

COMUNICACIÓN SELECCIONADA

ÍCARO. SOFTWARE DE CUANTIFICACIÓN DE SECUENCIAS DE ECOCARDIOGRAFÍA MIOCÁRDICA DE PERFUSIÓN INTRAVENOSA E INTRACORONARIA.

D.R. GARCÍA, V. BODÍ, A. LOSADA, J. SANCHIS, J. MILLET¹, D. MORATAL¹, J.A. MORGADO¹, F. J. CHORRO y A. LLÁCER.

Servicio de Cardiología. Hospital Clínic i Universitari. Universitat de València.
1 Departamento de Ingeniería Electrónica, Universidad Politécnica de Valencia.

Introducción: La ecocardiografía miocárdica de contraste (MCE) es una técnica de imagen en investigación para la evaluación de la microcirculación miocárdica. El desarrollo de nuevos agentes de contraste permite estudiar de forma no invasiva los principales parámetros de la microcirculación. No obstante, son necesarios nuevos sistemas que posibiliten la cuantificación objetiva y fiable de dichos parámetros como apoyo a la estimación visual.

Objetivo. Desarrollar una herramienta software potente y de fácil manejo que permita un análisis completo de secuencias de ecocardiografía miocárdica de perfusión con inyección tanto intracoronaria (MCE-IC) como intravenosa (MCE-IV), cuantificando los principales parámetros de captación de contraste y trigger-intensidad mediante un proceso sencillo e intuitivo bajo una interfaz amigable.

Métodos y Resultados. El software de procesado de vídeo ecocardiográfico presentado (ÍCARO) ha sido desarrollado mediante MATLAB 6.5 (The mathworks Inc., Natick, MA, USA). El editor de vídeo integrado permite tanto la creación automática de secuencias de perfusión a partir de un vídeo en tiempo real como la extracción de fotogramas únicos para el análisis de intensidad. A partir de secuencias de MCE-IC y MCE-IV se valoran los niveles de intensidad en cada segmento, ofreciendo una cuantificación normalizada de dichos niveles. El análisis de secuencias de perfusión de primer paso en MCE-IV permite cuantificar los parámetros más importantes de la curva de captación por segmentos, destacando el nivel "plateau" máximo, pendiente de captación y producto pendiente por "plateau". Los resultados del análisis, por segmentos (17 segmentos) y territorios (anterior, lateral y posterior), son resumidos en un informe formato página Web, integrando texto, vídeo e imágenes en el mismo documento. El software permite la importación y exportación automática de los resultados tanto a bases de datos como a programas de análisis estadístico, facilitando el seguimiento de pacientes y la elaboración de estudios estadísticos con un número elevado de casos. Ícaro permite cuantificar un estudio completo de ecocardiografía en un tiempo muy reducido (aprox. 10 min.) y en un rango muy superior de valores respecto a la estimación visual.

Comunicación presentada en la XXI Reunión de la S.V.C. Oropesa, mayo de 2004.

PREMIO DIPUTACIÓN PROVINCIAL DE CASTELLÓN a la mejor comunicación sobre Ecocardiografía, Doppler y Medicina Nuclear.

Recibida el 15 de noviembre de 2004.

Correspondencia: Diego Ramón García Sánchez
Servicio de Cardiología. Hospital Clínic i Universitari
Avda. Blasco Ibáñez, 17 46010 VALENCIA
e-mail: diegogs@gmail.com

Conclusión. ÍCARO cuantifica los principales parámetros de MCE-IV y MCE-IC de una manera sencilla y objetiva, lo que supone una inestimable ayuda para el correcto desarrollo de estudios de ecocardiografía.

INTRODUCCIÓN

Actualmente la ecocardiografía miocárdica de contraste (MCE) es utilizada para la evaluación de la microcirculación miocárdica, aportando información de forma no invasiva sobre el estado de la perfusión^{1,2}. Los agentes de contraste empleados están constituidos por microburbujas en suspensión que reflejan la señal de ultrasonidos en un rango de frecuencias conocido. Captando selectivamente esta señal es posible visualizar con una mayor intensidad aquellas zonas donde las microburbujas se concentran. El desarrollo de nuevos gases de relleno con mejores características en cuanto a difusión y solubilidad ha posibilitado la administración intravenosa del agente de contraste sin pérdida importante de señal³. Al tratarse de una técnica no invasiva la ecocardiografía miocárdica con inyección intravenosa está ganando terreno en los últimos años aumentando su uso en la práctica clínica⁴⁻⁷.

