

## Investigación traslacional cardiovascular

# Técnicas de imagen no invasivas en la investigación cardiovascular

Teresa Sevilla\*, Roman Arnold, Maximiliano Amado, Ana Revilla y José Alberto San Román

Servicio de Cardiología, Instituto de Ciencias del Corazón (ICICOR), Hospital Clínico Universitario, Valladolid, España

**Palabras clave:**  
Imagen cardiaca  
Ecocardiografía  
Resonancia magnética  
Tomografía computarizada  
Cardiología nuclear

## RESUMEN

Las técnicas de imagen no invasivas son una pieza fundamental en la medicina cardiovascular actual, proporcionan diagnósticos precisos y aportan información pronóstica. Además, permiten realizar un seguimiento de las diferentes enfermedades. Forman parte de la actividad clínica cotidiana, de tal forma que no se puede concebir el ejercicio de la medicina cardiovascular, tal y como la conocemos hoy, sin la ayuda de las técnicas de imagen. De la misma manera, las técnicas de imagen constituyen una pieza clave en la investigación cardiovascular. En este artículo se revisan las principales aplicaciones de las técnicas de imagen en la investigación cardiovascular, se analiza la importancia de las unidades de imagen centralizadas (*core labs*) para la obtención y el análisis de parámetros fiables y, finalmente, se repasa la utilidad de las técnicas de imagen no invasivas dentro de la medicina regenerativa.

## Noninvasive Imaging Techniques in Cardiovascular Research

### ABSTRACT

Noninvasive imaging techniques are fundamental to modern cardiovascular medicine: they can result in accurate diagnosis and provide critical prognostic information. Moreover, they can be used to follow up a range of pathological conditions. These imaging techniques are now an essential part of everyday clinical practice, to the extent that the practice of cardiovascular medicine, as we know it today, is inconceivable without them. Correspondingly, imaging techniques play a key role in cardiovascular research. This article contains a review of the main applications of imaging techniques in cardiovascular research, discusses the importance of centralized imaging departments (i.e. core labs) for the acquisition of reliable measurements and their analysis, and, finally, assesses the usefulness of noninvasive imaging techniques in regenerative medicine.

**Keywords:**  
Cardiac imaging  
Echocardiography  
Magnetic resonance imaging  
Computed tomography  
Nuclear cardiology

## INTRODUCCIÓN

La investigación persigue identificar y validar estrategias que supongan un beneficio clínico para los pacientes. Para que la comunidad científica acepte una hipótesis y esta se incorpore a la práctica habitual, se debe demostrar que es cierta con suficiente evidencia que la respalde. Esta evidencia se determina por ensayos clínicos que incluyan a un gran número de pacientes. El beneficio clínico en el ámbito cardiovascular se puede medir de diferentes formas, como la mortalidad, la necesidad de hospitalización, los eventos isquémicos, etc. Sin embargo, antes de llevar a cabo estos ensayos que requieren un diseño minucioso y en muchos casos un gran coste económico, los investigadores han debido recoger suficiente información para aceptar que la hipótesis de trabajo es cierta. Esta información se obtiene de los estudios mecanicistas. Los estudios mecanicistas evalúan objetivos «subrogados», es decir, parámetros indirectos que se relacionan con un objetivo que sí tiene un significado clínico. Permiten evaluar a

un número menor de pacientes y requieren menos seguimiento, por lo que aceleran el proceso de investigación y abaratan sus costes<sup>1</sup>. Gran parte de los objetivos «subrogados» que se utilizan en la investigación cardiovascular son parámetros derivados de las técnicas de imagen, especialmente la fracción de eyección y los volúmenes y/o diámetros de las cavidades ventriculares. Estos parámetros son fáciles de aplicar y altamente reproducibles y se obtienen de forma no invasiva. Además, existe mucha evidencia sobre la relación de estos parámetros con el beneficio clínico en diversos escenarios clínicos como el infarto de miocardio<sup>2</sup> o la insuficiencia cardiaca<sup>3,4</sup>.

## PRINCIPALES TÉCNICAS DE IMAGEN NO INVASIVA UTILIZADAS EN INVESTIGACIÓN CARDIOVASCULAR

### Ecocardiografía

Por su gran disponibilidad, su bajo coste y la ausencia de radiación, la ecocardiografía es el método más empleado para la evaluación de parámetros cardiacos en investigación. Para garantizar la obtención de datos fiables y reproducibles, la *American Society of Echocardiography* publicó en 2004 una serie de recomendaciones<sup>5</sup>. Estas incluyen emplear a ecocardiografistas formados específicamente, reducir el número de profesionales implicados para reducir la variabilidad y

\*Autor para correspondencia: Servicio de Cardiología, Hospital Clínico Universitario de Valladolid, Ramón y Cajal 5, 47003 Valladolid, España.  
Correo electrónico: tereseru@gmail.com (T. Sevilla).

**Abreviaturas**

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo  
 RM: resonancia magnética  
 SPECT: tomografía computarizada por emisión monofotónica  
 SSFP: *steady state free precession*  
 TCMD: tomografía computarizada multidetector

realizar un control de calidad de las imágenes antes y durante el estudio clínico.

Entre los métodos ecocardiográficos para el análisis de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) se encuentran:

- El modo M: se guía a través de la ecografía bidimensional y se realiza un corte a nivel de los músculos papilares desde una proyección paraesternal (fig. 1). No es frecuente su uso en investigación, ya que su utilidad es muy cuestionable en los casos de asimetría ventricular, alteraciones del movimiento del septo interventricular o anomalías segmentarias de la contractilidad.

- Ecocardiografía bidimensional: se emplea el método de Simpson, que divide la cavidad en discos contiguos perpendiculares al eje mayor del ventrículo izquierdo y considera el volumen total como la suma del volumen de todos los discos. Para calcularlo, se trazan los límites endocárdicos del ventrículo izquierdo en la sístole máxima y en la telediástole, así como el eje mayor del ventrículo izquierdo. El programa del ecocardiógrafo calcula los volúmenes, la FEVI se calcula mediante la fórmula  $FEVI = (\text{volumen telediastólico} - \text{volumen telesistólico}) / \text{volumen telediastólico}$ . A diferencia del modo M, el método de Simpson es aplicable a la mayoría de las situaciones clínicas, ya que realiza las mediciones en dos proyecciones ortogonales, apical de cuatro cámaras y apical de dos cámaras<sup>6</sup>. La principal limitación de este método es que requiere la correcta visualización del borde endocárdico. Para solucionar esta eventualidad, se puede utilizar la ecocardiografía con contraste. Numerosos estudios avalan que esta técnica mejora la visualización del endocardio, lo que conduce a una menor variabilidad en el observador y entre observadores<sup>7,8</sup>. Su uso es altamente recomendable en los ensayos clínicos<sup>9,10</sup> siempre y cuando se encuentre protocolizado y se realice por sistema en todos los pacientes.

