

This is the peer reviewed version of the following article:

Fernandez-Friera, L., Garcia-Alvarez, A., & Ibanez, B. (2013). Imagining the Future of Diagnostic Imaging. *Revista Española de Cardiología*, 66(2), 134-143. doi:10.1016/j.recesp.2012.10.012

which has been published in final form at: <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2012.10.012>

Imagining the Future of Diagnostic Imaging

Imaginando el Futuro del Diagnóstico por Imagen

Leticia Fernández-Friera^{a,b}, Ana García-Álvarez^{a,c}, Borja Ibáñez^{a,d,*}

^aCentro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares (CNIC)- Imaging in Experimental Cardiology Laboratory (IExC Lab), Madrid, España

^bServicio de Cardiología, Hospital Universitario Montepíncipe, Madrid, España

^cServicio de Cardiología, Hospital Clinic, Barcelona, España

^dCardiovascular Institute, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

***Autor para correspondencia:**

Borja Ibáñez, MD, PhD, FESC. Premio Príncipe de Girona en Ciencia y Academia.

Imaging in Experimental Cardiology Laboratory (IExC Lab),

Epidemiology, Atherothrombosis and Imaging Department.

Centro Nacional de Investigaciones Cardiovasculares Carlos III (CNIC).

Melchor Fernández Almagro 3, 28029 Madrid, Spain. E-mail: bibanez@cnic.es

Phone: +34 91 453.12.00 / Fax: +34 91 453.12.45.

RESUMEN

La imagen cardiovascular se ha convertido en una herramienta imprescindible a la hora de avanzar en el conocimiento de las enfermedades cardiovasculares. El descubrimiento de nueva tecnología y mejor conocimiento de las técnicas clásicas ha permitido extender su utilidad hacia el diagnóstico biológico, funcional y hemodinámico de múltiples procesos fisiopatológicos. La tendencia actual y futura de las técnicas de imagen esta dirigida a permitir un diagnóstico precoz de la enfermedad y promocionar la salud cardiovascular, servir de apoyo en la toma de decisiones terapéuticas y facilitar la evaluación de nuevas terapias. Gracias al amplio desarrollo que está experimentando la imagen molecular y la tecnología híbrida, es posible entender desde un punto de vista celular y molecular múltiples procesos biológicos, lo que facilita el desarrollo de nuevas terapias preventivas. Así mismo, la proliferación e integración de las técnicas de imagen en las diferentes unidades cardiacas y su papel como “imagen traslacional” es importante para optimizar el manejo terapéutico de los pacientes cardiológicos de una forma individualizada.

Palabras clave: Imagen no invasiva. Enfermedades cardiovasculares. Diagnostico por imagen.

Abreviaturas

ECV: Enfermedades cardiovasculares

PET: Tomografía por emisión de positrones

RM: Resonancia magnética

SPECT: Tomografía de emisión por fotón único

TAC: Tomografía axial computarizada

ABSTRACT

Cardiovascular imaging has become an essential tool to better understand cardiovascular diseases. The advent of new technology and the refinement of already existing technologies have allowed to expand the role of imaging into biological, functional and hemodynamic diagnosis of multiple pathophysiological processes. Current and coming trends in cardiovascular imaging are focused into an improved early diagnosis of vascular pathological processes able to promote cardiovascular health, and also serve as a useful tool guiding clinical decisions. Similarly imaging is increasingly used as a tool able to quantify the effect of novel therapies. The rapid development of molecular imaging and fusion imaging techniques allows the understanding of cardiovascular processes from the molecular and cellular points of view. This allows the design and test of novel preventive interventions. The proliferation and integration of imaging techniques in different clinical areas and its role in translational imaging is important to implement personalized therapeutic and preventive management of patients with cardiovascular diseases.

Keywords: Non-invasive imaging, Cardiovascular disease, Diagnostic

Abreviatures

CVD: Cardiovascular disease

PET: Positron emission tomography

MR: Magnetic resonance

SPECT: Single photon emission computed tomography

CT: Computed tomography

Las técnicas de imagen se han convertido en la piedra angular del diagnóstico de la patología cardiovascular. Desde sus comienzos hasta la actualidad ha existido una verdadera revolución en la forma de entender y estudiar el corazón. Hasta hace pocos años la imagen se entendía exclusivamente como una herramienta para visualizar alteraciones anatómicas y estructurales. Sin embargo, el descubrimiento de nueva tecnología y mejor conocimiento de las técnicas clásicas ha permitido extender su utilidad hacia el diagnóstico biológico, funcional y hemodinámico de múltiples procesos fisiopatológicos. Se abre un nuevo campo para la imagen cardiovascular no invasiva, que incluye desde el diagnóstico precoz al estudio de los mecanismos moleculares y celulares implicados en múltiples enfermedades cardiovasculares (ECV), así como la evaluación de terapias. En este artículo, nos centraremos en los aspectos donde, según nuestro punto de vista, la imagen ocupará un papel protagonista en un futuro próximo y en su potencial contribución para optimizar el manejo clínico y terapéutico de los pacientes cardiológicos de una forma individualizada.

EL PAPEL DE LA IMAGEN EN EL DIAGNÓSTICO PRECLÍNICO Y PROMOCIÓN DE LA SALUD CARDIOVASCULAR

La prevalencia de las ECV previsiblemente aumentará en las próximas décadas, lo que conlleva un aumento de la mortalidad y morbilidad asociada y un gasto económico y social muy importante, difícil de asumir por las generaciones venideras. El reto actual y futuro de la cardiología es la detección subclínica de las ECV para poder prevenir algunas de sus manifestaciones y reducir el impacto sanitario. En este aspecto las técnicas de imagen nos pueden ayudar de forma determinante, sobre todo en el campo de la aterosclerosis y miocardiopatías.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad sistémica con manifestaciones locales. Las etapas iniciales son silentes y sólo cuando el proceso es avanzado puede llegarse al diagnóstico con la tecnología

actual. Los algoritmos de cálculo del riesgo cardiovascular, basados en factores de riesgo clásicos, son una herramienta útil pero imprecisa en una gran parte de casos. Como ejemplo, alrededor de un 30% de los pacientes que sufren un evento cardiovascular mayor habrían sido considerados de riesgo intermedio según los criterios clásicos. La detección precoz de la aterosclerosis podría ayudar a una mejor estratificación del riesgo cardiovascular. El desarrollo de nuevas técnicas de imagen, como la tomografía axial computarizada (TAC), la resonancia magnética (RM), la tomografía por emisión de positrones (PET) o la imagen molecular aplicada, permiten determinar no sólo la presencia de aterosclerosis sino distinguir entre placas inestables/vulnerables o estables, lo que puede mejorar la estratificación de riesgo y la decisión terapéutica.

