

Hacia la caracterización completa del infarto de miocardio con resonancia magnética

Javier Sanz

Instituto Cardiovascular. Hospital Mount Sinai. Nueva York. Estados Unidos.

Pocas modalidades de imagen ofrecen la versatilidad de la resonancia magnética a la hora de estudiar, de forma no invasiva, múltiples aspectos anatómicos y fisiopatológicos del sistema cardiovascular¹. Uno de los principales avances en la aplicación de la resonancia magnética cardíaca fue la descripción del fenómeno de realce tardío o acumulación transitoria de agentes de contraste con gadolinio en el territorio infartado². El desarrollo y la estandarización de la técnica de realce tardío tras la administración de gadolinio durante la década de los noventa ha permitido no sólo visualizar infartos miocárdicos de cualquier edad, sino también cuantificar de forma precisa la extensión del tejido necrótico con una resolución espacial no superada. Como consecuencia de estas habilidades, la resonancia magnética ha pasado en pocos años a convertirse en una técnica cada vez más empleada en la visualización del infarto. Aplicaciones clínicas incluyen tanto la detección de necrosis miocárdica como la diferenciación del tejido disfuncionante no viable de aquel con alta probabilidad de recuperación de la contractilidad de forma espontánea (aturdido) o con revascularización (hibernado)³. En el terreno de la investigación, el fenómeno de realce tardío permite estudiar *in vivo* la respuesta miocárdica a diferentes agresiones, el remodelado ventricular o los potenciales efectos cardioprotectores de distintas intervenciones terapéuticas⁴. No obstante, el realce tardío muestra sólo algunos de los componentes de la lesión isquémica, principalmente la muerte celular inicial, que se sigue del reemplazo del miocardio necrótico por tejido cicatrizal. Si la lesión es lo suficientemente grave, también se puede detectar la consiguiente obstrucción microvascular

como zonas con ausencia de realce en el área de necrosis. Otros aspectos fisiopatológicos de importancia en el infarto, tales como la perfusión tisular o las repercusiones en la función contráctil, también se pueden evaluar con resonancia magnética^{5,6} u otras técnicas⁷.

Un importante componente de la lesión isquémica, conocido desde hace décadas, es el edema miocárdico. La interrupción del flujo coronario conlleva alteraciones en la permeabilidad capilar que favorecen el desarrollo de edema intersticial. Asimismo, la pérdida de función de las bombas sodio-potasio del sarcolema y la acumulación de metabolitos osmóticamente activos (p. ej., ácido láctico) en el espacio intracelular facilitan la entrada de agua en el interior del miocito. En fases más avanzadas, cuando se produce la necrosis, la pérdida de integridad de la membrana celular permite la comunicación entre los compartimentos intersticial e intracelular, lo que causa aún mayor edema intracelular. La acumulación de agua en el miocardio isquémico es especialmente marcada si se restaura el flujo sanguíneo (reperusión). Aún más, la reperusión de tejidos expuestos a isquemia prolongada que han sufrido severa lesión microvascular puede asociarse a hemorragia intramiocárdica^{8,9}. La factibilidad de detectar la presencia de edema miocárdico de forma no invasiva con resonancia magnética fue descrita hace más de 20 años. El incremento de agua libre en diferentes tejidos se asocia con una prolongación del tiempo de relajación transversal (o T2) de esos tejidos y un aumento de la densidad protónica, lo cual resulta en incremento del contraste de señal entre el miocardio edematoso y el normal en secuencias de imagen potenciadas en T2¹⁰. Concretamente, se ha demostrado una relación lineal entre los tiempos de relajación y el contenido de agua en muestras de tejido miocárdico^{11,12}. No obstante, los estudios iniciales requerían tiempos prolongados para la adquisición de imágenes (5-10 min para un número limitado de secciones), lo cual básicamente reservaba el uso de la resonancia magnética como herramienta de investigación. Avances tecnológicos en la última década (tales como la disponibilidad de imanes con

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 858-66

Correspondencia: Dr. J. Sanz.
Cardiovascular Institute. Mount Sinai Hospital.
One Gustave L. Levy Place. Box 1030. New York. NY 10029.
Estados Unidos.
Correo electrónico: Javier.Sanz@mssm.edu