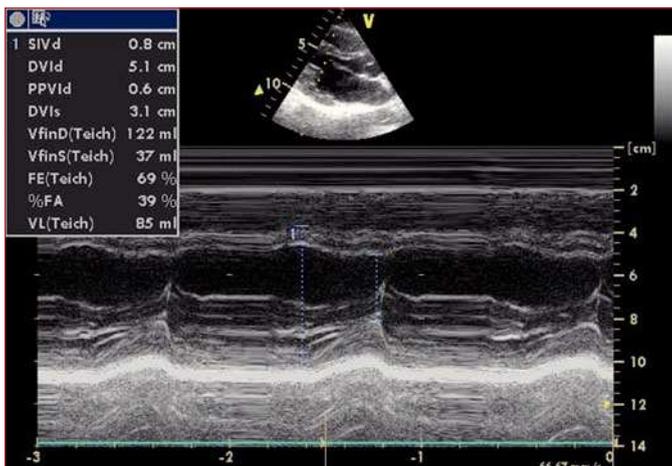
- Ecocardiografía tridimensional: aporta la ventaja de que el modo de calcular la fracción de eyección no implica presunciones sobre la

geometría ventricular. Se ha demostrado que es más preciso que el método de Simpson<sup>11</sup>. Al ser una técnica novedosa, las mediciones realizadas por ecografía tridimensional no están aún incorporadas al arsenal diagnóstico empleado en la investigación. Sin embargo, dadas su alta reproducibilidad y su baja variabilidad, es probable que en el futuro sea un índice empleado con regularidad en los ensayos clínicos.

Además de la fracción de eyección, el análisis de la contractilidad segmentaria del ventrículo izquierdo puede aportar importante información pronóstica sobre los pacientes con cardiopatía. El estudio mediante ecocardiografía se puede realizar de las siguientes maneras:

- El índice de motilidad regional (*wall motion score index*) se basa en la estimación visual de la contractilidad regional en cada uno de los 17 segmentos en que se divide el ventrículo izquierdo<sup>12</sup> (fig. 2). De esta forma, a cada segmento se le asigna una puntuación entre 1 y 4 en función de su movilidad (1, normal; 2, hipocinético; 3, acinético, y 4, discinético). El índice es el resultado de sumar la puntuación obtenida en todos los segmentos visualizados y dividirla entre el número de segmentos que se ha podido evaluar. El valor normal es 1.

- El *strain* miocárdico y la tasa de *strain* (*strain rate*) son dos métodos de evaluación de la contractilidad regional que se han introducido recientemente en la práctica clínica. El *strain* miocárdico permite cuantificar la deformación del miocardio. Representa el porcentaje de deformación de las fibras miocárdicas durante el ciclo cardíaco. La tasa de *strain* representa la velocidad de deformación. El *strain* y la



**Figura 1.** Cálculo de los diámetros y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en modo M según la fórmula de Teichholz.



**Figura 2.** División del ventrículo izquierdo en 17 segmentos.

tasa de *strain* pueden detectar cambios en la función regional que pasan inadvertidos en el análisis bidimensional. Su utilidad ha sido validada y sus resultados han sido contrastados incluso con resonancia magnética (RM)<sup>13</sup>. Sus principales limitaciones son la variabilidad interobservador, su dependencia del ángulo y el hecho de que la velocidad refleja la contractilidad de las fibras longitudinales, pero no de las circunferenciales<sup>14</sup>.

- El *speckle tracking* no se basa en el estudio usando Doppler, sino que realiza un seguimiento de marcadores acústicos (*speckles*). Se analiza el cambio de su posición, lo que permite estimar la velocidad y la deformación del tejido subyacente. Su principal ventaja es que no depende del ángulo de adquisición y permite el cálculo de la deformación tanto longitudinal como radial. Esta técnica ha sido validada recientemente<sup>15</sup>.

Actualmente, solo el índice de motilidad regional es de utilización habitual en la investigación clínica, ya que es el único con demostrada relación con el pronóstico clínico.

Finalmente, la ecocardiografía permite estimar la función del ventrículo derecho, un parámetro clínico de extrema utilidad en la investigación, ya que aporta información crucial en numerosas enfermedades cardiovasculares como la insuficiencia cardíaca, la hipertensión pulmonar, la tromboembolia pulmonar o el infarto de miocardio<sup>16-18</sup>. Evaluar la función ventricular derecha mediante ecocardiografía es complejo; su geometría hace que el método de Simpson no sea aplicable para el cálculo de la fracción de eyección. Los métodos usados en la práctica clínica son:

- Elevación sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE): el desplazamiento en sístole del anillo tricuspídeo se mide desde la vista apical de cuatro cámaras con el modo M (fig. 3).

- La velocidad del anillo tricuspídeo (VPDT) se mide mediante Doppler tisular, colocando el cursor al nivel de inserción de la válvula tricuspídeo en la pared lateral del ventrículo derecho, desde una vista apical de cuatro cámaras. Se considera el valor de la velocidad la segunda deflexión sistólica que se obtiene (ya que la primera corresponde a la contracción isovolumétrica).

La principal limitación de estas dos mediciones es que dependen en gran medida de la angulación del cursor, que debe estar paralelo al movimiento longitudinal del ventrículo. Su angulación incorrecta supone una subestimación de ambos parámetros<sup>19</sup>. En la práctica clínica, existen otros índices para estimar la función ventricular derecha, como la fracción de acortamiento de los diámetros del ventrículo derecho, la fracción de acortamiento del tracto de salida y la fracción de acortamiento de las áreas. Sin embargo, son preferibles TAPSE y VPDT, ya que son más reproducibles<sup>20</sup>.

## Resonancia magnética cardíaca

La RM cardíaca (RMC) es una técnica emergente en la práctica clínica. Este auge se debe en gran parte a que se trata de una técnica reproducible y muy fiable para la estimación de volúmenes ventriculares y de la fracción de eyección<sup>21,22</sup>. Además, gracias al estudio de la caracterización tisular, permite determinar con gran precisión la inflamación miocárdica y la fibrosis. Su precisión y su reproducibilidad permiten reducir el tamaño muestral con respecto a otras técnicas de imagen<sup>23</sup>.

### Estudio de volúmenes y función sistólica general

El estudio de la función ventricular por RMC se realiza mediante el cálculo de los volúmenes ventriculares sistólico y diastólico de ambos ventrículos. Para ello se utilizan secuencias rápidas de ecograma de gradiente llamadas *steady state free precession* (SSFP). Los estudios de RMC deben realizarse con monitorización electrocardio-

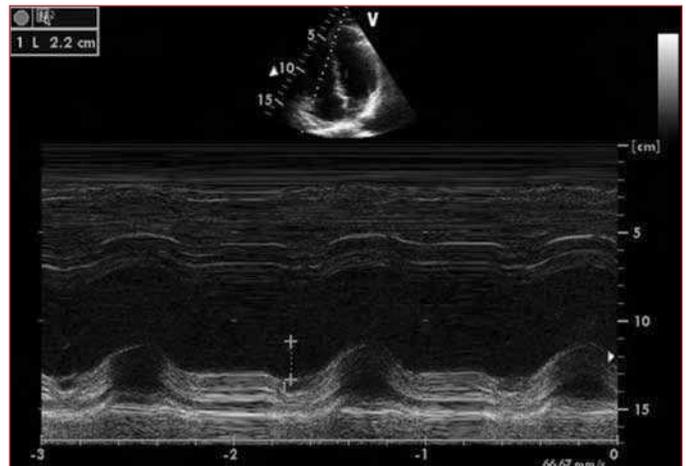


Figura 3. Cálculo de la elevación sistólica del plano del anillo tricuspídeo (TAPSE).