La TAC ha demostrado su utilidad en el diagnóstico y evaluación de la severidad de la aterosclerosis en todos los territorios vasculares y en la composición de la placa (lipídica, fibrótica o cálcica), excentricidad y presencia de remodelado vascular^{1,2}. Su mayor contribución en el diagnóstico de aterosclerosis subclínica consiste en la detección y cuantificación del calcio coronario mediante la puntuación de Agatston. Este índice tiene un gran valor predictivo negativo³ y su presencia y magnitud confieren valor pronóstico de forma independiente a los factores de riesgo cardiovascular clásicos⁴. La radiación requerida ha disminuido de forma significativa con los nuevos protocolos de reducción de dosis (<5 mSv para realizar la angiografía coronaria y <1 mSv para el estudio del calcio coronario) y la administración de contraste yodado, contraindicado en presencia de insuficiencia renal significativa, es necesaria para la angiografía pero no para el estudio de calcificación coronaria.

La RM aporta información sobre el tamaño de la placa, la presencia de inflamación y el estado de la capa fibrosa con gran precisión comparado con la histología^{5,6} y puede identificar la presencia de remodelado vascular positivo. La RM tiene la ventaja de no requerir radiación y por tanto facilita su uso para el seguimiento de los pacientes. Estudios seriados con RM han demostrado la reducción de la carga aterosclerótica en la región carotídea 12 meses tras la

instauration de traitement con estatinas⁷.

La PET permite cuantificar el flujo coronario absoluto y la reserva coronaria, lo que aporta información sobre la macro y microcirculación coronaria y potencialmente, el daño miocárdico latente provocado por los factores de riesgo cardiovascular⁸. Por último, la tecnología de imagen molecular permite estudiar las diferentes etapas fisiopatológicas de la aterotrombosis desde un punto de vista celular. Dada la novedad y versatilidad de la imagen molecular, hemos decidido dedicarle un apartado específico en la presente revisión.

Existen varios estudios poblacionales, algunos finalizados y otros en marcha, acerca de la utilidad de las técnicas de imagen en el diagnóstico preclínico de la aterosclerosis. El estudio ARIC (*Atherosclerosis in Communities*) incluyó 15.800 pacientes norteamericanos y demostró una asociación entre el grosor de la pared y presencia de núcleo lipídico en la carótida cuantificada mediante RM y los niveles de marcadores inflamatorios circulantes⁹. El estudio MESA (*Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis*) incluyó diferentes técnicas de imagen como la RM cardíaca, la ecografía de la carótida, la TAC cardíaca o el índice tobillo-brazo. Este estudio ha dado lugar a numerosos resultados interesantes en relación con la utilidad de la imagen cardíaca, fundamentalmente el calcio coronario, y la progresión de la ECV^{10,11}. El vigente estudio norteamericano *BioImage*, parte de la iniciativa HRP (*high-risk plaque*) y tiene como objetivo primario identificar predictores por imagen de eventos aterotrombóticos en un periodo de 6 años. En España se están realizando, entre otros, dos estudios poblacionales longitudinales con el objetivo de detectar lesiones vasculares subclínicas y monitorizar su progresión mediante técnicas de imagen: el estudio PESA-Santander (*Progression of Early Subclinical Atherosclerosis*) y el *Aragon Workers Health Study*¹², ambos liderados por el CNIC (IP V Fuster). Estos estudios evaluarán a más de 9000 individuos aparentemente sanos mediante diferentes técnicas de imagen, que incluyen ecografía vascular bi y tridimensional carotídea y femoral, y cuantificación de calcio coronario con TAC, al inicio y a los 3 y 6 años de seguimiento. El principal objetivo es evaluar la aparición/progresión de lesiones ateroscleróticas silentes. En concreto, el estudio PESA-

Santander (NTC01410318) utiliza nueva tecnología de imagen híbrida además de la convencional: aquellos sujetos con evidencia de aterosclerosis silente en los estudios de imagen descritos, serán sometidos a estudios longitudinales de PET/RM en las instalaciones avanzadas del CNIC. De esta manera se monitorizará no sólo la presencia/ausencia y progresión volumétrica de las lesiones ateroscleróticas, sino su composición y actividad inflamatoria. Con toda seguridad estos estudios aportarán información relevante sobre el papel de las técnicas de imagen en la detección de aterosclerosis subclínica y el impacto que ello tiene en la prevención de eventos cardiovasculares.

Miocardiopatías

Las técnicas de imagen son útiles también para el diagnóstico preclínico de miocardiopatías en poblaciones de riesgo, lo que puede ayudar en el consejo genético, recomendaciones en relación al estilo de vida, o sugerir el inicio o finalización de determinadas intervenciones terapéuticas. Por ejemplo, el estudio de la deformación miocárdica con ecocardiografía mediante Doppler tisular o *Speckle Tracking* permite detectar afectación miocárdica precoz en los familiares de pacientes con miocardiopatía hipertrófica familiar, así como hacer el diagnóstico diferencial con el corazón de atleta¹³. Estas técnicas también han demostrado ser útiles para el diagnóstico precoz y monitorización de la toxicidad cardíaca provocada por quimioterápicos, facilitando la discontinuación o el cambio del esquema terapéutico dentro del periodo de tiempo en el que el daño cardíaco es reversible¹⁴. En la enfermedad de Chagas, el estudio de la función diastólica y de la deformación miocárdica con ecocardiografía permite detectar afectación miocárdica precoz en la forma indeterminada o asintomática^{15,16}, en cuyos casos se debe priorizar el tratamiento antiparasitario y la RM cardíaca permite detectar fibrosis miocárdica en formas tempranas de esta enfermedad^{17,18}. Otros ejemplos incluyen, la detección y monitorización de la sobrecarga de hierro en el miocardio en pacientes con hemocromatosis, lo cual tiene repercusiones pronósticas¹⁹ y la posibilidad de detectar afectación miocárdica preclínica en pacientes con

sarcoidosis, lo que motiva el tratamiento precoz con corticoides para detener la progresión de la enfermedad y mejorar el pronóstico.²⁰.

EL PAPEL DE LA IMAGEN EN LA TOMA DE DECISIONES TERAPÉUTICAS

En las últimas décadas ha aumentado el abanico de opciones terapéuticas que podemos ofrecer a nuestros pacientes, incluyendo el tratamiento médico, quirúrgico y percutáneo. Es importante decidir en cada caso el manejo terapéutico más acertado, para minimizar las complicaciones y optimizar los resultados. Por otro lado, la mejoría de la cirugía en centros de excelencia apoya la realización de algunas intervenciones en pacientes asintomáticos o poco sintomáticos y en pacientes con cardiopatías evolucionadas previamente considerados no operables. En ocasiones resulta difícil para el médico decidir qué pacientes obtendrán un beneficio mayor de una determinada intervención y cuál es el mejor momento para implementarla. En este aspecto las técnicas de imagen aportan una información esencial. Por ejemplo, en pacientes con enfermedad coronaria y estenosis anatómicamente intermedias, los nuevos escáneres PET/TAC permiten integrar la información anatómica y funcional obtenida tras la perfusión miocárdica en reposo y estrés. La RM cardiaca con secuencias de realce tardío tras la administración de gadolinio o farmacológica (dobutamina o adenosina), al igual que la ecocardiografía de ejercicio o de estrés farmacológico, aportan información esencial sobre la presencia de viabilidad e isquemia, importante para tomar la decisión adecuada sobre la pertinencia de la revascularización coronaria. Por otro lado, en pacientes con insuficiencia valvular aórtica o mitral, el aumento de la reserva contráctil con el ejercicio o dobutamina previo a la cirugía predice la mejoría de la función contráctil tras la cirugía valvular^{21,22}. De forma similar, en pacientes con estenosis aórtica severa y disfunción ventricular grave, la evaluación de la reserva contráctil mediante técnicas de imagen aporta información esencial sobre la recuperación del miocardio tras la cirugía²³. Por último, la presencia de realce tardío en la RM de pacientes con miocardiopatía hipertrófica obstructiva se asocia con un riesgo aumentado de arritmias

