

Editorial

Resonancia magnética cardiaca y endotelina-1: un nuevo paso en la detección de la obstrucción microvascular

Cardiac Magnetic Resonance Imaging and Endothelin-1: A Step Forward in the Detection of Microvascular Obstruction

Edwin Wu* y María Manuela Izquierdo Gómez

Division of Cardiology, Northwestern University Feinberg School of Medicine and the Bluhm Cardiovascular Institute, Northwestern Memorial Hospital, Chicago, Illinois, Estados Unidos

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

On-line el 21 de enero de 2011

En los últimos años, la resonancia magnética cardiaca se ha convertido en un herramienta clínica y de investigación indispensable, ampliamente utilizada en la evaluación de la función cardiaca y del tamaño del infarto en los pacientes que han sufrido un infarto agudo de miocardio (IAM)¹. Es un hecho conocido que el tamaño y la función del ventrículo izquierdo son factores predictivos importantes del remodelado adverso y de la muerte cardiaca tras un episodio isquémico. Sin embargo, la presencia de aturdimiento y/o hibernación del miocardio tras un IAM ha puesto de manifiesto que la función del ventrículo izquierdo puede proporcionar una mala estimación de la gravedad y la extensión del daño miocárdico². El desarrollo de la técnica de diagnóstico por la imagen con resonancia magnética cardiaca con contraste (RMC-c) para resaltar las diferencias en las características de los tejidos ha desempeñado un papel decisivo en la expansión de esta técnica no invasiva en la cardiología. Concretamente, la presencia de realce tardío tras la inyección de gadolinio permite diferenciar con facilidad las zonas de infarto y cicatriz del miocardio normal y de la colección de sangre. Se ha demostrado que esta técnica tiene una elevada resolución espacial, una gran reproducibilidad y una buena correlación con el área de necrosis determinada por métodos histopatológicos³. Además, el grado de transmuralidad del realce tardío, es posible diferenciar el miocardio que ha sufrido un infarto irreversible del potencialmente recuperable. La identificación del miocardio disfuncional pero todavía viable es de crucial importancia para el manejo de los pacientes cardiológicos a la hora de predecir la recuperación funcional tras una reperfusión aguda para mejorar la evolución del paciente y el pronóstico a largo plazo⁴.

A pesar de los monumentales logros alcanzados en la mejora del pronóstico de los pacientes tras un IAM, la integridad y el mantenimiento de la perfusión microvascular durante la reperfusión aguda del miocardio continúan siendo un objetivo importante. Incluso con un restablecimiento satisfactorio de la permeabilidad

coronaria epicárdica tras un IAM, no siempre se alcanza una reperfusión adecuada a nivel de la microcirculación. La obstrucción microvascular (OM) puede evaluarse por diferentes métodos, que se resumen en la tabla 1. Sin embargo, la RMC-c proporciona una evaluación directa de la perfusión miocárdica y se la considera en general la técnica de referencia para la identificación y la cuantificación directa de la OM. La OM puede diagnosticarse por: a) falta de incorporación del contraste de gadolinio tras el máximo de intensidad de señal en el miocardio normal durante la perfusión de primer paso o en las imágenes iniciales^{5,6}, y b) ausencia persistente de captación del gadolinio, que se manifiesta con la aparición de una región central de hipocaptación de contraste rodeada por una zona de hipercaptación de contraste en el área de infarto durante la fase tardía tras la administración de gadolinio^{7,8}. Tanto la observación de un retraso en la llegada del contraste (durante el primer paso) como la de una ausencia de distribución de éste (en las imágenes tardías) por la zona de infarto indican una oclusión capilar a nivel de la microcirculación, que es característica de la fisiopatología que subyace a la OM.

Se ha observado que esta ausencia de captación de contraste es un indicador pronóstico potente de una evolución adversa asociada a mayor tamaño del infarto, fracción de eyección ventricular izquierda menor, peor recuperación funcional y mayor riesgo de complicaciones tras el infarto. En un estudio previo de Hombach et al con 110 pacientes con IAM, la incidencia de la OM fue del 46%. La OM fue el factor predictivo más potente de los eventos adversos mayores y de la supervivencia⁷. Estos resultados concuerdan con los de los estudios de otros autores como Wu et al⁵, que pusieron de manifiesto que la OM continuaba siendo un indicador pronóstico más potente que el tamaño del infarto, o Nijveldt et al⁸, que observaron que la OM era el mejor factor predictivo del remodelado ventricular izquierdo regional y global tras un IAM.

La identificación de los pacientes con riesgo elevado de presentar OM puede ser necesaria para aplicar un enfoque terapéutico más agresivo o novedoso con objeto de modificar este proceso de remodelado negativo y su mal pronóstico. De igual modo, el uso de un tratamiento adyuvante destinado a mejorar la reperfusión microvascular podría ser útil incluso antes de la intervención coronaria percutánea o la trombolisis. Lamentablemente, los factores predictivos clínicos de la aparición de la OM no

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO EN DOI: 10.1016/j.revesp.2010.07.001
Y EN Rev Esp Cardiol. 2011;64:105-10.