gráfica y en apnea para minimizar los efectos del movimiento cardíaco y la respiración en las imágenes. El estudio se inicia con secuencias localizadoras en los tres planos del espacio. A partir de ahí se adquieren secuencias SSFP en dos ejes largos, equivalentes al de cuatro cámaras y el de dos cámaras de la ecocardiografía. Finalmente se programa una secuencia en el eje transversal del ventrículo izquierdo de varios cortes paralelos desde el anillo mitral hasta el ápex, con lo que se obtienen imágenes en eje corto de ambos ventrículos completos (fig. 4). Mediante este protocolo de estudio se puede cuantificar los volúmenes telediastólicos y telesistólicos de ambos ventrículos, la fracción de eyección, el volumen

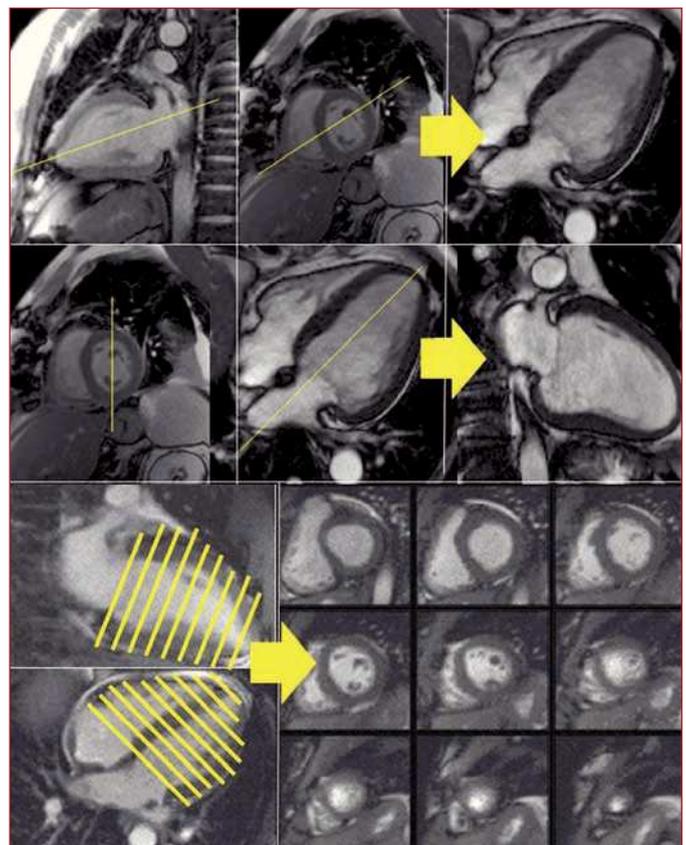
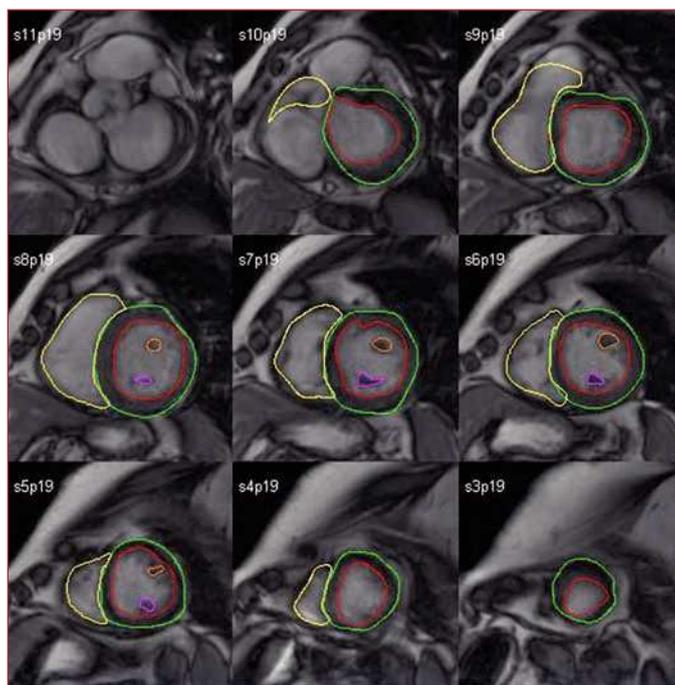


Figura 4. Esquema que muestra los pasos a seguir para obtener los planos oblicuos necesarios para un estudio funcional de cardiorensonancia magnética a partir de secuencias localizadoras.



**Figura 5.** Análisis de función y masa. Delimitación de los contornos epicárdicos y endocárdicos de ambos ventrículos.

latido y la masa miocárdica<sup>24</sup>. El cálculo más habitual aplica la regla de Simpson de la siguiente manera: se traza el contorno de la superficie endocárdica en la fase correspondiente a la máxima diástole y la máxima sístole; este ejercicio se repite en todos los cortes; el volumen de cada sección se obtiene multiplicando el área que determina el contorno trazado por el grosor del corte (fig. 5). En los informes se debe describir si el análisis de la masa y los ventrículos incluye o no los músculos papilares, y en todos los casos del protocolo se debe realizar el análisis de la misma manera.

En investigación clínica, todas las mediciones deben indexarse por la superficie corporal. Los valores normales para cada uno de estos parámetros en los dos ventrículos están descritos en la literatura<sup>25</sup>.

### Análisis de la función ventricular segmentaria

El análisis de la dinámica segmentaria puede realizarse de manera cualitativa o cuantitativa utilizando las técnicas de *tissue-tracking*. Estas técnicas incluyen el *tagging* miocárdico, las secuencias de contraste de fase, el método *harmonic phase analysis* (HARP) y la técnica *displacement encoding with stimulated echoes* (DENSE)<sup>26,27</sup>.