ventriculares malignas²⁴, y puede ayudar a tomar la decisión sobre la indicación de implantar un desfibrilador automático implantable en pacientes con uno o dos criterios de riesgo mayores de muerte súbita. En pacientes que acuden a un Servicio de Urgencias con dolor torácico con riesgo bajo o intermedio, el estudio de la puntuación de calcio coronario y la angiografía coronaria mediante TAC ayuda en la estratificación del riesgo y la toma de decisiones^{25,26}. Más estudios son necesarios para establecer si el estudio de la composición de la placa aporta información útil para la decisión de la estrategia terapéutica más apropiada, como sugieren varios trabajos previamente publicados²⁷.

ESTUDIO DE LA FISIOPATOLOGIA DE PROCESOS BIOLÓGICOS A NIVEL CELULAR Y MOLECULAR: IMAGEN MOLECULAR

La tendencia actual y futura va dirigida a entender los mecanismos fisiopatológicos implicados en las ECV e identificarlos de forma precoz para poder desarrollar nuevas terapias preventivas. Gracias a la imagen molecular somos capaces de identificar in vivo múltiples marcadores que nos permiten caracterizar y cuantificar de forma no invasiva procesos biológicos a nivel celular y molecular. Para ello es necesario disponer de sondas marcadas (anticuerpos o ligandos específicos) que tengan gran afinidad y especificidad por las estructuras que se quieran identificar (moléculas diana) y que se hayan diseñado para poder ser detectadas por diferentes modalidades de imagen (fig. 1²⁸). Los esfuerzos de la industria bioquímica y radiofísica se están centrando en sintetizar y desarrollar nuevos radiotrazadores capaces de identificar con gran resolución procesos moleculares, celulares o genéticos específicos, cuya utilización sea segura para los pacientes y de fácil accesibilidad para los cardiólogos (tabla 1).

Inicialmente el diagnóstico molecular se originó a partir de las técnicas de imagen nuclear, como la tomografía de emisión por fotón único (SPECT) o el PET. Esta tecnología emplea moléculas con isótopos radioactivos que generan la imagen a partir de los fotones emitidos, los cuales reflejan la distribución del radiotrazador por el organismo²⁹. A pesar de su alta sensibilidad

para visualizar estructuras moleculares, a lo largo de los últimos años se han ido desarrollando otras nuevas tecnologías sin las cuales no hubiera sido posible el gran avance de la imagen molecular. Estas técnicas incluyen: la RM, que permite evitar radiación mediante el uso de sondas no radioactivas, como los compuestos paramagnéticos y superparamagnéticos, con la posibilidad añadida de caracterizar los tejidos; la TAC que representa una herramienta ideal para el estudio de las lesiones coronarias mediante el uso de compuestos iodados; los ultrasonidos que detectan microburbujas en la sangre circulante mediante el uso de frecuencias en el rango del armónico y la fluorescencia óptica que proporciona una excelente resolución espacial y temporal “ex vivo” mediante el uso de fluorocromos. La selección de la modalidad de imagen ideal depende de las propiedades biológicas del sistema que queremos evaluar, de la disponibilidad de las sondas moleculares y de la accesibilidad de la técnica (tabla 2). Actualmente, se están empezando también a utilizar sistemas integrados que combinan modalidades de imagen con alta resolución espacial (TAC o RM) con otras de elevada sensibilidad (SPECT o PET).

Las principales aplicaciones clínicas donde la imagen molecular podría despuntar son la evaluación del metabolismo y la actividad neurohumoral cardíaca y en la caracterización de procesos moleculares críticos en el desarrollo de múltiples patologías cardiovasculares, como son la aterosclerosis, el remodelado ventricular post-infarto y la angiogénesis asociada a procesos de isquemia crónica³⁰. Otras indicaciones de la imagen molecular incluyen patologías heterogéneas y difíciles de diagnosticar, como la amiloidosis o sarcoidosis cardíaca^{31,32} y otras más frecuentes como la endocarditis infecciosa o los aneurismas de aorta³³.

Metabolismo miocárdico

El PET y el SPECT son las técnicas más comúnmente utilizadas para estudiar el metabolismo miocárdico. Se han descrito varios radiotrazadores útiles en este contexto, destacando los sustratos naturales, como por ejemplo el Carbono 11 (¹¹C) y los sustratos análogos, como el ¹⁸F-fluoro-2-deoxy-D-glucose (¹⁸FDG). El ¹¹C tiene una vida media corta (aproximadamente de 20

minutos) por lo que precisa ciclotrón y recursos químicos locales, mientras que el ^{18}F FDG tiene una vida media larga (aproximadamente de 2 horas), permitiendo su uso en centros que no disponen de infraestructura química. Teniendo en cuenta su mayor disponibilidad y que además, permite una mayor calidad de la imagen al amplificar la señal de captación celular por su alto metabolismo, el ^{18}F FDG se ha convertido en el radiotrazador más utilizado para evaluar procesos metabólicos cardiacos. Ejemplos de su utilización son la detección de viabilidad miocárdica en el contexto de disfunción ventricular isquémica al identificar el cambio de metabolismo aeróbico (ácidos grasos) a anaeróbico (glucosa), o la caracterización del componente inflamatorio de la placa de ateroma asociado a un aumento en el metabolismo de la glucosa³⁴.

Imagen molecular de la aterosclerosis

El principal interés de la imagen molecular se ha centrado en el estudio e identificación de cada una de las fases de la aterosclerosis para permitir un diagnóstico precoz cuando únicamente existen cambios en la morfología y composición del vaso y las terapias preventivas pueden tener algún efecto. El proceso de la inflamación es fundamental en la formación, progresión y ruptura de la placa de ateroma. La posibilidad de visualizar los macrófagos u otras moléculas involucradas en la inflamación está permitiendo detectar de forma no invasiva y precoz la vulnerabilidad o inestabilidad de la placa. Estudios iniciales han utilizado nanopartículas superparamagnéticas de hierro oxidado para detectar macrófagos con la RM³⁵, con futuras implicaciones en el ámbito humano. También se ha demostrado que la concentración de macrófagos en la placa se correlaciona estrechamente con la captación de ^{18}F FDG en las imágenes de PET³⁶. Los macrófagos son una fuente mayor de producción de las enzimas metaloproteinasas (MMP), por lo que constituyen una buena alternativa como diana molecular. En este sentido, el ^{111}In -RP782 se ha utilizado recientemente para estudiar el remodelado vascular tras el daño en la arteria carótida en un modelo murino³⁷. También es posible visualizar el receptor de las LDL o las moléculas de adhesión, como son las integrinas o las moléculas de adhesión vascular (VCAM-1).

