</sup> Se hizo una nueva adquisición de imágenes en los mismos cortes que en el estudio basal hasta que desapareciera el efecto del contraste y se grabaron en videocasete VHS. A todos los pacientes se les tomó electrocardiograma de superficie de 12 derivaciones antes de aplicar Levovist, se monitorizó su frecuencia cardíaca y se registró la tensión arterial antes, durante y después del estudio.

El tiempo de realce se midió desde el momento de la aplicación del contraste hasta que empezó a desaparecer su efecto al grado de considerarse poco útil para la evaluación ecocardiográfica. La opacificación del ventrículo izquierdo se evaluó con la siguiente escala: 0 = no hubo realce de la imagen ecocardiográfica, 1 = contraste débil identificable, 2 = opacificación intermedia y 3 = opacificación de toda la cavidad. Para la delineación del endocardio se empleó una escala similar: 0 = sin delineación, 1 = delineación débil identificable, 2 = delineación adecuada, y 3 = delineación excelente. Ambos estudios se valoraron en forma independiente por dos observadores y determinaron si existió mejoría de la señal Doppler espectral y/o color, delineación de los bordes endocárdicos, perfusión miocárdica y presencia o ausencia de cortocircuitos intracardíacos.

## RESULTADOS

Fueron 16 pacientes, siete hombres y nueve mujeres con edades de 29 a 77 años (promedio 64 años), con peso de 47 a 84 kilogramos (promedio 64.2 kilogramos) y talla de 1.43 a 1.69 metros (promedio 1.60 metros) (*Tabla I*).

El realce ecocardiográfico con Levovist fue de 4 a 14 minutos (promedio 9 minutos).

La opacificación de la cavidad ventricular izquierda fue adecuada en 4 pacientes, buena en 6, y excelente en 6 (*Tabla I*). La delineación de bordes fue adecuada en 3, buena en 11, y excelente en 2. Ningún paciente refirió síntomas, no se do-

**Tabla I.**  
**Distribución de pacientes.**

Número Paciente	Edad	Sexo	Diagnóstico inicial	Diagnóstico final	Tiempo de realce
1	57	FEM	HAP primaria	HAP primaria	6 MIN.
2	35	FEM	HAP primaria	CIA	7 MIN.
3	72	FEM	CMO	CMO	10 MIN.
4	52	FEM	IM +	IM+++	10 MIN.
5	29	FEM	HAP primaria	CIA	8 MIN.
6	69	MASC	CIA	CIA	13 MIN.
7	32	FEM	HAP primaria	HAP primaria	6 MIN.
8	67	FEM	IM ++	IM ++	8 MIN.
9	50	FEM	IM +	IM ++	10 MIN.
10	77	MASC	Aquinesia PI	Aquinesia PI	14 MIN.
11	54	MASC	Aquinesia INF	Aquinesia INF	10 MIN.
12	37	FEM	Tumor AI	Tumor AI	8 MIN.
13	65	MASC	Aquinesia AE	Aquinesia AE, LAT	10 MIN.
14	66	MASC	Aquinesia PI	Aquinesia PI	10 MIN.
15	47	MASC	Aquinesia INF	Aquinesia PI	4 MIN.
16	65	MASC	Aquinesia AL	Aquinesia AL	6 MIN.

$$\bar{X} = 54.6 \pm 15.1$$

$$\bar{X} = 8.8 \pm 2.6$$

Distribución de pacientes: Se estudiaron a 16 pacientes con edades de 29 a 77 años y una media de  $54.6 \pm 15.1$ . Siete hombres y nueve mujeres; 6 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, 5 pacientes con diagnóstico de HAP, 3 pacientes con diagnóstico de IM, 1 con CMO y 1 con tumor en AI. El tiempo útil de realce con Levovist fue de 4 a 14 minutos, con una media de  $8.8 \pm 2.6$ , (FEM = sexo femenino, MASC = sexo masculino, HAP = hipertensión arterial pulmonar, CMO = cardiomiopatía obstructiva, IM + = insuficiencia mitral leve, IM ++ = insuficiencia mitral moderada, IM +++ = insuficiencia mitral severa, CIA = comunicación interauricular, AI = aurícula izquierda, PI = posteroinferior, INF = inferior, AE = anterior extenso, AL = anterolateral, LAT = lateral, MIN = minutos).

