

UNIVERSIDADE DE SANTIAGO DE COMPOSTELA
FACULTADE DE MEDICINA E ODONTOLOXÍA

TRABALLO FIN DE GRAO DE MEDICINA



**DESCRICIÓN DUN MODELO ANIMAL DE IMAXE CARDÍACA
EN INFARTO DE MIOCARDIO MEDIANTE RESONANCIA
MAGNÉTICA**

AUTOR: PORTO MATO, LUIS.

TITOR: SOUTO BAYARRI, MIGUEL.

COTITOR 1: ÁLVAREZ CASTRO, EZEQUIEL.

COTITOR 2: MARTÍNEZ FERNÁNDEZ, JAVIER.

Departamento: Radioloxía.

Curso académico: 2019-2020.

Convocatoria: Xuño.

Descripción de un modelo animal de imagen cardíaca en infarto de miocardio mediante resonancia magnética.

Porto Mato L, Souto Bayarri M, Álvarez Castro E, Martínez Fernández J.

Resumen.

OBJETIVOS:

- Describir y desarrollar un modelo animal, fiable y reproducible, que permita el estudio del infarto de miocardio mediante la imagen por resonancia magnética.
- Estudiar los cambios morfológicos y funcionales que ocurren en el infarto de miocardio en función del tiempo transcurrido tras el mismo, en base a las imágenes de resonancia magnética.
- Comparar los resultados obtenidos a través de las imágenes de resonancia magnética con los resultados del análisis histológico.

MÉTODOS:

- Se seleccionaron varios ejemplares de ratas de la cepa Wistar Kyoto, y tras ser sometidas a una resonancia magnética cardíaca basal, se llevó a cabo en cada una de ellas una intervención quirúrgica para suturar la arteria coronaria descendente anterior y producir el infarto. Posteriormente, se realizaron dos resonancias magnéticas cardíacas en cada uno de los ejemplares, la primera tres días después de la cirugía y la segunda cuatro semanas después de la cirugía. Finalmente, se analizaron las imágenes de las resonancias a través del programa ImageJ.
- Se compararon los resultados obtenidos a través de las imágenes de resonancia magnética con los resultados del análisis histológico, procedentes del Trabajo de Fin de Grado realizado por Tania Senín Ortigueira, alumna de farmacia de la USC.

RESULTADOS:

- La fracción de eyección disminuye de media entre un 5-6% al tercer día tras el infarto y después se estabiliza. La morfología de las lesiones en secuencia de realce tardío de gadolinio es variable y la concordancia con la histología es alta o intermedia en la mayor parte de los casos. El área de miocardio infartado en general es menor del 10%.

CONCLUSIONES:

- El modelo descrito permite estudiar el infarto de miocardio mediante la imagen de RM. La función cardíaca disminuye ligeramente, la morfología de las lesiones es variable. La concordancia entre los resultados de RM e histología es alta en líneas generales.

Descrición dun modelo animal de imaxe cardíaca en infarto de miocardio mediante resonancia magnética.

Porto Mato L, Souto Bayarri M, Álvarez Castro E, Martínez Fernández J.

Resumo.

OBXECTIVOS:

- Describir e desenvolver un modelo animal, fiable e reproducible, que permita o estudo do infarto de miocardio mediante a imaxe por resonancia magnética.
- Estudar os cambios morfolóxicos e funcionais que ocorren no infarto de miocardio en función do tempo transcorrido tras o mesmo, en base ás imaxes de resonancia magnética.
- Comparar os resultados obtidos a través das imaxes de resonancia magnética cos resultados da análise histolóxica.

MÉTODOS:

- Seleccionáronse varios exemplares de ratas da cepa Wistar Kyoto, e tras ser sometidas a unha resonancia magnética cardíaca basal, levouse a cabo en cada unha delas unha intervención cirúrxica para suturar a arteria coronaria descendente anterior e producir o infarto. Posteriormente, realizáronse dúas resonancias magnéticas cardíacas en cada un dos exemplares, a primeira tres días despois da cirurxía e a segunda catro semanas despois da cirurxía. Finalmente, analizáronse as imaxes das resonancias a través do programa ImageJ.
- Comparáronse os resultados obtidos a través das imaxes de resonancia magnética cos resultados da análise histolóxica, procedentes do Traballo de Fin de Grao realizado por Tania Senín Ortigueira, alumna de farmacia da USC.

RESULTADOS:

- A fracción de exección diminúe de media entre un 5-6% ao terceiro día tras o infarto e despois estabilízase. A morfoloxía das lesións en secuencia de realce tardío de gadolinio é variable e a concordancia coa histoloxía é alta ou intermedia na maior parte dos casos. A área de miocardio infartado en xeral é menor do 10%.

CONCLUSIÓNS:

- O modelo descrito permite estudar o infarto de miocardio mediante a imaxe de RM. A función cardíaca diminúe lixeiramente, a morfoloxía das lesións é variable. A concordancia entre os resultados de RM e histoloxía é alta en liñas xerais.

Description of a cardiac imaging animal model in myocardial infarction through magnetic resonance imaging.

Porto Mato L, Souto Bayarri M, Álvarez Castro E, Martínez Fernández J.

Abstract.

OBJECTIVES:

- To describe and develop an animal model, reliable and reproducible, that allows the study of myocardial infarction through magnetic resonance imaging.
- To study the morphological and functional changes that occur in the myocardial infarction based on the time passed, according to the magnetic resonance imaging slices.
- To compare the results obtained through the magnetic resonance imaging slices with the results from the histological analysis.

METHODS:

- A group of Wistar Kyoto rat specimens were selected, and after undergoing basal magnetic resonance imaging, a surgical procedure was performed in order to ligate the left anterior descending artery and to produce the myocardial infarction. After that, two cardiac magnetic resonance imaging scans were carried out in each specimen, the first one three days after the surgery and the second one four days after the surgery. Finally, the slices were analysed through the ImageJ program.
- The results obtained through the magnetic resonance imaging slices were compared with the results from the histological analysis, given by the Final Degree Project made by Tania Senín Ortigueira, a pharmacy student at the USC.

RESULTS:

- The fractional shortening decreases around 5-6% on average at the third day after the infarction, and then it stabilizes. The morphology of the scars studied by delayed gadolinium enhancement MRI is variable and the consistence with the histological analysis is high or at least intermediate in the majority of the cases. The myocardial infarction area in general terms is less than 10%.

CONCLUSION:

- The model described allows the study of the myocardial infarction through MRI. The cardiac function slightly decreases, the morphology of the scars is variable. The consistence between the results of the MRI and the results of the histological analysis is high in general terms.

Índice.

Introducción.....	6
1. CORAZÓN Y VASOS CORONARIOS. RECUERDO ANATÓMICO.....	6
1.1 Anatomía cardíaca.....	6
1.2 Anatomía de los vasos coronarios.....	8
1.3 Anatomía de los vasos coronarios en la rata.....	10
2. INFARTO DE MIOCARDIO.....	11
3. RM CARDÍACA. APLICACIÓN EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.....	12
3.1 Generalidades de la RM.....	12
3.2 Aplicaciones de la RM en patología cardíaca.....	14
3.3 Planos de corte en RM cardíaca.....	14
3.4 Secuencias en RM cardíaca.....	15
Objetivos.....	18
Materiales y métodos.....	18
1. Procedimiento quirúrgico.....	18
2. RM cardíaca.....	24
3. Procesamiento de datos.....	25
Resultados.....	26
1. Cambios funcionales tras el infarto.....	26
2. Cambios morfológicos tras el infarto. RM vs histología.....	29
Discusión.....	34
Conclusiones.....	35
Agradecimientos.....	36
Referencias bibliográficas.....	36

INTRODUCCIÓN.

1. CORAZÓN Y VASOS CORONARIOS. RECUERDO ANATÓMICO.

1.1 Anatomía cardíaca.

El corazón es un órgano que forma parte del sistema cardiovascular y que tiene como función bombear la sangre con una presión suficiente para perfundir de manera adecuada todas las células del cuerpo. Tiene forma de pirámide triangular y está situado en el mediastino, con un vértice en la parte anteroinferior izquierda y una base en la parte posterosuperior derecha. Anatómicamente está rodeado por una membrana denominada pericardio y posee una serie de paredes y tabiques que delimitan las cavidades (1), que se muestran en la Figura 1.

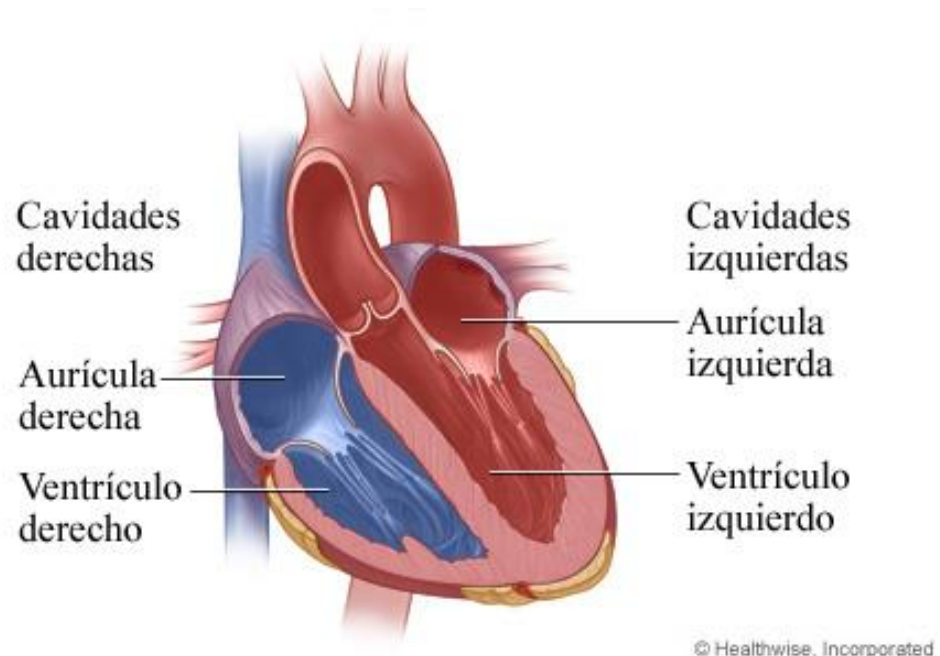


Figura 1. Cavidades del corazón (2).

El pericardio fija el corazón e impide que este se desplace, pero al mismo tiempo permite que se contraiga para ejercer su función de bombeo. Diferenciamos dos tipos, el pericardio fibroso (externo) y el pericardio seroso (interno). El pericardio seroso, a su vez, se divide en capa visceral o epicardio (interna, adherida al miocardio) y capa parietal (externa, se fusiona con el pericardio fibroso). Entre la capa visceral y la parietal se encuentra la cavidad pericárdica, que contiene el líquido pericárdico, que tiene como función reducir la fricción que se produce entre ambas capas con los movimientos del corazón (1). Todo esto se puede apreciar con más detalle en la Figura 2.

La capa visceral o epicardio se continúa con el miocardio (músculo estriado cardíaco), y el miocardio se continúa con el endocardio, que está en contacto con la sangre de las cavidades. Epicardio, miocardio y endocardio forman las paredes del corazón, que delimitan las cuatro cavidades: aurícula derecha, ventrículo derecho, aurícula izquierda y ventrículo izquierdo (1).

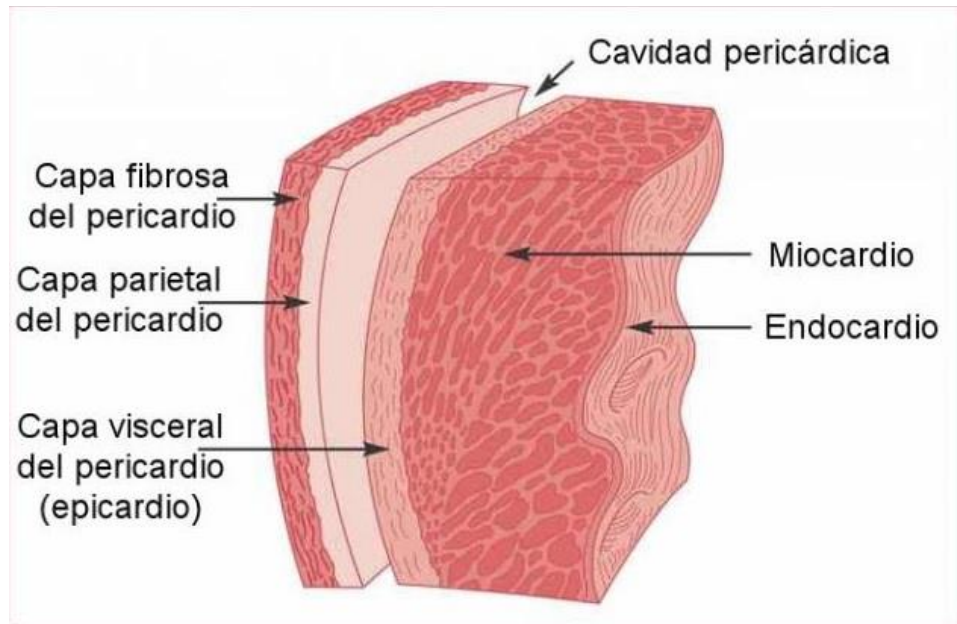


Figura 2. Pericardio y pared cardíaca (3).