Estas moléculas juegan un papel fundamental en el desarrollo precoz de la aterosclerosis, la proliferación y el remodelado del daño vascular^{38,39}. Estos hallazgos podrían ser especialmente útiles en el campo de la proliferación celular asociada a vasculopatía, como por ejemplo, la vasculopatía del trasplante o las estenosis intra-stent. Asimismo, la angiogénesis y la reparación tisular, importantes marcadores de las placas de aterosclerosis evolucionadas, podrían ser identificados con nuevas sondas moleculares como los ligandos frente al dominio B de la fibronectina⁴⁰.

Imagen molecular del remodelado ventricular post-infarto

El proceso de cicatrización después de un infarto comienza precozmente y continúa con el remodelado ventricular izquierdo, caracterizado por la hipertrofia compensatoria, dilatación de las cavidades ventriculares y finalmente, disfunción ventricular. Múltiples procesos regulatorios están implicados en el remodelado ventricular, incluyendo la activación de las enzimas MMP, del factor XIII activador de la trombina y del sistema renina-angiotensina, junto con la proliferación y desarrollo de los miofibroblastos⁴¹.

Mediante estrategias no invasivas, es posible visualizar y cuantificar “in vivo” la activación de las MMP usando radioligandos inhibidores de las MMP, como por ejemplo el ¹¹¹In-RP782⁴². Respecto al factor XIII, su identificación podría ser de utilidad para prevenir la dilatación ventricular y ruptura cardíaca post-infarto. Estudios experimentales han demostrado que la concentración del radioligando ¹¹¹In-DOTA-FXIII aumenta en áreas donde existe una mayor actividad del factor XIII, dejando abierta la posibilidad de su utilización en humanos⁴³. El sistema renina-angiotensina constituye una vía que se activa en situación de fallo cardíaco y posible diana para la imagen molecular. Estudios iniciales han demostrado la posibilidad de utilizar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina y de la AT1 mediante el uso de ¹⁸F-fluorobenzoyl-lisinopril y ^{99m}Tc-AT1, respectivamente⁴⁴. Actualmente muchos de los trabajos experimentales orientados a la prevención del remodelado ventricular post-infarto mediante imagen molecular se

centran en los miofibroblastos como los componentes celulares ideales para ser visualizados a través de ligandos específicos dirigidos a sus moléculas de superficie, como por ejemplo el TGF- β , $\alpha v\beta_3$ o el receptor de angiotensina⁴⁵.

Imagen molecular de la angiogénesis

La isquemia miocárdica resulta en hipoperfusión e hipoxia celular, lo que promueve la formación de nueva vascularización o angiogénesis a partir de la proliferación del lecho vascular existente. Este proceso se inicia con varios factores locales y circulantes, incluyendo el factor de crecimiento endotelial (VEGF) y la interacción de la matriz extracelular con moléculas de adhesión, como las integrinas. A través de radiotrazadores de PET, SPECT y RM específicamente dirigidos a los VEGF o a las integrinas, es posible visualizar el proceso de la angiogénesis, con futuras implicaciones en la isquemia cardíaca crónica y arteriopatía periférica. Así por ejemplo, el ¹¹¹In, el ⁶⁴Cu-VEGF₁₂₁ o anticuerpos monoclonales marcados frente a la integrina $\alpha v\beta_3$ han sido estudiados en modelos experimentales de isquemia miocárdica y periférica para identificar y monitorizar la angiogénesis con buenos resultados⁴⁶⁻⁴⁸.

PAPEL DE LA IMAGEN EN LA EVALUACIÓN DE NUEVAS TERAPIAS

Hoy en día, es posible evaluar nuevas estrategias terapéuticas gracias a la aplicación de la imagen cardiovascular en múltiples patologías, entre las que podemos destacar el infarto agudo de miocardio, la insuficiencia cardíaca y la hipertensión pulmonar.

La reperfusión precoz y las terapias cardioprotectoras en el infarto agudo de miocardio tienen como objetivo aumentar el miocardio salvado, definido como la proporción no necrótica del área en riesgo (fig. 2)⁴⁹. Sin embargo, existen pocos métodos que permitan cuantificar el área en riesgo y que puedan utilizarse con seguridad en pacientes con infarto agudo. La RM cardíaca emerge como una técnica prometedora para este objetivo y se ha utilizado en varios estudios clínicos^{50,51}. No obstante, todavía existe controversia en relación a la generalización de la RM para

este objetivo⁵². Cuestiones cómo cual es el mejor momento para cuantificar adecuadamente el miocardio salvado o si infartos de diferentes localizaciones pueden ser igualmente evaluados por esta nueva metodología están aún por resolver. Nuevos trabajos ayudarán a dilucidar este debate, lo cual puede tener implicaciones importantes en el diseño de ensayos clínicos que evalúen terapias cardioprotectoras en el seno del infarto agudo de miocardio.

En el campo de la insuficiencia cardiaca, podemos destacar la importancia que puede tener la detección de fibrosis difusa mediante secuencias específicas de RM para el pronóstico clínico de diferentes cardiopatías^{50,51}. Futuros trabajos deberán evaluar si la cuantificación fibrosis difusa puede servir como objetivo subrogado en el estudio de nuevas terapias.

En la hipertensión pulmonar, las técnicas de imagen no invasivas pueden aportar información relevante en dos aspectos: la estimación y monitorización de la presión arterial y resistencia vascular pulmonar, y en el estudio y detección temprana de afectación ventricular derecha. Esto sería de gran utilidad para el seguimiento de los pacientes bajo tratamiento farmacológico, evitando la realización de cateterismos cardiacos repetidos. En relación al primer punto, la ecocardiografía Doppler se ha convertido en una técnica rutinaria para estimar la presión arterial pulmonar sistólica a partir de la velocidad pico del flujo de regurgitación tricuspídea, pero tiene limitaciones en presencia de mala ventana acústica o ausencia de insuficiencia tricuspídea. La RM cardiaca emerge como una técnica prometedora en este contexto, puesto que ofrece la oportunidad de estimar y posiblemente monitorizar los parámetros hemodinámicos^{53,54}. Por otro lado, la RM cardiaca es actualmente la técnica oro para el estudio del ventrículo derecho, y se postula como una técnica útil para el diagnóstico precoz de daño ventricular derecho en pacientes con hipertensión pulmonar⁵⁵⁻⁵⁸.

NUEVOS AVANCES TECNOLOGICOS Y ASPECTOS TÉCNICOS EN EL FUTURO DE LA IMAGEN CARDIOVASCULAR

El amplio crecimiento de la bioingeniería y tecnología está permitiendo un avance espectacular en el desarrollo de nuevos equipos de imagen y establecimiento de nuevas aplicaciones clínicas.

Estos avances incluyen una optimización en la resolución espacial y temporal de cada una de las técnicas, menor grado de radiación y mayor seguridad de los equipos.

