

## Avances en el diagnóstico por resonancia magnética de la enfermedad arterial

Valentín Fuster

Mount Sinai Medical Center. Nueva York. EE.UU.

La resonancia magnética está demostrando ser una técnica de imagen no invasiva muy útil para el estudio de la evolución a lo largo del tiempo de las lesiones ateromatosas. Su aplicabilidad no se limita al diagnóstico de la enfermedad aterosclerótica, sino también a la caracterización de los mecanismos celulares implicados en el desarrollo del daño vascular. Las 4 lesiones fundamentales que tienen lugar en la aterosclerosis —el inicio de la lesión con la aparición de remodelado, el desarrollo de la placa vulnerable, la formación de un trombo y la organización del trombo por tejido conectivo— han sido documentadas en detalle, tanto en modelos animales de experimentación como en humanos, a partir de imágenes obtenidas por resonancia magnética. Aunque no disponemos todavía de métodos lo suficientemente sensibles como para poder estudiar la evolución de la grasa en las arterias coronarias, las imágenes que se han obtenido por resonancia magnética en placas carotídeas o aórticas permiten visualizar con una gran resolución el efecto producido por el tratamiento con estatinas o por otras maniobras protectoras, como la reducción de las concentraciones de lipoproteínas de baja densidad (LDL) o la elevación de los valores de lipoproteínas de alta densidad (HDL). La enfermedad aterosclerótica debe ser enfocada como un proceso tumoral en crecimiento y el principal objetivo que se nos plantea es determinar su grado de malignidad, más que intentar cuantificar la estenosis. En este sentido, las técnicas de imagen constituyen un instrumento imprescindible para conocer las características de la placa, determinar su fase de desarrollo y poder predecir su evolución.

**Palabras clave:** *Resonancia magnética. Aterosclerosis. Hiperlipidemia. Remodelado. Apoptosis.*

(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 2-7)

### Advances in the Diagnosis of Arterial Disease by Magnetic Resonance Imaging

Magnetic resonance imaging is proving to be a very useful non-invasive imaging technique in the study of the long-term evolution of atheroma lesions. Not only is it applicable for the diagnosis of atherosclerotic disease but also for the characterization of the cellular mechanisms implied in the development of vascular damage. The four main lesions found in atherosclerosis —the onset of the lesion with the appearance of remodeling, the development of vulnerable plaque, thrombus formation and the organization of the thrombus by connective tissue— have been reported in detail, in both experimental animal models and in humans, from the images obtained by magnetic resonance imaging. Even though we do not yet dispose of sensitive enough methods to study the evolution of fat in coronary arteries, the high resolution images obtained in carotid or aortic plaques by magnetic resonance allow us to visualize the effect produced by statin therapy or by other protective maneuvers such as the reduction of LDL levels or the increase of HDL levels. Atherosclerotic disease must be considered as a growing tumoral process and our main goal should be to determine the degree of malignancy more than trying to quantify the stenosis. Therefore, imaging techniques constitute an essential instrument to determine the plaque characteristics, and evaluate the phase of development to thereby predict the evolution of these lesions.

**Key words:** *Magnetic resonance imaging. Atherosclerosis. Hyperlipidemia. Remodeling. Apoptosis.*

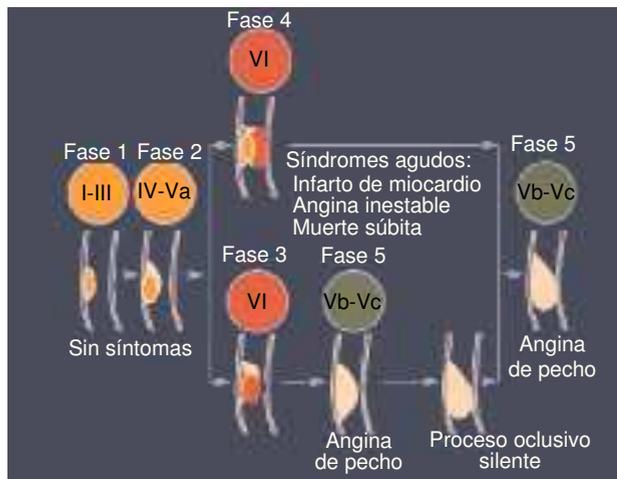
(*Rev Esp Cardiol* 2001; 54 [Supl 1]: 2-7)