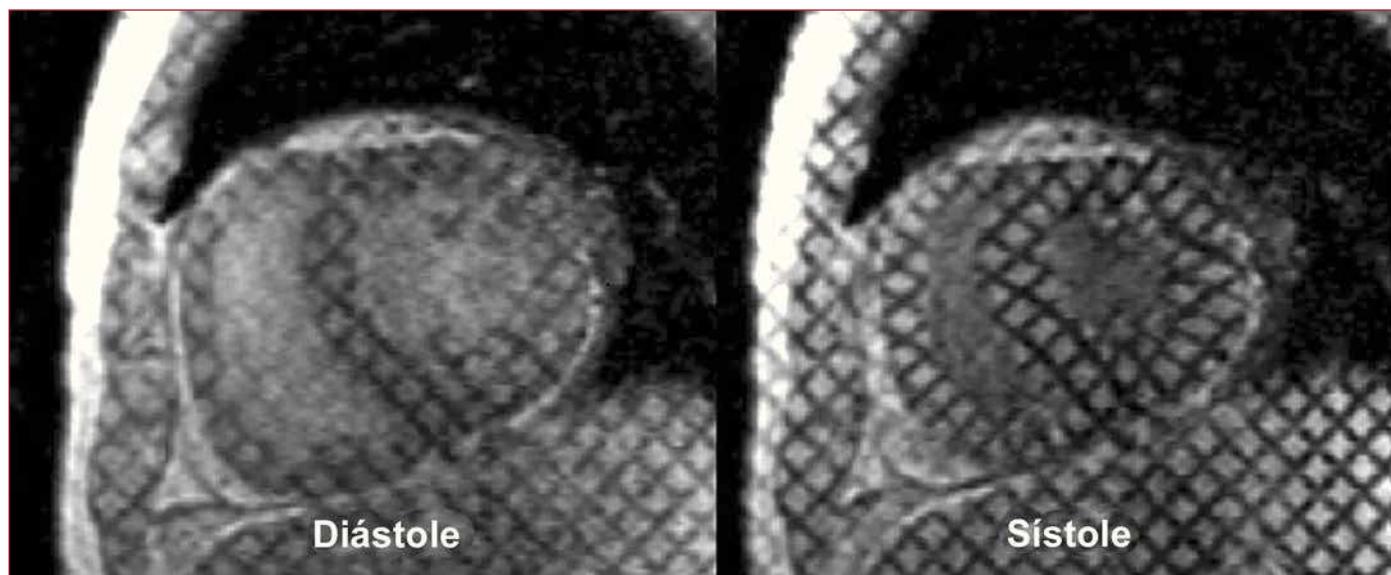
Se puede estimar el grosor y el engrosamiento de la pared ventricular de manera semicuantitativa midiendo el grosor parietal en las imágenes. También se puede utilizar métodos cuantitativos. El empleo más habitualmente es el método de la línea central. En el eje corto, se divide el grosor miocárdico con una línea central en dos partes de grosor similar y equidistantes al endocardio y el epicardio; perpendiculares a esa línea, se dibujan múltiples líneas que cubren todo el miocardio a intervalos definidos. La longitud de cada cuerda indica el grosor parietal y la relación entre la longitud de cada una de esas cuerdas en telesístole y en telediástole define el engrosamiento sistólico.

El *tagging* miocárdico consiste en la aplicación, sobre una secuencia estándar SSPF, de un prepulso de radiofrecuencia perpendicular al plano de la imagen (inmediatamente después de la onda R del electrocardiograma), que aparece en la imagen como una rejilla compuesta por bandas lineales negras paralelas, rectangulares o radiales superpuestas al miocardio, que se deforman a lo largo de la sístole según la contractilidad de cada región miocárdica (fig. 6). Aplicando esta técnica a cortes múltiples de eje corto y largo, se puede hacer mediciones de la deformidad miocárdica (*strain*)<sup>28</sup>.

Las secuencias de contraste de fase pueden cuantificar el movimiento cardíaco y su velocidad, de manera análoga al Doppler tisular de la ecocardiografía (fig. 7). Tienen la limitación de estar influidas por los artefactos de movimiento y tener escasa resolución espacial y temporal. Las aplicaciones de esta técnica incluyen cuantificación del volumen latido, cuantificación de las regurgitaciones valvulares, evaluación de la función diastólica, evaluación del flujo de reserva coronario y cuantificación del *strain-rate* miocárdico<sup>29</sup>.

### Caracterización tisular

De todas las aplicaciones de la RM, la posibilidad de discernir entre diferentes tejidos que tienen la misma densidad en otras técnicas de imagen, como la ecografía o la tomografía computarizada (TC), es probablemente la más importante. En medicina cardiovascular, el estudio de la caracterización tisular del miocardio ha mejorado la preci-



**Figura 6.** Imagen de resonancia magnética marcada o *tagging*. Permite el análisis de la contractilidad segmentaria.

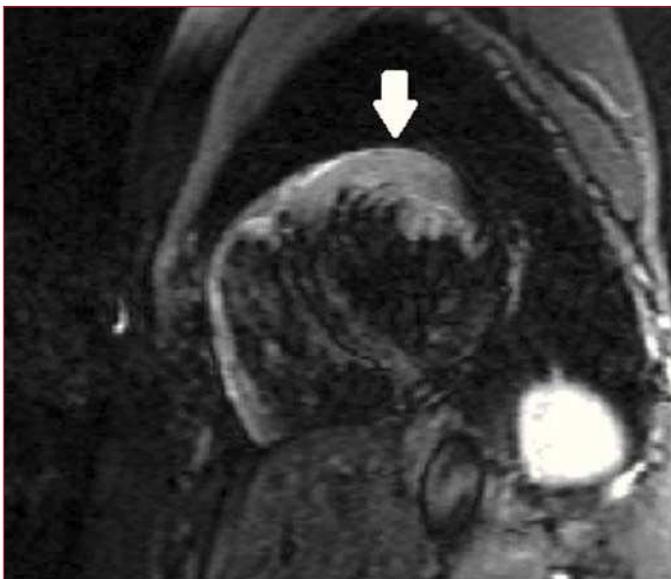


**Figura 7.** Secuencia de contraste de fase. Permite medir la velocidad del miocardio.

sión diagnóstica de muchas enfermedades y ayuda a planear estrategias de tratamiento, además de aportar importante información pronóstica.

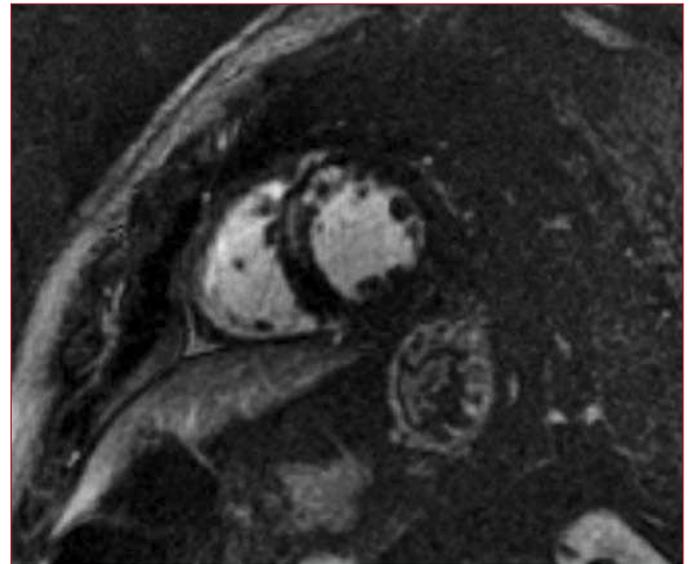
- Identificación del edema, miocardio en riesgo: el estudio del edema intramiocárdico debe ser precoz, preferiblemente en la primera semana tras el infarto. El protocolo de adquisición debe incluir secuencias potenciadas en T2 (doble o triple inversión-recuperación, secuencias STIR, etc.) adquiridas en eje corto. Los líquidos son hiperintensos en estas secuencias, por lo que el miocardio edematizado aparece blanco sobre el miocardio sano en negro (fig. 8). En los protocolos de investigación, la medición del edema es cuantitativa. La definición de edema debe consensuarse antes del inicio de cada protocolo, aunque está comúnmente aceptado considerar edematizadas las áreas con una intensidad media  $\geq 2$  desviaciones estándar de la intensidad del miocardio sano. El área de edema en el infarto agudo de miocardio recibe también el nombre de miocardio en riesgo, ya que representa la cantidad de tejido que depende de la arteria origen del infarto; por lo tanto, es el tejido potencialmente recuperable tras una estrategia de reperfusión<sup>30,31</sup>.