En la imagen nuclear, podemos resaltar el desarrollo comercial de los equipos nanomoleculares, como el microPET y el microSPECT. El microPET permite detectar imagen dinámica con alta sensibilidad, utilizar radioligandos basados en sustratos naturales, mejorar los algoritmos para corregir la atenuación y facilitar una cuantificación precisa de la imagen molecular. El microSPECT, por otro lado, permite la utilización de radiotrazadores con mayor vida media, la posibilidad de visualizar múltiples radiotrazadores simultáneamente y mejorar la resolución espacial del microPET⁵⁹.

La imagen óptica se ha utilizado sobre todo para la evaluación de procesos moleculares “ex vivo” por su limitada resolución para procesos “in vivo”. Sin embargo, con el desarrollo de la imagen óptica tridimensional o tomografía de fluorescencia molecular y la tomografía óptica de coherencia que utiliza luz infrarroja, se está consiguiendo solventar el problema de la limitada penetración de la luz en estructuras tisulares⁶⁰. Incluso se está estudiando el futuro papel de la imagen óptica en el desarrollo de las terapias regenerativas celulares y en la detección del voltaje y del calcio de las células cardíacas y tejidos⁶¹.

En relación a la TAC, el desarrollo técnico va orientado a la creación de equipos con múltiples detectores que reduzcan el tiempo de adquisición, la radiación ionizante suministrada y optimicen la caracterización tisular mediante sistemas que utilicen energía dual o energía espectral⁶².

En el campo de la RM cardíaca, podemos destacar dos enfoques novedosos y prometedores. Por un lado, el papel de la RM de difusión que permite una visualización tridimensional de las fibras miocárdicas y de la arquitectura miofibrilar cardíaca a través de la difusión de moléculas de agua⁶³. Mediante esta técnica se podría avanzar en el conocimiento de la contractilidad cardíaca y procesos de remodelado y cicatrización post-infarto. Por otro lado, se está desarrollando la RM de espectroscopia que proporciona con alta sensibilidad información de los procesos metabólicos cardíacos utilizando moléculas como el carbono, sodio, fosfato o flúor⁶⁴. La posibilidad de

disponer de campos electromagnéticos de 3T podría acelerar la utilización de la espectroscopia cardiaca para la evaluación de las ECV.

Sin embargo, la mayor revolución e innovación en imagen cardiovascular de esta década ha sido el desarrollo de la tecnología híbrida o de fusión que evaluaremos en detalle a continuación.

Tecnología híbrida: fusión de técnicas anatómico-funcionales y aplicaciones clínicas

Las limitaciones de las técnicas de imagen no invasiva que proporcionan información anatómica (fundamentalmente la TAC y RM) o funcional (SPECT y PET), ha llevado a la idea reciente de combinar en una sola sesión varias modalidades de imagen. La posibilidad de utilizar de forma simultánea varias técnicas permite aumentar la resolución espacial limitada de las técnicas nucleares y por otro lado, aumentar la sensibilidad y reproducibilidad de la señal de las sondas moleculares detectada por técnicas anatómicas. De esta forma, se optimiza el análisis y la interpretación de las imágenes. Los sistemas híbridos, por tanto, permiten sacar beneficio de las ventajas individuales de cada modalidad e integrar la información molecular, anatómica y fisiológica en una sola imagen⁶⁵.

Las modalidades de imagen disponibles en la actualidad se pueden combinar de diferentes maneras; sin embargo, las plataformas más utilizadas son la combinación de SPECT/TAC, PET/TAC y PET/RM (fig. 3). La combinación de imagen nuclear con TAC se utiliza más frecuentemente en estudios vasculares por su gran resolución espacial (fig. 4⁶⁶), mientras que la fusión con RM se prefiere en estudios cardiacos que precisan información funcional (función, perfusión y/o realce tardío) evitándose la radiación de los estudios tomográficos⁶⁷.

El valor añadido de las técnicas híbridas se debe a su capacidad para lograr en las imágenes fusionadas una correlación espacial de la imagen estructural y funcional, lo cual facilita la interpretación de las imágenes en cuanto a localización de la lesión y su relevancia fisiológica (Fig. 5⁶⁷). Es imprescindible que exista una superposición perfecta de ambas imágenes puesto que el mal alineamiento puede conducir a errores en la determinación de las áreas patológicas. También

es requisito de estos equipos, realizar una corrección de los artefactos de atenuación de los tejidos blandos que afectan a la imagen nuclear mediante las técnicas anatómicas.

En cuanto a las principales aportaciones clínicas de esta nueva tecnología, podemos incluir la posibilidad de establecer la significación fisiopatológica de lesiones de aterosclerosis anatómicamente moderadas mediante perfusión miocárdica⁶⁸. Un ejemplo es el trabajo de Rispler⁶⁹ que demostró una mejor especificidad (del 63% al 95%) con similar sensibilidad para la detección de enfermedad coronaria al realizar SPECT/TAC en comparación con la angiografía convencional. Asimismo, se están desarrollando estudios clínicos para evaluar el valor diagnóstico y pronóstico de la información obtenida con equipos de PET/RM en relación a la enfermedad aterosclerosa en múltiples territorios vasculares (carótida, aorta, ilíacas y femorales). La posibilidad de disponer de un estudio de RM al mismo tiempo que la imagen de PET, permite además caracterizar los componentes intrínsecos de la placa con secuencias T1 y T2. Todavía queda por definir el perfil de los pacientes que más se van a beneficiar de esta nueva tecnología, previsiblemente aquellos con riesgo cardiovascular intermedio o dudosos candidatos a terapias de revascularización.

Otro campo en el que esta tecnología puede ocupar un papel interesante es en el estudio de los cambios inflamatorios implicados en el infarto agudo de miocardio, fundamentalmente gracias a la utilización de equipos PET/RM porque permiten evaluar simultáneamente la anatomía y función cardíaca, el tamaño de la necrosis y la perfusión y metabolismo miocárdico. En este contexto, existen estudios preclínicos que investigan el comportamiento del miocardio remoto respecto al miocardio infartado⁷⁰. También, estas técnicas híbridas permiten explorar, guiar y monitorizar terapias locales celulares y genéticas beneficiosas para múltiples fenómenos fisiopatológicos⁷¹.

En conclusión, todos estos nuevos sistemas de integración capaces de evaluar simultáneamente anatomía y biología de forma no invasiva, ofrecen un enorme potencial para avanzar en la imagen molecular. Con el tiempo, será necesario definir los pacientes candidatos,

establecer los protocolos de adquisición e interpretación, reducir la dosis de radiación de los equipos que utilizan radiación ionizante, evaluar el coste-efectividad global de estas técnicas y validar en grandes ensayos clínicos una amplia gama de aplicaciones antes de implementar esta nueva tecnología en la práctica clínica diaria.