cumentaron arritmias ni hubo cambios significativos de la frecuencia cardíaca ni tensión arterial tras la administración de Levovist. En los seis pacientes con cardiopatía isquémica hubo mejoría de los bordes, permitiendo evaluar mejor el engrosamiento y la excursión del endocardio con técnica de segunda armónica (*Figura 1B*) con respecto al estudio basal sin contraste (*Figura 1A*). Se documentó severidad mayor de la insuficiencia que en el estudio basal, en los tres pacientes al



FIG. 1A: Imagen bidimensional en un corte transversal a nivel de músculos papilares del ventrículo izquierdo antes del contraste.



FIG. 1B: Muestra la opacificación de la cavidad mediante el uso de Levovist y la delimitación entre la cavidad ventricular y el endocardio.

identificar un chorro adicional no observado inicialmente en los pacientes con insuficiencia mitral: dos con prótesis mecánica y uno con válvula nativa. En el paciente con estenosis subaórtica el ecorrealizador mejoró notablemente el espectro Doppler, favoreciendo la correcta obtención del gradiente. De los cinco pacientes con dilatación de cavidades derechas se demostró comunicación interauricular en dos (40%), en una paciente requirió ecocardiograma transsesofágico por observarse paso de color pero no de contraste a nivel auricular después de la aplicación de Levovist, se encontró que tenía un aneurisma del septum interauricular sin defecto septal. En un caso de tumor de aurícula izquierda facilitó delinear los bordes de la masa, el análisis y compresión de estructuras adyacentes.

## DISCUSIÓN

En años recientes ha tomado auge nuevamente el empleo de contrastes en ultrasonido debido a la fabricación de nuevos productos capaces de pasar a cavidades izquierdas al ser inyectadas en una vena periférica, favoreciendo intensificar las señales de Doppler, opacificar la cavidad y delinear el endocardio del ventrículo izquierdo. La estabilidad de las microburbujas hace factible que pasen a la microcirculación y por lo tanto brindan la posibilidad de estudiar la perfusión miocárdica, terreno reservado para los estudios de medicina nuclear, con lo que se abre un gran campo en el estudio de los pacientes con cardiopatía isquémica.

Este trabajo constituye el primer reporte en nuestro país del empleo de Levovist, contraste de segunda generación<sup>21-26</sup> de reciente introducción en México, en la evaluación ecocardiográfica. Al igual que otros autores, encontramos que tras la administración endovenosa de Levovist las microburbujas son capaces de atravesar los capilares pulmonares, pasar al ventrículo izquierdo y a la circulación sistémica con la subsecuente opacificación del miocardio y delineación del endocardio permitiendo un análisis preciso y fino de la función ventricular izquierda con buena tolerancia y seguridad. El tiempo promedio de opacificación fue suficiente para definir el diagnóstico.<sup>26</sup>

Es útil en patología valvular mitral por que facilita la visualización y cuantificación de la regurgitación, incluso en pacientes con prótesis mecá-