La aurícula derecha recibe la sangre no oxigenada procedente de las venas cavas superior e inferior, además del seno coronario. Esta sangre pasará al ventrículo derecho a través del orificio auriculoventricular derecho, donde está situada la válvula tricúspide. En el ventrículo derecho tenemos varias estructuras anatómicamente relevantes, como son las trabéculas carnosas (formadas por músculo), los músculos papilares y las cuerdas tendinosas, que colaboran en la apertura y el cierre de la tricúspide. Desde el ventrículo derecho, la sangre continuará hacia el tronco arterial pulmonar y posteriormente hacia las arterias pulmonares, tras haber atravesado la válvula semilunar pulmonar. Una vez que se produce el intercambio gaseoso en los capilares pulmonares, la sangre regresa al corazón a través de las venas pulmonares y se introduce en la aurícula izquierda. Finalmente, tras atravesar el orificio auriculoventricular izquierdo, donde se encuentra la válvula mitral, la sangre pasa al ventrículo izquierdo desde donde saldrá eyectada hacia la circulación sistémica. En esta cámara cardíaca, las paredes son notablemente más gruesas que en cualquier otra, debido a que se necesita ejercer una mayor presión para que la sangre llegue a los vasos más distales del cuerpo. Además, en el ventrículo izquierdo vamos a tener también trabéculas carnosas, músculos papilares y cuerdas tendinosas, como ocurría en el derecho, que colaboran en la dinámica de la válvula mitral (Figura 3). Las dos aurículas y los dos ventrículos están separados por los tabiques interauricular e interventricular, respectivamente (1).

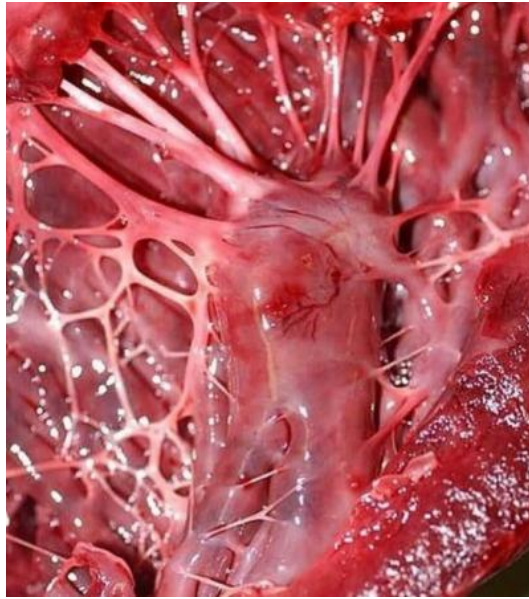


Figura 3. Músculos papilares y cuerdas tendinosas en una imagen macroscópica de una pared ventricular humana. (4)

1.2 Anatomía de los vasos coronarios.

Los vasos coronarios son aquellos que irrigan la propia pared miocárdica. Como ocurre en otros órganos, la sangre rica en oxígeno llega a través de las arterias coronarias y la sangre que regresa al sistema venoso lo hace a través de las venas coronarias. La anatomía de estos vasos no siempre es fácil de estudiar, ya que existe una importante variabilidad interindividual, sobre todo cuanto más distal sea la localización del vaso en cuestión. En relación con esto tenemos el concepto de la dominancia, que puede ser derecha o izquierda (siendo en el 85% de la población derecha). Un individuo tendrá dominancia derecha o izquierda en función de la arteria que origina la descendente posterior, es decir, si la arteria descendente posterior tiene su origen en la coronaria derecha el individuo tendrá dominancia derecha, y si tiene su origen en la circunfleja tendrá dominancia izquierda. Este es el ejemplo más evidente de la gran variabilidad que hay entre unos individuos y otros, pero no es el único, pues puede existir variabilidad tanto en número de ramas, en el trayecto, en el calibre, etc. (5,6).

Las arterias coronarias tienen su origen en la raíz aórtica, más concretamente en los senos aórticos o senos de Valsalva. Desde aquí se originan la arteria coronaria derecha y la arteria coronaria izquierda. La arteria coronaria derecha discurre por el surco coronario derecho hasta el surco interventricular posterior, donde como ya hemos dicho anteriormente, en aquellos individuos con dominancia derecha originará la arteria descendente posterior. Las ramas principales de la arteria coronaria derecha, además de la descendente posterior, son la arteria del cono arterioso, la arteria del nodo sinusal, la arteria del nodo auriculoventricular, la arteria marginal derecha y la rama posterolateral derecha (debido a la variabilidad ya comentada, algunas de estas ramas pueden tener su origen en la arteria circunfleja dependiendo de la

anatomía de cada individuo) (5). Las arterias principales y las ramas de mayor calibre suelen ser subepicárdicas, en cambio, las que discurren por el surco auriculoventricular o interventricular muchas veces están situadas en profundidad (7). La arteria coronaria derecha y sus ramas irrigan la aurícula derecha, la mayor parte del ventrículo derecho, la mitad derecha de la cara inferior del ventrículo izquierdo, el nodo sinusal, el nodo auriculoventricular, el tercio posterior del tabique interventricular y el haz de His (8).

La arteria coronaria izquierda se denomina tronco coronario izquierdo en su trayecto inicial, y se va a bifurcar en la arteria descendente anterior y en la arteria circunfleja. La arteria descendente anterior discurre por el surco interventricular anterior y llega hasta el ápex, sobrepasándolo en muchas ocasiones y recurriendo hacia el tercio distal de la cara inferior del corazón. Irriga la mayor parte del ventrículo izquierdo (cara anterior y parte de la cara lateral), parte del septo y también parte del ventrículo derecho. A partir de ella se originan varias ramas, como la arteria del cono arterioso, que se comunica con la rama que procede del lado opuesto, las ramas diagonales y las ramas septales. La arteria circunfleja discurre por el surco coronario izquierdo y se dirige hacia el surco interventricular posterior. Como ya hemos visto, en los individuos con dominancia izquierda, la arteria descendente posterior va a tener su origen en esta arteria. Otras de las ramas de la arteria circunfleja son las auriculares (irrigan la aurícula izquierda) o las obtusas marginales (irrigan parte de la cara lateral del ventrículo izquierdo) (5). En algunos individuos puede estar presente también una tercera arteria procedente del tronco coronario izquierdo que se denomina arteria o rama intermedia, que se sitúa entre la arteria descendente anterior y la arteria circunfleja y que discurre por la pared lateral del ventrículo izquierdo (5,6).

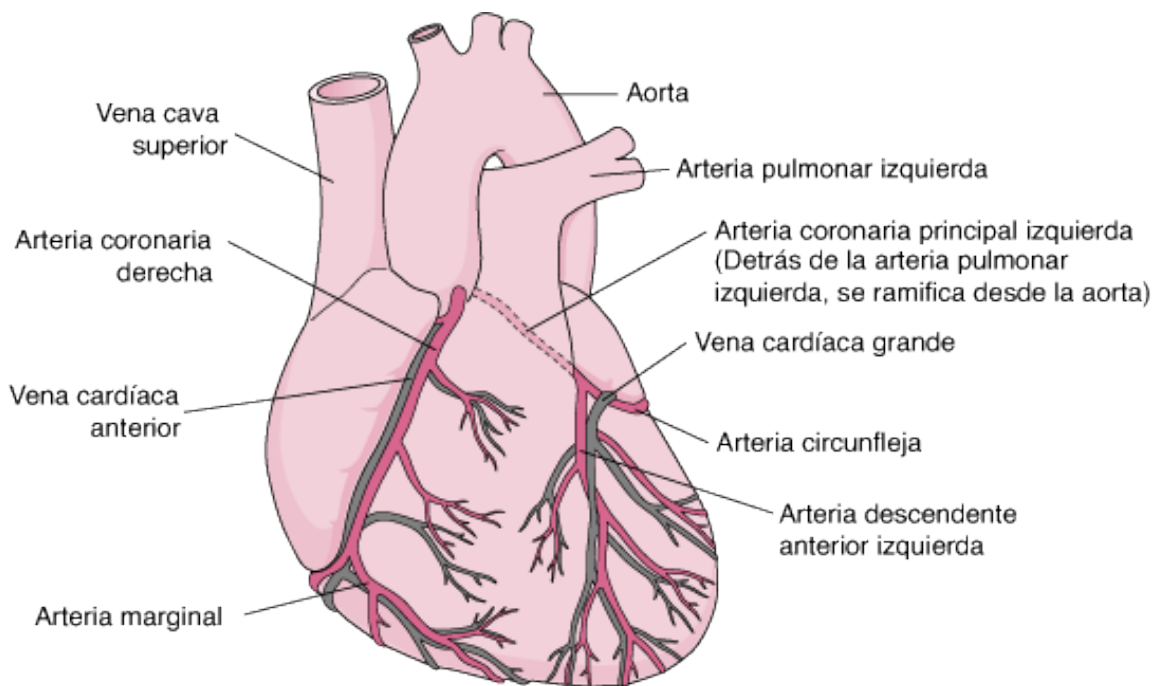


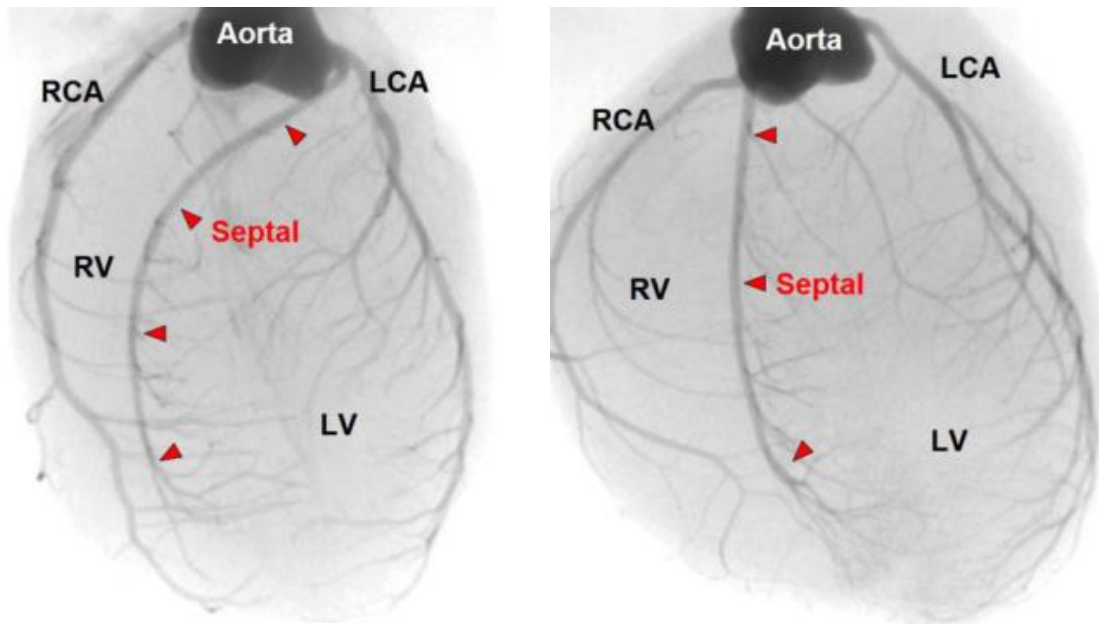
Figura 4. Vasos coronarios (9).

Las venas coronarias se encargan de devolver la sangre procedente de las arterias coronarias al sistema venoso, en concreto a la aurícula derecha. El estudio de estos vasos tiene menor interés que el de las arterias, puesto que su implicación es menor en la patología coronaria. Aunque existe de nuevo una gran variabilidad interindividual, podemos distinguir dos venas principales, la vena cardíaca magna, grande o mayor (izquierda) y la vena cardíaca menor (derecha) (10). Ambas venas se van a reunir formando el seno coronario, que se sitúa en el surco auriculoventricular posterior y que lleva la sangre hasta la aurícula derecha (11). Además, existen otras venas de menor calibre, como las venas cardíacas anteriores, las venas cardíacas mínimas, la vena interventricular posterior, la vena posterior del ventrículo izquierdo o la vena oblicua de la aurícula izquierda (7). En la Figura 4 se muestra una representación gráfica de los vasos coronarios más importantes.