## INTRODUCCIÓN

La resonancia magnética se está convirtiendo en una herramienta potente y versátil, no sólo para el diagnóstico de la aterosclerosis, sino también para el estudio

de la evolución de la placa de ateroma y la identificación de la fase en la que se encuentra la lesión. Desde que en el año 1986 empezamos a observar la aparición de infartos de miocardio en pacientes con arterias que no estaban muy estenosadas, el concepto de la enfermedad aterosclerótica tuvo que ser revisado. En nuestra opinión, esta enfermedad debe ser enfocada como si se tratara de un tumor en crecimiento. En este sentido, es más importante hacer una biopsia para saber si es benigna o maligna que limitarnos a comprobar el

Correspondencia: Dr. V. Fuster.  
Mount Sinai Medical Center. 1Gustave L. Levy Place. New York,  
NY 10029-6574. USA.

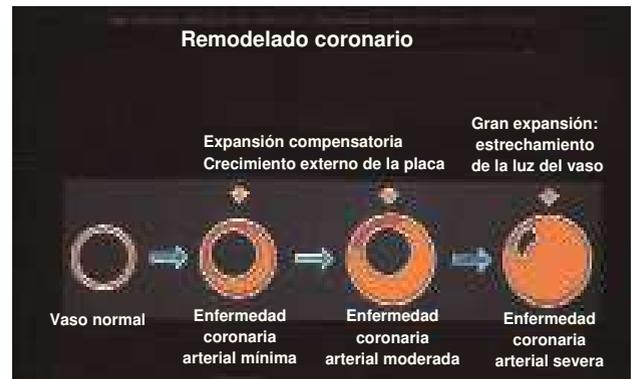


**Fig. 1.** Esquema de la progresión del daño aterosclerótico con los cuadros clínicos asociados a las distintas fases del desarrollo. Las fases 1 y 2 de la enfermedad aterosclerótica se corresponden con el inicio de la lesión ateromatosa y la formación de la placa vulnerable, y no producen síntomas clínicos. La evolución de la placa puede conducir a la formación de un trombo y su posterior ruptura, con la aparición de un síndrome coronario agudo (infarto de miocardio, angina inestable, muerte súbita) o a la organización del trombo por tejido conectivo y al desarrollo de angina de pecho, que puede desembocar en un proceso oclusivo silente (tomada de V. Fuster et al. *N Engl J Med* 1992; 326: 242 y V. Fuster. *Circulation* 1994; 90: 2126. *AHA Report Circ* 1995; 92: 1355).

grado de estenosis. Esta visión, que fue desarrollada en nuestro grupo a partir de numerosas observaciones clínicas que han dado lugar a diversas publicaciones, es la que dio origen a la clasificación de las lesiones ateroscleróticas por la American Heart Association. La aplicación de la resonancia magnética para el estudio del crecimiento de la placa de ateroma nos ha proporcionado una información muy valiosa sobre los mecanismos biológicos de las 4 lesiones fundamentales de las arterias coronarias: el inicio de la lesión, el desarrollo de la placa vulnerable, la formación de un trombo y la organización del trombo por tejido conectivo (fig. 1).

### LESIONES DE COMIENZO O DE REMODELAMIENTO (FASE 1)

Como se había propuesto en el trabajo de Glagov et al en el año 1987, cuando comienza la enfermedad aterosclerótica se produce un crecimiento que avanza externamente dando lugar a un fenómeno de remodelado<sup>1</sup>. La acumulación de líquido que acompaña a este fenómeno es lo que determina el inicio de la estenosis, aunque puede no haber un grado importante de estenosis en el momento que existe una placa vulnerable (fig. 2). La resonancia magnética ha aportado evidencias al respecto, tanto en modelos experimentales como en humanos. En conejos con hiperlipidemia se ha podido documentar el desarrollo de la enfermedad aterosclerótica a partir de una dilatación de la arteria femoral<sup>2</sup>. En ratones transgé-



**Fig. 2.** El fenómeno de remodelado vascular se produce en las etapas más tempranas del desarrollo de la lesión aterosclerótica y se caracteriza por un aumento del grosor de la pared vascular que no se acompaña de una disminución de la luz del vaso. En las etapas más avanzadas, el enorme engrosamiento de la pared acaba por producir un estrechamiento de la luz vascular. Este fenómeno ha sido ampliamente documentado en modelos experimentales y en humanos (tomada de Glagov S et al. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375).

