
MICRO BURBUJAS COMO AGENTES DE CONTRASTE PARA ULTRASONIDOS

Lic. en Física Claudio Ariel Ponce Altamirano
Dra. Doris Estela Cabrera

RESUMEN

Los agentes de contraste han cobrado mucho interés durante los últimos años. Los mayores éxitos se han obtenidos en agentes de contraste consistentes en micro burbujas. Estos agentes de contraste para ultrasonidos, no solamente interactúan con el proceso de la imagen, sino que forman parte de la misma.

Debido a las grandes posibilidades de mejoras en el diagnóstico mediante el uso de ultrasonido con la aplicación de los medios de contraste basados en micro burbujas, es que es muy importante el conocimiento de las técnicas e instrumentación de estos nuevos agentes de contraste.

Palabras Claves: Agentes de Contraste en Ultrasonido, Microburbujas, Ecorrealzadores.

ABSTRACT

Agents of contrast have attracted a great interest in the last few years. The largest successes have been obtained in agents of contrast consisting in micro bubbles. These agents of contrast ultrasound diagnosis techniques, not only affect the obtainment of the image, but also form part of it.

Because of the great possibilities of improvement in diagnosis by means of using ultrasounds with application of means of contrast (medios de contraste) based on micro bubbles, the knowledge of techniques and instrumentation of these agents of contrast is very important.

Ultrasound Contrast Microbubbles, Microbubbles, Contrast Agent,

INTRODUCCION

El desarrollo de medios de contraste aplicados a la exploración diagnóstica con ultrasonidos ha sido lento y esporádico. En los últimos tiempos ha habido grandes avances en la producción de medios de contraste con diferentes características y en el estudio de las técnicas de empleo de los mismos. Hoy en día los agentes de contraste son ampliamente utilizados¹. De allí la importancia del conocimiento de su modo de empleo, con sus ventajas y desventajas, para de esa forma obtener mejores resultados en su aplicación.

Para ser una herramienta clínica efectiva, las microburbujas deben sobrevivir al pasaje a través de la circulación cardiopulmonar, para producir un realce sistémico satisfactorio².

Los capilares pulmonares, en su porción más estrecha, presentan una sección de diámetro no mayor de 8 micras. Asimismo, la circulación a su través exige una reología de las partículas circulantes similar a la de los glóbulos rojos para no ser atrapadas definitiva o temporariamente en el filtro pulmonar. También es de gran importancia que los gases contenidos no difundan a través de la barrera comprendida entre la luz del capilar y la luz de los alvéolos pulmonares, la barrera alvéolo capilar. Es por ello que las sustancias de "contraste ultrasónico" de utilidad clínica serán aquellas que contengan microburbujas de un diámetro no mayor de 6 micras y además que contengan gases poco difusibles o gases difusibles bien estabilizados por cubiertas que no les permitan difundir libremente a través de la

membrana alvéolo-capilar en su paso a través del capilar pulmonar y, al mismo tiempo, garanticen la estabilidad de las mismas en cuanto a su tamaño.

La posible aplicación del contraste en ecocardiografía fue ya descrita en 1968 por Gremiak et. al.³. La mayoría de los contrastes están formados por microburbujas llenas de aire que son capaces de generar un aumento en la señal ecocardiográfica, lo que potencia la información proveniente del ultrasonido. Inicialmente los contrastes no podían pasar el árbol pulmonar debido a que bien su tamaño era grande (>10µm) o eran inestables y se disolvían rápidamente.

A mediados de los años 80 se desarrollaron ya contrastes capaces de pasar por el árbol pulmonar. Estos agentes eran capaces de opacificar el ventrículo izquierdo después de haber sido inyectados en una vena periférica.

¿Cuál es el motivo por el cual estas suspensiones de gases en líquidos producen realce significativo en las imágenes ultrasónicas? Las interfases físicas entre elementos de tan distinta densidad acústica, como el líquido y el gas, son intensamente reflectantes para el ultrasonido, varias veces más que las interfases sólido/líquido que habitualmente se utilizan para generar las imágenes que utilizamos en la práctica clínica de la ecocardiografía.