- Obstrucción microvascular: la obstrucción microvascular en el infarto agudo de miocardio se puede visualizar por RM tras la administración de contraste. La obstrucción de la microcirculación impide



**Figura 8.** Secuencia STIR (potenciada en T2) que muestra la extensión del edema miocárdico (flecha).

la llegada de contraste a esas zonas, que aparecen como islotes negros en áreas blancas hiperintensas por la captación de contraste (fig. 9). Hay varios métodos de detección de obstrucción microvascular por resonancia; se puede realizar una perfusión de primer paso de gadolinio intravenoso, secuencias de inversión-recuperación potenciadas en T1 en el primer minuto tras la administración de gadolinio (realce precoz) o tras 10-15 min (realce tardío). La extensión de la obstrucción va disminuyendo con el tiempo desde la administración del contraste<sup>32</sup>. No hay consenso sobre cuál es el mejor método, aunque el estudio más largo publicado indica que el realce tardío tiene mejor correlación con el pronóstico<sup>33</sup>. La obstrucción microvascular es un parámetro que se ha relacionado con el tamaño del infarto, la función ventricular y peor pronóstico<sup>34,35</sup>.



**Figura 9.** Secuencia de realce tardío miocárdico que muestra un infarto con obstrucción microvascular.

- Tamaño del infarto: el tamaño del infarto se cuantifica mediante el estudio de realce tardío; 10-15 min tras la administración de gadolinio intravenoso, se realizan secuencias de inversión-recuperación potenciadas en T1 en todo el eje corto y los ejes largos del ventrículo izquierdo (fig. 10). Son ya clásicas las primeras imágenes de Kim et al<sup>36</sup> que mostraban una excelente correlación anatómica con las piezas anatomopatológicas. En los protocolos de investigación, la manera habitual de calcular el tamaño del infarto es a través del eje corto que abarque todo el ventrículo, delineando las áreas necróticas en cada uno de los cortes. Cada protocolo debe determinar previamente su definición de infarto. Actualmente hay propuestos varios métodos semicuantitativos para el análisis del realce tardío; la mayoría se basa en la intensidad de la señal e incluye entre 2 y 6 desviaciones estándar respecto al miocardio sano. Sin embargo, la técnica que se ha mostrado más reproducible es la anchura a media altura (*full width half maximum* [FWHM]), que consiste en utilizar como umbral el 50% de la máxima intensidad que se identifica en la zona afectada<sup>37</sup>. El tamaño del infarto es un parámetro directamente relacionado con el pronóstico y uno de los principales objetivos «subrogados» utilizados en investigación cardiovascular<sup>38</sup>.

- Miocardio salvado: rescatar el miocardio en riesgo es el motivo de someter a los pacientes con infarto de miocardio a las diferentes terapias de reperfusión. El miocardio salvado se define como la diferencia entre el miocardio en riesgo y el tamaño final del infarto. Se puede medir, retrospectivamente, restando el tamaño del infarto medido en las secuencias de realce tardío del miocardio en riesgo medido en las secuencias de inflamación<sup>39</sup>. Aunque prometedor, la



**Figura 10.** Secuencia de realce tardío miocárdico. Infarto inferoposterior que afecta al músculo papilar.

medición aún tiene limitaciones, y la principal se deriva de que las secuencias potenciadas en T2 varían mucho entre los diferentes fabricantes y los resultados de diferentes grupos pueden no ser comparables<sup>38</sup>.

### Cardiología nuclear

Aunque no invasivas, las técnicas de medicina nuclear conllevan, frente a la ecografía y la RM, el problema de la radiación. Por ello, aunque en el pasado se han usado ampliamente y están plenamente validadas, su uso ha disminuido progresivamente, ya que en la investigación cardiovascular es frecuente que las pruebas de imagen se repitan para valorar la evolución. Estas técnicas se emplean fundamentalmente para analizar la función ventricular<sup>40</sup>.

- **Ventriculografía isotópica de primer paso:** consiste en analizar el trazador radiactivo que la gammacámara detecta después de su inyección en bolo intravenoso. Estos estudios tienen baja reproducibilidad, entre otras cosas porque son muy dependientes de la administración del trazador.

- **Ventriculografía isotópica en equilibrio:** estudia los cambios en la actividad que emite un trazador que no difunde al espacio extravascular (normalmente, hemáties marcados con <sup>99m</sup>Tc). Se realiza sincronizada con la onda R del ECG, y la mejor proyección es la oblicua anterior izquierda. Como el radiotrazador persiste en el torrente circulatorio, se puede realizar estudios con ejercicio o estrés farmacológico. Esta técnica para calcular la fracción de eyección tiene muy buena correlación con otras técnicas de imagen y una excelente reproducibilidad tanto interobservador como intraobservador<sup>41</sup>.

- **Tomografía computarizada por emisión monofotónica (SPECT):** con esta técnica, además del cálculo de la fracción de eyección, se puede realizar estudios de perfusión miocárdica, tanto en estrés como en reposo, de la contractilidad regional y del engrosamiento parietal del ventrículo izquierdo. También se realiza sincronizada con el electrocardiograma. El trazador más utilizado es el <sup>99m</sup>Tc-MIBI. Es una téc-

nica ampliamente validada y reproducible<sup>42</sup>. Además de para estimar la FEVI, la SPECT ha sido validada en la estimación del tamaño del infarto, un objetivo «subrogado» válido de creciente interés en medicina cardiovascular<sup>43</sup>.

### Tomografía computarizada multidetector

Mediante la TC multidetector (TCMD) con sincronización electrocardiográfica, se puede realizar coronariografías no invasivas, así como ventriculografías que permiten el cálculo de los volúmenes ventriculares, la fracción de eyección y el análisis de la contractilidad segmentaria.

Se han descrito diversos métodos de cuantificación funcional; la mayoría de ellos son una extrapolación de los ya existentes para la RM, que aplican el método de Simpson sobre áreas creadas con algoritmos de detección de bordes. Se ha demostrado una excelente correlación y una concordancia aceptable para todos los parámetros habituales de FEVI entre la TCMD y la RM para el análisis de la función ventricular<sup>44</sup>.

La TCMD aplicada al estudio de la anatomía coronaria es una herramienta muy potente que permite realizar numerosos estudios de interés en investigación.

- **Estudio del calcio coronario:** la cuantificación del calcio coronario mediante la puntuación o *score* de Agatston permite identificar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular de manera independiente de los factores clásicos de riesgo cardiovascular<sup>45</sup>. El método define como calcificación las áreas de atenuación radiológica > 130 unidades Hounsfield y tamaño > 1 mm<sup>2</sup>. La investigación sobre riesgo coronario empleando este método de cuantificación se ha incrementado exponencialmente en los últimos años. La medición mediante el *score* de Agatston tiene como limitación importante la baja reproducibilidad, con una variabilidad entre el 15 y el 49% según los estudios.