1.3 Anatomía de los vasos coronarios en la rata.

La rata es un animal de experimentación que presenta unas características y unas posibilidades que lo hacen muy atractivo para el estudio del infarto de miocardio. Debido a que es el animal sobre el que pretendemos trabajar para desarrollar nuestro modelo debemos conocer cuál es la anatomía de sus vasos coronarios y, sobre todo, cuáles son sus principales diferencias en relación con la anatomía coronaria humana.

La primera diferencia importante es la presencia en la rata de la arteria coronaria septal, que cómo su propio nombre indica va a irrigar el septo interventricular, y la ausencia de la arteria coronaria descendente posterior, que sí tiene importancia en humanos. Este hecho implica que gran parte de la pared del ventrículo izquierdo (el septo interventricular) va a estar irrigado por la arteria coronaria septal y no por la arteria coronaria descendente anterior, como ocurre en humanos. Por otro lado, hemos comentado en el epígrafe anterior que existe una gran variabilidad interindividual en humanos, no obstante, diferenciamos dos patrones predominantes en función de la dominancia (derecha o izquierda). En la rata, esta variabilidad es aún mayor, y a pesar de que también se diferencian dos patrones en función de la localización de la arteria coronaria septal (en el 60% de las ratas es rama del tronco coronario izquierdo y en el 40% de la arteria coronaria derecha, como se muestra en las Figuras 5 y 6), el origen de la arteria circunfleja no va a ser constante como sí ocurre en humanos. Concretamente, en la mayoría de los casos la arteria circunfleja tendrá su origen en un tronco coronario izquierdo largo (dentro de este grupo curiosamente se incluyen todos aquellos en los que la arteria coronaria septal es rama de la coronaria derecha, pero también parte de los casos en los que la septal es rama del tronco coronario izquierdo), en un porcentaje menor la arteria circunfleja tendrá su origen en un tronco coronario izquierdo corto (al igual que la arteria coronaria descendente anterior y la septal) y de manera excepcional la arteria circunfleja será rama de la arteria coronaria septal (12). Todas estas variaciones anatómicas ocurren en ratas de la cepa Lewis, no obstante, es probable que haya a su vez diferencias entre las distintas cepas.



Figuras 5 y 6. Arteriografías donde se aprecia la arteria coronaria septal que se origina en el tronco coronario izquierdo (60%) y en la arteria coronaria derecha (40%), respectivamente (12).

2. INFARTO DE MIOCARDIO.

La patología del corazón es muy prevalente y constituye en su conjunto la principal causa de muerte a nivel mundial. Dentro de esta categoría, una de las enfermedades más importantes es el infarto de miocardio, que se define como un proceso patológico en el que se produce necrosis del músculo cardíaco debido a una oclusión total o parcial del flujo sanguíneo coronario. El infarto se engloba dentro de una entidad más amplia denominada cardiopatía isquémica, que presenta varias formas en función del grado de oclusión del vaso en cuestión. En el año 2016, la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte a nivel mundial, responsable de 15,2 millones de defunciones de un total de 56,8 millones (26,8%), y de las cuales 5,7 millones fueron debidas a infarto de miocardio exclusivamente. Además, atendiendo a los años de vida ajustados por discapacidad, AVADs o DALYs (medida que combina los años de vida perdidos debido a muerte prematura y los años vividos con discapacidad), la cardiopatía isquémica es la patología más influyente, representando un 13% del global, del cual un 5% se corresponde al infarto de miocardio exclusivamente. Esta enfermedad cobra aún más relevancia a nivel europeo, pues en el mismo año fue responsable de 3,3 millones de defunciones de un total de 9,2 millones (36,1%), y causante del 20% de la carga de enfermedad global en Europa, atendiendo a los datos de AVADs (13).

La cardiopatía isquémica puede ocurrir por diversas causas, pero el problema casi siempre tiene su origen en un fenómeno degenerativo y proliferativo de la pared arterial denominado aterosclerosis. La aterosclerosis comienza en el endotelio de los vasos y se continúa hacia la pared de estos, produciéndose un daño que conduce a una pérdida de la capacidad de dilatación y que va a favorecer el acúmulo de grasa que posteriormente va a formar

las placas de ateroma que ocluyen la luz del vaso. En el desarrollo de la aterosclerosis juegan un papel muy importante los factores y los marcadores de riesgo cardiovascular, los primeros modificables y los segundos no modificables. Entre los factores destacamos la inactividad física, la dieta inadecuada, el tabaquismo u otras enfermedades concomitantes como la diabetes, la hipercolesterolemia, la hipertensión o la obesidad. Por otro lado, los principales marcadores son la edad (a mayor edad mayor riesgo) y el sexo masculino.

El infarto de miocardio es la forma más grave de cardiopatía isquémica. Para que ocurra el infarto tiene que haber necrosis, y esta necrosis viene precedida por una fase de isquemia. La isquemia es un fenómeno que aparece cuando hay un déficit de perfusión en las arterias coronarias, y va a estar determinada por una disminución del aporte sanguíneo, por un aumento de la demanda por parte del músculo cardíaco, o por ambas circunstancias. No obstante, para que se produzca la necrosis y por tanto el infarto, no es suficiente con que exista isquemia, sino que esa isquemia debe ser mantenida durante el tiempo necesario para que se produzca la muerte celular. Como ya hemos comentado, la aterosclerosis es el origen del problema en la mayor parte de los casos, y es la responsable de que se produzca la isquemia y la posterior necrosis. Existen placas de ateroma que permanecen estables durante mucho tiempo y no van a producir isquemia en condiciones normales, sin embargo, existen también otras placas más vulnerables que pueden llegar a romperse, poniendo en marcha la cascada de la coagulación y originando un trombo que va a ocluir el vaso de forma parcial o total.

Diferenciamos dos tipos de infartos en función del grado de oclusión del vaso y, en consecuencia, del grado de afectación de la pared cardíaca (de esto último dependerá la repercusión electrocardiográfica): si el trombo ocluye por completo la luz del vaso en cuestión, estamos ante un infarto de miocardio con elevación del segmento ST; en cambio, si la oclusión es parcial el infarto será sin elevación del segmento ST. Este matiz es muy importante sobre todo a la hora de enfocar el tratamiento en la fase aguda. Por otro lado, debemos tener en cuenta que los efectos de la isquemia en el miocardio son dependientes del tiempo. En la primera hora de isquemia, lo que primero se afecta es la zona del subendocardio. Después, se va a afectar la zona media del músculo y a partir de las tres horas de isquemia la necrosis va a ser de toda la pared del corazón (necrosis transmural).

3. RM CARDÍACA. APLICACIÓN EN EL INFARTO DE MIOCARDIO.

3.1 Generalidades de la RM.

La imagen por resonancia magnética es una técnica de imagen no invasiva que emplea el fenómeno físico de la resonancia magnética nuclear para obtener información del cuerpo a analizar y posteriormente, mediante un procesamiento informático, transformar esta información en una imagen (14). El fenómeno de la resonancia magnética nuclear se basa en el resultado de la interacción entre los núcleos atómicos que poseen un número impar de protones y/o neutrones (que tienen una serie de propiedades mecano-cuánticas de interés para la

resonancia, en concreto un valor de *spin* distinto de 0) y los campos magnéticos externos. Estos núcleos, bajo la acción de un campo magnético externo van a resonar y van a orientarse a una determinada frecuencia y en una determinada dirección. Si posteriormente aplicamos otro campo magnético sobre estos núcleos y modificamos su orientación obtendremos una señal, que es la que se va a procesar para poder obtener una imagen. Debido a que la mejor señal se obtiene de aquellos núcleos que tienen un número distinto de protones que de neutrones (y que poseen un *spin* distinto de 0 y distinto de 1), el elemento ideal para observar este fenómeno va a ser el hidrógeno, ya que su isótopo más abundante (el hidrógeno-1 o protio) cumple esta característica (contiene un protón y un electrón). El hecho de que el hidrógeno esté tan ampliamente distribuido en la naturaleza tanto en su forma molecular (H_2) como en el agua (H_2O), y en concreto en el cuerpo humano, convierte a este fenómeno físico y a su aplicación mediante la técnica de imagen por resonancia magnética en una herramienta de gran utilidad en medicina.

Concretamente, la introducción de esta técnica de imagen en el ámbito médico se remonta al año 1971, cuando Raymond V. Damadian publica en la revista *Science* un artículo acerca de la utilidad de la imagen por resonancia magnética para la detección de tumores (15). Es una técnica que presenta múltiples ventajas en comparación con otras técnicas de imagen similares (como por ejemplo la TC), pues no emplea radiaciones ionizantes, permite estudiar los tejidos blandos con un gran poder de resolución y no presenta efectos adversos destacables; no obstante, tiene algunos inconvenientes, como el elevado coste, la menor disponibilidad, la mayor duración de la prueba o la contraindicación de esta en determinados tipos de pacientes (no colaboradores, obesos mórbidos, portadores de marcapasos, etc.). En la Figura 7 se observa un equipo de imagen por resonancia magnética, como los que se pueden encontrar en muchos hospitales actualmente.



Figura 7. Equipo de imagen por resonancia magnética (16).

3.2 Aplicaciones de la RM en patología cardíaca.

Dentro de las técnicas de imagen que se emplean para el estudio del corazón, podemos destacar principalmente la ecocardiografía, la resonancia magnética y la tomografía computarizada. A pesar de que la prueba de imagen más extendida para estudiar el corazón es la ecocardiografía (debido a su bajo coste y a su mayor disponibilidad), la resonancia magnética ocupa un lugar muy importante en el manejo de toda la patología cardíaca, y en líneas generales va a estar indicada en aquellos casos en los que la ecocardiografía no es concluyente. Concretamente, en el infarto de miocardio, la resonancia magnética constituye el *gold standard*, debiendo ser realizada en todos los pacientes si no existe ninguna contraindicación. En ellos, gracias a esta técnica podremos cuantificar la función del corazón, valorar la perfusión y la viabilidad del miocardio y estudiar la vascularización coronaria. Otras indicaciones son el estudio de enfermedades valvulares, miocardiopatías, enfermedades del pericardio, cardiopatías congénitas o el estudio de masas cardíacas (17).

3.3 Planos de corte en RM cardíaca.

Los planos de corte que vamos a utilizar para estudiar el corazón en RM van a ser los siguientes:

- Plano eje largo vertical (dos cámaras). Se emplea principalmente para estudiar las cámaras izquierdas del corazón y sus relaciones anatómicas (18).
- Plano cuatro cámaras (eje largo horizontal). Se emplea para visualizar las cuatro cámaras del corazón, el ápex y las válvulas mitral y tricúspide (18).
- Plano eje corto. Se emplea únicamente para valorar y cuantificar la función del corazón a través del estudio de su contractilidad (18).

En las Figuras 8-10 se observan varios ejemplos de estos tres planos de corte. Además, también disponemos de los planos tracto de salida tanto del ventrículo derecho como del ventrículo izquierdo (18).

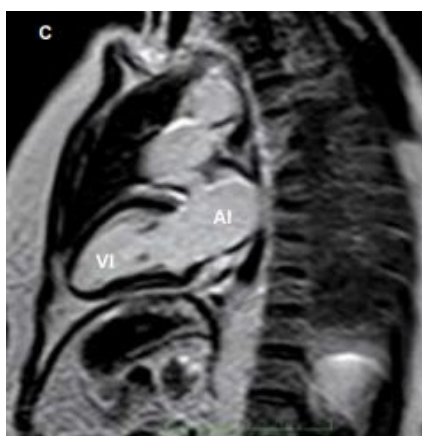


Figura 8. Corte de RM cardíaca en plano eje largo vertical, donde podemos visualizar tanto aurícula izquierda (AI) como ventrículo izquierdo (VI) (18).

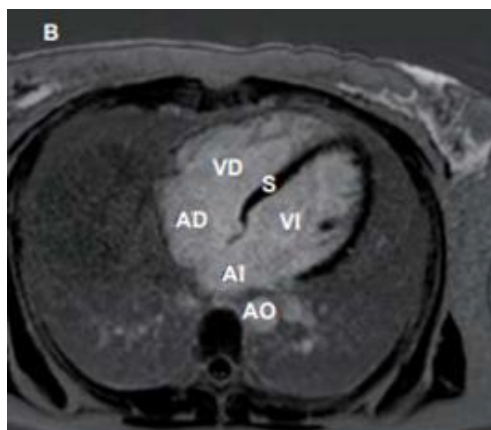


Figura 9. Corte de RM cardíaca en plano cuatro cámaras, donde podemos visualizar la aurícula derecha (AD), el ventrículo derecho (VD), la aurícula izquierda (AI) y el ventrículo izquierdo (VI), además del septo interventricular (S) y de la aorta (AO) (18).