nicos que sobreexpresan LDL también se ha comprobado el avance externo de la enfermedad sin que se modifique la luz del vaso, es decir, se produce un aumento del área patológica que no se acompaña de una disminución del área vascular<sup>3</sup>. También en humanos, el uso de la resonancia magnética en un gran número de pacientes con enfermedad coronaria ha permitido confirmar que la enfermedad comienza por un proceso de remodelado y no de estenosis, como habíamos descrito en los modelos experimentales<sup>4</sup>. En la figura 3 se observa una imagen que corresponde a un paciente con infarto de miocardio que presenta unas arterias completamente dilatadas. La resonancia magnética reveló que, contrariamente a lo que cabría esperar, no se produjo un trombo sobre una estenosis, sino por la aterosclerosis externa, que se encontraba en un estado muy avanzado. El remodelado de la arteria puede, por tanto, tener consecuencias clínicas importantes.

### LESIONES VULNERABLES O DE ALTO RIESGO (FASE 2)

En el año 1995, trabajando en colaboración con el Dr. Toussaint y después de analizar numerosas autopsias de pacientes con enfermedad aterosclerótica, observamos la presencia de un tipo de placa vulnerable con un gran contenido de grasa. En estas placas existía una separación considerable entre la grasa y la luz vascular, y también entre la grasa y la parte externa de la arteria. En aquel momento conjeturamos que se podía tratar de placas de estabilización en pacientes que habían seguido un tratamiento con estatinas. Las imágenes obtenidas con resonancia magnética permitieron observar que la grasa estaba rodeada a ambos lados por tejido conectivo, lo que demostraba que el tejido conectivo se había formado con posterioridad,

porque si no la grasa no hubiera podido atravesar esa barrera<sup>5,6</sup>.

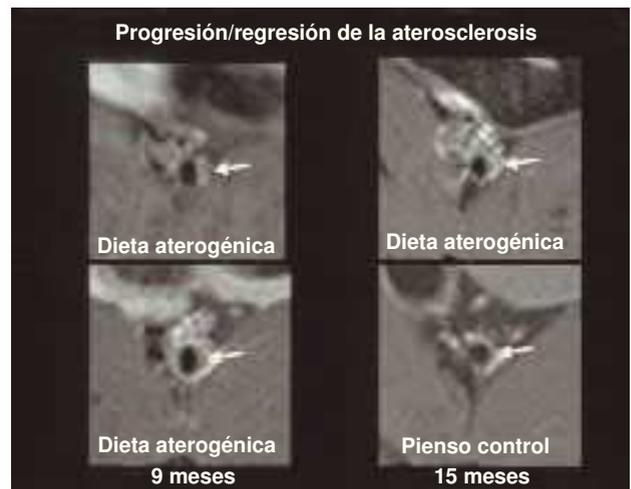
A partir de estas observaciones formulamos la hipótesis de la estabilización de una placa de ateroma por tejido conectivo. Hay evidencias experimentales de que existe un fenómeno de regresión de la placa ateromatosa en conejos hiperlipidémicos sometidos a una dieta baja en colesterol o a un tratamiento con estatinas. En el primer caso se ha descrito la estabilización de la placa de ateroma en conejos hiperlipidémicos que recibieron una dieta pobre en grasas, por un mecanismo asociado a la reducción de la actividad metaloproteinasas y a un aumento del contenido de colágeno<sup>7,8</sup>. Nosotros hemos observado también en conejos hiperlipidémicos con lesión en la arteria femoral que la sustitución de la dieta hipercolesterolémica por otra baja en colesterol después de 9 meses de progresión de la enfermedad es capaz de producir una regresión de la placa ateromatosa (fig. 4). Por otra parte, la combinación de una estatina (atorvastatina) y un inhibidor del ACAT (avasimibe) en un modelo experimental similar, no sólo detuvo la progresión de la enfermedad, sino que inició un proceso de regresión de la placa<sup>9</sup>. En la figura 5 se expone una secuencia de imágenes que permiten apreciar el fenómeno de regresión de la placa.

