Influencia de la administración de ecopotenciadores sobre la variabilidad interobservador en la ecocardiografía de estrés con dobutamina

José L. Zamorano, Violeta Sánchez*, Carlos Almería, Vivi Serra, José L. Rodrigo y Luis Sánchez-Harguindey

Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos y *Hospital 12 de Octubre. Madrid.

Introducción. La ecocardiografía de estrés farmacológico es una técnica fiable en el estudio de la enfermedad coronaria. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la variabilidad interobservador, relacionada con diversos factores que incluyen la calidad de la imagen, así como la experiencia del examinador.

Objetivos. Valorar si el empleo de ecopotenciadores durante la ecocardiografía con dobutamina mejoraría la variabilidad entre dos observadores, un observador experto en ecocardiografía de estrés y un segundo observador sin experiencia en la técnica, y si influiría sobre la curva de aprendizaje.

Métodos. Los ecocardiogramas de estrés fueron interpretados por dos observadores independientes: el primero (A) con experiencia en ecocardiografía de estrés y el segundo (B) sin experiencia en la técnica. Todos los estudios se realizaron con segundo armónico y digitalización de las imágenes. El agente de contraste empleado fue Levograf/Levovist® 2,5 g en dos bolos, en reposo y en el máximo estrés. El grado de acuerdo interobservador fue evaluado mediante el coeficiente kappa.

Resultados. Se han analizado 52 estudios realizados en 51 pacientes no seleccionados y consecutivos. Se utilizó contraste en 22 estudios. En la ecocardiografía con dobutamina sin contraste, el grado de acuerdo se estimó con un coeficiente kappa de 0,52, mejorando sólo ligeramente el acuerdo entre los dos observadores al emplear contraste (kappa = 0,58; sin diferencias significativas entre las kappa).

Conclusiones. El empleo rutinario de contraste mejora ligeramente, sin alcanzar diferencias significativas, el grado de acuerdo en la interpretación de la ecocardiografía de estrés. Sin embargo, esta mejoría no sustituye el período de formación necesario en la técnica.

Palabras clave. Ecocardiografía. Estrés. Contractilidad.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1342-1346)

The Use of Contrast Agents in Dobutamine Stress Echocardiography and its Influence on Interobserver Variability

Introduction. Dobutamine stress echocardiography is an accurate technique for the noninvasive diagnosis of coronary artery disease. However, interobserver variability is an important limitation of stress echocardiography. Image quality and echocardiographer experience have been described to influence interobserver agreement.

Objectives. The aim of this study was to determine whether use of contrast agents during dobutamine stress echocardiography improves the agreement between an experienced and a unexperienced observer, and if learning period would be influenced by the use of contrast.

Methods. Two blind observers interpreted all the studies: one experienced echocardiographer (A) and one unexperienced observer (B) in this technique. The contrast agent Levovist/Levograf® 2.5 g was administered by two bolus (at rest and at peak stress). In all cases, second harmonic imaging and stress digitalisation packs were used. The kappa test was used to determine interobserver agreement.

Results. Fifty-two unselected consecutive studies in 51 patients were analyzed. Twenty-two studies were performed with contrast. The agreement between the experienced and the unexperienced observer was Kappa 0.58 and 0.52, with and without the use of contrast, with no statistically significant difference being archived.

Conclusions. The routine use of contrast provides better although not significant, interobserver agreement. However, this improvement is not sufficient to substitute specific training.

Key words: Echocardiography. Stress. Contractility.

(Rev Esp Cardiol 2000; 53: 1342-1346)

Este trabajo ha sido financiado en parte con una Ayuda a la Investigación de la Fundación Maphre Medicina.

Correspondencia: Dr. J.L. Zamorano.
Servicio de Cardiología. Hospital Clínico San Carlos.
Plaza de Cristo Rey, s/n. 28040 Madrid.
Correo electrónico: jlzamorano@jet.es

Recibido el 2 de diciembre de 1999.

Aceptado para su publicación el 3 de mayo del 2000.