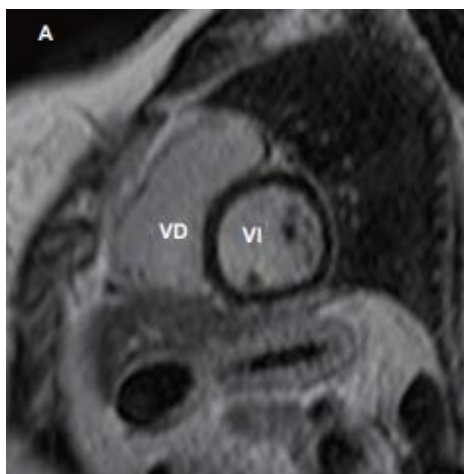


Figura 10. Corte de RM cardíaca en plano eje corto, donde podemos visualizar tanto ventrículo derecho (VD) como ventrículo izquierdo (VI) (18).

3.4 Secuencias en RM cardíaca.

En el estudio del corazón mediante la imagen por resonancia magnética se emplean diversas secuencias en función de lo que queramos visualizar. Las más empleadas son las siguientes: la secuencia “sangre negra”, la secuencia cine o SSPF (Steady State Free Precession), las secuencias de flujo y la secuencia con realce tardío de gadolinio. Mediante la secuencia “sangre negra” podemos estudiar la morfología del corazón, a través de las secuencias de cine y de flujo medimos su función, y la secuencia con realce tardío nos permite estudiar de manera más detallada el estado del miocardio y su viabilidad (18).

La secuencia realce tardío es la prueba de elección para evaluar la lesión miocárdica tras un infarto, aunque no es específico ya que también se emplea para estudiar otras cardiopatías. Para poder llevar a cabo esta prueba debemos administrar un contraste intravenoso compuesto

por gadolinio, un metal que es tóxico y que puede causar problemas en aquellos pacientes con insuficiencia renal. Concretamente, el gadolinio se ha relacionado con la fibrosis sistémica nefrogénica, no obstante, diversos estudios recientes afirman que este metal también puede quedar retenido en el cerebro, sin conocerse aún la posible repercusión de este hecho sobre la salud a largo plazo. Por este motivo, en el año 2017 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), basándose en las recomendaciones del Comité Europeo para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia, estableció que había un determinado grupo de estos contrastes (los que estaban compuestos por gadolinio de estructura lineal) en los que los beneficios clínicos no superaban a los posibles riesgos derivados de su uso, recomendando la suspensión de su comercialización y abogando por el uso de otro tipo de contrastes (compuestos por gadolinio de estructura macrocíclica) (19). Por tanto, debemos ser cautos a la hora de emplear el gadolinio y atender a los posibles efectos secundarios que puedan aparecer como consecuencia de su uso.

Una vez inyectado el contraste, mediante una técnica de inversión-recuperación se anula el miocardio sano, y debido a que el gadolinio solamente va a entrar en aquellos miocitos que presenten un daño en su membrana, lo que veremos en la imagen de RM es una hiperseñal en la secuencia de realce tardío (a los 10 minutos, aproximadamente) que se corresponderá con la zona de tejido muscular infartada. Existen diferentes patrones de realce tardío miocárdico en función de si la patología que estamos estudiando es de etiología isquémica o no isquémica, no obstante, en el caso del infarto la zona de necrosis va a ser típicamente subendocárdica o transmural, siguiendo una distribución coronaria (20). En las Figuras 11-13 se observan varios ejemplos de cortes de RM cardíaca en esta secuencia.

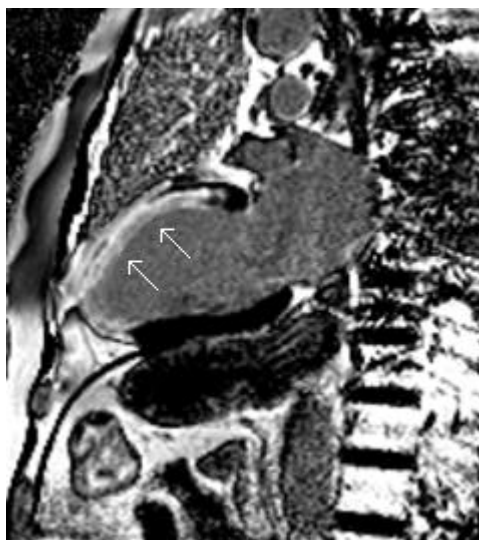


Figura 11. Corte de RM cardíaca en plano eje largo vertical, donde se observa un infarto transmural (territorio de la arteria descendente anterior, señalado con las flechas blancas) en secuencia de realce tardío con gadolinio.

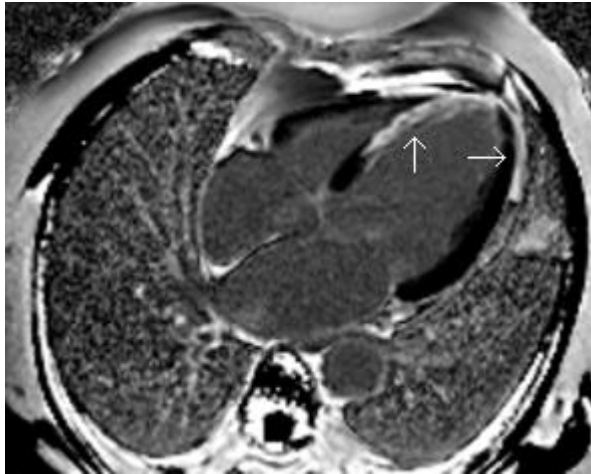


Figura 12. Corte de RM cardíaca en plano cuatro cámaras, donde se observa un infarto transmural (territorio de la arteria descendente anterior, señalado con las flechas blancas) en secuencia de realce tardío con gadolinio.

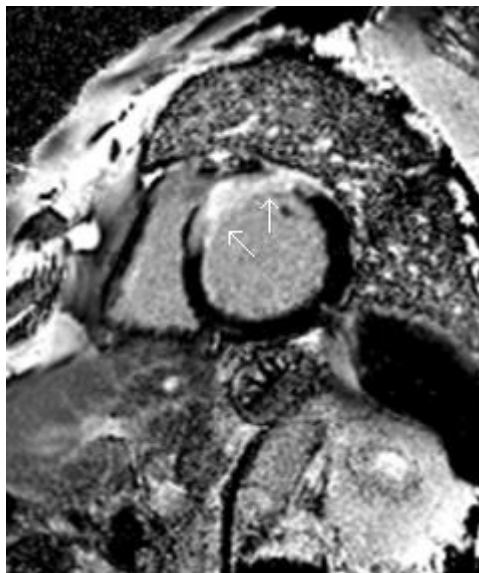


Figura 13. Corte de RM cardíaca en plano eje corto, donde se observa un infarto transmural (territorio de la arteria descendente anterior, señalado con las flechas blancas) en secuencia de realce tardío con gadolinio.

OBJETIVOS.

El principal objetivo de este estudio es describir y desarrollar un modelo animal, fiable y reproducible, que permita el estudio del infarto de miocardio mediante la imagen por resonancia magnética. Existen numerosas publicaciones acerca del tema y diferentes técnicas y procedimientos para el desarrollo del modelo, no obstante, la más estudiada y practicada hasta el momento es la que conlleva la oclusión quirúrgica de la arteria coronaria descendente anterior (21–23).

Por otro lado, mediante el modelo que pretendemos desarrollar y las imágenes de resonancia magnética que obtendremos, otro de los objetivos será estudiar los cambios morfológicos y funcionales que ocurren en el infarto de miocardio en función del tiempo transcurrido tras el mismo.

Finalmente, y en base a todo lo observado anteriormente, pretendemos comparar los resultados obtenidos a través de las imágenes de resonancia magnética con los resultados del análisis histológico que será llevado a cabo por Tania Senín Ortigueira, alumna de farmacia de la USC, en su Trabajo de Fin de Grado acerca del remodelado cardíaco en el infarto de miocardio en ratas.

MATERIALES Y MÉTODOS.

Para llevar a cabo este estudio, tomamos como referencia el procedimiento descrito por Antonio E.L. *et al.* en su trabajo acerca de la creación de un modelo de infarto de miocardio mediante la ablación por radiofrecuencia del ventrículo izquierdo en ratas (23), haciendo algunas modificaciones para adaptarnos a las necesidades de nuestro estudio.

1. Procedimiento quirúrgico.

Los animales que empleamos fueron ratas macho de la cepa Wistar Kyoto, de aproximadamente 6 meses de edad y de entre 250 y 350 gramos de peso. Para realizar el acto quirúrgico, utilizamos un aparato de ventilación mecánica RWD VentStar® específico para animales de experimentación, un evaporador de isoflurano RWD R580 y material quirúrgico básico como tijeras, pinzas, bisturís, separadores, porta agujas y suturas de diversos tipos, como el Vicryl™ (poliglactina) 4-0 y el Prolene™ (polipropileno) 6-0. También se emplearon jeringas, esparadrapos y otro material básico auxiliar, además de una maquinilla de rasurado, una manta eléctrica calefactable y diversos fármacos que fueron necesarios para conseguir una sedación y una analgesia eficaz en los animales, como el Sedaxylan® (xilacina), el Ketolar® (ketamina) o el Buprenodale® (buprenorfina). Todo este material se muestra a continuación en las Figuras 14-17.



Figura 14. Vista general del material quirúrgico y de los fármacos utilizados.



Figura 15. Vista general del sistema de anestesia.

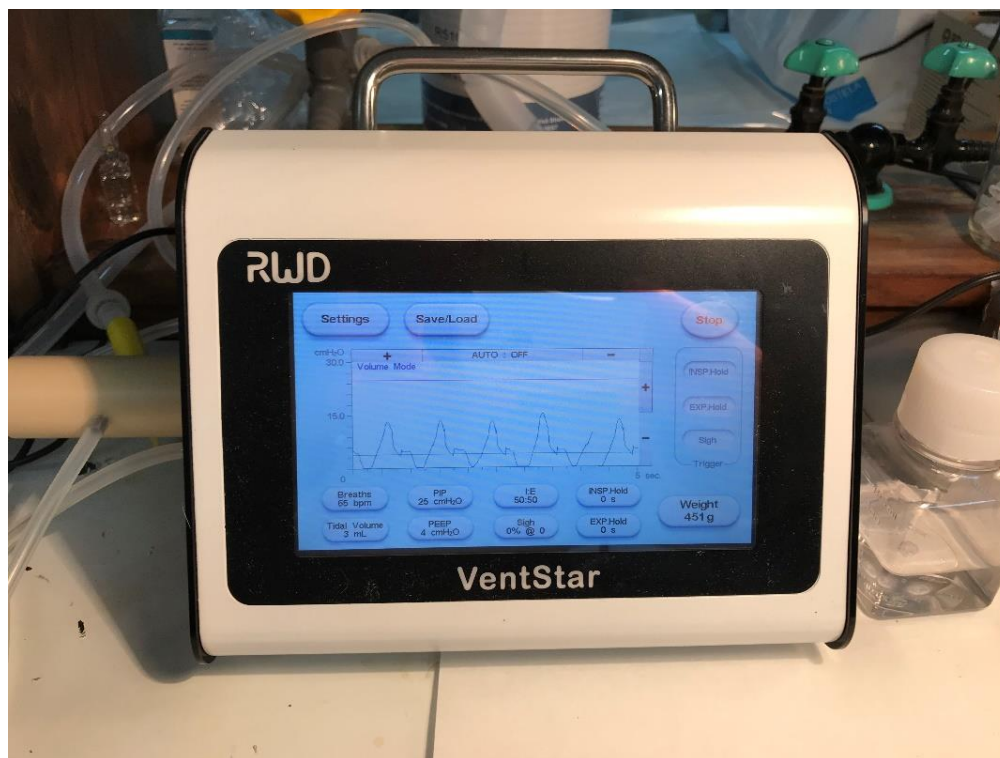


Figura 16. Aparato de ventilación mecánica RWD VentStar®



Figura 17. Manta eléctrica calefactable.

Para llevar a cabo el protocolo quirúrgico seguimos los siguientes pasos:

- Tras un período de ayuno de 12 horas para prevenir episodios de broncoaspiración durante la inducción anestésica, la rata es trasladada desde el animalario hasta el laboratorio y es pesada en la báscula.