LA PROLIFERACIÓN E INTEGRACION DE LAS TÉCNICAS DE IMAGEN EN LAS DIFERENTES UNIDADES CARDIACAS

En los últimos años hemos asistido a dos grandes cambios que serán aún más evidentes en el futuro. Por un lado las unidades de ecocardiografía se han convertido en unidades de imagen multimodal que incluyen no solo la ecocardiografía en todas sus modalidades: ecocardiografía Doppler en reposo, ecocardiografía de esfuerzo o estrés farmacológico, ecocardiografía tridimensional y ecocardiografía transesofágica, sino también la TAC, RM cardiaca, y la imagen nuclear. De este primer cambio se derivan importantes consecuencias. En primer lugar, el especialista de imagen debe formarse en al menos varias de estas técnicas lo cual requiere un programa de formación post-residencia amplio. En segundo lugar, el médico responsable del paciente debe conocer las características de cada una de las técnicas: coste, seguridad, indicaciones, contraindicaciones, potencial y limitaciones para poder decidir, junto con el especialista de imagen cardiaca, la técnica más apropiada en cada uno de los casos.

El segundo cambio es que las técnicas de imagen han salido de los laboratorios de ecocardiografía y las unidades de radiología para formar parte de todas las unidades de especialización cardiaca. Así, en la actualidad, los procedimientos complejos de electrofisiología como la ablación de las venas pulmonares se realizan guiados por un mapeo cardiaco previa realización de una TAC o RM cardiaca. Los estudios complejos de hemodinámica cardiaca como la implantación de prótesis percutáneas o transapicales, el cierre de fugas periprotésicas o comunicaciones interauriculares requieren el apoyo de la ecocardiografía transesofágica. De forma similar, en los quirófanos de cirugía cardiaca no se concibe en la actualidad la reparación

valvular sin el soporte de la ecocardiografía transesofágica. Esto conduce a que los diferentes especialistas de otras secciones diferentes a las de imagen deban estar familiarizados con las técnicas de imagen en las que se apoyan. En el futuro próximo el proceso de formación de cada una de las subespecialidades así como de cirugía cardíaca y vascular incluirá educación específica en técnicas de imagen cardiovascular.

IMAGEN TRANSLACIONAL: NEXO DE UNION ENTRE LA EXPERIMENTACION ANIMAL Y LA CLINICA

La imagen cardiovascular desempeña un papel clave como nexo de unión entre la experimentación animal y los estudios clínicos, permitiendo realizar una medicina “translacional” efectiva. La posibilidad de visualizar procesos fisiopatológicos *in vivo* mediante técnicas de imagen en modelos animales nos ayuda a entender las bases de la enfermedad y nos permite mejorar el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. Esta estrecha relación entre el ámbito experimental y clínico puede llegar a ser bidireccional, de forma que basándonos en modelos animales podemos aplicar distintos descubrimientos en los pacientes y de nuevo, volvamos a la experimentación animal para entender los mecanismos implicados. Es fundamental definir las preguntas claves que se deben responder y la metodología para obtener respuestas acertadas, aspectos donde la imagen es crucial.

Algunas ventajas de utilizar las técnicas de imagen en experimentación animal incluyen la amplia disponibilidad de modelos establecidos de ECV, la posibilidad de hacer estudios seriados y evaluación post-mortem y el bajo coste económico respecto a los estudios clínicos. También, nos permite validar nuevas terapias, favorecer el diseño y desarrollo de radiotrazadores y equipos de imagen novedosos, y ampliar el conocimiento de los mecanismos de actuación de determinadas sustancias químicas. Conviene destacar que múltiples estudios experimentales han conducido al diseño de ensayos clínicos compartiendo la misma tecnología de imagen que sirve como nexo traslacional⁷². Por ejemplo, las técnicas de imagen han hecho posible que se reevalúe

el papel de los betabloqueantes en el infarto. Así, previos estudios experimentales^{73,74} han demostrado utilizando la RM cardiaca que el metoprolol aumenta el miocardio salvado y reduce el daño por reperfusión. Estos hallazgos han llevado a realizar un ensayo clínico: METOCARD-CNIC (NTC01311700)⁷⁵ cuyo objetivo principal es demostrar que la administración precoz, previo a la reperfusión, de betabloqueante en pacientes afectos de un infarto agudo de miocardio reduce el tamaño del infarto. Este estudio aplicará metodología de imagen de RM para cuantificar el efecto biológico de la terapia de igual manera a como se realizó en estudios preclínicos.

Imaginando el futuro de la imagen cardiovascular

El desarrollo imparable de la nueva tecnología de imagen está suponiendo un cambio en la forma de enfrentarnos a la patología cardiovascular. De igual modo a como la extracción de sangre y el análisis de la concentración de diferentes sustancias se convirtió en la piedra angular del diagnóstico hace varias décadas, la imagen no invasiva va a suponer un cambio tan importante como este. El hecho de poder evaluar procesos anatómicos y biológicos de una manera no invasiva supone un cambio de paradigma que sólo podrá ser evaluado en su justa medida con la perspectiva del tiempo.

FINANCIACIÓN

BI tiene diferentes fuentes de financiación competitiva relevantes para el tema de esta revisión: CNIC (01-2009); FIS (PI10/02268); FICI (EC10-042), MM (AP8695-2011).

CONFLICTO DE INTERESES

No existen conflictos de interés

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa PM, Capunay CM, Garcia-Merletti P, Carrascosa J, Garcia MF. Characterization of coronary atherosclerotic plaques by multidetector computed tomography. *Am J Cardiol.* 2006;97:598-602.
2. Pohle K, Achenbach S, Macneill B, Ropers D, Ferencik M, Moselewski F, et al. Characterization of non-calcified coronary atherosclerotic plaque by multi-detector row CT: comparison to IVUS. *Atherosclerosis.* 2007;190:174-80.
3. Haberl R, Becker A, Leber A, Knez A, Becker C, Lang C, et al. Correlation of coronary calcification and angiographically documented stenoses in patients with suspected coronary artery disease: results of 1,764 patients. *J Am Coll Cardiol.* 2001;37:451-7.
4. Arad Y, Goodman KJ, Roth M, Newstein D, Guerci AD. Coronary calcification, coronary disease risk factors, C-reactive protein, and atherosclerotic cardiovascular disease events: the St. Francis Heart Study. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:158-65.
5. Choudhury RP, Fuster V, Badimon JJ, Fisher EA, Fayad ZA. MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1065-74.
6. Yuan C, Zhang SX, Polissar NL, Echelard D, Ortiz G, Davis JW, et al. Identification of fibrous cap rupture with magnetic resonance imaging is highly associated with recent transient ischemic attack or stroke. *Circulation.* 2002;105:181-5.
7. Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, et al. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2001;104:249-52.
8. Pitkanen OP, Raitakari OT, Niinikoski H, Nuutila P, Iida H, Voipio-Pulkki LM, et al. Coronary flow reserve is impaired in young men with familial hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1705-11.
9. Virani SS, Nambi V, Hoogeveen R, Wasserman BA, Coresh J, Gonzalez F, 2nd, et al. Relationship between circulating levels of RANTES (regulated on activation, normal T-cell expressed, and secreted) and carotid plaque characteristics: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Carotid MRI Study. *Eur Heart J.* 2011;32:459-68.
10. Fernandes VR, Polak JF, Edvardsen T, Carvalho B, Gomes A, Bluemke DA, et al. Subclinical atherosclerosis and incipient regional myocardial dysfunction in asymptomatic individuals: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *J Am Coll Cardiol.* 2006;47:2420-8.
11. Wang L, Jerosch-Herold M, Jacobs DR, Jr., Shahar E, Detrano R, Folsom AR. Coronary artery calcification and myocardial perfusion in asymptomatic adults: the MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1018-26.
12. Casasnovas JA, Alcaide V, Civeira F, Guallar E, Ibanez B, Borreguero JJ, et al. Aragon workers' health study - design and cohort description. *BMC Cardiovasc Disord.* 2012;12:45.
13. Richand V, Lafitte S, Reant P, Serri K, Lafitte M, Brette S, et al. An ultrasound speckle tracking (two-dimensional strain) analysis of myocardial deformation in professional soccer players compared with healthy subjects and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 2007;100:128-32.
14. Sawaya H, Sebag IA, Plana JC, Januzzi JL, Ky B, Cohen V, et al. Early detection and prediction of cardiotoxicity in chemotherapy-treated patients. *Am J Cardiol.* 2011;107:1375-80.
15. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Regueiro A, Poyatos S, Jesus Pinazo M, Posada E, et al. Myocardial deformation analysis in Chagas heart disease with the use of speckle tracking echocardiography. *J Card Fail.* 2011;17:1028-34.
16. Garcia-Alvarez A, Sitges M, Pinazo MJ, Regueiro-Cueva A, Posada E, Poyatos S, et al. Chagas cardiomyopathy: the potential of diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide in the early identification of cardiac damage. *PLoS Negl Trop Dis.* 2010;4:

