

Archivos de Cardiología de México

Volumen
Volume **75**

Número
Number **2**

Abril-Junio
April-June **2005**

Artículo:

Interacción entre microburbujas y ultrasonido. Aplicaciones presentes y futuras de los ecorrealzadores

Derechos reservados, Copyright © 2005
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Interacción entre microburbujas y ultrasonido. Aplicaciones presentes y futuras de los ecorrealzadores

Francisco-Javier Roldán*

Resumen

La resonancia de las microburbujas (MB) y la manera en que esta propiedad incrementa la señal acústica proveniente del torrente sanguíneo durante un ecocardiograma, fue descubierta incidentalmente en un estudio hemodinámico hace más de 30 años. A partir de ese momento se comenzó a investigar las posibles aplicaciones diagnósticas de las MB, a incrementar su estabilidad, a disminuir su tamaño y a determinar su interacción con el ultrasonido, ya no sólo con fines diagnósticos sino también terapéuticos. En este artículo se exponen los diferentes campos en que la combinación MB-ultrasonido ha demostrado o sugiere ser de utilidad dentro del campo de la cardiología.

Palabras clave: Ultrasonido. Microburbujas. Ecorrealzadores.

Key words: Ultrasound. Microbubbles. Contrast agents.

Introducción

Los ecorrealzadores (ER) son sustancias conformadas por microburbujas (MB) las cuales, a su vez, están integradas por un gas contenido en una cápsula. Pueden tener un tamaño menor al de un eritrocito y poseen una intensa capacidad de resonancia al interactuar con el ultrasonido (US). Esta capacidad fue descubierta de manera fortuita por Gramiak y Shah durante la realización en forma simultánea de estudios hemodinámicos y ecocardiográficos.¹ A partir de ese momento y hasta ahora se han venido desarrollando ER formados por MB cada vez más pequeñas, más estables y más seguras. Paralelamente, los equipos de US han ido implementando la tecnología necesaria para visualizar la señal

Summary

INTERACTION BETWEEN MICROBUBBLES AND ULTRASOUND. PRESENT AND FUTURE APPLICATIONS OF CONTRAST AGENTS

The way in which microbubbles (MB) increase the acoustic signal of blood was discovered incidentally during a hemodynamic study 30 years ago. Since then, new techniques and materials have been developed, looking for possible applications. Stability of MB has been increased, their size has been diminished, and interactions between MB and ultrasound have been understood. In this paper, we show the ways in which MB have been demonstrated or, at least, suggested to be useful in the fields of cardiological diagnosis and treatment.

(Arch Cardiol Mex 2005; 75: 222-226).

proveniente de las MB utilizando una menor cantidad de energía (evitando romperlas), reforzando su señal (a través de frecuencias armónicas) y logrando separar esta señal de la proveniente de otras estructuras (a través de filtros electrónicos).

La base física para realizar las imágenes ecocardiográficas reside en la capacidad de resonancia de las MB. Cuando un haz de US incide sobre la superficie de una MB genera una vibración en ésta cuya frecuencia dependerá de la energía aplicada (índice mecánico). A índices mecánicos bajos la respuesta de la MB será lineal, vibrando a la misma frecuencia que la señal fundamental del haz de US. Si nosotros aumentamos la potencia de la señal emitida, a esta frecuencia fundamental se agregarán nuevas frecuencias, múltiples de la pri-

* Departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" de México.

Correspondencia: Dr. Francisco-Javier Roldán. Departamento de Ecocardiografía del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1. Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

Recibido: 16 de mayo de 2005

Aceptado: 30 de mayo de 2005

mera, que se denominan frecuencias armónicas. Si aumentamos aún más nuestro índice mecánico, el resultado será la destrucción de la MB. El tamaño de las MB que utilizaremos, sus propiedades físicas, su contenido y las características del US con el que las estimularemos (intensidad, frecuencia y filtros) dependerán de las preguntas clínicas o estrategias terapéuticas que nos estemos planteando.

Demostración de cortocircuitos

Las MB que obtenemos al agitar soluciones (como la solución salina) en presencia de aire ambiente son de gran tamaño, debido al cual son incapaces de atravesar el filtro de la circulación pulmonar. Esta propiedad, que las obliga a permanecer exclusivamente en las cavidades derechas (si son administradas por vena periférica), es precisamente la que les confiere su utilidad en el estudio de los cortocircuitos.