- **Análisis de las lesiones del árbol arterial coronario<sup>46</sup>:** se realiza el estudio de la magnitud de la lesión y además permite el estudio de la composición de las placas de ateroma, con resultados comparables a los de técnicas invasivas como la ecografía intravascular (IVUS) o la tomografía de coherencia óptica (OCT). Se utilizan las imágenes axiales, que ofrecen una imagen limitada al plano bidimensional, y sobre ellas se realizan diferentes tipos de reconstrucciones multiplanares. Gracias a las reconstrucciones multiplanares, se puede obtener vistas transversales, similares a las que ofrecen la IVUS o la OCT, pero además, reconstrucciones de la sección transversal de los vasos, que no se puede obtener mediante la coronariografía invasiva (fig. 11).

Las principales limitaciones de la TCMD son la radiación y limitaciones técnicas. Es crucial la selección de los pacientes candidatos colaboradores, con ritmo cardíaco regular (y una frecuencia cardíaca < 65 lpm) para obtener imágenes de calidad diagnóstica. Sin embargo, la versatilidad de la información que proporciona y poder valorar la anatomía coronaria de forma no invasiva hacen que probablemente en el futuro sea una técnica habitual en investigación, principalmente en el seguimiento de pacientes.

### PAPEL DE LA UNIDAD DE IMAGEN CARDIACA EN LA INVESTIGACIÓN

Las unidades de imagen para el análisis centralizado de objetivos «subrogados» (*core laboratories* o *core labs*) aseguran un análisis imparcial de los datos y, por lo tanto, evitan sesgos. Además, las conclusiones obtenidas a partir de los datos de esas unidades son mucho más fiables que los obtenidos por los investigadores que llevan a cabo el estudio<sup>47</sup>. Concretamente, en el estudio ACTION se comprobó que, en pacientes con angina estable, la fracción de eyección medida en una sola unidad de análisis de imágenes es un predictor de eventos



Figura 11. Reconstrucción multiplanar que muestra una lesión coronaria.

(muerte, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, insuficiencia cardíaca) mucho más potente que la fracción de eyección medida por cada investigador<sup>48</sup>.

Otro aspecto esencial es que la utilización de unidades centrales de imagen reduce la variabilidad interobservador, lo que conlleva una reducción marcada del número de pacientes necesario para demostrar o rechazar una hipótesis<sup>23</sup>. Supongamos que queremos comparar el efecto de un tratamiento nuevo en la fracción de eyección frente al tratamiento admitido. Para valorar ese nuevo tratamiento, necesitamos llevar a cabo un estudio aleatorizado cuyo número de pacientes depende de la desviación estándar de la fracción de eyección medida con una técnica concreta, que es tanto mayor cuanto mayor sea la variabilidad del laboratorio que mide la fracción de eyección. En definitiva, las unidades centrales de imagen ayudan a los investigadores porque su variabilidad es menor, y eso permite disminuir el tamaño de la muestra.

Por supuesto, las medidas obtenidas en una unidad de estas características también están sometidas al error humano. La diferencia con las medidas realizadas fuera de estas unidades es que el error de una unidad de imagen es menor y predecible, no depende del azar pues, obviamente, toda unidad central de análisis de imágenes conoce su error y lo calcula periódicamente<sup>49</sup>. El desarrollo de métodos de medición y detección automáticos es una realidad; la validación de estas técnicas podría llegar en un futuro no muy lejano, lo que conllevaría una disminución drástica de la variabilidad debida a la intervención del observador<sup>50</sup>.

## LA IMAGEN EN LA INVESTIGACIÓN CON TERAPIA CELULAR

En 2001 se publicaron los primeros resultados en animales que indicaban que el implante de células madre de médula ósea en regiones infartadas regeneraba diversos tejidos cardíacos<sup>51</sup>. Poco después aparecieron los primeros resultados en humanos, que indicaban una recuperación de la función ventricular tras el implante por vía intracoronaria de células madre procedentes de la médula ósea tras un infarto agudo de miocardio<sup>52</sup>. Los estudios posteriores ofrecen resultados discordantes<sup>53,54</sup>.

Antes de plantear grandes ensayos de supervivencia, hay que realizar estudios de tamaño intermedio que utilicen objetivos «subrogados» y den respuesta a interrogantes referidos al tipo celular idóneo,

la vía de administración, el tiempo que debe transcurrir tras un evento agudo, etc. No hay acuerdo sobre cuáles son el objetivo «subrogado» más apropiado y la técnica de elección para medirlo. Se debe considerar varios aspectos antes de elegir la técnica de imagen que se utilizará en un estudio clínico:

- El tamaño de la muestra depende de la desviación estándar del objetivo «subrogado» que se va a medir. Cuanto mayor sea la resolución espacial y temporal de una técnica, menor es la variabilidad, especialmente si la cuantificación es automática. Así, se ha visto que, para demostrar una diferencia de un 3% en la fracción de eyección con un tratamiento determinado, se reduce en un 85% el tamaño de la muestra si se utiliza RM en vez de ecocardiografía<sup>23</sup>. Otra opción sería la ecografía con contraste, que tiene una variabilidad similar a la de la RM en la medición de la fracción de eyección<sup>55</sup>. Sin embargo, y aunque no existe evidencia científica alguna, la mayoría de los investigadores en terapia celular desaconsejan la administración de contraste durante la ecocardiografía por el posible efecto perjudicial para la supervivencia de las células trasplantadas que pudiese tener la destrucción de las burbujas de contraste en la circulación microvascular<sup>40</sup>.

- Otro aspecto clave es la capacidad de medir diversos objetivos «subrogados». En terapia celular, además de la FEVI, uno de especial trascendencia es el tamaño del infarto. La SPECT y la RM destacan sobre las demás en este aspecto. El tamaño del infarto medido con gammagrafía isotópica ha sido validado en muy diversos estudios y se ha demostrado que cumple las características necesarias para considerarlo un objetivo «subrogado»<sup>56</sup>. Sin embargo, comparado con la RM, tiene menos resolución espacial, por lo que puede pasar por alto infartos subendocárdicos que sí detecta la RM<sup>57</sup>. Finalmente, tanto la gammagrafía como la RM aportan información muy valiosa sobre otro objetivo «subrogado», la viabilidad, que es de indudable valor en la miocardiopatía isquémica crónica con depresión de la función ventricular. En este aspecto, estas técnicas son equivalentes. Debemos recordar el interés de la ecocardiografía con dobutamina para valorar viabilidad referida a mejoría de la contractilidad, que ya se ha considerado como objetivo «subrogado» en algún estudio preliminar de terapia celular<sup>58</sup>.

- El último punto que tener en cuenta es que la técnica de imagen que se vaya a utilizar debe depender de los criterios de inclusión. Así, si el estudio se hace en pacientes que han tenido un infarto agudo de miocardio, el cálculo del tamaño del infarto es esencial. Si se incluye a pacientes con depresión de la función ventricular, debemos utilizar técnicas de imagen que midan adecuadamente la FEVI y los volúmenes ventriculares. Finalmente, al estudiar a pacientes con angina refractaria, debemos utilizar técnicas de imagen que valoren la perfusión miocárdica<sup>40</sup>.