* Autor para correspondencia: 676 N St. Clair, Suite 600, Chicago, IL 60611, Estados Unidos.

Correo electrónico: ed-wu@northwestern.edu (E. Wu).

Full English text available from: www.revespcardiol.org

Tabla 1

Diferentes métodos utilizados para evaluar la obstrucción microvascular.

Método diagnóstico	Presencia de OM
Grado de flujo TIMI	Puntuación 0-1: flujo arterial coronario anterógrado ausente o débil a partir de la oclusión, con llenado incompleto del lecho coronario distal
Grado de opacificación (<i>blush</i>) miocárdica TIMI	Puntuación 0-1: el contraste no entra o no sale de la microcirculación
Electrocardiograma	Falta de resolución de la elevación del segmento ST > 50%-70% 1 h después de la reperfusión
Ecocardiografía miocárdica con contraste	Falta de opacificación intramiocárdica con el contraste tras la inyección de microburbujas
Tomografía por emisión de positrones	Aumento de la captación regional de fluorodesoxiglucosa en la zona de infarto agudo
RMC de perfusión de primer paso	Persistencia de zonas con hipocaptación de contraste tras el máximo de intensidad de señal en el miocardio normal en un plazo de 3 min tras la administración del contraste
RMC con contraste tardío de gadolinio	Regiones con hipocaptación de contraste rodeadas por un infarto con hipercaptación más de 10 min después de la administración del contraste

OM: obstrucción microvascular; RMC: resonancia magnética cardíaca; TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*.

están todavía bien establecidos. En consecuencia, el desarrollo de un factor o biomarcador medibles que indiquen claramente la ausencia de reperfusión microvascular sería de gran utilidad en el manejo de esos pacientes.

Los biomarcadores séricos que ahora se determinan de forma rutinaria, como la troponina, la creatinina o el péptido natriurético cerebral, facilitan el manejo clínico de los pacientes con cardiopatía isquémica y ayudan a mejorar su pronóstico. Sin embargo, son escasos los estudios y los datos acerca de biomarcadores que permitan predecir la aparición de OM o el rescate del miocardio. Recientemente, Verouden et al⁹ han observado una asociación entre concentración de NT-proBNP determinada a la llegada del paciente, antes de la revascularización, y la recuperación del segmento ST en pacientes con elevación de este segmento, que refleja el estado de la perfusión microvascular. De igual modo, Neizel et al¹⁰ llegaron a la conclusión de que una concentración más elevada de troponina T cardíaca a las 24 h es un factor predictivo independiente de OM. El estudio de Freixa et al¹¹ publicado en REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA analiza la utilidad de la determinación de la endotelina 1 (ET-1) en el IAM y el daño por reperfusión tras una intervención coronaria percutánea en relación con los resultados de la RMC-c.

La ET-1 es un péptido con propiedades vasoconstrictoras y mitógenas potentes; se produce fundamentalmente en el endotelio y desempeña un papel clave en la homeostasis vascular. Interviene en el equilibrio hidrosalino y, además, estimula el sistema nervioso simpático y el sistema renina-angiotensina. Estas acciones hacen que la endotelina sea un mediador importante en muchas complicaciones cardiovasculares, incluida la enfermedad coronaria. Concentraciones elevadas de este biomarcador se asocian con mucha frecuencia a un peor pronóstico tras el IAM¹².

De la misma forma, los investigadores observan que concentraciones elevadas de ET-1 se asocian con dos parámetros importantes que pueden medirse en la RMC-c: la presencia de OM y la menor cantidad de miocardio recuperable. Son muchos los mecanismos que podrían obstruir el lecho microvascular distal y causar un deterioro general de la perfusión del tejido miocárdico. La patogenia exacta de la OM no se conoce, pero parece tener una etiología multifactorial¹³. Aparte del potencial de embolización distal del trombo como consecuencia de una técnica de intervención, la causa clínica de la «ausencia de restablecimiento del flujo» angiográfico está relacionada con la combinación de efectos de la lesión por reperfusión a través de mediadores proinflamatorios, radicales libres de oxígeno y enzimas proteolíticas, que causan distensión de las células miocárdicas, protrusiones endoteliales y daño endotelial. La lesión endotelial resultante causa mayor agregación plaquetaria y estimula la formación de microtrombos que dan lugar a la OM. Así pues, es razonable plantear la hipótesis

de que, en los pacientes con una ET-1 elevada secundaria a un IAM, pueda producirse una vasoconstricción localizada dentro de la región en riesgo que permita un flujo preferente de la sangre hacia otras zonas del corazón. Los resultados presentados por estos autores tienen dos consecuencias de interés. En primer lugar, la concentración de ET-1 podría ser de utilidad como biomarcador para la identificación de los pacientes que podrían sufrir OM. Parece claro que los pacientes con una función sistólica preservada tras un IAM tienen un pronóstico excelente y no necesitan una evaluación mediante RMC-c. Sin embargo, el uso de cifras elevadas de ET-1 como indicador de un proceso potencialmente patógeno podría llevar a realizar una RMC-c para confirmar la presencia de OM y el grado de rescate del miocardio. La identificación precoz de los pacientes en riesgo podría permitir también una estratificación según el riesgo, y facilitar la selección de aquellos pacientes en los que puede ser especialmente útil un tratamiento adyuvante precoz y un seguimiento clínico estricto.