Es posible dividir a los ecorrealzadores en tres grandes grupos: los de primera generación (son agentes de contraste que no pasan el árbol pulmonar, principalmente utilizados para el estudio de cortocircuitos intracavita-

rios), los de segunda generación (que atraviesan el árbol pulmonar, con microburbujas de menor tamaño y más estables, que permiten el estudio del ventrículo izquierdo) y los de tercera generación (los cuales tienen una vida media más larga en el torrente sanguíneo).

OBJETIVOS

Debido a la gran cantidad de agentes de contraste para ultrasonido que se encuentran actualmente, y debido a la diversidad de formas en las cuales se presentan los mismos, y ya que es muy importante el conocimiento de su mejor forma de manipulación para un mayor aprovechamiento, en el presente trabajo se desarrollan los procedimientos y cuidados a tener en cuenta al momento de realizar una ecografía con contraste.

MÉTODOS

Para la realización del presente trabajo se realizaron intensas búsquedas de artículos científicos y revistas médicas, mediante el uso de la base de datos de Google, Medline, Elsevier, y búsquedas en la biblioteca digital de la UNNE. Las búsquedas se realizaron empleando las palabras claves: microbubbles, ultrasound, contrast agents, bubbles in ultrasound.

DESARROLLO

Ecorrealzadores de primera generación:

Los Dres. Gramiak y Shah³, introdujeron por primera vez el concepto de medio de contraste ecográfico, al inyectar **suero salino** en la aorta ascendente durante una ecocardiografía. El suero salino produjo una serie de ecos potentes en el interior de la aorta y las cámaras cardíacas, que normalmente son anecogénicas. Estudios posteriores demostraron que esas reflexiones eran el resultado de **burbujas de aire** que se liberan de la solución bien por agitación o por cavitación durante la propia inyección. Estudios experimentales demostraron la existencia de una relación directa entre la cantidad de microburbujas y la magnitud del efecto de contraste ultrasónico alcanzado. También se utilizaron soluciones agitadas de compuestos tales como **verde de indocianina** y **Renografín**. La mayor parte de las investigaciones se enfocaron en la aplicación de estas burbujas como medios de contraste ecográfico en el corazón, para analizar las insuficiencias valvulares, las comunicaciones intracardiacas y las dimensiones de las cavidades. Los inconvenientes principales de las burbujas obtenidas por este método son su gran tamaño (se eliminan fácilmente por los pulmones) y su inestabilidad. Debido a su gran disponibilidad y mínimo coste, estos agentes siguen utilizándose habitualmente en

la clínica¹. Existen dos patologías en las que los agentes de contraste de primera generación siguen teniendo absoluta validez e indicación. Estas son la detección de la persistencia de la vena cava superior izquierda y el foramen oval permeable (FOP)⁴.

Ecorrealzadores de segunda generación:

Para solucionar la inestabilidad de las burbujas gaseosas libres se ha intentado recubrir las mismas por una cápsula. En 1980 Carrol et al.⁵ encapsularon burbujas de nitrógeno en gelatina, las cuales producían un gran realce ecográfico. Sin embargo el gran tamaño de las partículas (80µm) impedía su administración intravenosa. En el año 1984 Feinstein et al.⁶, fabricaron microburbujas por incidencia sonora sobre una solución de seroalbúmina humana, y las observaron en las cavidades cardíacas izquierdas tras la inyección en una vena periférica. Desde entonces, se han sintetizado nuevas formas de microburbujas estables. Como por ejemplo Albunex® (Molecular Biosystems Inc. San Diego. CA) que está constituido por microesferas de albúmina humana rellenas de aire y fabricadas por incidencia sonora, con un tamaño de 1 a 8 µm (con una media de 3.5 µm); el Levovist® (SHU508A. Schering ag, Berlín, Alemania) que es un compuesto estable de ácido palmítico (0.1%) y de microcristales de galactosa (99.9 %), que al disolverse y agitarse en agua estéril libera micropartículas que crean una superficie irregular para la adherencia de microburbujas del orden de 3-4 µm, las microburbujas se estabilizan con una capa de ácido palmítico que separa las interfases gaseosa y líquida y retrasa su disolución. Los ensayos preclínicos y clínicos con Levovist® demuestran su paso por el filtro pulmonar en concentración adecuada para reforzar la imagen de Doppler color. El problema que presentan estos agentes de contraste es su falta de resistencia a los gradientes de presión arterial⁷. En las figuras 1 y 2 se observan las microburbujas que se obtienen en los ecorrealzadores Levovist y Optison.