Las lesiones de la arteria carótida en humanos presentan unas características específicas. La grasa se encuentra dispersa formando islas y las lesiones son muy fibrosas. No aparece una acumulación localizada como se observa en las arterias coronarias. Después de tratar con estatinas a pacientes a los que habíamos diagnosticado este tipo de lesiones, los resultados que hemos obtenido son muy prometedores. Se realizó una resonancia magnética de la arteria carótida afectada antes del tratamiento, a los 6 y a los 12 meses de tratamiento con estatinas. A los 6 meses no se modificó la placa, pero entre los 6 y los 12 meses de tratamiento se produjo una disminución de la estenosis de la arteria carótida y, lo que es más importante, una sustitución de la grasa por tejido conectivo<sup>10</sup>. Ésta es la primera vez que se documenta por un estudio progresivo de imagen la utilización de un fármaco capaz de modificar la composición de la placa ateromatosa.

Sabemos que la aparición de lesiones en la aorta puede dar lugar a accidentes cerebrovasculares. Como se aprecia en la figura 6, las imágenes de la aorta que estamos obteniendo por resonancia magnética en pacientes permiten no sólo cuantificar el grado de lesión, sino también distinguir los componentes que constituyen la placa. ¿Qué ocurre si damos estatinas a pacientes con placas vulnerables identificadas en la aorta? Disponemos ya de los primeros resultados que se han obtenido en series reducidas de pacientes y que demuestran que a los 6 meses de tratamiento las estatinas comienzan a hacer su efecto en la pared vascular. La grasa disminuye progresivamente porque sale de la arteria y es sustituida por tejido conectivo, que la va ro-

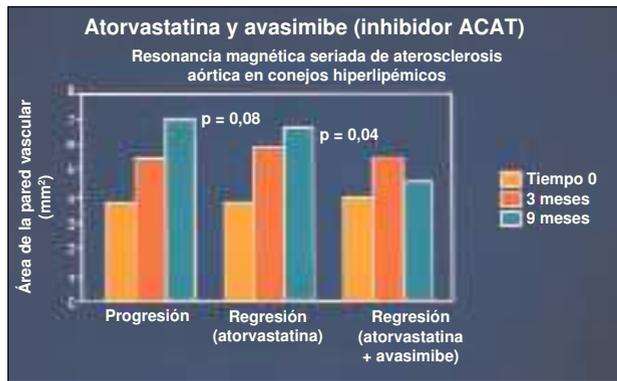


**Fig. 3.** Imagen obtenida por resonancia magnética del corazón de un paciente hospitalizado por un infarto agudo de miocardio en el que se aprecia una arteria dilatada con enfermedad ateroesclerótica. En este paciente, las arterias habían comenzado el proceso ateroesclerótico con un importante remodelado (luz vascular dilatada). El trombo, en este caso, no se produjo por estasia sino por el proceso ateromatoso que había progresado externamente. RA: aurícula derecha; LA: aurícula izquierda; RV: ventrículo derecho; LV: ventrículo izquierdo (tomada de Fayad ZA et al. *Circulation* 2000; 102: 506-510).



**Fig. 4.** Arteria femoral en un modelo experimental de conejos hiperlipidémicos, según imágenes obtenidas por resonancia magnética. En la parte izquierda se observa la progresión de la lesión ateromatosa desde que se inició la dieta rica en colesterol (panel superior) hasta los 9 meses de desarrollo de la enfermedad (panel inferior). Se puede apreciar claramente el incremento en el grosor de la pared arterial. En la parte derecha se aprecia la regresión de la enfermedad ateroesclerótica desde que se inició una dieta baja en colesterol (panel superior) hasta los 15 meses de seguimiento. La dieta pobre en grasas produjo una normalización de las concentraciones sanguíneas de colesterol y, como se aprecia en la imagen, inició un importante proceso de regresión de la placa en estos animales (tomada de Worthley et al. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 432A).

deando<sup>10</sup>. El uso de la resonancia magnética ha permitido confirmar la hipótesis que formulamos en el año 1995 a partir de autopsias de pacientes en los que describimos la existencia de placas que se habían estabilizado por el tratamiento con estatinas.