17. Regueiro A, Garcia-Alvarez A, Sitges M, Ortiz-Perez JT, De Caralt MT, Pinazo MJ, et al. Myocardial involvement in Chagas disease: Insights from cardiac magnetic resonance. *Int J Cardiol.* 2011;
18. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF, et al. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1553-8.
19. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, et al. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001;22:2171-9.
20. Smedema JP, Snoep G, van Kroonenburgh MP, van Geuns RJ, Dassen WR, Gorgels AP, et al. Evaluation of the accuracy of gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance in the diagnosis of cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45:1683-90.
21. Lee R, Haluska B, Leung DY, Case C, Mundy J, Marwick TH. Functional and prognostic implications of left ventricular contractile reserve in patients with asymptomatic severe mitral regurgitation. *Heart.* 2005;91:1407-12.
22. Leung DY, Griffin BP, Stewart WJ, Cosgrove DM, 3rd, Thomas JD, Marwick TH. Left ventricular function after valve repair for chronic mitral regurgitation: predictive value of preoperative assessment of contractile reserve by exercise echocardiography. *J Am Coll Cardiol.* 1996;28:1198-205.
23. Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement--Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J.* 2009;30:278-89.
24. Shiozaki AA, Senra T, Arteaga E, Pita CG, Martinelli Filho M, Avila LF, et al. [Myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy and high risk for sudden death]. *Arq Bras Cardiol.* 2010;94:535-40.
25. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Guzman G, Garcia MJ. Coronary CT and the Coronary Calcium Score, the Future of ED Risk Stratification? *Curr Cardiol Rev.* 2012;8:86-97.
26. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Bagheriannejad-Esfahani F, Malick W, Mirelis JG, Sawit ST, et al. Diagnostic value of coronary artery calcium scoring in low-intermediate risk patients evaluated in the emergency department for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2011;107:17-23.
27. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Romero A, Fuster V, Garcia M, Moreno PR, et al. Lipid-rich obstructive coronary lesions is plaque characterization any important? *JACC Cardiovasc Imaging.* 2010;3:893-5.
28. Weissleder R, Mahmood U. Molecular imaging. *Radiology.* 2001;219:316-33.
29. Brumley CL, Kuhn JA. Radiolabeled monoclonal antibodies. *AORN J.* 1995;62:343-50, 53-5; quiz 56-8, 61-2.
30. Majmudar MD, Nahrendorf M. Cardiovascular molecular imaging: the road ahead. *J Nucl Med.* 53:673-6.
31. Chen W, Dilsizian V. Molecular imaging of amyloidosis: will the heart be the next target after the brain? *Curr Cardiol Rep.* 2012;14:226-33.
32. Youssef G, Leung E, Mylonas I, Nery P, Williams K, Wisenberg G, et al. The use of 18F-FDG PET in the diagnosis of cardiac sarcoidosis: a systematic review and metaanalysis including the Ontario experience. *J Nucl Med.* 2012;53:241-8.
33. Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular magnetic resonance imaging in cardiovascular medicine. *Circulation.* 2007;115:2076-86.
34. Tawakol A, Migrino RQ, Bashian GG, Bedri S, Vermylen D, Cury RC, et al. In vivo 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging provides a noninvasive measure of carotid plaque inflammation in patients. *J Am Coll Cardiol.* 2006;48:1818-24.

35. Kooi ME, Cappendijk VC, Cleutjens KB, Kessels AG, Kitslaar PJ, Borgers M, et al. Accumulation of ultrasmall superparamagnetic particles of iron oxide in human atherosclerotic plaques can be detected by in vivo magnetic resonance imaging. *Circulation*. 2003;107:2453-8.
36. Nahrendorf M, Zhang H, Hembrador S, Panizzi P, Sosnovik DE, Aikawa E, et al. Nanoparticle PET-CT imaging of macrophages in inflammatory atherosclerosis. *Circulation*. 2008;117:379-87.
37. Zhang J, Nie L, Razavian M, Ahmed M, Dobrucki LW, Asadi A, et al. Molecular imaging of activated matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Circulation*. 2008;118:1953-60.
38. Sadeghi MM, Krassilnikova S, Zhang J, Gharaei AA, Fassaei HR, Esmailzadeh L, et al. Detection of injury-induced vascular remodeling by targeting activated alphavbeta3 integrin in vivo. *Circulation*. 2004;110:84-90.
39. Li D, Patel AR, Klibanov AL, Kramer CM, Ruiz M, Kang BY, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques targeted to oxidized LDL receptor LOX-1 by SPECT/CT and magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 3:464-72.
40. Matter CM, Schuler PK, Alessi P, Meier P, Ricci R, Zhang D, et al. Molecular imaging of atherosclerotic plaques using a human antibody against the extra-domain B of fibronectin. *Circ Res*. 2004;95:1225-33.
41. Jaffer FA, Sosnovik DE, Nahrendorf M, Weissleder R. Molecular imaging of myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 2006;41:921-33.
42. Su H, Spinale FG, Dobrucki LW, Song J, Hua J, Sweterlitsch S, et al. Noninvasive targeted imaging of matrix metalloproteinase activation in a murine model of postinfarction remodeling. *Circulation*. 2005;112:3157-67.
43. Nahrendorf M, Aikawa E, Figueiredo JL, Stangenberg L, van den Borne SW, Blankesteyn WM, et al. Transglutaminase activity in acute infarcts predicts healing outcome and left ventricular remodeling: implications for FXIII therapy and antithrombin use in myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2008;29:445-54.
44. Shirani J, Narula J, Eckelman WC, Narula N, Dilsizian V. Early imaging in heart failure: exploring novel molecular targets. *J Nucl Cardiol*. 2007;14:100-10.
45. de Haas HJ, van den Borne SW, Boersma HH, Slart RH, Fuster V, Narula J. Evolving role of molecular imaging for new understanding: targeting myofibroblasts to predict remodeling. *Ann N Y Acad Sci*. 1254:33-41.
46. Cai W, Chen K, Mohamedali KA, Cao Q, Gambhir SS, Rosenblum MG, et al. PET of vascular endothelial growth factor receptor expression. *J Nucl Med*. 2006;47:2048-56.
47. Wagner B, Anton M, Nekolla SG, Reder S, Henke J, Seidl S, et al. Noninvasive characterization of myocardial molecular interventions by integrated positron emission tomography and computed tomography. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:2107-15.
48. Rodriguez-Porcel M, Cai W, Gheysens O, Willmann JK, Chen K, Wang H, et al. Imaging of VEGF receptor in a rat myocardial infarction model using PET. *J Nucl Med*. 2008;49:667-73.
49. Califf RM, Phillips HR, 3rd, Hindman MC, Mark DB, Lee KL, Behar VS, et al. Prognostic value of a coronary artery jeopardy score. *J Am Coll Cardiol*. 1985;5:1055-63.
50. Eitel I, Desch S, Fuernau G, Hildebrand L, Gutberlet M, Schuler G, et al. Prognostic significance and determinants of myocardial salvage assessed by cardiovascular magnetic resonance in acute reperfused myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2470-9.
51. Larose E, Rodes-Cabau J, Pibarot P, Rinfret S, Proulx G, Nguyen CM, et al. Predicting late myocardial recovery and outcomes in the early hours of ST-segment elevation myocardial infarction traditional measures compared with microvascular obstruction, salvaged myocardium, and necrosis characteristics by cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2459-69.
52. 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.