Ecorrealzadores de tercera generación:

Estos agentes de contraste son más novedosos y diseñados para incrementar el realce del eco reflejado y durar más tiempo en el torrente sanguíneo. En lugar de aire aprovechan gases poco solubles como los **perfluorocarbonos**: que al tener menor tasa de difusión aumentan la vida media en el plasma. El Echogen® (Sonus Inc., Bothell, WA) es una emulsión en gotas de dodecafluoropentano que sufren un cambio de fase en la sangre, hirviendo literalmente a la temperatura corporal.

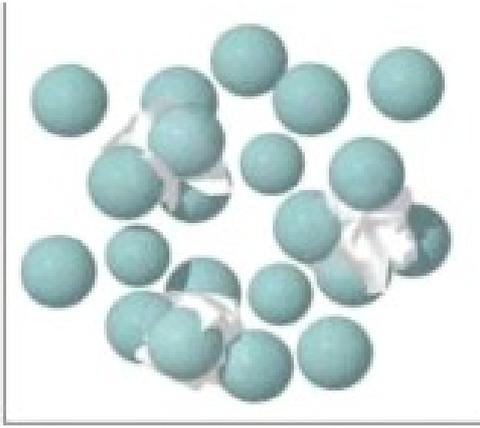


Fig.1: Esquema del principio de Levovist. Las micropartículas de aire se adhieren a la superficie de galactosa, resultando burbujas de diámetro medio de 4 μ m. Las burbujas son cubiertas con una fina capa de ácido palmítico.

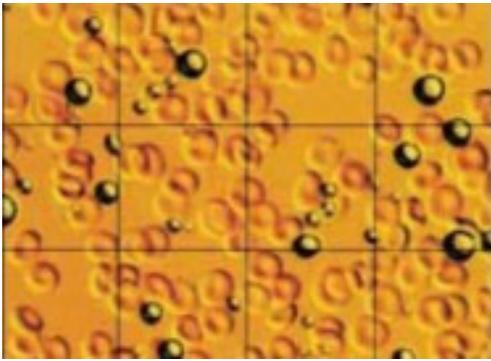


Fig. 2: Fotografía de microburbujas de Optisón in vitro (Mallinckrodt Inc.).

Agentes selectivos:

Un agente de contraste perfecto debe mostrar la misma dinámica que la sangre en la cual se encuentra inmerso, pero se pueden conseguir agentes de contraste que sean capaces de proveer un realce en el ultrasonido durante su metabolismo mientras se encuentran en la sangre. Suspensiones coloidales como las perfluorocarbonos y ciertos agentes con capas resistentes son captados por el sistema retículo endotelial de donde son finalmente excretados. Ellos pueden proveer contraste desde dentro del parénquima del hígado, demarcando la distribución de las células de Kupffer. En el futuro, dichos agentes con captación de células específicas pueden ser usadas como medio para detectar y llevar agentes terapéuticos a sitios específicos en el sistema cardiovascular.

Pasos a tener en cuenta en la preparación de los agentes de contraste.

Debido a que los agentes de contraste son realmente suspensiones físicas de burbujas en un medio inactivo, ellas son físicamente delicadas y muy susceptibles a la destrucción debido a presiones o a deformaciones cortantes. Por ello es necesario tener mucho cuida-

do en la preparación de los mismos y en la introducción por vía intravenosa al paciente⁸.

También debe tenerse en cuenta que el gas con que están llenas las burbujas difunde fuera de ellas con el tiempo. Además de esto, las burbujas tienen la tendencia a flotar y se separan de la solución. Por estos motivos se debe ser cuidadoso al momento de la preparación del contraste.

Se debe tener presente también que las formas de preparación de los contrastes varía con los mismos; algunos contienen burbujas que simplemente son reconstituidas con la aplicación de suero salino, y en otros casos el usuario debe realmente crear las burbujas durante el proceso de preparación. Estos últimos requieren de agitación mecánica.