- Para la inducción anestésica, le inyectamos 60 mg/kg de ketamina, 5 mg/kg de xilacina y a continuación la introducimos en una caja transparente donde le administramos isoflurano al 2-3%.
- A continuación, le rasuramos la pared torácica izquierda y procedemos a realizar la intubación endotraqueal en la posición que se muestra en la Figura 18.



Figura 18. Intubación.

- Una vez intubado el animal, conectamos el tubo al aparato de ventilación mecánica, manteniendo un flujo constante de isoflurano al 1%. Los parámetros de la ventilación mecánica se ajustarán al peso de la rata, intentando mantener siempre que podamos unos volúmenes tidales bajos y una frecuencia respiratoria alta para facilitar la movilización y el manejo del corazón posteriormente durante la cirugía.
- Colocamos a la rata sobre la manta calefactable en decúbito lateral izquierdo y en ligera lordosis, y aplicamos sobre la zona rasurada povidona yodada para desinfectar el campo quirúrgico (Figura 19). Además, aplicamos una gota de vaselina en cada ojo para prevenir la sequedad durante la intervención.



Figura 19. Preparación del campo quirúrgico.

- Practicamos una pequeña incisión con el bisturí en el 3^{er} espacio intercostal y esperamos a que se genere un neumotórax debido a la entrada de aire del exterior. Después ampliamos la incisión con las tijeras hasta unos 3 centímetros aproximadamente. Ayudándonos del separador, traccionamos las costillas para poder acceder al corazón y a continuación abrimos el pericardio para visualizar la circulación coronaria. Si tenemos dificultad a la hora de movilizar el corazón podemos dar un punto de sutura de polipropileno 6-0 en la pared ventricular izquierda para traccionar el corazón hacia el exterior.
- Una vez localizada la arteria coronaria descendente anterior, ligamos con un punto de sutura de polipropileno 6-0 a unos 3 milímetros del apéndice auricular izquierdo, y comprobamos que la isquemia es efectiva visualizando la palidez de la pared cardíaca. Podemos dar algún punto de sutura adicional si lo creemos conveniente (Figura 20).



Figura 20. Punto de sutura en la arteria coronaria descendente anterior.

- Después, suturamos la pared torácica en bloque (mediante técnica de sutura interrumpida) y la piel (mediante sutura continua) empleando en ambos casos una sutura de poliglactina 4-0, asegurándonos de que extraemos todo el aire de la caja torácica con la ayuda de una jeringa (creando vacío o presión negativa intratorácica) y evitando así que persista el neumotórax (Figura 21).



Figura 21. Sutura final completada.

- Finalmente, inyectamos 0,1-2,5 mg/kg de buprenorfina subcutánea en la pared abdominal de la rata, interrumpimos el flujo de isoflurano y procedemos a extubarla cuando vemos que es capaz de respirar por sus propios medios.

2. RM cardíaca.

Cada rata fue sometida a tres pruebas de resonancia magnética (RM): una basal previa a la cirugía, otra 3 días después de la cirugía y otra 4 semanas después de la cirugía. Para realizar las pruebas, las ratas fueron sometidas al mismo procedimiento anestésico que en la cirugía, ya explicado anteriormente. El aparato de resonancia magnética que empleamos es un Bruker BioSpin modelo BioSpec 94/20 USR de 9.4T, con una amplitud de gradiente de 440 mT/m y una bobina de volumen de 7 cm de diámetro (Figura 22). Las secuencias que realizamos fueron la secuencia cine en plano eje corto, secuencia cine en plano cuatro cámaras y la secuencia de inversión-recuperación para estudiar el realce tardío de gadolinio del miocardio. Para obtener las imágenes de la secuencia cine (eco de gradiente), empleamos un tiempo de repetición de 8 ms, un tiempo de eco de 3,3 ms, un grosor de corte de 1,5 mm sin separación entre cortes, un campo de visión de 60x60 mm² y un tamaño de matriz de 256x256 (con una resolución isotrópica de 0,234 mm/pixel). La secuencia de cine estaba compuesta por un total de 16 frames, que cubrían el ciclo cardíaco al completo. Cada 5 minutos se obtenía un corte en plano eje corto, y en total se obtuvieron entre 8 y 10 cortes de todo el corazón en cada procedimiento. Después de la secuencia cine, la presencia de realce tardío miocárdico fue valorada a los 10 minutos tras la inyección de 0,5 mmol/kg de Gd-DTPA intravenoso en una vena caudal del animal (Figuras 23 y 24). En este caso, los parámetros empleados fueron un tiempo de repetición de 430 ms, un tiempo de eco de 2,1 ms, una resolución interpolada de 0,313x0,313 mm y un grosor de corte de 1,5 mm sin separación entre cortes. El tiempo de inversión fue optimizado para anular la señal de miocardio normal de forma manual para cada rata. Todas las pruebas fueron realizadas con ventilación mecánica invasiva y con monitorización tanto de la ventilación como del trazado electrocardiográfico simultáneo.



Figura 22. Equipo de resonancia magnética empleado.



Figuras 23 y 24. Preparación del animal para la prueba de imagen e inyección de contraste.

3. Procesamiento de datos.

Las imágenes obtenidas fueron analizadas mediante el programa ImageJ, a través del cual se midieron los diámetros y áreas telesistólicas y telediastólicas del ventrículo izquierdo a nivel del músculo papilar anterior en el plano eje corto en todas las resonancias (basal, 3^{er} día tras la cirugía y 4^a semana tras la cirugía), y a partir de estos resultados se estimó la fracción de eyección ventricular de cada rata en cada una de ellas. Acompañando a los resultados obtenidos se incluyeron varias medidas de dispersión en cada uno de los subgrupos (rango, desviación típica y coeficiente de variación), además del cálculo de los valores medios.

Por otro lado, se estudiaron las secuencias de inversión-recuperación con realce tardío de gadolinio en la segunda y en la tercera resonancia (3^{er} día y 4^a semana), clasificando los resultados obtenidos en cuatro grupos en función de la intensidad y el tamaño de la señal (fuerte, intermedia, débil y ausente). Después, se compararon los resultados de las resonancias con el área y el porcentaje relativo del miocardio infartado apreciable en los cortes histológicos, analizados por Tania Senín Ortigueira en su Trabajo de Fin de Grado acerca del remodelado cardíaco en el infarto de miocardio en ratas. Finalmente, se llevó a cabo una comparación cualitativa más detallada entre los cortes de resonancia y los cortes histológicos de cada rata en base a las imágenes obtenidas, estableciendo varios grados (alto, intermedio y bajo) en función de la concordancia entre ambas técnicas.

RESULTADOS.

1. Cambios funcionales tras el infarto.

Los resultados obtenidos tras analizar las imágenes de resonancia magnética y llevar a cabo las mediciones de los diámetros correspondientes se muestran en la Figura 25. En las Figuras 26-28 se muestran varios ejemplos gráficos de estas mediciones.

	DTD-VI Basal	DTS-VI Basal	FE Basal (%)	DTD-VI 3d	DTS-VI 3d	FE 3d (%)	DTD-VI 4s	DTS-VI 4s	FE 4s (%)
WK_2	8,9	5,3	40,4	8,0	5,3	33,7	9,1	5,6	38,5
WK_6	9,8	5,2	46,9	9,1	6,4	29,7	9,5	6,0	36,8
WK_11	8,5	5,0	41,2	8,6	5,6	34,9	9,5	5,6	41,1
WK_12	9,4	5,6	40,4	9,5	6,3	33,7	9,7	6,0	38,1
WK_16	8,1	5,0	38,3	8,4	5,2	38,1	9,1	5,2	42,9
WK_20	9,4	5,3	43,6	8,5	5,3	37,6	9,6	5,8	39,6
WK_21	10,3	5,4	47,6	10,0	5,9	41,0	10,1	6,7	33,7
WK_22	10,1	6,0	40,6	9,8	5,8	40,8	10,3	6,1	40,8
WK_23	9,7	5,3	45,4	9,0	5,2	42,2	10,4	6,2	40,4
Rango	2,2	1,0	9,3	2,0	1,2	12,5	1,3	1,5	9,2
Media	9,4	5,3	42,7	9,0	5,7	36,9	9,7	5,9	39,1
DT (s)	0,73	0,31	3,28	0,68	0,46	4,17	0,48	0,43	2,71
CV (%)	7,77	5,85	7,68	7,56	8,07	11,30	4,95	7,29	6,93

Figura 25. Medidas en milímetros de los diámetros telesistólicos y telediastólicos y estimación de la fracción de eyección ventricular. **DTD-VI**: Diámetro telediastólico del ventrículo izquierdo; **DTS-VI**: Diámetro telesistólico del ventrículo izquierdo; **FE**: Fracción de eyección; **3d**: 3^{er} día; **4s**: 4^a semana; **DT**: Desviación típica; **CV**: Coeficiente de variación.

De un total de 23 ratas, finalmente se incluyeron en el estudio un total de 9. De las 14 restantes, 11 murieron durante la intervención quirúrgica y otras 3 durante el período de seguimiento.

Atendiendo a los datos de las resonancias basales (previas a la cirugía), observamos que en cuanto al diámetro telediastólico la media es de 9,4 mm (con un rango de 2,2 mm; una DT de 0,73 mm y un CV del 7,77 %) y en cuanto al diámetro telesistólico la media es de 5,3 mm (con un rango de 1,0 mm; una DT de 0,31 mm y un CV del 5,85 %). La fracción de eyección media es del 42,7 % (con un rango del 9,3 %; una DT del 3,28 % y un CV del 7,68 %).

Atendiendo a los datos de las resonancias realizadas al 3^{er} día tras la cirugía, observamos que en cuanto al diámetro telediastólico la media es de 9,0 mm (con un rango de 2,0 mm; una DT de 0,68 mm y un CV del 7,56 %) y en cuanto al diámetro telesistólico la media es de 5,7

mm (con un rango de 1,2 mm; una DT de 0,46 mm y un CV del 8,07 %). La fracción de eyección media es del 36,9 % (con un rango del 12,5 %; una DT del 4,17 % y un CV del 11,30 %).

Finalmente, atendiendo a los datos de las resonancias realizadas a la 4ª semana tras la cirugía, observamos que en cuanto al diámetro telediastólico la media es de 9,7 mm (con un rango de 1,3 mm; una DT de 0,48 mm y un CV del 4,95 %) y en cuanto al diámetro telesistólico la media es de 5,9 mm (con un rango de 1,5 mm; una DT de 0,43 mm y un CV del 7,29 %). La fracción de eyección media es del 39,1 % (con un rango del 9,2 %; una DT del 2,71 % y un CV del 6,93 %).

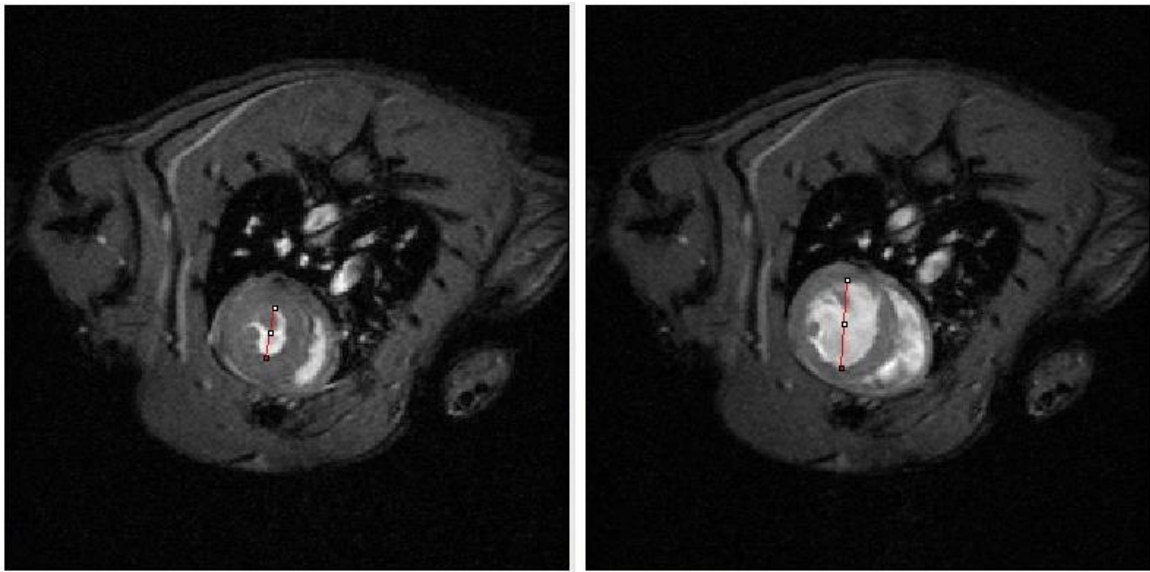


Figura 26. Cortes de RM basal de la rata WK_20.