INTRODUCCIÓN

La ecocardiografía de estrés farmacológico ha demostrado ser un método fiable en el estudio de la enfermedad coronaria¹⁻³. Sin embargo, una de sus principales limitaciones es la variabilidad interobservador.

ABREVIATURAS

EDOB: ecocardiografía de estrés con dobutamina.
PAS: presión arterial sistólica.

Se han publicado resultados que ponen de manifiesto una variabilidad significativa entre centros experimentados cuando no se aplican criterios estandarizados^{4,5}, siendo la variabilidad interobservador menor cuando los observadores son del mismo centro^{6,7}.

En general, se cree que una mejor calidad de la imagen o definición de los bordes endocárdicos, junto con un perfeccionamiento de las técnicas que permiten una cuantificación del engrosamiento endocárdico, resultarían en una mayor homogeneidad en la interpretación de los resultados⁸. En este sentido, tanto la utilización de contraste⁹ como el uso de la imagen con segundo armónico¹⁰ son dos herramientas que permiten definir mejor los bordes endocárdicos^{11,12}. En varios estudios^{13,14} se ha observado que la administración intravenosa de contraste en reposo y en el pico de esfuerzo durante la ecocardiografía de estrés con dobutamina (EDOB) aumenta el porcentaje de segmentos valorables durante la prueba al mejorar la calidad de la imagen, lo que ha resultado en una menor variabilidad interobservador en la interpretación de los estudios. Sin embargo, no se han realizado trabajos comparativos en los que se valore si el uso del contraste influiría sobre el grado de acuerdo en la interpretación de la EDOB entre un observador experto y otro sin experiencia en ecocardiografía de estrés.

Nuestro objetivo ha sido analizar si el acuerdo en la interpretación de los ecocardiogramas de estrés entre dos observadores, un primer observador experimentado en la técnica y otro ecocardiografista sin ninguna experiencia en eco de estrés y formado en otro centro hospitalario, mejoraba tras la administración de contraste. Así mismo, valoramos si la administración de contraste podría influir en la curva de aprendizaje en ecocardiografía de estrés.

MATERIAL Y MÉTODOS**Diseño del estudio***Interpretación de los ecocardiogramas*

Todos los estudios fueron evaluados de forma independiente por dos observadores. El primero (A) era un ecocardiografista con amplia experiencia, experto en ecocardiografía de estrés, que había realizado e interpretado más de 200 estudios. El segundo observador (B) era un cardiólogo que había completado su formación ecocardiográfica en un centro hospitalario terciario distinto que A, sin experiencia en ecocardiografía

de estrés. La interpretación de las imágenes fue realizada doble ciego, sin conocimientos sobre la situación clínica, datos angiográficos, información sobre la máxima dosis de fármaco administrada o dosis de atropina, ni conocimiento sobre las razones para la finalización de la prueba.

Para el análisis de la contractilidad segmentaria se utilizó el modelo de los 16 segmentos recomendado por la American Society of Echocardiography¹⁵, y cada segmento fue analizado según la escala de los 4 puntos: 1 = normal, 2 = hipocinético, 3 = acinético y 4 = discinético.

La isquemia se definió como la aparición de alteraciones de la contractilidad segmentaria que no estaban presentes en el estudio basal o eran de menor grado en al menos dos segmentos dependientes de la misma arteria. No se consideró isquemia el desarrollo de discinesia en segmentos acinéticos en el estudio en reposo. Sólo se consideraron positivos aquellos estudios que cumplían criterios ecocardiográficos (desarrollo de isquemia).

Ecocardiografía de estrés

Todos los estudios fueron realizados en el mismo ecocardiógrafo (Sonos 5500 Hewlett Packard), utilizando imagen armónica con una frecuencia de transmisión y de recepción de 1,8 y 3,6 MHz, respectivamente. Se realizaron los ajustes necesarios en cada caso para conseguir una imagen de la mejor calidad posible.