Full English text available from: www.revespcardiol.org

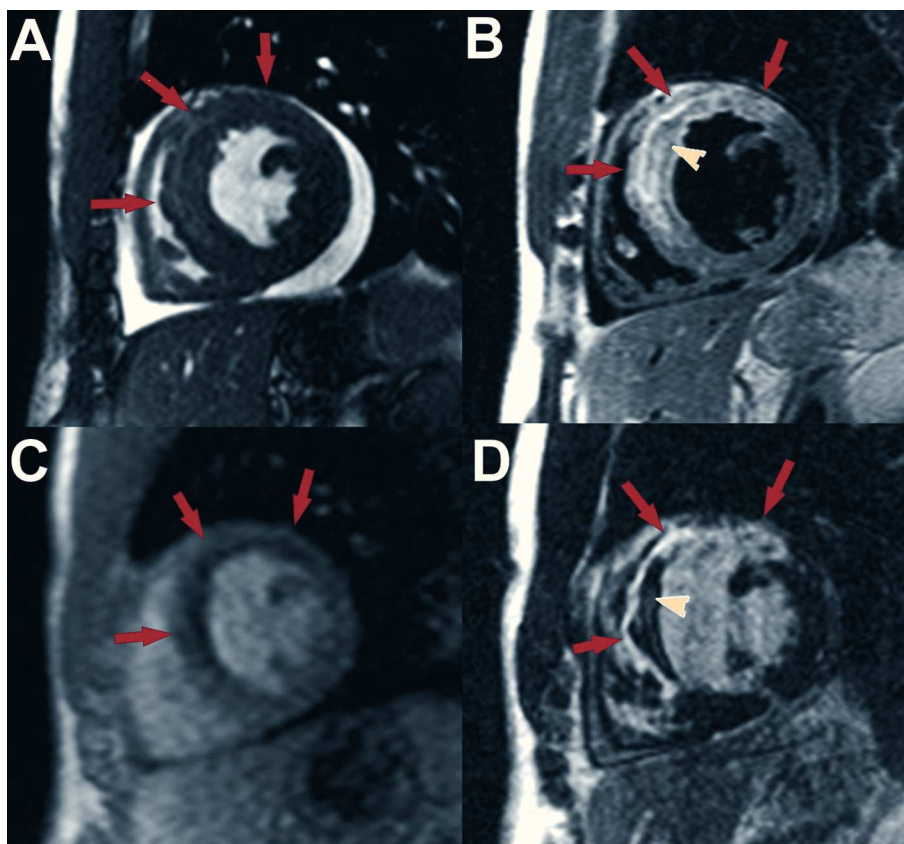
campos y gradientes magnéticos más potentes, mejoras en el diseño de las secuencias de imagen o el perfeccionamiento de las antenas de recepción) han permitido aplicar esta técnica para la valoración, de forma robusta y por vez primera, de este fenómeno en vivo y en la práctica clínica. Así, se ha podido demostrar que el área de edema se extiende más allá del territorio con realce tardío, lo que indica que la región hiperintensa en secuencias potenciadas en T2 puede representar el miocardio expuesto a la agresión isquémica, independientemente de si la necrosis ha llegado a producirse o no. Así, el tejido con incremento de señal en T2 pero sin realce tardío representaría el miocardio en riesgo no infartado¹³. Este concepto ha sido elegantemente validado en modelos animales, donde los territorios en riesgo determinados con resonancia magnética en vivo o en la muestra post mórtem tras la inyección de microesferas autofluorescentes no son significativamente diferentes^{12,14}. Estudios recientes han demostrado que la resonancia magnética puede detectar el aumento de contenido de agua en miocardio isquémico en un tiempo tan breve como 30 min tras una oclusión coronaria, antes de que el daño miocárdico sea evidenciable mediante elevación de enzimas o presencia de realce tardío¹⁵. Desde el punto de vista clínico, una potencial aplicación de esta técnica es la detección del síndrome coronario agudo en pacientes que acuden a urgencias con dolor torácico, donde la valoración adicional de la presencia de edema permite mejorar la especificidad y el valor predictivo positivo en comparación con otros parámetros como alteraciones segmentarias de la contractilidad, hipoperfusión regional o realce tardío¹⁶. Igualmente, la combinación de imágenes potenciadas en T2 y realce tardío puede ser sumamente útil en la diferenciación de infartos crónicos de aquellos en fase aguda o subaguda, por ejemplo en pacientes con enzimas negativas y ondas Q electrocardiográficas pero sin un antecedente claro de evento isquémico¹⁷.