Wei et al. demostraron que las microburbujas del agente de contraste son destruidas si se exponen a un pulso de ultrasonidos de alta frecuencia⁴. Estos investigadores comprobaron que en infusión intravenosa constante de contraste, la medida de la tasa de reaparición de microburbujas tras la destrucción proporciona una estimación de la velocidad miocárdica media de las mismas. Del mismo modo, la concentración de las microburbujas una vez alcanzado el estado estacionario refleja el estado de la microcirculación. El flujo miocárdico puede estimarse entonces a partir de ambas medidas. Este estudio alentó a los investigadores a avanzar en el desarrollo de nuevas técnicas de cuantificación automática en MCE⁸⁻¹¹.

Uno de los problemas más importantes de la interpretación visual es la variabilidad tanto interobservador como intraobservador, debido principalmente a la forma en que un observador hace frente a los artefactos presentes

en la imagen⁹. El post-procesado informático de la imagen permite corregir en gran medida estos artefactos, y realizar una cuantificación automática de las variables más importantes de la perfusión, mejorando tanto la exactitud como la uniformidad de la interpretación.

El Servicio de Cardiología del Hospital Clínico y Universitario de Valencia (HCUV) decidió desarrollar un software propio que supliera las carencias observadas en la práctica diaria de la ecocardiografía. Fruto de la colaboración entre esta unidad y el grupo de Bioingeniería, Electrónica y Telemedicina de la Universidad Politécnica de Valencia (BET, UPV) surgió ÍCARO (IntraCoronary And Resonance Observation), una aplicación software ajustada a las necesidades concretas de un equipo experimentado en MCE con la que cuantificar automáticamente los principales parámetros que reflejan el estado de la perfusión miocárdica en MCE, tanto mediante administración intravenosa (MCE-IV) como intracoronaria (MCE-IC).

MÉTODOS Y RESULTADOS

a) La cuantificación de MCE. Cuantificación software.

Tal y como fue demostrado por Wei et al. la relación entre flujo coronario y volumen sanguíneo coronario total puede ser cuantificada mediante MCE con inyección intravenosa del agente de contraste⁴. Tras la ruptura de las microburbujas por el pulso de ultrasonidos, la variación de la intensidad de vídeo (“Video Intensity”, VI) responde a un tipo de curva exponencial y puede aproximarse a la siguiente ecuación

$$y = A (1 - e^{-\beta t}) \text{ [Ec. 1]}$$

Donde y es la VI en un determinado instante de pulsación t, A es el valor constante “Plateau” que refleja el estado de la microcirculación y se alcanza transcurrido T, y β es la velocidad constante que define la tasa de crecimiento de VI, proporcional a la velocidad media de las microburbujas. Estos autores demostraron que el flujo miocárdico es proporcional al producto del “Plateau” y la pendiente β.

Sobre estas bases de cuantificación en MCE propuestas por Wei et al. la sección de Cardiología del HCUV se propuso desarrollar un software que permitiera obtener de una manera semiautomática los principales parámetros de estudio de la perfusión miocárdica en MCE-IV y MCE-IC por segmentos y territorios siguiendo el modelo normalizado propuesto por Cerqueira et al. que divide el miocardio en 17 segmentos¹².

De este modo el software debía ser capaz de realizar una cuantificación fiable en MCE mediante el análisis de los valores de intensidad de vídeo VI en el miocardio en secuencias de vídeo ecocardiográfico digital. En el caso de MCE-IV se obtendrían las curvas exponenciales de cuya ecuación se extraen los valores “Plateau” y “Pendiente Beta” que cuantifican el flujo miocárdico. En MCE-IC y trigger-IV se deberían obtener los valores de intensidad

media en cada segmento en el momento de máxima captación, valores que reflejan el estado de la microcirculación.

b) ÍCARO.