53. Dellegrottaglie S, Perrone-Filardi P, Garcia-Alvarez A, Moral S, Stevens GR, Fuster V, et al. Serial phase-contrast MRI for prediction of pulmonary hemodynamic changes in patients with pulmonary arterial hypertension. *Int J Cardiol.* 2012;157:140-2.
54. Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Mirelis JG, Sawit S, Nair A, Kallman J, et al. Non-invasive estimation of pulmonary vascular resistance with cardiac magnetic resonance. *Eur Heart J.* 2011;32:2438-45.
55. Fernandez-Friera L, Garcia-Alvarez A, Guzman G, Bagheriannejad-Esfahani F, Malick W, Nair A, et al. Apical right ventricular dysfunction in patients with pulmonary hypertension demonstrated with magnetic resonance. *Heart.* 2011;97:1250-6.
56. Moral S, Fernandez-Friera L, Stevens G, Guzman G, Garcia-Alvarez A, Nair A, et al. New index alpha improves detection of pulmonary hypertension in comparison with other cardiac magnetic resonance indices. *Int J Cardiol.* 2011;
57. Sanz J, Garcia-Alvarez A, Fernandez-Friera L, Nair A, Mirelis JG, Sawit ST, et al. Right ventriculo-arterial coupling in pulmonary hypertension: a magnetic resonance study. *Heart.* 2012;98:238-43.
58. Stevens GR, Garcia-Alvarez A, Sahni S, Garcia MJ, Fuster V, Sanz J. RV dysfunction in pulmonary hypertension is independently related to pulmonary artery stiffness. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012;5:378-87.
59. Dobrucki LW, Sinusas AJ. Molecular imaging. A new approach to nuclear cardiology. *Q J Nucl Med Mol Imaging.* 2005;49:106-15.
60. Low AF, Tearney GJ, Bouma BE, Jang IK. Technology Insight: optical coherence tomography--current status and future development. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2006;3:154-62; quiz 72.
61. Herron TJ, Lee P, Jalife J. Optical imaging of voltage and calcium in cardiac cells & tissues. *Circ Res.* 2012;110:609-23.
62. Feuerlein S, Roessl E, Proksa R, Martens G, Klass O, Jeltsch M, et al. Multienergy photon-counting K-edge imaging: potential for improved luminal depiction in vascular imaging. *Radiology.* 2008;249:1010-6.
63. Kramer CM. Insights into myocardial microstructure during infarct healing and remodeling: pathologists need not apply. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:4-5.
64. Hudsmith LE, Neubauer S. Detection of myocardial disorders by magnetic resonance spectroscopy. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med.* 2008;5 Suppl 2:S49-56.
65. Di Carli MF. Hybrid imaging: integration of nuclear imaging and cardiac CT. *Cardiol Clin.* 2009;27:257-63, Table of Contents.
66. Rudd JH, Hyafil F, Fayad ZA. Inflammation imaging in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2009;29:1009-16.
67. Kaufmann PA, Di Carli MF. Hybrid SPECT/CT and PET/CT imaging: the next step in noninvasive cardiac imaging. *Semin Nucl Med.* 2009;39:341-7.
68. Blankstein R, Di Carli MF. Integration of coronary anatomy and myocardial perfusion imaging. *Nat Rev Cardiol.* 7:226-36.
69. Rispler S, Keidar Z, Ghersin E, Roguin A, Soil A, Dragu R, et al. Integrated single-photon emission computed tomography and computed tomography coronary angiography for the assessment of hemodynamically significant coronary artery lesions. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:1059-67.
70. Lee WW, Marinelli B, van der Laan AM, Sena BF, Gorbatov R, Leuschner F, et al. PET/MRI of inflammation in myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 59:153-63.
71. Nahrendorf M, Sosnovik DE, French BA, Swirski FK, Bengel F, Sadeghi MM, et al. Multimodality cardiovascular molecular imaging, Part II. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2009;2:56-70.
72. Bell R, Beeuwkes R, Botker HE, Davidson S, Downey J, Garcia-Dorado D, et al. Trials, tribulations and speculation! Report from the 7th Biennial Hatter Cardiovascular Institute Workshop. *Basic Res Cardiol.* 2012;107:300.

73. Ibanez B, Cimmino G, Prat-Gonzalez S, Vilahur G, Hutter R, Garcia MJ, et al. The cardioprotection granted by metoprolol is restricted to its administration prior to coronary reperfusion. *Int J Cardiol.* 2011;147:428-32.
74. Ibanez B, Prat-Gonzalez S, Speidl WS, Vilahur G, Pinero A, Cimmino G, et al. Early metoprolol administration before coronary reperfusion results in increased myocardial salvage: analysis of ischemic myocardium at risk using cardiac magnetic resonance. *Circulation.* 2007;115:2909-16.
75. Ibanez B, Fuster V, Macaya C, Jimenez-Borreguero J, Iniguez A, Fernandez-Ortiz A, et al. [Modulation of the beta-adrenergic system during acute myocardial infarction: rationale for a new clinical trial]. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64 Suppl 2:28-33.