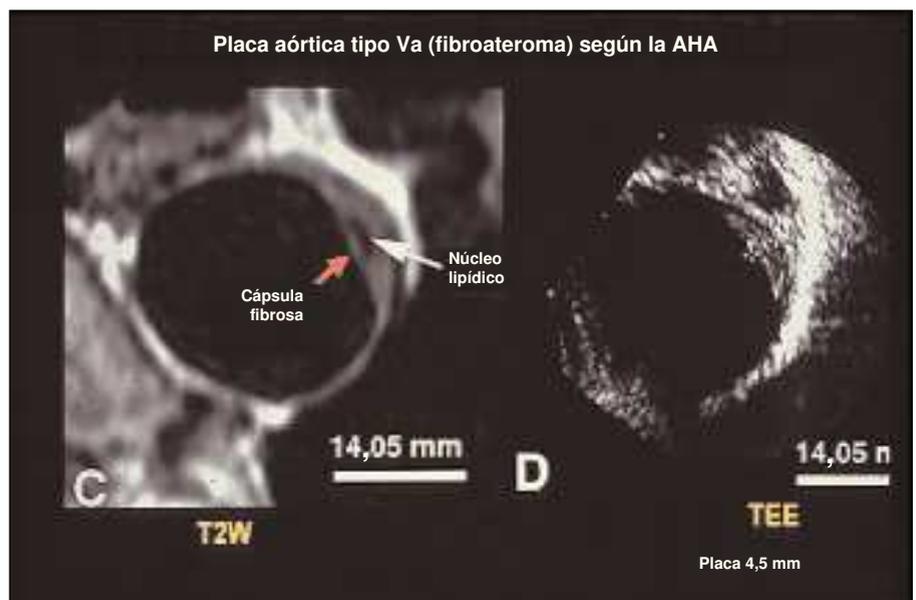
**Fig. 5.** Efecto del tratamiento combinado entre una estatina (atorvastatina) y un inhibidor del ACAT (avasimibe) sobre la progresión de la aterosclerosis aórtica en conejos hiperlipidémicos. La cuantificación del área de la pared vascular se hizo a partir de imágenes obtenidas por resonancia magnética. Se puede apreciar cómo a los 9 meses el tratamiento con atorvastatina disminuyó la progresión de la enfermedad, mientras que la combinación de atorvastatina con avasimibe no sólo detuvo la progresión, sino que produjo una disminución del área de la pared de la arteria estudiada (tomada de Worthley et al. *Circ* 2000; 102 [Supl]: 809).

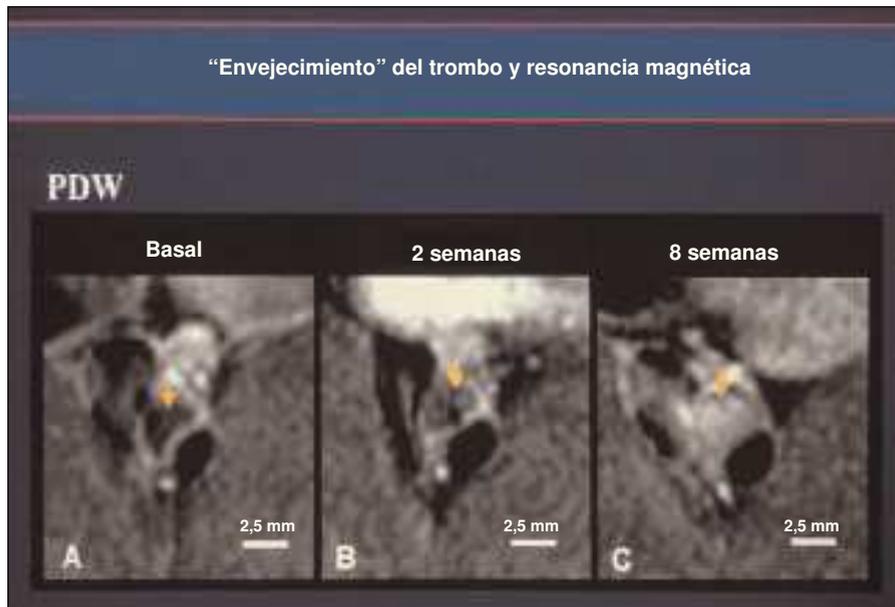
El mecanismo por el que la placa vulnerable se rompe y se produce la formación de un trombo fue descrito por nosotros en los años 1995-1997<sup>11-13</sup>. Las placas vulnerables contienen una gran cantidad de factor tisular generado por los macrófagos. Cuando una placa se rompe, el factor tisular entra en contacto con la sangre y promueve la formación de un trombo coronario. Nuestra hipótesis fue que las metaloproteinasas de los macrófagos de la arteria intervienen en la rotura de la placa y el factor tisular que liberan es responsable de la formación del trombo. Los últimos datos que hemos obtenido a partir de biopsias de placas de pacientes