Una cuestión todavía pendiente es el seguimiento de las células una vez implantadas. Los estudios en animales avalan la marcación de células con marcadores que se detectan con tomografía por emisión de positrones (PET)<sup>59</sup> o con gadolinio que se detecta por RM<sup>60</sup>. Todavía no existe una técnica de elección para estudiar el destino de las células una vez implantadas. Tanto los estudios isotópicos como la RM ofrecen resultados preliminares prometedores en este sentido.

## CONCLUSIONES

Las técnicas de imagen son una pieza fundamental en la investigación cardiovascular, ya que permiten medir de forma cuantitativa y precisa muchos de los objetivos «subrogados». De la misma manera que el resto de las fases de la investigación, la adquisición de las imágenes para un determinado proyecto debe estar perfectamente protocolizada y, de ser posible, deben adquirir las imágenes siempre los mismos profesionales, que deben ser expertos en la técnica en cuestión y estar familiarizados con el protocolo.

El análisis de las imágenes en unidades de imagen centralizadas aporta un análisis imparcial y fiable. Además, al reducir la variabilidad, permite reducir el tamaño muestral.

Ante el creciente número de técnicas de imagen disponibles, cada una con sus ventajas y limitaciones, es fundamental elegir al inicio del estudio las técnicas de imagen ideales para cada proyecto. Para ello se debe tener en cuenta los objetivos «subrogados» que se va a analizar, las características de los pacientes y la disponibilidad y la experiencia de cada centro en cada una de ellas.

## CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

## BIBLIOGRAFÍA

- Anand IS, Florea VG, Fisher L. Surrogate end points in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2002;39:1414-21.
- White HD, Norris RM, Brown MA, Brandt PW, Whitlock RM, Wild CJ. Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation.* 1987;76:44-51.
- Wong M, Johnson G, Shabetai R, Hughes V, Bhat G, Lopez B, et al. Echocardiographic variables as prognostic indicators and therapeutic monitors in chronic congestive heart failure. Veterans Affairs cooperative studies V-HeFT I and II. V-HeFT VA Cooperative Studies Group. *Circulation.* 1993;87 Suppl 6:VI65-70.
- Konstam MA. Reliability of ventricular remodeling as a surrogate for use in conjunction with clinical outcomes in heart failure. *Am J Cardiol.* 2005;96:867-71.
- Gottdiener JS, Bednarz J, Devereux R, Gardin J, Klein A, Manning WJ, et al. American Society of Echocardiography Recommendations for Use of Echocardiography in Clinical Trials. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1086-119.
- Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 1989;2:358-67.
- Hoffmann R, Von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, et al. Assessment of systolic left ventricular function. A multicenter comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast enhanced echocardiography. *Eur Heart J.* 2005;26:607-16.
- Hundley WG, Kizilbash AM, Afridi I, Franco F, Peshock RM, Grayburn PA. Administration of an intravenous perfluorocarbon contrast agent improves echocardiographic determination of left ventricular volumes and ejection fraction: comparison with cine magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32:1426-32.
- Malm S, Frigstad S, Sagberg E, Larsson H, Skjaerpe T. Accurate and reproducible measurement of left ventricular volume and ejection fraction by contrast echocardiography: a comparison with magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:1030-5.
- Olaszewski R, Timperley J, Szmigielski C, Monaghan M, Nihoyannopoulos P, Senior R, et al. The clinical applications of contrast echocardiography. *Eur J Echocardiography.* 2007;8:S13-23.
- Jenkins C, Bricknell K, Hanekom L, Marwick TH. Measurements of left ventricular parameters using real time three-dimensional echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44:876-86.
- Cerqueira MD, Weissmann NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. American Heart Association Writing Group on Myocardial Segmentation and Registration for Cardiac Imaging. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart. *Circulation.* 2002;105:539-42.
- Amundsen BH, Crosby J, Steen PA, Torp H, Slørdahl SA, Støylen A. Regional myocardial long-axis strain and strain rate measured by different tissue Doppler and speckle tracking echocardiography methods: a comparison with tagged magnetic resonance imaging. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:229-37.
- Abraham TP, Dimaano VL, Liang H-Y. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. *Circulation.* 2007;116:2597-609.
- Amundsen BH, Helle-Valle T, Edvardsen T, Torp H, Crosby J, Lyseggen E, et al. Noninvasive myocardial strain measurement by speckle tracking echocardiography: validation against sonomicrometry and tagged magnetic resonance imaging. *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:789-93.
- Donal E, Coquerel N, Bodi S, Kervio G, Schnell F, Daubert JC, et al. Importance of ventricular longitudinal function in chronic heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2011;12:619-27.
- Haddad F, Hunt S, Rosenthal D, Murphy D. Right ventricular function in cardiovascular disease, part I: Anatomy, physiology, aging, and functional assessment of the right ventricle. *Circulation.* 2008;117:1436-48.
- Haddad F, Doyle R, Murphy D, Hunt S. Right ventricular function in cardiovascular disease, part II: pathophysiology, clinical importance, and management of right ventricular failure. *Circulation.* 2008;117:1717-31.
- Hsiao S, Lin S, Wang W, Yang SH, Gin PL, Liu CP. Severe tricuspid regurgitation shows significant impact in the relationship among peak systolic tricuspid annular velocity, tricuspid annular plane systolic excursion and right ventricular ejection fraction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2006;19:902-10.
- Pinedo M, Villacorta E, Tapia C, Arnold R, López J, Revilla A, et al. Variabilidad inter e intraobservador en la valoración ecocardiográfica del ventrículo derecho. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:802-9.
- Danilouchkine M, Westenberg J, De Ross A, Reiber J, Lelieveldt B. Operator induced variability in cardiovascular MR: left ventricular measurements and their reproducibility. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7:447-57.
- Sugeng L, Mor-Avi V, Weinert L, Niel J, Ebner C, Steringer-Mascherbauer R, et al. Quantitative assessment of left ventricular size and function: side-by-side comparison of real-time three-dimensional echocardiography and computed tomography with magnetic resonance reference. *Circulation.* 2006;114:654-61.
- Bellenger NG, Davies LC, Francis JM, Coats AJ, Pennell DJ. Reduction in sample size for studies of remodeling in heart failure by the use of cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2000;2:271-8.
- Thiele H, Paetsch I, Schnackenburg B, Bornstedt A, Grebe O, Wellnhofer E, et al. Improved accuracy of quantitative assessment of left ventricular volume and ejection fraction by geometric models with steady-state free precession. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2002;4:327-39.
- Hudsmith L, Petersen S, Francis J, Robson M, Neubauer S. Normal human left and right ventricular and left atrial dimensions using steady state free precession magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7:775-82.
- Petitjean C, Rougon N, Cluzel P. Assessment of myocardial function: a review of quantification methods and results using tagged MRI. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2005;7:501-16.
- Aletras AH, Balaban RS, Wen H. High-resolution strain analysis of the human heart with fast-DENSE. *J Magn Reson.* 1999;140:41-57.
- Zwanenburg JJ, Kuijper JP, Marcus JT, Heethaar RM. Steady-state free precession with myocardial tagging: CSPAMM in a single breathhold. *Magn Reson Med.* 2003;49:722-30.
- Wedeen VJ, Weisskoff RM, Reese TG, Beach GM, Poncelet BP, Rosen BR, et al. Motionless movies of myocardial strain-rates using stimulated echoes. *Magn Reson Med.* 1995;33:401-8.
- Aletras AH, Tilak GS, Natanzon A, Hsu LY, Gonzalez FM, Hoyt RF Jr, 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.
- Tilak GS, Hsu LY, Hoyt RF Jr, Arai AE, Aletras AH. In vivo T2-weighted magnetic resonance imaging can accurately determine the ischemic area at risk for 2-day-old nonreperfused myocardial infarction. *Invest Radiol.* 2008;43:7-15.
- 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.
- De Waha S, Desch S, Eitel I, Fuernau G, Zachrau J, Leuschner A, et al. Impact of early vs. late microvascular obstruction assessed by magnetic resonance imaging on long-term outcome after ST-elevation myocardial infarction: a comparison with traditional prognostic markers. *Eur Heart J.* 2010;31:2660-8.
- Orn S, Manhenke C, Greve OJ, Larsen AL, Bonarjee VV, Edvardsen T, et al. Microvascular obstruction is a major determinant of infarct healing and subsequent left ventricular remodeling following primary percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J.* 2009;30:1978-85.
- 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.
- Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992-2002.
- Flett AS, Hasleton J, Cook C, Hausenloy D, Quarta G, Ariti C, et al. Evaluation of techniques for the quantification of myocardial scar of differing etiology using cardiac magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2011;4:150-6.
- Desch S, Eitel I, De Waha S, Fuernau G, Lurz P, Gutberlet M, et al. Cardiac magnetic resonance imaging parameters as surrogate endpoints in clinical trials of acute myocardial infarction. *Trials.* 2011;12:204.
- 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.
- San Román JA, Candell-Riera J, Arnold R, Sánchez PL, Aguadé-Bruix S, Bermejo J, et al. Análisis cuantitativo de la función ventricular izquierda como herramienta para la investigación clínica. Fundamentos y metodología. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:535-51.
- Casáns Tormo I, Gómez Aldaravi R, Bodí Peris V, Sanchis Forés J, Ciudad Platero J, Insa Pérez L, et al. [Determination of ejection fraction and left ventricular fraction using isotopic ventriculography and bidimensional echocardiography. Comparison with contrast ventriculography]. *Rev Esp Cardiol.* 1998;51 Suppl 1:10-8.
- Kanayama S, Matsunari I, Kajinami K. Comparison of gated N-13 ammonia PET and gated Tc-99m sestamibi SPECT for quantitative analysis of global and regional left ventricular function. *J Nucl Cardiol.* 2007;14:680-7.
- Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99m)Tc-sestamibi: A measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2000;101:101-8.
- Yamamoto M, Tadamura E, Kubo S, Toyoda H, Nishina T, Ohba M, et al. Cardiac functional analysis with multi-detector row CT and segmental reconstruction algorithm: comparison with echocardiography, SPECT, and MR imaging. *Radiology.* 2005;234:381-90.
- Shaw LJ, Raggi P, Schisterman E, Berman DS, Callister TQ. Prognostic value of cardiac risk factors and coronary artery calcium screening for all-cause mortality. *Radiology.* 2003;228:826-33.
- Leta R. Coronariografía no invasiva mediante tomografía computarizada multidetector. En: Jiménez Borreguero JL, Carreras Costa F, Castillo Gallo E, Olivera Serrano MJ, Pons Lladó G, editores. Nuevas técnicas de imagen. Cardio-RM y cardio-CT. Madrid: Luzán; 2006. p. 145-76.