En un interesante y bien diseñado estudio publicado en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Monmeneu et al¹⁸ expanden la evidencia existente sobre la utilidad de la resonancia magnética en la detección del edema miocárdico. De un grupo inicial de 146 pacientes con un primer infarto reperfundido de forma mecánica y flujo TIMI 3, los autores incluyeron, de manera prospectiva, a 134 pacientes que no presentaban contraindicaciones para el estudio con resonancia magnética. En la primera semana tras el infarto se realizó un protocolo que incluyó evaluación de función ventricular en reposo y con dosis bajas de dobutamina, edema, perfusión de primer paso en reposo y realce tardío en un único examen de resonancia (fig. 1). Este estudio se repitió a los 6 meses en 70 parti-

cipantes. En la exploración inicial, se obtuvieron imágenes de suficiente calidad para determinar la presencia y la extensión del edema miocárdico en 117 (90,6%) pacientes. De ellos, 68 (58,1%) y 45 (38,5%) presentaban edema en ≤ 4 o > 4 segmentos miocárdicos (mediana), respectivamente. No hubo diferencias clínicas significativas entre estos dos subgrupos de pacientes, salvo un mayor tamaño del infarto, cuantificado por enzimas cardíacas, en el grupo con más edema. La localización del edema coincidió con la del territorio infartado (y zona periinfarto), más marcado en los segmentos con necrosis transmural. En una detallada comparación entre los segmentos con y sin edema, los primeros demostraron significativamente mayor grosor telediastólico, menor contractilidad en reposo y con dobutamina, perfusión reducida, mayor extensión de necrosis y prevalencia aumentada de obstrucción microvascular. De forma similar, los pacientes con > 4 segmentos edematosos tuvieron infartos con mayor tamaño, transmuralidad y obstrucción microvascular, así como volúmenes y masa ventriculares izquierdos incrementados y peor fracción de eyección que aquellos con ≤ 4 segmentos. Las alteraciones en el tamaño y función ventricular se mantuvieron a los 6 meses, aunque la presencia de edema no se detectó en ningún caso en la resonancia de seguimiento. Finalmente, 23 (20%) pacientes mostraron áreas de menor intensidad de señal en el territorio edematoso, las cuales se correspondían con la presencia de obstrucción microvascular en las imágenes de realce tardío.

Hay varios hallazgos de interés en el estudio de Monmeneu et al¹⁸. En primer lugar, el trabajo demuestra que es factible evaluar la presencia de edema miocárdico tras un infarto agudo en el ámbito clínico. Las secuencias utilizadas por los autores permitieron obtener las imágenes de todo el ventrículo izquierdo en una única apnea en tres cuartas partes de los pacientes, y en múltiples apneas (lo que requiere habitualmente unos 5 min) en el resto. Este abordaje es perfectamente realizable en la práctica diaria y tolerable por la mayor parte de los pacientes. En segundo lugar, este estudio evidencia la disponibilidad de una técnica de imagen para cuantificar, de forma no invasiva y robusta, uno de los componentes de la lesión isquémica miocárdica que no podíamos evaluar hasta el momento. Algunas de las aplicaciones clínicas actuales se han mencionado previamente, y otras seguramente se desarrollarán en un futuro próximo. Asimismo, esta posibilidad es de un incalculable valor en el campo de la investigación, donde el conocimiento simultáneo de la extensión del área en riesgo y del tejido necrótico tiene aplicaciones inmediatas en la evaluación, por ejemplo, de terapias cardioprotectoras⁴. Los autores también demuestran que la pre-