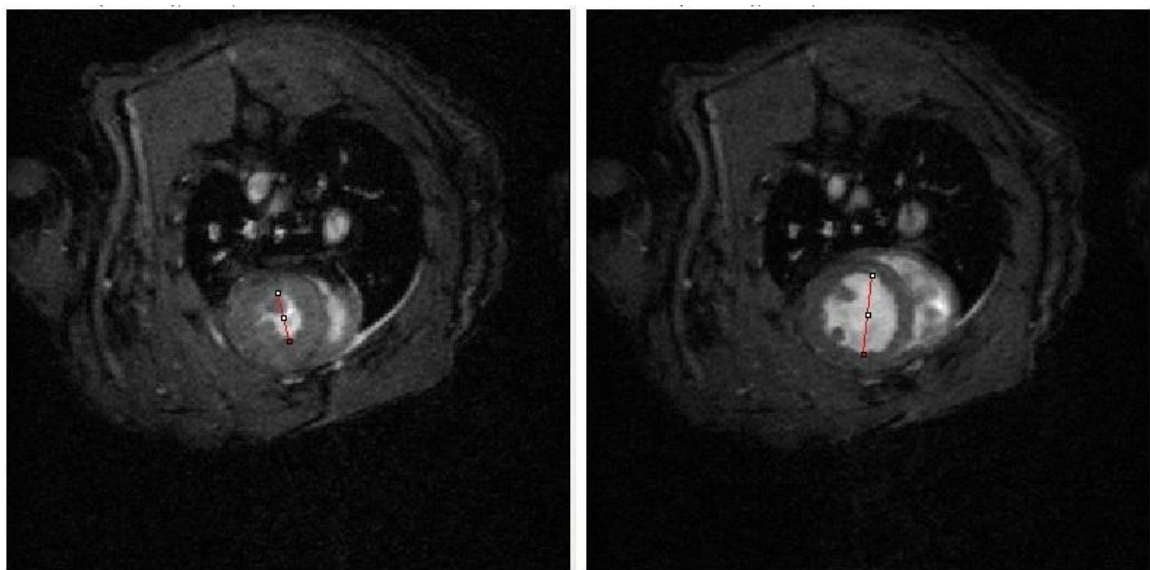


Figura 27. Cortes de RM del 3^{er} día tras la cirugía de la rata WK_20.

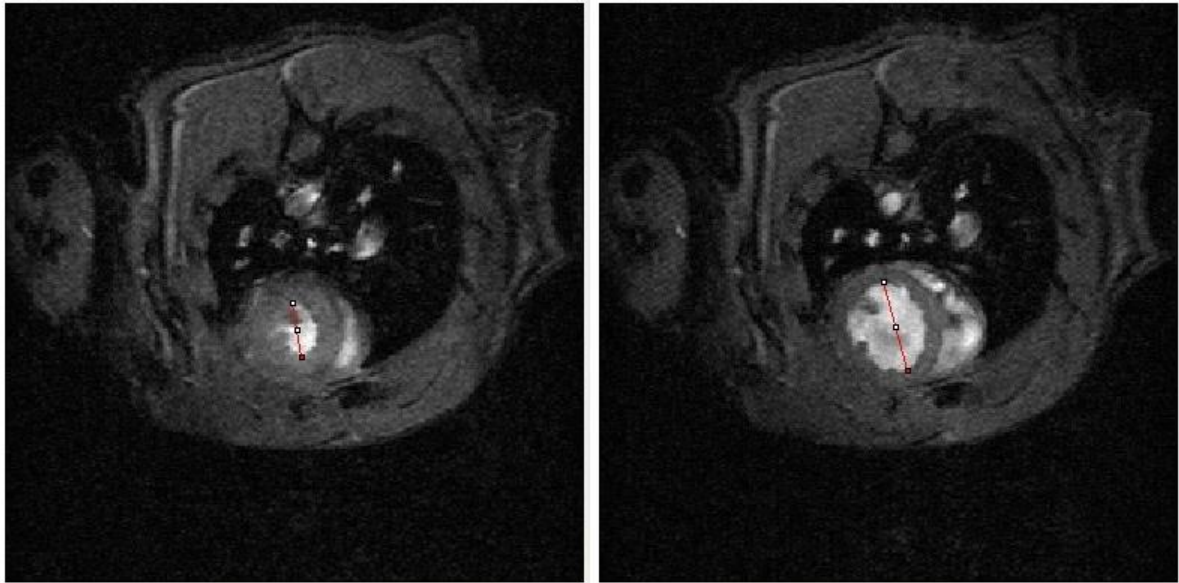


Figura 28. Cortes de RM de la 4ª semana tras la cirugía de la rata WK_20.

En la Figura 29 se muestran los resultados obtenidos tras medir las áreas:

	ATD-VI Basal	ATS-VI Basal	FE Basal (%)	ATD-VI 3d	ATS-VI 3d	FE 3d (%)	ATD- VI 4s	ATS- VI 4s	FE 4s (%)
WK_2	51	23	54,9	49	21	57,1	50	26	48,0
WK_6	53	20	62,3	48	22	54,2	57	24	57,9
WK_11	31	12	61,3	47	25	46,8	38	14	63,2
WK_12	46	23	50,0	51	30	41,2	54	29	46,3
WK_16	41	22	46,3	46	26	43,5	50	28	44,0
WK_20	47	21	55,3	49	22	55,1	54	25	53,7
WK_21	54	18	66,7	55	26	52,7	62	26	58,1
WK_22	53	26	50,9	54	26	51,8	57	33	42,1
WK_23	53	24	54,7	54	26	51,8	70	38	45,7
Rango	23	14	20,4	9	9	15,9	32	24	21,1
Media	47,6	21,0	55,8	50,3	24,9	50,5	54,7	27,0	51,0
DT (s)	7,60	4,09	6,53	3,32	2,80	5,43	8,82	6,58	7,43
CV (%)	15,97	19,48	11,70	6,60	11,24	10,75	16,12	24,37	14,57

Figura 29. Medidas en milímetros cuadrados de las áreas telesistólicas y telediastólicas y estimación de la fracción de eyección ventricular. **ATD-VI**: Área telediastólica del ventrículo izquierdo; **ATS-VI**: Área telesistólica del ventrículo izquierdo; **FE**: Fracción de eyección; **3d**: 3^{er} día; **4s**: 4ª semana; **DT**: Desviación típica; **CV**: Coeficiente de variación.

Atendiendo a los datos de las resonancias basales (previas a la cirugía), observamos que en cuanto al área telediastólica la media es de 47,6 mm² (con un rango de 23 mm²; una DT de 7,60 mm² y un CV del 15,97 %) y en cuanto al área telesistólica la media es de 21,0 mm² (con un rango de 14 mm²; una DT de 4,09 mm² y un CV del 19,48 %). La fracción de eyección media es del 55,8 % (con un rango del 20,4 %; una DT del 6,53 % y un CV del 11,70 %).

Atendiendo a los datos de las resonancias realizadas al 3^{er} día tras la cirugía, observamos que en cuanto al área telediastólica la media es de 50,3 mm² (con un rango de 9 mm²; una DT de 3,32 mm² y un CV del 6,60 %) y en cuanto al área telesistólica la media es de 24,9 mm² (con un rango de 9 mm²; una DT de 2,80 mm² y un CV del 11,24 %). La fracción de eyección media es del 50,5 % (con un rango del 15,9 %; una DT del 5,43 % y un CV del 10,75 %).

Finalmente, atendiendo a los datos de las resonancias realizadas a la 4^a semana tras la cirugía, observamos que en cuanto al área telediastólica la media es de 54,7 mm² (con un rango de 32 mm²; una DT de 8,82 mm² y un CV del 16,12 %) y en cuanto al área telesistólica la media es de 27,0 mm² (con un rango de 24 mm²; una DT de 6,58 mm² y un CV del 24,37 %). La fracción de eyección media es del 51,0 % (con un rango del 21,1 %; una DT del 7,43 % y un CV del 14,57 %).

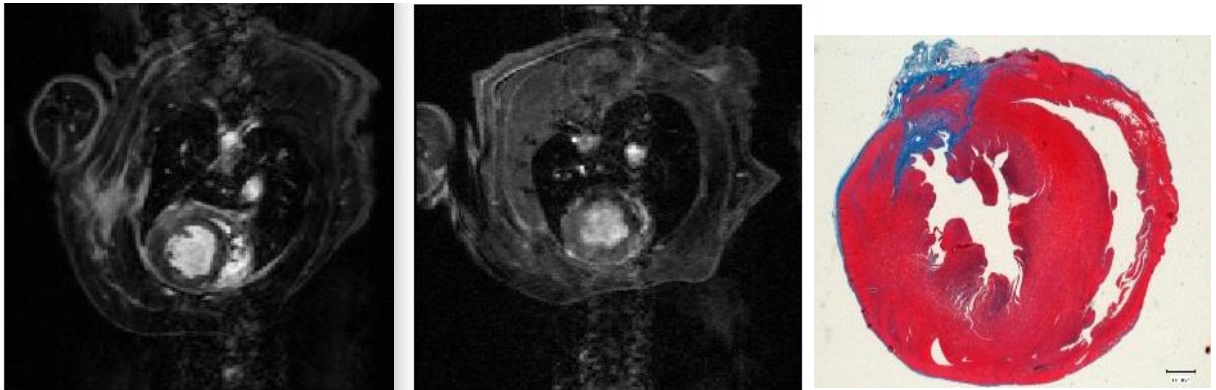
2. Cambios morfológicos tras el infarto. RM vs histología.

Por otro lado, en la Figura 30 se muestra un resumen de los resultados tras el análisis de las secuencias de realce tardío de gadolinio y los resultados del análisis histológico llevado a cabo por Tania Senín Ortigueira en su Trabajo de Fin de Grado acerca del remodelado cardíaco en el infarto de miocardio en ratas:

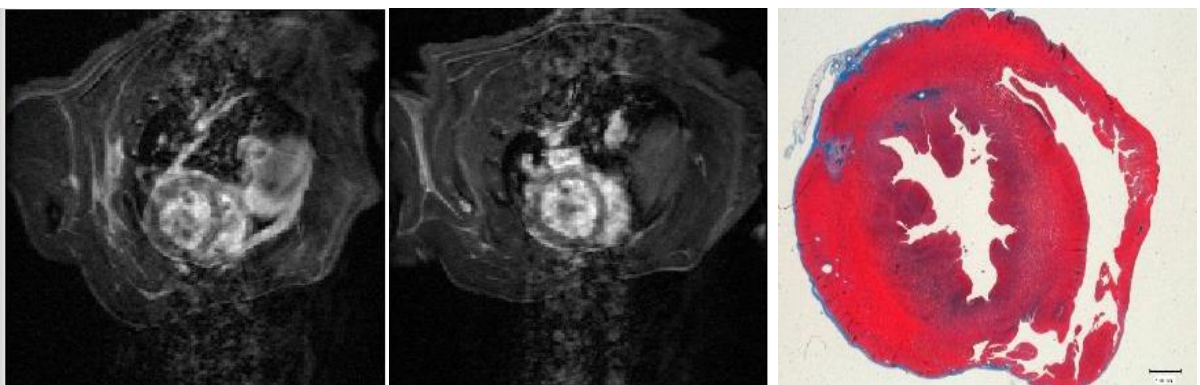
	RTG 3d	RTG 4s	AI 4s (mm ²)	AT 4s (mm ²)	% AI 4s
WK_2	Intermedia	Intermedia	5,610	75,677	7,41
WK_6	Fuerte	Fuerte	2,403	75,958	3,16
WK_11	Intermedia	Débil	2,948	74,249	3,97
WK_12	Intermedia	Fuerte	2,388	80,472	2,97
WK_16	Fuerte	Intermedia	4,786	68,376	7,00
WK_20	Intermedia	Débil	1,266	76,309	1,66
WK_21	Fuerte	Débil	3,194	57,403	5,56
WK_22	Intermedia	Débil	5,314	75,358	7,05
WK_23	Fuerte	Ausente	10,245	49,199	20,82

Figura 30. Resultados del análisis de las secuencias de realce tardío y áreas y porcentajes del infarto en el análisis histológico. **RTG**: Realce tardío de gadolinio; **AI**: Área infartada; **AT**: Área total; **3d**: 3^{er} día; **4s**: 4^a semana.