Cuando administramos solución salina agitada por vena periférica y apreciamos el paso de MB a la cavidad auricular izquierda debemos sospechar la presencia de cortocircuitos, ya sea a través de un defecto de la tabicación atrial, de un foramen oval permeable o de cortocircuitos a nivel intrapulmonar.² Si en un paciente con hipertensión arterial pulmonar detectamos MB en aorta descendente sin haber detectado su paso por las cavidades cardíacas izquierdas nos encontraremos ante la posibilidad de un conducto arterioso persistente. Cuando nos enfrentamos a dudas diagnósticas relacionadas a la sospecha de cortocircuitos interatriales difíciles de detectar por ecocardiografía transtorácica, como los defectos del tipo seno venoso, puede ser de utilidad el observar el comportamiento de este tipo de MB.

Es muy importante reseñar que si bien cuando detectamos el paso de estas MB a cavidades izquierdas podemos inferir la presencia de un cortocircuito entre los sistemas venoso y arterial, el no detectarlo no lo descarta. Estos falsos negativos pueden ocurrir ante la presencia de un foramen permeable que no se logra abrir durante la administración de las MB, ante un cortocircuito con flujo excesivamente alto como para hacer improbable la contaminación del territorio arterial y ante ventanas subóptimas o equipos con resolución deficiente.

Reforzamiento de las señales Doppler

En la actualidad, las dos únicas aplicaciones de los ER aprobados por la FDA son el realce de las

señales Doppler y la opacificación de las cavidades ventriculares. La capacidad para realizar las señales Doppler a través del uso de MB puede ser especialmente útil en pacientes con estenosis aórtica,³ en los que la calidad de las imágenes es insuficiente para determinar el espectro del flujo transvalvular. También puede resultar de utilidad en el estudio de los flujos de las venas pulmonares y por tanto, del funcionamiento diastólico, y en aquellos pacientes en los que el espectro de la regurgitación tricuspídea no permite un cálculo confiable de la presión sistólica pulmonar.

Opacificación de la cavidad ventricular izquierda

Para que un ER alcance al ventrículo izquierdo en cantidad suficiente para opacificar su cavidad es necesario que esté formado por MB menores a 6 micras capaces de atravesar la barrera capilar pulmonar. Además del tamaño, es necesario que sus MB cuenten con la estabilidad suficiente para no romperse durante el trayecto y/o que el gas de su interior sea poco difusible. El equipo de ultrasonido debe contar con herramientas tales como la capacidad para la detección de frecuencias armónicas y de filtros electrónicos adecuados.

Si contamos con todos los requerimientos técnicos y el ER adecuado, podremos reforzar la interfase entre el endocardio y la cavidad ventricular haciendo más objetivo y reproducible el análisis de su movilidad segmentaria y, por tanto, del funcionamiento sistólico (*Fig. 1*).

Como se comentó previamente, la única aplicación aprobada por la FDA que aprovecha la interacción entre las microburbujas (MB) y el ultrasonido en los estudios de ecocardiografía bidimensional es la opacificación de la cavidad ventricular izquierda. La Sociedad Americana de Ecocardiografía considera su uso cuando los estudios basales son subóptimos, es decir, cuando la movilidad de dos o más segmentos del ventrículo izquierdo no logra ser apreciada a través de un estudio convencional.

Se calcula que aproximadamente del 5 al 10% de los estudios convencionales son subóptimos, porcentaje que aumenta durante los estudios de estrés. Esto es un serio problema cuando de la interpretación ecocardiográfica depende la toma de decisiones clínicas, diagnósticas o terapéuticas. El poder opacificar la cavidad ventricular izquierda en este tipo de situaciones representa una ventaja objetiva, tanto en los estudios de reposo como en los de estrés.⁴



Fig. 1. En la figura se muestra un ecocardiograma realizado mediante el uso de microburbujas (MB) en un paciente con infarto anterior y lateral no reperfundido de 5 días de evolución. Las MB ocupan la cavidad ventricular (1) resaltando su interfase con el endocardio y facilitando la valoración de la movilidad. Su presencia en el miocardio del septum interventricular (2) indica permeabilidad de su microcirculación en sus porciones basales y medias. Su ausencia en las porciones más apicales (3) sin adelgazamiento parietal sugiere la presencia de un trombo laminar. El adelgazamiento observado en la porción apicalateral y la ausencia de MB sugiere infarto transmural sin presencia de microcirculación (4).

Ecocardiografía de perfusión

Aunque ya existen en el mercado ER formados por MB de un tamaño menor que el de un eritrocito, con la persistencia suficiente para el estudio de la microcirculación, con la estabilidad necesaria para interactuar con el ultrasonido sin romperse, y se cuenta con equipos de US con las herramientas y la resolución necesarios para su detección, la EP permanece en el terreno de la investigación. A pesar de ello, y si contamos con las premisas anteriores, no nos resultará complicado el poder comparar el comportamiento de las MB en un determinado territorio coronario antes y después de un procedimiento de reperfusión o de estrés, obteniendo información valiosa en relación al pronóstico y, tal vez, al tratamiento.