Se determinó la presión arterial y se realizó un electrocardiograma de 12 derivaciones basalmente y al final de cada estadio. La presencia de un descenso horizontal de al menos 0,1 mV, 0,08 s después del punto J respecto el registro basal fue considerado criterio electrocardiográfico de isquemia. Los motivos para detener la prueba incluyeron: desarrollo de positividad ecocardiográfica, alcanzar la dosis máxima farmacológica, alcanzar el 85% de la frecuencia máxima teórica para la edad, desarrollo de angina progresiva, arritmias ventriculares severas, desarrollo de hipotensión (descenso de la presión arterial sistólica [PAS] $\geq$ 20 mmHg) o hipotensión significativa (PAS > 240 mmHg).

Protocolo farmacológico

La infusión de dobutamina se realizó a través de vía venosa periférica, comenzando con un ritmo de infusión de 10 μ g/kg/min, aumentando la dosis cada 3 min en 10 μ g/kg/min hasta una dosis total de 40 μ g/kg/min. Este último estadio se mantenía durante 6 min. Si en el minuto 15 la prueba era negativa y el paciente no había alcanzado el 85% de la frecuencia máxima teórica para su edad, se administraba atropina en bolo por vía intravenosa en dos estadios hasta una dosis máxima de 1 mg (0,6 mg, y a los 60 s 0,4 mg).

TABLA 1. Interpretación de los estudios por cada observador con y sin contraste

	Positivo	Negativo
Con contraste		
Observador A	5	17
Observador B	4	18
Sin contraste		
Observador A	13	17
Observador B	16	14

Observador A: experto, observador B: ecocardiografista sin experiencia en ecocardiografía de estrés.

Ecocardiografía con contraste

Se administró contraste en 22 estudios consecutivos no seleccionados. El agente de contraste que se utilizó fue Levovist/Levograf[®], 2,5 g (microburbujas de aire estables recubiertas por una cápsula de ácido palmítico), en una concentración de 400 mg/ml, administrado en dos bolos: en el estudio basal y en el momento de máximo estrés.

Adquisición de imágenes

Las imágenes fueron adquiridas con el paciente en decúbito lateral izquierdo antes, durante y después de la infusión farmacológica mediante los planos estándar en cada paciente (eje largo y eje corto parasternal, así como apical cuatro cámaras y dos cámaras). Se utilizó un programa específico digital de análisis de ecocardiografía de estrés. Las imágenes se almacenaron en reposo, en el segundo estadio, en el máximo estrés y en la recuperación. Los estudios fueron grabados en vídeo y digitalizados en disco óptico en formato cine loop.

Análisis estadístico

La variabilidad interobservador se estimó mediante el coeficiente kappa, contrastando la hipótesis de que el grado de acuerdo obtenido entre los observadores para las variables nominales (presencia o ausencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria) era superior al esperado por el azar. El grado de acuerdo (kappa) se clasificó como: 0-0,2 = pobre; 0,21-0,4 = regular; 0,41-0,6 = aceptable; 0,6-0,8 = bueno, y muy bueno cuando era superior a 0,8.

RESULTADOS

Se analizaron 52 EDOB realizadas en 51 pacientes no seleccionados y consecutivos (41 varones y 10 mujeres) remitidos a nuestro laboratorio de ecocardiografía. De los 52 EDOB, en 22 (43%) se administró contraste. En el estudio basal presentaban alteraciones de la contractilidad segmentaria el 43% (n = 22); de ellos

se utilizó contraste en 11, no existiendo diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de alteraciones de la contractilidad segmentaria basal entre los estudios realizados con y sin contraste. Ningún paciente fue excluido debido a mala ventana acústica.

Interpretación de la contractilidad segmentaria basal

Sobre el esquema de 16 segmentos/paciente, 800 segmentos (96%) de los 832 posibles pudieron ser valorados por ambos observadores. En el grupo en el que se administró contraste se analizaron 343 (97%) de los 352 segmentos posibles, y en el grupo con imagen armónica sin contraste 457 (95%) de los 480 (p = NS): la administración de contraste no aumentó de forma estadísticamente significativa el porcentaje de segmentos analizados. El grado de acuerdo interobservador en el análisis de la contractilidad segmentaria basal en los estudios realizados con imagen armónica sin contraste fue bueno, con un kappa de 0,85 (0,86-0,92).