Fig. 1. Ejes cortos medioventriculares obtenidos con resonancia magnética en la misma localización anatómica, que muestran diferentes aspectos fisiopatológicos de la lesión miocárdica isquémica. A: imagen de cine en telesístole que muestra acinesia de los segmentos anterior y anteroseptal (flechas). B: imagen potenciada en T2 donde se observa aumento de intensidad de señal en los mismos segmentos (flechas), lo cual indica edema. También hay una zona de menor intensidad de señal dentro del territorio edematoso (cabeza de flecha), que corresponde a obstrucción microvascular y hemorragia intramiocárdica. C: imagen obtenida durante el primer paso de contraste a través del miocardio que muestra hipoperfusión subendocárdica (flechas). D: realce tardío tras el contraste delineando la extensión de la necrosis como una zona hiperintensa (flechas). La zona hipointensa central corresponde a obstrucción microvascular (cabeza de flecha).



sencia de edema miocárdico y prolongación del tiempo de relajación T2 tras el infarto es un fenómeno transitorio y desaparece gradualmente durante la cicatrización, lo que confirma observaciones previas¹⁹. Por ello, la reaparición de señal aumentada en T2 en tejido crónicamente infartado debe hacer pensar en una nueva agresión isquémica reciente. Asimismo, los autores describen zonas de intensidad de señal reducida dentro del edema en aproximadamente el 20% de los infartos reperfundidos. Estas regiones representan no sólo obstrucción microvascular severa, sino también una hemorragia intramiocárdica concomitante²⁰. Estas cifras concuerdan con estudios recientes que además demuestran que este hallazgo se asocia de forma independiente con un peor remodelado ventricular²¹. De especial interés en este trabajo es la minuciosa caracterización de los rasgos funcionales y morfológicos de los segmentos edematosos y no edematosos en una población homogénea y bien seleccionada de pacientes: aquellos con un primer infarto de miocardio y reperfusión demostrada. Los datos presentados en este estudio serán sin duda de utilidad como referencia para futuros estudios.

¿Debemos plantearnos realizar un estudio de resonancia magnética en todo paciente con un infarto agudo? ¿Cambiará nuestra actitud terapéutica el conocimiento de la extensión del edema miocár-

dico? Probablemente sea prematuro contestar afirmativamente a estas preguntas. En primer lugar, no todo paciente con infarto agudo es un buen candidato para la prueba: en el estudio de Monmeneu et al el 8% del grupo inicial tenía contraindicaciones (inestabilidad clínica, claustrofobia), y no se obtuvieron imágenes de suficiente calidad en un 10% de los sujetos¹⁸. Las secuencias de imagen utilizadas precisan de pulsos de inversión preparatorios, con lo que son susceptibles a artefactos relacionados con el movimiento respiratorio y, particularmente, con alteraciones del ritmo cardiaco. Los autores demuestran que los pacientes con edema extenso tuvieron peor remodelado ventricular, reserva contráctil y perfusión miocárdica no sólo a la semana del infarto, sino también a los 6 meses. No obstante, con los datos presentados no es posible determinar si estos hallazgos se deben simplemente al hecho de que los infartos también eran mayores en este subgrupo. En un estudio de infarto experimental en un modelo porcino realizado en nuestro laboratorio, pudimos demostrar que la extensión de miocardio en riesgo salvado, definido como el tejido que presenta edema pero no necrosis, es un predictor independiente de recuperación funcional⁴. Si esta observación se pudiera confirmar en seres humanos, las implicaciones clínicas de la evaluación del edema serían aún más significativas. Clara-