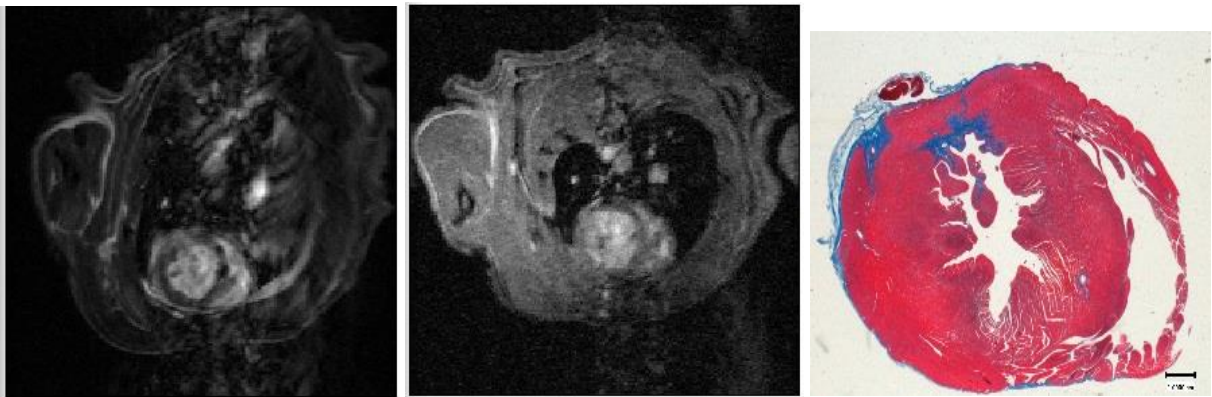
Finalmente, en las Figuras 31-57 se analizan más detenidamente los resultados de cada rata y se comparan los cortes de RM en secuencia de RTG con los cortes de histología (con tinción tricrómica de Masson):



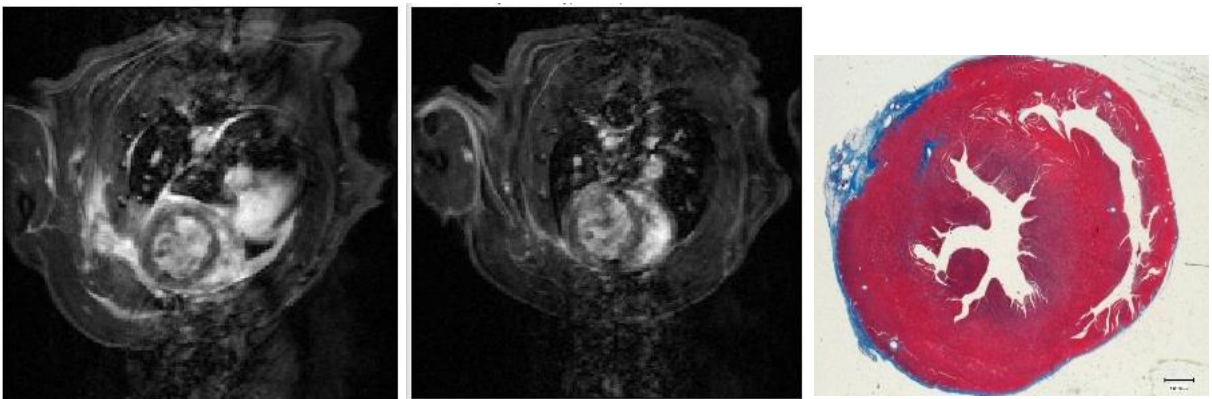
Figuras 31-33. **WK_2**. En los cortes de RM se observa una captación difusa de contraste (sobre todo en la resonancia de la 4ª semana) que no permite localizar una zona concreta de lesión. En el corte histológico se observa una zona de lesión en la pared libre del VI y una lesión más difusa en el área subendocárdica.



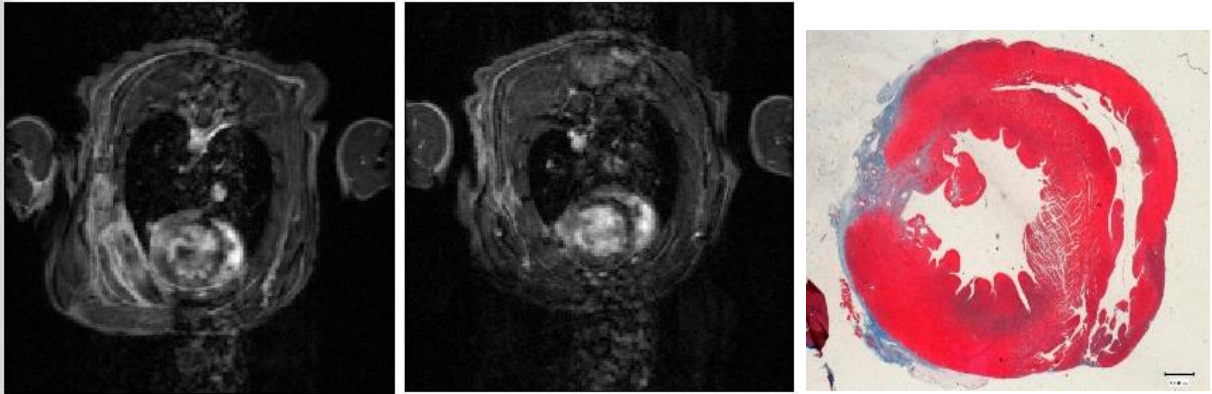
Figuras 34-36. **WK_6**. En los cortes de RM se observa una captación de contraste sobre todo a nivel del epicardio, rodeando al corazón. En el corte histológico se observa también lesión a nivel epicárdico principalmente.



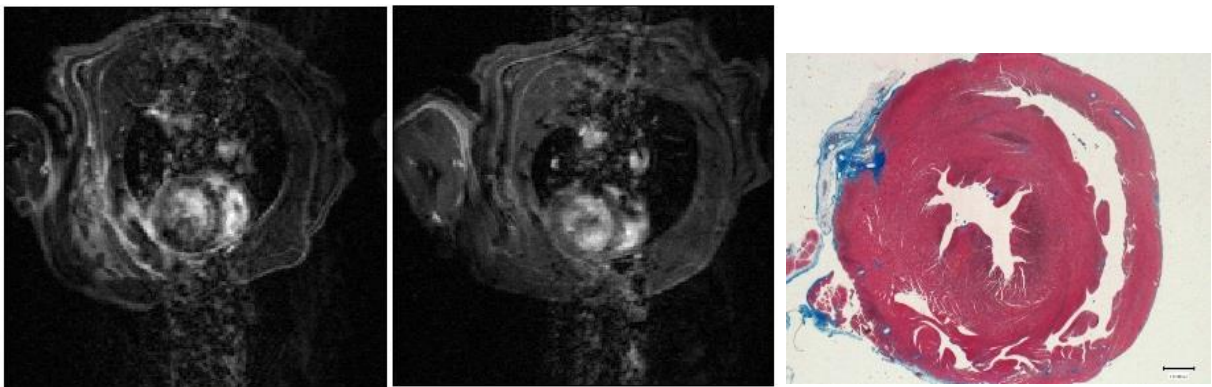
Figuras 37-39. **WK_11**. En el primer corte de RM (3^{er} día) se observa una captación bastante difusa de contraste, aunque se aprecia una zona en la que la captación es mayor, y en el segundo corte de RM (4^a semana) no se aprecia apenas captación. En el corte histológico se observa una lesión bien localizada a nivel subendocárdico y otra a nivel del epicardio, que podrían coincidir con las lesiones que se observan en la primera resonancia.



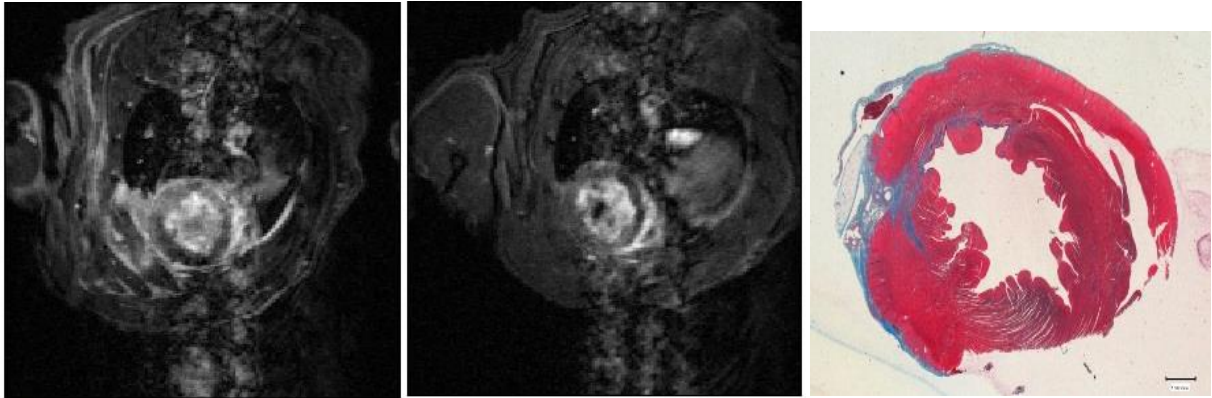
Figuras 40-42. **WK_12**. En el primer corte de RM (3^{er} día) se observa una captación difusa de contraste que no localiza la lesión en el miocardio, pero sí observamos una hiperseñal intensa en los tejidos circundantes. En el segundo corte de RM (4^a semana) se observa nuevamente una captación bastante difusa. En el corte histológico se observa una cicatriz de tejido conjuntivo a nivel epicárdico principalmente.



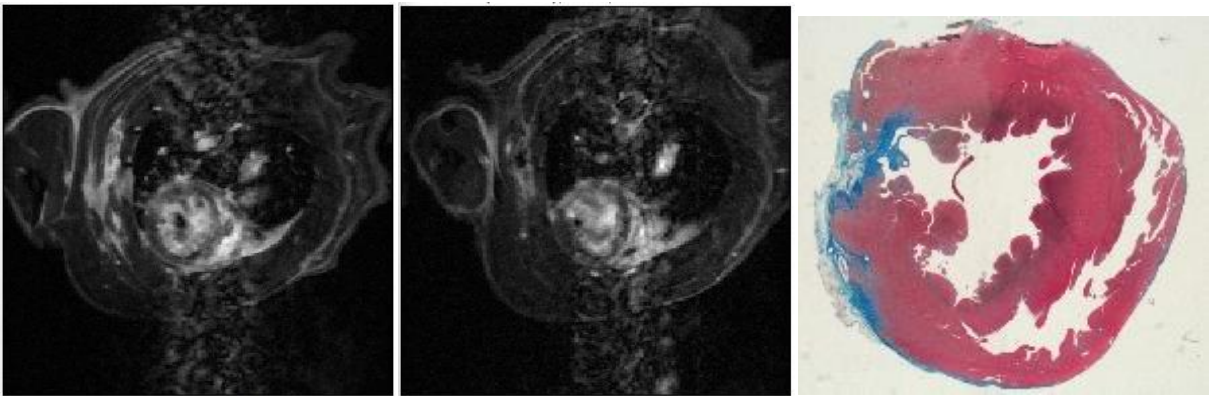
Figuras 43-45. **WK_16**. En el primer corte de RM (3^{er} día) se observa una captación difusa de contraste en el miocardio, aunque se intuye una zona mejor delimitada en pared libre del VI. En el segundo corte de RM (4^a semana) se observa nuevamente captación de contraste en la misma zona. En el corte histológico se confirma la lesión que se había identificado en la RM.



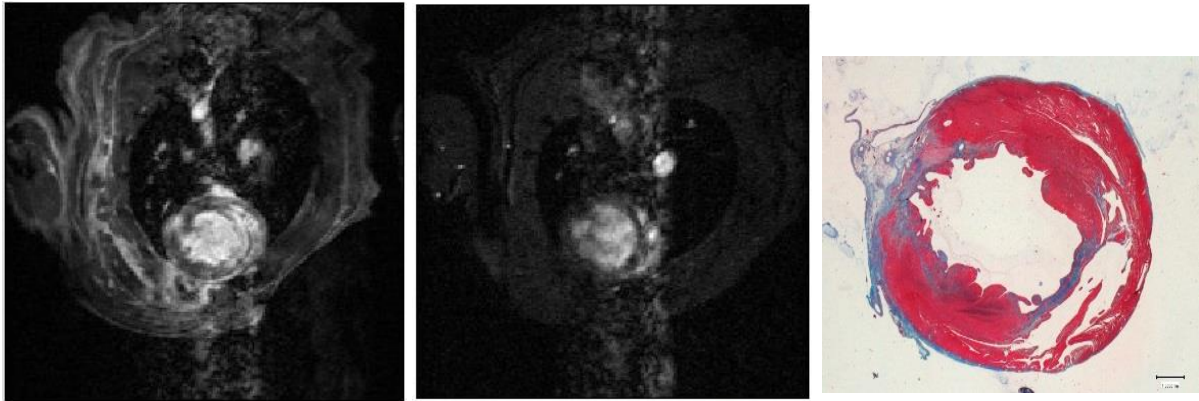
Figuras 46-48. **WK_20**. En los cortes de RM se observa una captación de contraste muy difusa que no permite localizar ninguna lesión. En el corte histológico tampoco se aprecia ninguna lesión relevante, tan solo una pequeña zona de tejido conjuntivo localizada en la pared libre del VI a nivel del epicardio.