Ecocardiografía de estrés

Catorce pacientes presentaron angina durante la infusión de dobutamina y siete desarrollaron criterios electrocardiográficos de isquemia. Dos pacientes presentaron ritmo de la unión al final de la infusión. Fue necesario suspender prematuramente la prueba en 4 pacientes, 2 casos por alto grado de ansiedad y un caso por hipotensión severa junto con bradicardia. Un paciente con disfunción ventricular severa secundaria a cardiopatía isquémica presentó taquicardia ventricular monomorfa sostenida con repercusión hemodinámica leve que revirtió tras la administración de 1 mg de propranolol y 60 mg de lidocaína intravenosos.

Treinta estudios fueron realizados sin contraste. De ellos, el observador A (experto) interpretó 17 negativos y 13 positivos, frente a B, que interpretó 14 negativos y 16 positivos. El grado de acuerdo obtenido entre los dos observadores estimado mediante el coeficiente kappa fue de 0,52 (0,24-0,83). En los estudios en los que se administró contraste (n = 22), A interpretó 17 como negativos y 5 positivos, frente a B que interpretó 18 negativos y 4 positivos. El grado de acuerdo estimado mediante el coeficiente kappa para los estudios con contraste fue del 0,58 (0,16-1,00) (tabla 1). Al comparar ambos grados de acuerdo, si bien existe una discreta mejoría del grado de acuerdo entre los observadores al emplear contraste, no alcanza significación estadística.

DISCUSIÓN

El problema de la variabilidad interobservador en la ecocardiografía de estrés, así como en otras técnicas de imagen cardiológicas, ya ha sido descrito en distin-

tos estudios¹⁶⁻¹⁹. El análisis de la contractilidad segmentaria mediante ecocardiografía es un ejemplo de esta variabilidad, debido al inevitable componente de subjetividad que conlleva. Varios grupos han publicado resultados sobre la variabilidad interobservador intra e intercentro en la interpretación de los estudios, describiendo un acuerdo entre dos observadores que oscila entre el 40 y el 90%^{6,20}.

Las razones que justificarían la variabilidad interobservador en la ecocardiografía de estrés se podrían clasificar en cuatro categorías⁴: a) variabilidad regional de la función ventricular en la respuesta a la dobutamina; b) calidad de la imagen; c) *hardware* ecocardiográfico de estrés utilizado, en particular almacenamiento de las imágenes en formato de vídeo o en formato digitalizado, y d) variabilidad del observador.

Hoffmann et al^{4,5} publicaron los resultados de un estudio multicéntrico dirigido a valorar aquellas variables que tendrían una mayor influencia en el bajo grado de acuerdo en la interpretación de los ecocardiogramas de estrés entre examinadores expertos de distintos centros. Concluyeron que una mejor calidad de la imagen, así como un esfuerzo en alcanzar alteraciones de la contractilidad más marcadas, resultaban en un mejor acuerdo interobservador. Hasta en un 10% de los estudios la calidad de la imagen es subóptima^{21,22} debido a múltiples factores (deformidades torácicas, enfermedad pulmonar, obesidad, etc.), y se ha descrito que hasta el 43% de los ecocardiogramas de estrés incorrectamente interpretados tienen una calidad de imagen subóptima¹. El uso de las nuevas técnicas de imagen, como la imagen armónica, facilita una mejor visualización del endocardio, lo que resulta en un mayor número de segmentos visualizados durante la ecocardiografía de estrés^{10,12}. Este hecho se ve favorecido si se combina con la administración de contraste, con lo que se consigue una mejor definición de los bordes endocárdicos durante la ecocardiografía de estrés^{7,8,13}. Parece claro que el uso de contraste junto con imagen armónica favorecen la existencia de un mayor acuerdo interobservador. Sin embargo, no se ha publicado si el empleo del contraste con la imagen armónica mejoraría el grado de acuerdo entre un observador experto en EDOB y otro ecocardiografista sin experiencia en ecocardiografía de estrés.