ÍCARO ha sido desarrollado mediante el lenguaje de programación matemática Matlab 6.5.1 (The Mathworks Inc., Massachussets, E.U.A), que permite desarrollar potentes herramientas de procesado de señal e imagen. Se optó por dividir el software en tres módulos independientes interrelacionados con el fin de facilitar tanto el proceso de desarrollo como el uso del software (Figura 1).

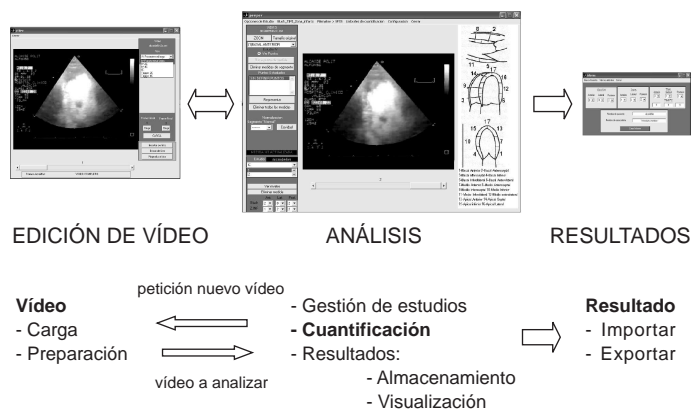


Figura 1.- División de módulos en ÍCARO y correspondencia con fases del análisis.

El primer módulo corresponde al editor de vídeo, encargado de la carga y preparación de la secuencia a analizar. En el módulo de análisis se realiza la cuantificación de curvas de captación o niveles de intensidad dependiendo del tipo de vídeo cargado, y se gestionan los estudios. Por último se incluyó un módulo de almacenamiento e intercambio de resultados, pensado para facilitar la compatibilidad con otros programas utilizados para la realización de estudios clínicos como pueden ser bases de datos y herramientas de análisis estadístico.

El corazón de ÍCARO lo constituye el módulo de análisis, ya que desde el se realiza la cuantificación de los vídeos y se lanzan a ejecución los módulos de vídeo y resultados. Inicialmente todas las opciones de cuantificación y resultados se encuentran desactivadas a espera de que el usuario complete las operaciones requeridas en cada una de las fases.

Módulo de edición de vídeo.

Permite seleccionar el vídeo a analizar de entre los distintos vídeos que el usuario haya almacenado en su ordenador. Posteriormente a la carga se debe indicar el tipo de vista a la que corresponde el vídeo, pudiendo ser apical dos, cuatro cámaras y cinco cámaras (2cv, 4cv y 5cv), y paraesternal corto y largo.

Se ofrece la posibilidad de seleccionar desde este módulo el fotograma o rango de fotogramas que se procesarán en la fase de análisis y así acelerar el proceso.

Completada esta fase de carga y preparación del vídeo a estudiar se activan las opciones de cuantificación en la ventana principal.

Módulo de análisis/Ventana principal.

Este módulo recibe del anterior el conjunto de fotogramas o fotograma único que se deben procesar para cuantificar el estudio de MCE. Independientemente de que el análisis sea MCE-IV o MCE-IC se debe realizar un preprocesado de cada uno de estos fotogramas para intentar minimizar el problema de la atenuación no homogénea. Ya que este problema afecta por igual a todos los fotogramas la solución por la que se optó fue la normalización de fotogramas respecto al fotograma basal, de modo que la intensidad de cada uno de los segmentos del miocardio en un fotograma se normaliza respecto a la intensidad de los mismos segmentos en el basal (Figura 2).

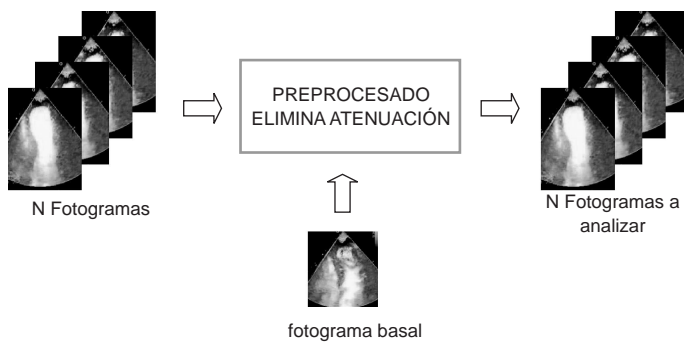


Figura 2.- Procesado previo al análisis de los fotogramas entregados por el módulo de vídeo.