A diferencia de los estudios de medicina nuclear que valoran la integridad de la membrana y del metabolismo celular, la EP estudia la integridad

anatómica de la microcirculación,⁵ esto es, su permeabilidad. Las características técnicas de un estudio para obtener las mejores imágenes posibles durante la administración de ER son el uso de armónicas de contraste, emitiendo a una frecuencia de 1.8 MHz y recibiendo a una frecuencia de 3.6 MHz, y un índice mecánico de 0.7 o inferior (que expresa la intensidad con la que el ultrasonido incide sobre las MB). También es importante contar con filtros electrónicos que anulen las señales provenientes del tejido cardíaco potenciando las que provienen de las MB.

Ruptura miocárdica

Una de las complicaciones mecánicas que con más frecuencia se observan en el contexto de un infarto agudo es la disección de fibras miocárdicas. Esta disección puede provocar la presencia de lagunas hemáticas (hematomas intramiocárdicos)⁶ o, al extenderse el proceso de disección a través del septum interventricular, comunicaciones interventriculares.⁷ Si la disección se extiende hacia la pared libre puede establecerse un punto de comunicación entre la cavidad ventricular y el saco pericárdico dando origen a muerte súbita o a la formación de un pseudoaneurisma. Los ecorrealzadores pueden dar información agregada a la obtenida con los estudios convencionales al realzar la interfase entre tejido y cavidad, así como el poder definir la relación existente entre la imagen observada (ya sea un hematoma intramiocárdico o un trombo intracavitario) y la luz de la cavidad ventricular.⁸ Otro aspecto interesante de las MB, especialmente las que cuentan con cubiertas de albúmina, es su capacidad de adherirse al glicocalix de las regiones con daño endotelial⁹ o endocárdico. En situaciones con disección de fibras miocárdicas en forma secundaria a un evento isquémico, las áreas con exposición de la matriz extracelular a la cavidad ventricular podría verse reforzada tras la administración de MB de albúmina y, de esta manera, ayudar en el diagnóstico diferencial que se establece con trabeculaciones preexistentes. Aún más, estas MB podrían servir como transportadoras de sustancias farmacológicas que inhibieran el proceso de remodelación tisular relacionado con las metaloproteínasas.

Tiempo de circulación

En la actualidad gran parte de los ER comercializados están formados por MB con propiedades reológicas muy similares a las de los glóbulos

rojos. Por tanto, si somos capaces de detectar el tránsito de estas MB a través de los lechos capilares, estamos analizando su integridad, la dinámica eritrocitaria y la de los flujos sanguíneos. Se pueden medir diferentes intervalos en relación con la dinámica del ER dentro del torrente circulatorio. Uno es el tiempo que tarda en alcanzar las cavidades derechas una vez administrado por vena periférica. Otro es su persistencia dentro de cavidades derechas y uno más es el tiempo que tarda en atravesar el lecho capilar pulmonar (tiempo de circulación pulmonar, TCP).

El tiempo de tránsito y de persistencia de las MB entre las cavidades cardíacas viene determinado por diferentes factores. Dos de los determinantes mayores del TCP son el estado de la microcirculación, esto es de las resistencias vasculares, y el estado hemodinámico al momento del estudio. En un trabajo realizado por Romero-Cárdenas et al.¹⁰ se mostró cómo existe una clara diferencia en el TCP entre los sujetos normales y los pacientes con lesión valvular mitral, en forma especial con los portadores de estenosis predominante. También se encontró un TCP prolongado en pacientes con insuficiencia ventricular izquierda. La persistencia del ER en cavidades derechas es considerado un indicador indirecto del TCP (a mayor TCP, mayor persistencia).¹⁰

Liberación selectiva de fármacos o material genético

Como demostró "in vivo" el grupo de Kaul S. et al.,¹¹ cuando se estimula a las MB con ultrasonido a índices mecánicos elevados se puede inducir la ruptura de vasos capilares y, por tanto, haciendo posible la extravasación de glóbulos rojos y de las propias MB. El grado de ruptura y el número de capilares afectados es directamente proporcional al índice mecánico con el que emitimos el US. Este daño provocado a nivel de la microcirculación puede ser utilizado para la liberación de sustancias en los sitios que nosotros decidimos estimular selectivamente con US. De esta manera podemos obtener concentraciones de drogas al nivel intersticial en el lugar seleccionado mien-

tras que en el resto del organismo permanece libre o con una concentración muy limitada. Este método parece ser especialmente eficiente cuando se trata de liberar material genético, permitiendo su incorporación a las células de una región determinada.

Otra utilidad potencial de esta propiedad de la MB al interactuar con el US, es la destrucción mecánica de capilares en un área tumoral o inducir su trombosis a través de la liberación dirigida de material trombogénico. Por otro lado también es teóricamente posible inducir procesos de angiogénesis y remodelación vascular a través de este mismo mecanismo.