Éste es el primer estudio que valora el posible beneficio de la aplicación de contraste en mejorar el grado de acuerdo entre un observador experto y otro sin experiencia en la técnica. En este sentido, Picano et al²³ describieron que, a pesar de tener experiencia en ecocardiografía, la falta de formación en eco de estrés conlleva una gran variabilidad interobservador. En nuestro estudio, este hecho persiste a pesar del empleo de imagen armónica y de contraste.

Si bien el grado de acuerdo entre el observador experto y el observador sin experiencia en ecocardiografía de estrés mejoró discretamente cuando utilizamos

contraste, esta mejoría no fue significativa. De hecho, el acuerdo en la interpretación de la contractilidad segmentaria fue mucho mejor en los estudios en reposo que durante el pico de estrés. La taquicardización que conlleva la administración de dobutamina, junto con el efecto inotrópico positivo que se produce, hace el análisis de la contractilidad segmentaria mucho más complejo, siendo necesario un período específico de entrenamiento en la técnica. Las tecnologías actuales, que consiguen una mejoría de la imagen, ayudan a la interpretación, pero no sustituyen el período de aprendizaje en la EDOB, siendo una modalidad de estrés farmacológico con dificultades propias que requiere una curva de aprendizaje específica. La realización de EDOB por ecocardiografistas sin un entrenamiento específico infraestima de forma importante el potencial diagnóstico de esta técnica, incluso con el uso de las últimas tecnologías de imagen ecocardiográficas y a pesar de tener una amplia experiencia en la ecocardiografía de reposo. En cualquier caso, si bien esta afirmación parece ser cierta para la ecocardiografía con dobutamina, todavía está por determinar si este hecho es aplicable a las distintas modalidades de ecocardiografía de estrés farmacológico.

Limitaciones del estudio

En el estudio no se realizó coronariografía cuantitativa porque el objetivo no fue analizar la sensibilidad y especificidad de la ecocardiografía de estrés. La correlación entre la angiografía coronaria y la ecocardiografía de estrés ya ha sido repetidamente analizada en estudios anteriores^{20,24}.

Los estudios con contraste se realizaron de forma consecutiva sin aplicar criterios determinados de selección. Esto podría conllevar cierto sesgo, al no considerar la calidad inicial de la imagen como un determinante. A pesar de ello, creemos que el hecho de que la selección fuese determinada por el azar no condiciona los resultados del estudio. Probablemente el subgrupo de pacientes con una ventana acústica deficiente sea el que más se beneficie de estas tecnologías, siendo necesarios más estudios dirigidos sobre todo a este subgrupo específico. Se podría especular que el número de 52 es escaso y que con un mayor número de estudios analizados se obtendrían otros resultados. Dado que nuestro objetivo es analizar el impacto del contraste en un observador no experto, la ampliación del número de casos también se vería acompañada de una mayor experiencia del observador que podría alterar los resultados.

Conclusiones e implicaciones del estudio

Si bien el empleo rutinario de ecopotenciadores durante la ecocardiografía con dobutamina mejora discretamente la variabilidad entre un observador experto

y otro sin experiencia en ecocardiografía de estrés, esta mejoría no alcanza significación estadística. Este hecho indica la necesidad, a pesar de los avances tecnológicos, de mantener una curva de aprendizaje específica en esta técnica de estrés con dobutamina.