El módulo de análisis trabaja entonces sobre estos fotogramas corregidos y habilitará las opciones de cuantificación de curvas de captación de contraste o de niveles de intensidad del tipo de vídeo que el usuario ha indicado en la fase de carga, activándose a su vez únicamente aquellos segmentos que corresponden a la vista seleccionada.

Los resultados obtenidos en el proceso de análisis se almacenan automáticamente de modo que el usuario puede cerrar ÍCARO y retomar el análisis en el mismo punto que lo dejó.

Cuantificación de niveles de intensidad.

ÍCARO habilita las opciones de cuantificación de niveles de intensidad cuando el vídeo cargado corresponde a MCE-IC o trigger-IV. El usuario indica sobre la imagen la zona de la que desea analizar la intensidad, para cada uno de los segmentos de la vista cargada. El nivel de intensidad

en dicho punto se calcula como la media de los valores de intensidad en una región de interés formada por nueve píxeles en la zona donde se ha pulsado (Figura 3).

Una vez elegidas sobre la imagen las zonas que se desea analizar es preciso normalizar las medidas, ya que de otro modo no sería posible realizar la posterior comparación de resultados entre pacientes. ÍCARO normaliza la intensidad de cada zona como un porcentaje respecto a la intensidad del segmento considerado normal de modo que los valores almacenados se encontrarán en el rango (0,1), siendo 1 la intensidad del segmento "normal". Este segmento será por defecto el de mayor nivel de intensidad o bien otro a elección del usuario (Figura 4).

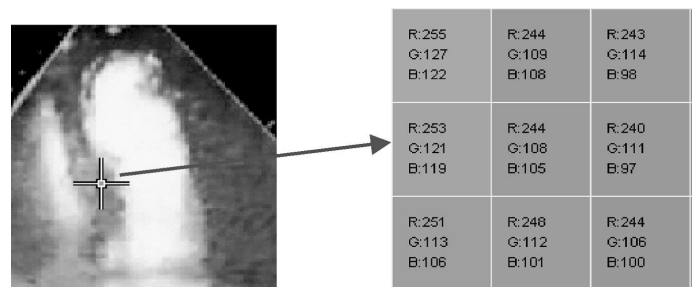


Figura 3.- Niveles de intensidad en una región de interés de 9 píxeles alrededor de la zona de estudio.

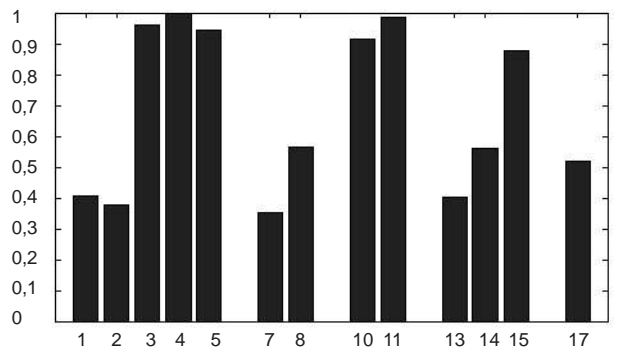


Figura 4.- Ejemplo de resultados normalizados en un estudio de cuantificación de niveles de intensidad.

Cuantificación de curvas de captación de contraste.

Este tipo de cuantificación se habilita cuando el usuario ha cargado un estudio MCE-IV de captación de contraste. El proceso de análisis es idéntico al de niveles de intensidad con la diferencia de que deben analizarse los valores de intensidad de cada zona para cada uno de los fotogramas correspondientes al paso de nivel basal a máximo "plateau".