con síndrome coronario agudo demuestran que los macrófagos que se acumulan en la lesión aterosclerótica presentan una tasa muy alta de suicidio celular o apoptosis. La presencia de muerte celular apoptótica en macrófagos y células musculares lisas ha sido documentada por varios grupos y sus consecuencias en la rotura de la placa son objeto de estudio en diversos modelos experimentales<sup>14</sup>. La apoptosis se desarrolla como respuesta a una situación metabólica anómala de los macrófagos que se encuentran en la placa que, al tener el citoplasma lleno de grasa, no pueden desarrollar una función normal, lo que pone en marcha la maquinaria del suicidio celular. Al morir, los macrófagos liberan al espacio extracelular gran cantidad de factor tisular y metaloproteinasas. El control de la muerte celular en la placa puede modular la progresión del daño. Estamos entrando en un campo nuevo de la farmacología en el que se va a prevenir o revertir el proceso apoptótico como una estrategia terapéutica capaz de disminuir el avance de las lesiones ateromatosas. Los resultados más recientes de que disponemos han sido obtenidos en modelos experimentales transgénicos y sugieren que el mecanismo de apoptosis puede estar regulado por las HDL, de manera que el trasplante de arterias con una elevada tasa de apoptosis macrofágica a animales que tienen unas concentraciones elevadas de HDL es capaz de revertir el fenómeno de muerte celular<sup>15</sup>. Una vez más, el uso de la resonancia magnética nos ha permitido identificar el desarrollo de la muerte celular macrofágica como mecanismo de daño en la progresión de la placa.

La principal limitación con la que nos encontramos hoy día es la falta de disponibilidad de métodos que sean suficientemente sensibles y específicos para estudiar la evolución de la grasa de las arterias coronarias, ya sea en respuesta al tratamiento con estatinas o a la

**Fig. 6.** Placa ateromatosa de la aorta torácica, como se observa en una imagen obtenida por resonancia magnética, con una lesión de tipo Va según la clasificación de la American Heart Association. Este tipo de imágenes proporciona la suficiente resolución como para permitir la diferenciación de los distintos componentes de la placa. En este ejemplo concreto se aprecia el corazón lipídico del ateroma rodeado por una cápsula fibrosa (tomada de Fayad ZA et al. *Circulation* 2000; 101: 2503-2509).





**Fig. 7.** Uno de los retos que se plantean con el uso de la resonancia magnética es la posibilidad de predecir la edad del trombo. Estas imágenes corresponden a la organización de un trombo que se ha inducido experimentalmente después de una angioplastia coronaria en un modelo porcino. La imagen negra de la izquierda, que corresponde al trombo coronario, se transforma en una imagen mucho más opaca a lo largo del tiempo. A las 8 semanas el trombo se encuentra completamente organizado por tejido conectivo. Por primera vez, la resonancia magnética nos proporciona información sobre el grado de evolución del trombo (tomada de Corti R et al. *Circulation* 2001. En prensa).

elevación de HDL. La información que tenemos procede de datos obtenidos por resonancia magnética de placas localizadas en las arterias carótidas y la aorta<sup>16</sup>. Los resultados en estos casos confirman que la elevación de las concentraciones de HDL es capaz de revertir el desarrollo de la enfermedad, como se había descrito para el tratamiento reductor de los valores de LDL.

### ORGANIZACIÓN DEL TROMBO (FASES 5 Y 6)

La última fase en la evolución de la lesión aterosclerótica consiste en la organización del trombo por tejido conectivo. Nuestro grupo está desarrollando el uso de la resonancia magnética para poder conocer la edad del trombo. Hemos obtenido resultados positivos utilizando dos modelos experimentales (conejo y porcino), que nos ha permitido hacer un seguimiento detallado de la formación de un trombo y su organización con tejido conectivo después de una angioplastia (fig. 7)<sup>17</sup>.