nica, en los que la reflectancia de la prótesis dificulta su detección, evitando con ello el ecocardiograma transesofágico. En pacientes con dilatación de cavidades derechas en quienes se desea descartar un cortocircuito intracardíaco se demostró la presencia de defecto del septum interauricular no observado en el estudio basal en dos pacientes y en una paciente con aneurisma del septum interauricular obtuvimos un efecto con color que simulaba comunicación interauricular, por lo que nos vimos obligados a realizar un ecocardiograma transesofágico para aclarar el motivo de este efecto; en estos casos, aunque fue útil la administración de Levovist consideramos que se obtiene el mismo efecto que con el empleo de solución salina o glucosada agitada, con un menor costo y la ventaja de poder repetir varias veces la inyección. También mejoró la señal Doppler y el registro de gradiente en el paciente con estenosis subaórtica dinámica. Sin embargo, la característica más prominente al usar esta técnica fue el realce del endocardio y la posibilidad de estudiar la perfusión miocárdica<sup>21-25</sup> puesto que hasta este

momento, sólo contamos con los estudios de medicina nuclear para este propósito, más costosos, menos accesibles y que informan más de la integridad celular que del estado de la microcirculación, siendo éste el terreno donde está la principal aplicación de los contrastes en ecocardiografía y en el cual empieza a probar su utilidad clínica.<sup>19,20,26</sup> Otra de sus aplicaciones importantes es la posibilidad de explorar los tumores de corazón, no sólo por que mejora su delineación, sino por que se fortalece el diagnóstico de tumor al detectar vascularidad en una masa cardiaca.

## CONCLUSIONES

A pesar de los pocos casos incluidos en esta serie, tuvimos oportunidad de probar el efecto de Levovist en la ecocardiografía y si bien el número de pacientes no permite conclusiones definitivas, la potencialidad de estudiar la microcirculación miocárdica hace sumamente atractivo su empleo. Deben hacerse otros estudios encaminados a establecer la utilidad clínica de los estudios de perfusión mediante ecocardiografía de contraste.

## REFERENCIAS

1. FEIGENBAUM H: *INSTRUMENTACIÓN*. En: Feigenbaum H. Ecocardiografía. 5<sup>a</sup> Ed. Filadelfia. Panamericana 1994; 1-66.
2. TAYLOR KJ: *Current Status of Toxicity Investigation*. J Clin Ultrasound 1974; 2: 149-156.
3. EDLE L, GUSTAFSON A, KARLEFORE T, CHRISTONSSON B: *Ultrasound Cardiography*. Acta Med Scand 1961; 370(Suppl): 68-82.
4. LEHMAN J: *The Biophysical Basis of Biological Ultrasonic Reaction with Special Reference to Ultrasonic Therapy*. Arch Phys Med Rehabil 1953; 34: 139-152.
5. SKORTON DJ, COLLINS SM, GREENLEAF JF, MELTZER RS, O'BRIAN JR WD, SCHNITTGER F, et al: *Ultrasound Doseffect and Regulatory Issues: An Introduction for the Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr 1988; 1: 240-251.
6. CARSTENSEN EL, DUCK FA, METZER RS, SCHWARZ KQ, KELLER B: *Bioeffects in Echocardiography*. Echocardiography 1992; 9: 605-623.
7. SEWARD JB, KHANDHERIA BK, OH JK, ABEL MD, HUGHES RW, EDWARDS WO, et al: *Transesophageal Echocardiography: Technique. Anatomic Correlations. Implementation, and Clinical Applications*. Mayo Clin Proc 1988; 63: 649-680.
8. SCHILLER NB, MAURER G, RITTER SB, ARMSTRONG WF, CRAWFORD M, SPORTNITZ H, et al: *Transesophageal Echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr 1989; 2: 354-357
9. GRAMIAK R, SHAH P: *Echocardiography of the aortic root*. Investigative Radiology 1968; 3: 356-366.
10. GRAMIAK R, SHAH P, KRAMER D: *Ultrasound echocardiography: Contrast Study in Anatomy and Function*. Radiology 1969; 92: 939-948.
11. KREMIKAU FW, GRAMIAK R, CARTENSEN E, SHAH PM, KRAMER DH: *Ultrasonic Detection of Cavitation at Catheter Tips*. Am J Roentgenol 1970; 110: 177-183.
12. FEINGENBAUM H, STONE J, LEE D, NASSER W, CHAN S: *Identification of Ultrasound Echoes from the Left Ventricle by use of Intracardiac Injections of Indocyanine Green*. Circulation 1970; 41: 615-621.
13. BROMMER W, SHAH L, CALDWELL R, HURWITZ R, DILLON J, FEINGENBAUM H: *Negative Contrast Echocardiography: A New Method for Detecting Left to Right Shunts*. Circulation 1979; 59: 498-505.
14. FREINSTEIN S, TEN C, ZWEHL W, ONG K, MAURER G, TEI C, et al: *Two-Dimensional Contrast Agents*. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 14-20.
15. TEI C, KONDO S, MEERBAUM S, ONG K, JAURER G, WOOD F, et al: *Correlation of Myocardial Echocontrast Disappearance rate (Washout) and severity of experimental Coronary Stenosis*. J Am Coll Cardiol 1984; 3: 39-40.
16. DOLAN M, VRAIN J, CASTELLO R, FLANAGAN J, PURI S, HAVENS E, et al: *Comparison of Second Harmonic Power Imaging and Fundamental Imaging During Albumex Administration on Left Ventricular Opacification (Abstr)*. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 415.