El hecho de disponer de N fotogramas a analizar hace que el proceso de normalización también sea diferente del anterior. Para normalizar en este tipo de cuantificación ÍCARO procesa los valores de intensidad de las zonas a estudiar en cada fotograma y normaliza todas las medidas según la siguiente ecuación:

$$I_{i\beta n} = \frac{I_{i\beta s} - I_{mín}}{I_{máx} - I_{mín}} \quad [Ec.2]$$

Donde $I_{máx}$ e $I_{mín}$ son los valores máximo y mínimo de todo el conjunto de medidas, $I_{i\beta s}$ la medida a normalizar e $I_{i\beta n}$ el resultado ya normalizado.

Se consigue con esta normalización, a la que llamamos normalización "por rango", que los resultados se encuentren en el rango (0,1), de modo que el segmento que consigue mayor perfusión y alcanza más intensidad llega al valor 1.

Adaptando estas medidas normalizadas a una curva exponencial según la ecuación [Ec.1] se obtienen los valores A o "Plateau" y β . Como se comentó en el apartado a) el nivel "plateau" refleja el estado de la microcirculación, β es proporcional a la velocidad media de las microburbujas y el producto $A*\beta$ permite cuantificar el flujo miocárdico (Figura 5).

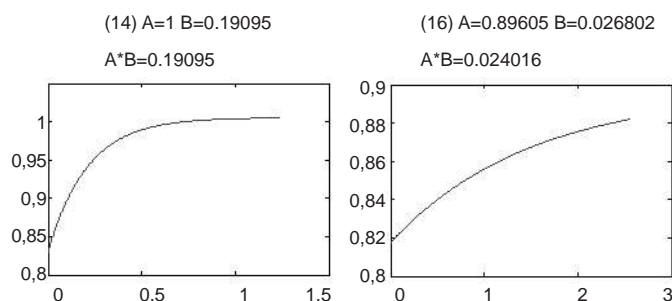


Figura 5.- Ejemplo de cuantificación en estudio MCE-IV correspondiente a una vista en 4 cámaras donde uno de los segmentos presenta una perfusión deficiente reflejándose en la curva de captación y en los valores paramétricos (segmento 16 hipoperfundido respecto a segmento 14, con buena perfusión).

Módulo de resultados.

Cuando el usuario considera que ha realizado todos los análisis necesarios para un determinado paciente puede ejecutar el módulo de resultados y gestionar estudios con un gran número de casos.

Este módulo permite combinar los resultados de cada paciente obtenidos con ÍCARO con otros datos (como angiografía, resonancia magnética, etc.) que pueden ser introducidos directamente en unos campos de texto preparados a tal fin o bien importados desde cualquier base de datos.

A partir de estos datos el módulo de resultados genera un documento en el que figuran los valores por pacientes para cada segmento y territorio. El documento se crea tanto en formato texto, que puede ser visualizado y/o editado en cualquier procesador de textos, como en formato HTML visualizable en cualquier navegador de Internet y que puede integrar texto e imágenes (fotogramas, curvas de captación,

niveles de intensidad por pacientes, etc.). El módulo de resultados permite exportar este documento a formatos compatibles con software de análisis estadístico facilitando el desarrollo de estudios con un gran número de casos.

c) Resultados.

En la fase de validación de ÍCARO se han realizado 80 estudios de perfusión intracoronaria y 60 intravenosa, el tiempo de cuantificación de MCE-IC fue de 5 ± 1 min., la cuantificación de imágenes trigger con MCE-IV fue de 4 ± 1 min. y el estudio de flujo miocárdico con MCE-IV (pendiente de captación por "plateau") fue de 11 ± 2 min.

Se observó una concordancia superior al 90% entre la estimación visual de un observador experimentado y los valores cuantificados obtenidos por ÍCARO, si bien el software permitió cuantificar la perfusión en un amplio rango de valores a diferencia de la estimación visual. Asimismo los resultados de la cuantificación intravenosa fueron muy buenos predictores del estado de la perfusión cuantificada intracoronaria, y los resultados de la cuantificación intracoronaria predijeron el estado de la función sistólica y la remodelación ventricular a los 6 meses valorada con Resonancia Magnética.

El software ÍCARO se ha utilizado con gran éxito en diferentes trabajos de investigación en MCE-IC y MCE-IV realizados en el HCUV.^(7, 13, 14)

CONCLUSIONES.