La pregunta que nos planteamos ahora es: ¿podremos, en un futuro próximo, determinar si un trombo ha ocurrido hace 2 o 6 semanas y saber si se encuentra en proceso de organización en pacientes que se presentan en etapas subagudas de la enfermedad? La respuesta a esta pregunta tiene que ver con el enfoque que debemos dar a la enfermedad aterosclerótica. Como nos habíamos planteado unos años atrás, la evolución de la placa en una arteria debe considerarse como una enfermedad tumoral, en la que es más importante determinar el grado de malignidad que la estenosis. En este caso, la biopsia corresponde a las imágenes que podemos obtener utilizando técnicas que, como la resonancia magnética, nos aportan una información relevante sobre la biología de las lesio-

nes fundamentales que constituyen el proceso aterosclerótico. Nuestro objetivo es utilizar técnicas de imagen no invasivas para hacer estudios longitudinales en los que se pueda visualizar, después de administrar un contraste, la luz vascular y la pared, el calcio, o la fase de crecimiento de la placa, por ejemplo. Es importante conocer la progresión en el tiempo de las lesiones vasculares y no sólo disponer de información puntual sobre su estructura o localización. Por todo ello, las nuevas tecnologías de imagen se presentan como un campo fascinante en continuo desarrollo para el estudio y caracterización de los mecanismos celulares implicados en la patogenia de la aterosclerosis.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
2. SG, Helft G, Fuster V, Zaman AG, Fayad ZA, Fallon JT et al. Serial in vivo MRI documents arterial remodeling in experimental atherosclerosis. *Circulation* 2000; 101: 586-589.
3. Aguinaldo JG, Choudhury RP, Rong JX, Yodice C, Fallon JT, Fisher EA et al. Severity of atherosclerotic lesions in ApoE<sup>-/-</sup> mice assessed by noninvasive in vivo high resolution magnetic resonance microscopy. *Circulation* 2000; 102: II459.
4. Fayad ZA, Fuster V, Fallon JT, Jayasundera T, Worthley SG, Helft G et al. Noninvasive in vivo human coronary artery lumen and wall imaging using black-blood magnetic resonance imaging. *Circulation* 2000; 102: 506-510.
5. Toussaint JF, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. T2-weighted contrast for NMR characterization of human atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1533-1542.

6. Toussaint JF, LaMuraglia GM, Southern JF, Fuster V, Kantor HL. Magnetic resonance images lipid, fibrous, calcified, hemorrhagic, and thrombotic components of human atherosclerosis in vivo. *Circulation* 1996; 94: 932-938.
7. Aikawa M, Rabkin E, Okada Y, Voglic SJ, Clinton SK, Brinckerhoff CE et al. Lipid lowering by diet reduces matrix metalloproteinase activity and increases collagen content of rabbit atheroma: a potential mechanism of lesion stabilization. *Circulation* 1998; 97: 2433-2444.
8. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Zahi A, Fayad ZA, Zaman AG et al. Serial noninvasive in vivo MRI monitors progression and regression of individual atherosclerotic lesions in a rabbit model. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 432A.
9. Worthley SG, Helft G, Osende JI, Corti R, Fayad ZA, Fallon JT et al. Serial evaluation of atherosclerosis with in vivo MRI: study of atorvastatin and avasimibe in WHHL rabbits. *Circulation* 2000; 102: II809.
10. Corti R, Badimon JJ, Worthley SG, Helft G, Fayad ZA, Fuster V. Statin therapy reduces burden in human atherosclerotic lesions: longitudinal study using noninvasive MRI. *Circulation* 2000; 102: II459.
11. Fuster V, Fallon JT, Nemerson Y. Coronary thrombosis. *Lancet* 1996; 346: 7-10.
12. Fuster V, Badimon JJ, Chesebro JH, Fallon JT. Plaque rupture, thrombosis, and therapeutic implications. *Haemostasis* 1996; 26: 269-284.
13. Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E, Fuster V, Meyer B, Maihac A et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1562-1569.
14. Kockx MM, Herman AG. Apoptosis in atherosclerosis: beneficial or detrimental? *Cardiovasc Res* 2000; 45: 736-746.
15. Rong JX, Dansky HM, Choudhury RP, Yodice C, Fallon JT, Reis E et al. A transplant model to study the long term effects of apoprotein AI overexpression on large, complex atherosclerotic lesions in ApoE-deficient mice. *Circulation* 2000; 102: II253.
16. Fayad ZA, Nahar T, Fallon JT, Goldman M, Aguinaldo JG, Badimon JJ et al. In vivo magnetic resonance evaluation of atherosclerotic plaques in the human thoracic aorta: a comparison with transesophageal echocardiography. *Circulation* 2000; 101: 2503-2509.
17. Worthley SG, Helft G, Fuster V, Fayad ZA, Rodríguez OJ, Zaman AG et al. Noninvasive in vivo magnetic resonance imaging of experimental coronary artery lesions in a porcine model. *Circulation* 2000; 101: 2956-2961.