17. PORTER T, SHOUPING G, KRIESFELD D, ARMBRUSTER R: *Detection of Myocardial Perfusion in Multiple Echocardiographic Windows With One Intravenous Injection of Microbubbles Using Transient Response Second Harmonic Imaging*. J Am Coll Cardiol 1997; 29: 791-799.
18. BECHER H: *Harmonic Power Doppler Contrast Echocardiography. Preliminary Clinical results*. Am J Echocardiogr 1997; 14: 637-642.
19. PORTER TR, XIE F, LI S. *Difference in Myocardial Contrast Produced With Transient Response Imaging When Using Intravenous Microbubbles Containing Gases of Different Molecular Weight*. Echocardiography 1997; 14: 441-446.
20. FALCONE R, MARCOWITZ P, PÉREZ J, DITTRICH H, HOPKINS W, ARMSTRONG W: *Intravenous During Dobutamine Stress Echocardiography: Enhanced Localization of Left Ventricular Endocardial Borders*. Am Heart J 1995; 130: 254-258.
21. NEUDERT J, SUTHERLAND G, VON BIBRA H, BECHER H, NIHOYANNOPOULOS P, AUTENRIETH G: *Contrast Enhanced Doppler Echocardiography for the Evaluation of Aortic Valva Disease* (Abstr). Echocardiography 1993; 10: 673.
22. VON BIBRA H, FIRSCHKE C, NEUMANN M, HORCHER J, SCHÖMIG A: *Contrast Enhanced Doppler Echocardiography Improve the Transthoracic Evaluation of Mitral Regurgitation and Pulmonary Venous Flow* (Abstr). Echocardiography 1993; 10: 672.
23. NIHOYANNOPOULOS P: *Contrast Echocardiography*. Clin Radiol 1996; 51(Suppl 1): 28-30.
24. VON BIBRA H, BECHER H, FIRSCHKE C, SCHLIEF R, EMSLANDER HP, SCHÖMIG A: *Enhancement of Mitral Regurgitation and Normal Left Atrial Color Doppler Flow Signal with Peripheral Venous Injection of a Saccharide-Based Contrast Agent*. J Am Coll Cardiol 1993; 22: 521-528.
25. SCHLIEF R: *Levodist Improves Mitral Regurgitation Diagnosis* (Abstr). Clinica 1991; 459: 23.
26. TUCHNITZ A, VON BIBRA H, SUTHERLAND GR, ERBARDT W, HENKE J, SCHÖMIG A: *Doppler Energy: A new acquisition technique for the transthoracic detection of myocardial perfusion defects with the use of a venous contrast agent*. J Am Soc Echocardiogr 1997; 10: 881-90.