ÍCARO proporciona todas las herramientas necesarias para realizar un análisis completo de secuencias de vídeo ecocardiográfico con inyección intracoronaria e intravenosa, cuantificándose los principales parámetros de intensidad y curvas de captación de contraste, con las ventajas de una medida objetiva, sencilla y repetible. Los resultados del análisis se almacenan en informes independientes por pacientes, permitiendo la exportación de los resultados a otros programas de análisis estadístico y bases de datos.

Actualmente el equipo desarrollador de ÍCARO se encuentra trabajando en una nueva versión del software que ampliará su capacidad de análisis y automatizará gran parte de las medidas gracias a distintas mejoras entre las que destacan la detección automática de bordes implementando contornos activos que permite una óptima cuantificación paramétrica de todo el miocardio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ito H., Tomooka T., Sakai N., Yu H., Higashino Y., Fujii K. et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis. A predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 1.699-1.705.

2. Main M.L., Magalski A., Kusnetzky L., Morris B., Jones P. Usefulness of myocardial contrast echocardiography in predicting global left ventricular functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction, *Am J Cardiol* 2004; 94: 340-342
3. Wei K., Skyba D.M., Firschke C., Lindner J.R., Jayaweera A.R., Kaul S. Interaction between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observations. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1.081-1.088.
4. Wei K., Jayaweera A.R., Firoozan S., Linka A., Skyba D.M., Kaul S. Quantification of myocardial Blood flow with ultrasound-induced destruction of microbubbles administered as a constant venous infusion. *Circulation* 1998; 97: 473-83.
5. Swinburn J.M., Lahiri A., Senior R. Intravenous myocardial contrast echocardiography predicts recovery of dysfunctional myocardium early after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 19-25.
6. Shimoni S., Frangogiannis N.G., Aggeli C.J., Shan K., Verani M.S., Quinones M.A. et al. Identification of hibernating myocardium with quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography. Comparison with dobutamine echocardiography and Thallium-201 scintigraphy. *Circulation* 2003; 107: 538-544.
7. Bodí V., Sanchis J., Losada A., López-Lereu M.P., Garcia D., Pellicer M. et al. Usefulness of quantitative intravenous myocardial contrast echocardiography to analyze microvasculature perfusion in patients with a recent myocardial infarction and an open infarct-related artery: comparison with intracoronary myocardial contrast echocardiography. *Eur J Echocardiography* (En Prensa)
8. Moreno R., Zamorano J.L., Serra V., Almería C., Pérez de Isla L., Rodrigo J.L. et al. Evaluation of myocardial perfusion with grey-scale ultra-harmonic and multiple frame triggering. The need for quantification. *IJCA* 2003; 92: 77-81.
9. Lindner J.R., Sklenar J. Placing faith in numbers: quantification of perfusion with myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1.814-1.816.
10. Yano A., Ito H., Iwakura K., Kimura R., Tanaka K., Okamura A. et al. Myocardial contrast echocardiography with a new calibration method can estimate myocardial viability in patients with myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1.799-1.806.
11. Yu E.H., Skyba D.M., Leong-Poi H., Sloggett C., Jamorski M., Garg R. et al. Incremental value of parametric quantitative assessment of myocardial perfusion by triggered Low-Power myocardial contrast echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 1.807-1.813.
12. Cerqueira M.D., Weissman N.J., Dilsizian V., Jacobs A.K., Kaul S., Laskey W.K. et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation* 2002; 105: 539-542.
13. Bodí V., Sanchis J., López-Lereu M.P., Llacer À., Pellicer M., Losada A. et al. Estudio de perfusión en pacientes postinfarto mediante ecografía miocárdica con inyección de contraste intracoronaria. Implicaciones y relación con la angiográfica y la Resonancia magnética. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57: 20-28.
14. Bodí V., Sanchis J., Losada A., García D., Núñez J., Pellicer M. et al. Estudio de la perfusión coronaria post-infarto mediante análisis cuantitativo de la ecocardiografía miocárdica con inyección intravenosa de contraste. *Rev Esp Cardiol* (En prensa)