Figuras 49-51. **WK_21**. En el primer corte de RM (3^{er} día) se observa una captación intensa pero muy difusa, que no permite localizar la lesión. En el segundo corte de RM (4^a semana) apenas se observa captación de contraste. No obstante, en el corte histológico sí se observa una lesión bien delimitada en la pared libre del VI, además de una lesión difusa a nivel del subendocardio.



Figuras 52-54. **WK_22**. En los cortes de RM se observa una captación de contraste difusa, que no permite localizar bien ninguna lesión. No obstante, en el corte histológico sí se observa una lesión localizada en la pared libre del VI, que se extiende por el epicardio.



Figuras 55-57. **WK_23**. En el primer corte de RM (3^{er} día) se observa una captación intensa de contraste a nivel del septo interventricular, que localiza y delimita claramente la lesión. Además, se intuye una segunda lesión de tamaño menor en la pared libre del VI. En el segundo corte de RM (4^a semana) apenas se observa captación de contraste. En el corte histológico se observan las dos lesiones que se veían en la primera RM, por un lado, la lesión del septo (que se encuentra muy adelgazado) y por otro lado la lesión localizada en la pared libre del VI, que se extiende por el epicardio.

En resumen, y tras haber analizado los cortes de RM y los cortes histológicos de cada rata de manera individual, vemos que hay casos en los que los resultados concuerdan bastante pero también hay casos en los que no hay concordancia. Concretamente, el grado de concordancia entre ambas técnicas es **ALTO en 4 de los casos** (WK_6, WK_11, WK_16 y WK_23), es **INTERMEDIO en 3** (WK_2, WK_12 y WK_20) y es **BAJO en 2** (WK_21 y WK_22).

DISCUSIÓN.

Los resultados obtenidos en cuanto a la función cardíaca tras el infarto indican que esta se reduce ligeramente de manera precoz, y se mantiene o incluso puede llegar a recuperarse de manera sutil en algunos casos al cabo de varias semanas. Esto indica que la capacidad de tolerancia a la isquemia y de adaptación a la pérdida de miocardio viable de las ratas es alta, y que se necesitan infartos extensos para poder observar mayores variaciones en la función cardíaca (24). En este estudio tomamos como referencia las medidas de las áreas ventriculares para estimar la fracción de eyección en cada caso, ya que permite una aproximación más precisa y fiable que el cálculo mediante las medidas de los diámetros ventriculares. Si bien es cierto que los resultados obtenidos no son muy diferentes entre ambos métodos de medida, podemos observar que la fracción de eyección se infraestima si la calculamos en base a las medidas de los diámetros en vez de las áreas. Sería necesario un análisis estadístico más detallado para conocer cuáles son las diferencias reales entre ambos métodos de medida.

A tenor de los resultados obtenidos tras el análisis de las RM en secuencia de realce tardío de gadolinio y el análisis histológico en relación con los cambios morfológicos, se puede afirmar que mediante el método propuesto es posible producir infartos y mediante las técnicas de imagen también es posible caracterizarlos. A pesar de esto, se debe tener en cuenta el hecho de que el porcentaje de área de miocardio infartada es muy reducido en la mayoría de los casos. Esto no concuerda con los datos que arrojan otros estudios en los cuales se emplea esta técnica quirúrgica, donde aunque también se obtienen resultados dispares y tasas de mortalidad elevadas, los infartos son mucho más extensos que los que se obtienen en este estudio (23). Esto puede deberse a muchos factores, entre ellos la variabilidad anatómica de la rata y el escaso conocimiento anatómico publicado en la cepa que empleamos (Wistar Kyoto). Además, este hecho podría justificar también que las variaciones en cuanto a la función cardíaca hayan sido tan reducidas. Serían necesarios nuevos estudios que tuviesen en cuenta estas variables, además de otras que también pueden influir, como el sexo de las ratas (23), las cepas (21) o la técnica empleada para producir el infarto (22,23).

Por último, y en relación con la concordancia observada entre las imágenes de RM y las imágenes histológicas, aunque hay varios casos en los que los resultados entre ambas técnicas no coinciden, en general el grado de concordancia es alto. No obstante, al tratarse de un estudio totalmente cualitativo, es posible que la interpretación de las imágenes sea limitada. Consideramos que es necesario continuar trabajando en la mejora de la calidad de imagen y en el aumento del tamaño de los infartos para que los resultados de futuros estudios sean más extrapolables.

CONCLUSIONES.

En vista de los resultados obtenidos, el modelo animal que se desarrolla en este trabajo permite estudiar el infarto de miocardio mediante la imagen de resonancia magnética. A pesar de que el área de miocardio infartado es menor de lo esperado en base a los estudios ya conocidos, y en consecuencia las alteraciones funcionales del corazón también son menores, la técnica quirúrgica propuesta nos permite producir infartos y las técnicas de imagen nos permiten valorar la morfología de los mismos y estudiar la función cardíaca de una manera fiable y reproducible. En líneas generales, la función cardíaca disminuye ligeramente tras el infarto y posteriormente se estabiliza. En cuanto a los cambios morfológicos, resulta más complicado poder hacer una valoración general debido a la gran variabilidad de los resultados. Finalmente, la concordancia entre las imágenes obtenidas por RM en secuencia de realce tardío de gadolinio y las imágenes de histología es alta, pues en la mayoría de los casos los hallazgos de las imágenes de RM se confirman posteriormente en las imágenes de histología.

AGRADECIMIENTOS.

En primer lugar, me gustaría dar las gracias al Prof. Miguel Souto por darme la posibilidad de poder llevar a cabo este estudio. No me podría olvidar tampoco de Javier Martínez, por haber sido mi apoyo durante todos estos meses y por facilitarme tanto el trabajo hasta el último momento. Mención también para Ezequiel y Cristina, por su ayuda en todo lo referente al trabajo en el laboratorio.

Por último, agradecer especialmente la colaboración y la comprensión de Tania, ya que sin su valiosa aportación este estudio no hubiese sido posible.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Tortosa i Moreno A RPJ. Sistema cardiovascular: Anatomía [Internet]. Enfermera virtual. Barcelona; [citado 21 Jul 2019]. p. 1–21. Disponible en: [https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/100/Sistema cardiovascular.pdf?1358605522](https://www.infermeravirtual.com/files/media/file/100/Sistema%20cardiovascular.pdf?1358605522)
2. Healthwise. Cavidades del corazón [Internet]. Kaiser Permanente. [citado 21 Jul 2019]. Disponible en: <https://espanol.kaiserpermanente.org/es/health-wellness/health-encyclopedia/he.tp10241>
3. Pericardio y pared cardíaca [Internet]. YouBioit. [citado 5 Abr 2020]. Disponible en: <https://www.youbioit.com/es/article/24494/membranas-del-corazon>
4. Infomedicos. Músculos papilares y cuerdas tendinosas del corazón [Internet]. Tumblr. [citado 25 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.tumblr.com/search/papilares>
5. Anatomía de las arterias coronarias [Internet]. My EKG. [citado 29 Jul 2019]. Disponible en: <https://www.my-ekg.com/bases/arterias-coronarias.html>
6. Hernández Cuan C, Mederos Pérez I, Labrada Salvat C, Lorenzo Pérez E, Almaguer Rodríguez C. Variantes anatómicas de irrigación coronaria. Rev Arch Médico Camagüey [Internet]. 2002 [citado 29 Jul 2019];6:784–91. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552002000700012&lng=es&nrm=iso&tlng=es
7. Cirugía cardíaca La Fe. Documento formación residentes. Arterias coronarias [Internet]. [citado 3 Ago 2019]. Disponible en: [http://cirugiacardiacalafe.com/docFormacionResidentes/Arterias Coronarias.pdf](http://cirugiacardiacalafe.com/docFormacionResidentes/Arterias%20Coronarias.pdf)
8. Latarjet M RLA. Anatomía humana. 4ª ed. Editorial Médica Panamericana; 2007.
9. J GH. Introducción a la arteriopatía coronaria (coronariopatía) [Internet]. MSD; [citado 3 Ago 2019]. Disponible en: [https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-corazon-y-los-vasos-sanguineos/arteriopatía-coronaria-coronariopatía/introducción-a-la-arteriopatía-coronaria-coronariopatía](https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-del-corazon-y-los-vasos-sanguineos/arteriopatia-coronaria-coronariopatia/introduccion-a-la-arteriopatia-coronaria-coronariopatia)

10. FH N. Atlas de Anatomía Humana. 4ª ed. Barcelona: Elsevier Masson; 2007.
11. Clínica Universidad de Navarra. Diccionario Médico. Seno coronario [Internet]. [citado 3 Ago 2019]. Disponible en: <https://www.cun.es/diccionario-medico/terminos/seno-coronario>
12. Kainuma S, Miyagawa S, Fukushima S, Tsuchimochi H, Sonobe T, Fujii Y, et al. Influence of coronary architecture on the variability in myocardial infarction induced by coronary ligation in rats. PLoS One. 2017;
13. World Health Organization. Global Health Estimates 2016: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2016. Geneva. World Health Organization. 2018;
14. W H. Radiología básica. Aspectos fundamentales. 2ª ed. Elsevier España S.L.; 2012.
15. Canals M. Historia de la resonancia magnética de Fourier a Lauterbur y Mansfield: en ciencias, nadie sabe para quién trabaja. Rev Chil Radiol [Internet]. 2008 [citado 11 Sep 2019];14(1):39–45. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-93082008000100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en
16. P. R. Resonancia Magnética Nuclear (RMN) [Internet]. Webconsultas. 2018 [citado 11 Sep 2019]. Disponible en: <https://www.webconsultas.com/pruebas-medicas/resonancia-magnetica-nuclear-rmn-8489>
17. Navarre (Spain). Departamento de Salud. G, Sprengel U, Sáenz de Buruaga J, Romero C, Alegría E, Benito A, et al. Anales del sistema sanitario de Navarra. [Internet]. Vol. 28, Anales del Sistema Sanitario de Navarra. Gobierno de Navarra, Departamento de Salud; 2005 [citado 16 Sep 2019]. 49–58 p. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272005000100005&lng=es&nrm=iso&tlng=es
18. Andrés J, De Bedout D, Sánchez Ramírez ME, Díaz PA, Daniel V, Betancur C. Técnicas básicas de cardiorresonancia Basic techniques in cardiac MRI. Med Lab [Internet]. 2011;17:1–2. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2011/myl1111-2e.pdf>
19. Martí-Bonmatí L, Martí-Bonmatí E. Retención de compuestos de gadolinio usados en resonancia magnética: revisión crítica y recomendaciones de las agencias regulatorias. Radiologia [Internet]. 2017 Nov 1 [citado 31 Mar 2020];59(6):469–77. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0033833817301522>
20. Vogel-Claussen J, Rochitte CE, Wu KC, Kamel IR, Foo TK, Lima JAC, et al. Delayed enhancement MR imaging: Utility in myocardial assessment. Radiographics. 2006.
21. Esmaeili R, Sadeghpour A, Darbandi-Azar A, Majidzadeh-A K, Vajhi A, Sadeghizadeh M. Echocardiographic assessment of myocardial infarction: Comparison of a rat model in two strains. Iran J Vet Res. 2017;
22. Tucci PJF. Pathophysiological characteristics of the post-myocardial Infarction heart failure model in rats. Arquivos Brasileiros de Cardiologia. 2011.

23. Antonio EL, Dos Santos AA, Araujo SRR, Bocalini DS, dos Santos L, Fenelon G, et al. Left Ventricle Radio-frequency Ablation in the Rat: A New Model of Heart Failure due to Myocardial Infarction Homogeneous in Size and Low in Mortality. *J Card Fail.* 2009;
24. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Fishbein MC, Fletcher PJ, Spadaro J, Kloner RA, et al. Myocardial infarct size and ventricular function in rats. *Circ Res.* 1979;