BIBLIOGRAFÍA

1. Marwick T, Willermart B, D'Hondt AM, Baudhuin T, Wijns W, Detry JM et al. Selection of the optimal nonexercise stress for the evaluation of ischemic regional myocardial dysfunction and malperfusion. *Circulation* 1993; 87: 345-354.
2. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-1273.
3. Zamorano J, Almería C, Vilacosta I, Morales R, Peral V, Alonso L et al. Valoración diagnóstica de la cardiopatía isquémica en el anciano. *Rev Esp Cardiol* 1995; 48: 10-16.
4. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Arnese M, Fioretti P, Pingitore A et al. Analysis of interinstitutional observer agreement in interpretation of dobutamine stress echocardiograms. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 330-336.
5. Hoffmann R, Lethen H, Marwick T, Rambaldi R, Fioretti P, Pingitore A et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *Am J Cardiol* 1998; 82: 1520-1524.
6. Beleslin BD, Ostojic M, Stepanovic J, Djordjevic DA, Stojkovic S, Nedeljkovic M et al. Stress echocardiography in the detection of myocardial ischemia. *Circulation* 1994; 90: 1168-1176.
7. Takeuchi M, Sonoda S, Miura Y, Kuroiwa A. Reproducibility of dobutamine digital stress echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1997; 10: 344-351.
8. Zamorano J, Almería C, Sánchez V, Baquero M, Serra V, Ferro E et al. Variabilidad interobservador en las diferentes modalidades de estrés farmacológico con y sin la utilización de ecopotenciadores [resumen]. *Rev Esp Cardiol* 1999; 52 (Supl): 94.
9. Yvorchuk K, Sochowski R, Chan KL. Sonicated albumin in exercise echocardiography: technique and feasibility to enhance endocardial visualization. *J Am Soc Echocardiogr* 1996; 9: 462-469.
10. Spencer K, Bednarz J, Rafter P, Korcarz C, Lang RM. Use of harmonic imaging without echocardiographic contrast to improve two-dimensional image quality. *Am J Cardiol* 1998; 82: 794-799.
11. Nyhoyannopoulos P, Zamorano J. Aplicaciones del contraste en la ecocardiografía. *Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 428-434.
12. Zamorano J, Almería C, Sánchez V, García Touchard A, Serra V, Samedí M et al. Do we need contrast agents for the evaluation of wall motion analysis? Second harmonic vs contrast. *Eur J Echocardiography Suppl* 1999; 1: S33.
13. Porter TR, Xie F, Kricsfeld A, Chiou A, Dabestani A. Improved endocardial border resolution during dobutamine stress echocardiography with intravenous sonicated dextrose albumin. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1440-1443.
14. Voci P, Testa G, Feinstein SB. Enhancement of endocardial border detection by intravenous contrast injection during stress echocardiography. *Cardiovasc Imag* 1996; 8: 285-287.
15. American Society of Echocardiography Committee on standards, subcommittee on quantification of two dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 1989; 2: 358-367.
16. Oberman A, Fan PH, Nanda NC, Lee JY, Huster WJ, Sulentic JA et al. Reproducibility of two-dimensional exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 923-928.
17. Atwood JE, Jensen D, Froelicher V, Witzum K, Gerber K, Gilpin E et al. Agreement in human interpretation of analog thallium myocardial perfusion images. *Circulation* 1981; 64: 601-609.
18. Blackburn H. The exercise electrocardiogram: differences in interpretation. *Am J Cardiol* 1968; 21: 871-880.
19. Zir LM, Miller SE, Dinsmore RE, Gilbert JP, Harthorne JW. Interobserver variability in coronary angiography. *Circulation* 1976; 53: 627-632.
20. Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Brown SE, Dohan AM, Williams R et al. Echocardiographic detection of coronary artery disease during dobutamine infusion. *Circulation* 1991; 83: 1605-1614.
21. Visser CA, Kan G, David GK, Lie KI, Durrer D. Echocardiographic cineangiographic correlation in detecting left ventricular aneurysm: a prospective study of 422 patients. *Am J Cardiol* 1982; 50: 337-341.
22. 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 with contrast angiography in healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1985; 56: 8-12.
23. Picano E, Lattanzi F, Orlandini A, Marini C, L'Abbate A. Stress echocardiography and the human factor: the importance of being expert. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17: 666-669.
24. Marcovitz PA, Armstrong WF. Accuracy of dobutamine stress echocardiography in detecting coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1992; 69: 1269-1273.