Detección de rechazo postrasplante cardíaco

La superficie de las MB puede ser marcada con diferentes anticuerpos, lo que nos permite dirigirlas hacia componentes tisulares de nuestro interés. En un estudio diseñado para determinar si a través de MB era posible detectar la presencia de rechazo en corazones trasplantados, Gregory et al.¹² marcaron su superficie con anticuerpos dirigidos contra cierto marcador inflamatorio intercelular (ICAM-1). Demostraron que la señal ultrasónica proveniente de los corazones con rechazo era mayor que la proveniente de los que no lo tenían, pudiendo detectar éste de una manera no invasiva el miocardio afectado. Este estudio, llevado a cabo en ratas trasplantadas, pudiera ser extrapolado a otras patologías donde la lesión endotelial juega un papel fisiopatológico relevante.

Conclusiones

Las posibles aplicaciones diagnósticas y clínicas de las MB y de su interacción con el US están en pleno desarrollo. Aunque en la actualidad las únicas indicaciones aprobadas en el terreno de la ecocardiografía son la opacificación de las cavidades ventriculares y el reforzamiento de las señales Doppler, usos tales como la liberación selectiva de fármacos, de material genético, la detección de daño endotelial y el estudio de la microcirculación coronaria serán aplicaciones viables en un futuro cercano.

Referencias

1. GRAMIAK R, SHAH PM: *Echocardiography of the aortic root*. Invest Radiol 1968; 3: 356. GRAMIAK R, SHAH PM, KRAMER DH: *Ultrasound cardiology: contrast studies in anatomy and function*. Radiology 1969; 92: 939.
2. NEMEC JJ, ET AL: *Detection and evaluation of intrapulmonary vascular shunt with "contrast Doppler" transesophageal echocardiography*. J Am Soc Echocardiogr 1991; 4: 79-83.
3. STEWART MJ: *Contrast Echocardiography*. Heart 2003; 89: 342-348.
4. RAINBIRD AJ, MULVAGH SL, OH JK, ET AL: *Contrast dobutamine stress echocardiography: clinical practice assessment in 300 consecutive patients*. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 378-85.
5. WOLFGANG L, BELCIK T, WEI K, LINDBERG JR, JIRI S, KAUL J: *Myocardial Contrast Echocardiography*. Circulation 2004; 109(25): 3132-3135.
6. VARGAS-BARRÓN J, ROLDÁN FJ, ROMERO-CÁRDENAS A, ESPÍNOLA-ZAVALET A, KEIRNS C, GONZÁLEZ-PACHECO H: *Two and Three-dimensional transesophageal echocardiographic diagnosis of intramyocardial dissecting hematoma after myocardial infarction*. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 637-640.
7. VARGAS-BARRÓN J, MOLINA-CARRIÓN M, ROMERO-CÁRDENAS A, ROLDÁN FJ, MEDRANO GA, ÁVILA CASADO C, ET AL: *Risk factors, echocardiographic patterns, and outcomes in patients with acute ventricular septal rupture during myocardial infarction*. Am J Cardiol 2005; 95: 1153-1158.
8. VARGAS-BARRÓN J, ROMERO-CÁRDENAS A, ROLDÁN FJ, MOLINA CARRIÓN M, ÁVILA-CASADO C, VILLAVICENCIO R, ET AL: *Long-term follow-up of intramyocardial dissecting hematomas complicating acute myocardial infarction*. Jour of Am Soc of Cardiol 2005 "in press".
9. TSUTSUI JM, XIE F, THOMAS PORTER R: *The use of microbubbles to target drug delivery*. Cardiovascular Ultrasound 2004; 2: 23.
10. ROMERO-CÁRDENAS A, VARGAS-BARRÓN J, ESPÍNOLA-ZAVALET A, ROLDÁN-GÓMEZ FJ, PÉREZ-SORIANO P: *Utilidad de los ecorrealzadores en el estudio del tiempo de circulación pulmonar*. Gac Med Mex 2001; 137: 222-226.
11. SKYBA DM, PRICE RJ, LINKA AZ, SKALAK TC, KAUL S: *Direct In Vivo Visualization of Intravascular Destruction of Microbubbles by Ultrasound and its Local Effects on Tissue*. Circulation 1998; 98: 290-293.
12. WELLER GER, LU E, CSIKARI MM, KLIBANOV AL, FISCHER D, WAGNER WR, ET AL: *Ultrasound Imaging of Acute Cardiac Transplant Rejection with Microbubbles Targeted to Intercellular Adhesion Molecule-1*. Circulation 2003; 108: 218-224.