47. Hole T, Otterstad JE, St John Sutton M, Frøland G, Holme I, Skjaerpe T. Differences between echocardiographic measurements of left ventricular dimensions and function by local investigators and a core laboratory in a 2-year follow-up study of patients with an acute myocardial infarction. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3:263-70.
48. Dart AM, Otterstad JE, Kirwan BA, Parker JD, De Brouwer S, Poole-Wilson PA, et al. ACTION investigators. Predictive value of local and core laboratory echocardiographic assessment of cardiac function in patients with chronic stable angina: The ACTION study. *Eur J Echocardiogr.* 2007;8:275-83.
49. Oh JK. Is core laboratory essential for using echocardiography in clinical trials? Controlled vs random error. *Eur J Echocardiogr.* 2002;3:245-7.
50. Bosch JG. Automatic analysis of echocardiographic studies – the final frontier? *Int J Cardiovasc Imaging.* 2005;21:627-8.
51. Orlic D, Kajstura J, Chimenti S, Jakoniuk I, Anderson SM, Li B, et al. Bone marrow cells regenerate infarcted myocardium. *Nature.* 2001;410:701-5.
52. Strauer BE, Brehm M, Zeus T, Köstering M, Hernández A, Sorg RV, et al. Repair of infarcted myocardium by autologous intracoronary mononuclear bone marrow cell transplantation in humans. *Circulation.* 2002;106:1913-8.
53. Fernández-Avilés F, San Román JA, García-Frade J, Fernández ME, Peñarubia MJ, De la Fuente L, et al. Experimental and clinical regenerative capability of human bone marrow cells after myocardial infarction. *Circ Res.* 2004;95:742-8.
54. Schächinger V, Erbs S, Elsässer A, Haberbosch W, Hambrecht R, Hölschermann H, et al. Intracoronary bone marrow-derived progenitor cells in acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2006;355:1210-21.
55. Hoffmann R, Von Bardeleben S, Ten Cate F, Borges AC, Kasprzak J, Firschke C, et al. Assessment of systolic left ventricular function: a multi-centre comparison of cineventriculography, cardiac magnetic resonance imaging, unenhanced and contrast-enhanced echocardiography. *Eur Heart J.* 2005;26:607-16.
56. Gibbons GH, Liew CC, Goodarzi MO, Rotter JI, Hsueh WA, Siragy HM, et al. Genetic markers: progress and potential for cardiovascular disease. *Circulation.* 2004;109 Suppl 1:IV47-58.
57. Wagner A, Mahrholdt H, Holly TA, Elliot MD, Regeffus M, Parker M, et al. Contrast enhanced MRI and routine single photon emission computed tomography (SPECT) perfusion imaging for detection of subendocardial myocardial infarcts: an imaging study. *Lancet.* 2003;361:374-9.
58. Katritsis DG, Sotiropoulou PA, Karvouni E, Karabinos I, Korovesis S, Perez SA, et al. Transcoronary transplantation of autologous mesenchymal stem cells and endothelial progenitors into infarcted human myocardium. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2005;65:321-9.
59. Wu JC, Chen IY, Sundaresan G, Min JJ, De A, Qiao JH, et al. Molecular imaging of cardiac cell transplantation in living animals using optical bioluminescence and positron emission tomography. *Circulation.* 2003;108:1302-5.
60. Hill JM, Dick AJ, Raman VK, Thompson RB, Yu ZX, Hinds KA, Pessanha BS, et al. Serial cardiac magnetic resonance imaging of injected mesenchymal stem cells. *Circulation.* 2003;108:1009-14.