mente, la demostración de estos hallazgos requerirá tamaños muestrales mayores en el «mundo real», en comparación con el modelo experimental donde es posible controlar factores como duración de la isquemia y momento de reperfusión, localización de la oclusión coronaria, etc., y otros aspectos como el preconditionamiento isquémico o las comorbilidades no son tan relevantes. El estudio de Monmeneu et al, desafortunadamente, no contesta a esta pregunta. No obstante, la extensa experiencia de los autores los coloca en una posición de excepción para realizar este análisis, y los animamos a continuar con esta interesante línea de investigación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fuster V, Kim RJ. Frontiers in cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*. 2005;112:135-44.
2. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille P, Lima JA, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation*. 1995;92:1902-10.
3. Mahrholdt H, Wagner A, Judd RM, Sechtem U. Assessment of myocardial viability by cardiovascular magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2002;23:602-19.
4. Ibáñez B, Prat-González S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation*. 2007;115:2909-16.
5. López Lereu MP, Bodí V, Sanchis J, García D, Pellicer M, Losada A, et al. Fiabilidad de los índices de viabilidad miocárdica por resonancia magnética para predecir la mejoría de la función sistólica en pacientes con un primer infarto reciente y arteria abierta. *Rev Esp Cardiol*. 2004;57:826-33.
6. Fuster V, Sanz J. La resonancia magnética en la evaluación de la aterotrombosis, del miocardio isquémico, hibernado o cicatrizado y de la microcirculación. *Rev Esp Cardiol*. 2005;58:14-21.
7. Gallego García de Vinuesa P, Velasco del Castillo S, Aguilar Torres R, Paré Bardera JC. Actualización en técnicas de imagen cardíaca. Ecocardiografía, resonancia magnética y tomografía computarizada. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61 Supl 1:109-31.
8. García-Dorado D, Oliveras J. Myocardial oedema: a preventable cause of reperfusion injury? *Cardiovasc Res*. 1993;27:1555-63.
9. Ruiz-Meana M, García-Dorado D. Medicina cardiovascular traslacional (II). Fisiopatología del daño miocárdico por isquemia-reperfusión: nuevas oportunidades terapéuticas en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:199-209.
10. McNamara MT, Higgins CB, Schechtman N, Botvinick E, Lipton MJ, Chatterjee K, et al. Detection and characterization of acute myocardial infarction in man with use of gated magnetic resonance. *Circulation*. 1985;71:717-24.
11. Higgins CB, Herfkens R, Lipton MJ, Sievers R, Sheldon P, Kaufman L, et al. Nuclear magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction in dogs: alterations in magnetic relaxation times. *Am J Cardiol*. 1983;52:184-8.
12. García-Dorado D, Oliveras J, Gili J, Sanz E, Perez-Villa F, Barrabés J, et al. Analysis of myocardial oedema by magnetic resonance imaging early after coronary artery occlusion with or without reperfusion. *Cardiovasc Res*. 1993;27:1462-9.
13. Friedrich MG, Abdel-Aty H, Taylor A, Schulz-Menger J, Messroghli D, Dietz R. The salvaged area at risk in reperfused acute myocardial infarction as visualized by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51:1581-7.
14. Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, González FM, Hoyt RF, et al. Retrospective determination of the area at risk for reperfused acute myocardial infarction with T2-weighted cardiac magnetic resonance imaging: histopathological and displacement encoding with stimulated echoes (DENSE) functional validations. *Circulation*. 2006;113:1865-70.
15. Abdel-Aty H, Cocker M, Meek C, Tyberg JV, Friedrich MG. Edema as a very early marker for acute myocardial ischemia: a cardiovascular magnetic resonance study. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:1194-201.
16. Cury RC, Shash K, Nagurny JT, Rosito G, Shapiro MD, Nomura CH, et al. Cardiac magnetic resonance with T2-weighted imaging improves detection of patients with acute coronary syndrome in the emergency department. *Circulation*. 2008;118:837-44.
17. Abdel-Aty H, Zagrosek A, Schulz-Menger J, Taylor AJ, Messroghli D, Kumar A, et al. Delayed enhancement and T2-weighted cardiovascular magnetic resonance imaging differentiate acute from chronic myocardial infarction. *Circulation*. 2004;109:2411-6.
18. Monmeneu JV, Bodí V, Sanchis J, López-Lereu MP, Mainar L, Núñez J, et al. Valoración del edema tras un infarto agudo de miocardio con elevación del ST mediante resonancia magnética cardíaca. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:858-66.
19. Schulz-Menger J, Gross M, Messroghli D, Uhlich F, Dietz R, Friedrich MG. Cardiovascular magnetic resonance of acute myocardial infarction at a very early stage. *J Am Coll Cardiol*. 2003;42:513-8.
20. Lotan CS, Bouchard A, Cranney GB, Bishop SP, Pohost GM. Assessment of postreperfusion myocardial hemorrhage using proton NMR imaging at 1.5 T. *Circulation*. 1992;86:1018-25.
21. Ganame J, Messalli G, Dymarkowski S, Rademakers FE, Desmet W, Van de Werf F, et al. Impact of myocardial haemorrhage on left ventricular function and remodelling in patients with reperfused acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009;30:1440-9.