En segundo lugar, la perspectiva fisiopatológica que aporta este estudio identifica una nueva diana terapéutica. El tratamiento antiendotelínico en la cardiopatía isquémica podría aportar efectos beneficiosos adicionales y modificar favorablemente la progresión hacia la insuficiencia cardíaca. Se ha demostrado que el bloqueo de la ET-1 durante la lesión de isquemia/reperfusión miocárdica en modelos de animales de experimentación causa una reducción de esta, tanto por lo que respecta a la reducción del tamaño final del infarto como en cuanto a la mejora de la recuperación de la función miocárdica y el flujo coronario^{14,15}. Sin embargo, es preciso tener precaución en esta cuestión, puesto que elevadas concentraciones de ET-1 podrían ser también un mecanismo favorable para prevenir las arritmias, aumentar la inotropía y derivar la sangre preferentemente a zonas alejadas del miocardio necrótico. Un mayor grado de inhibición de la ET-1 puede tener un efecto nocivo y es crucial realizar una investigación cuidadosa y detallada en esta línea.

Por todas estas razones, los resultados del presente estudio son prometedores en cuanto a la utilidad del seguimiento de las cifras de ET-1 en los pacientes con cardiopatía isquémica. Está justificada la realización de nuevos estudios al respecto, puesto que la principal cuestión pendiente de aclarar continúa siendo si la concentración elevada de ET-1 circulante conduce al desarrollo de la OM o sólo es una consecuencia secundaria a la importante lesión miocárdica.

BIBLIOGRAFÍA

- Pennell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Manning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel report. Eur Heart J. 2004;25:1940-65.

2. Wu E, Ortiz J, Tejedor P, Lee DC, Bucciarelli-Ducci C, Kansal P, et al. Infarct size by contrast enhanced cardiac magnetic resonance is a stronger predictor of outcomes than left ventricular ejection fraction or end-systolic volume index: prospective cohort study. *Heart*. 2008;94:730-6.
3. Bucciarelli-Ducci C, Wu E, Lee DC, Holly TA, Klocke FJ, Bonow RO. Contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in the evaluation of myocardial infarction and myocardial viability in patients with ischemic heart disease. *Curr Probl Cardiol*. 2006;31:128-1268.
4. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-53.
5. Wu KC, Zerhouni EA, Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Barouch LA, Schulman SP, et al. Prognostic significance of microvascular obstruction by magnetic resonance imaging in patients with acute myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:765-72.
6. Mather AN, Lockie T, Nagel E, Marber M, Perera D, Redwood S, et al. Appearance of microvascular obstruction on high resolution first-pass perfusion, early and late gadolinium enhancement CMR in patients with acute myocardial infarction. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009;11:33.
7. Hombach V, Grebe O, Merkle N, Waldenmaier S, Höher M, Kochs M, et al. Sequelae of acute myocardial infarction regarding cardiac structure and function and their prognostic significance as assessed by magnetic resonance imaging. *Eur Heart J*. 2005;26:549-57.
8. Nijveldt R, Beek AM, Hirsch A, Stoel MG, Hofman MB, Umans VA, et al. Functional recovery after acute myocardial infarction: comparison between angiography, electrocardiography, and cardiovascular magnetic resonance measures of microvascular injury. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:181-9.
9. Verouden NJ, Haeck JD, Kuijt WJ, Van Geloven N, Koch KT, Henriques JP, et al. Comparison of the usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide to other serum biomarkers as an early predictor of ST-segment recovery after primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2010;105:1047-52.
10. Neizel M, Futterer S, Steen H, Giannitsis E, Reinhardt L, Lossnitzer D. Predicting microvascular obstruction with cardiac troponin T after acute myocardial infarction: a correlative study with contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Clin Res Cardiol*. 2009;98:555-62.
11. Freixa X, Heras M, Ortiz JT, Argiró S, Guasch E, Doltra A, et al. Utilidad de la determinación de endotelina-1 en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:105-10.
12. Yip HK, Wu CJ, Chang HW, Yang CH, Yu TH, Chen YH, et al. Prognostic value of circulating levels of endothelin-1 in patients after acute myocardial infarction undergoing primary coronary angioplasty. *Chest*. 2005;127:1491-7.
13. Niccoli G, Burzotta F, Galiuto L, Crea F. Myocardial no-reflow in humans. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54:281-92.
14. Galiuto L, DeMaria AN, Del Balzo U, May-Newman K, Flaim SF, Wolf PL, et al. Ischemia-reperfusion injury at the microvascular level: treatment by endothelin A-selective antagonist and evaluation by myocardial contrast echocardiography. *Circulation*. 2000;102:3111-6.
15. Singh AD, Amit S, Kumar OS, Rajan M, Mukesh N. Cardioprotective effects of bosentan, a mixed endothelin type A and B receptor antagonist, during myocardial ischaemia and reperfusion in rats. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006;98:604-10.