A continuación se dan algunas indicaciones para el preparado de los agentes de contraste⁸ Levovist, Optison, Sono Vue.

Levovist: se coloca agua estéril en la ampolla que contiene un polvo (azúcar/lípido), seguido de una agitación manual vigorosa de la misma. El agente puede ser administrado en una de sus tres presentaciones (200, 300 o 400 mg/ml), de eso depende el volumen de agua a ser utilizado. Esta preparación debe ser dejada hacia arriba por 2 minutos luego de haber sido mezclada. Las suspensiones más concentradas son algo viscosas, de manera que la flotación de las burbujas no es un problema con este agente. Las burbujas son sensibles al incremento de presión dentro de la ampolla, que es resultado del agregado de agua en un espacio cerrado, es por ello que la ampolla es ventilada por el uso de una capa especial provista con cada dosis. El agente debe ser usado dentro de los 30 minutos de la preparación.

Optison: es mantenido en un refrigerador del cual es retirado a temperatura ambiente antes de su uso. Este es preparado por un sacudido manual simple y retirado de la ampolla ventilada por medio de una aguja de tamaño 18. Las burbujas de Optison tienen una tendencia a elevarse rápidamente a la superficie de la jeringa a menos que esta sea rotada suave pero constantemente antes de la inyección.

Sono Vue: se prepara por una simple mezcla con suero salino, la cantidad de suero a colocar se mide utilizando la jeringa que viene en la caja. La preparación tiene baja densidad de manera que las burbujas flotan rápidamente. Sono Vue puede ser administrado efectivamente usando una inyección en forma de bolo.

Con todos los agentes, se debe tratar de evitar trabajar con diámetros pequeños de las agujas, debido a que las burbujas están sometidas a grandes cambios de presión. Cuan-

to más rápido se coloca la inyección y más pequeño el diámetro de la aguja, mayores son las variaciones de presión que deben soportar las burbujas y mayor es la probabilidad de daño a las mismas. Las mejores agujas son aquellas de tamaño 22 o mayores.

En la Fig.3 se observa el modo de preparación de un agente de contraste, y se puede visualizar además de la jeringa en donde se colocará el contraste una aguja adicional que sirve para dejar escapar el aire del frasco, para evitar el aumento de la presión en el mismo y la posterior ruptura de las burbujas. En la figura 4 se observa el método más conveniente para una aplicación en forma de bolo del agente de contraste, se utiliza un revolver de tres vías, en una de ellas se coloca el suero salino a 90°, en la otra, en línea recta con el catéter, se coloca el contraste.

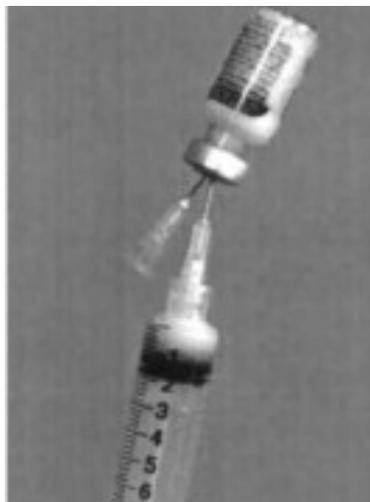


Fig. 3: Primer plano de un agente de contraste que está siendo retirado en una jeringa. Note el largo de la aguja utilizado para hacer el agujero adicional para ventilar el interior del frasco.

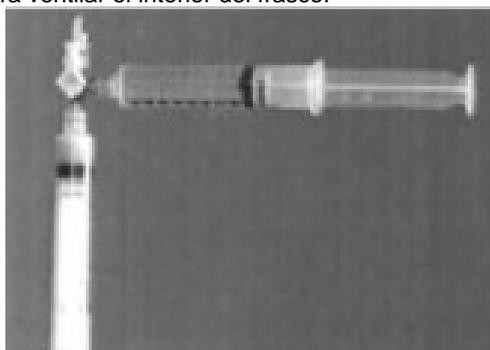


Fig. 4: Un revolver de tres vías, una jeringa con contraste, y otra con suero salino. Nótese que el suero salino es introducido a 90°, mientras que el contraste es inyectado en línea recta, para disminuir la destrucción de las burbujas.

Métodos de administración:

La visualización de una cavidad del ventrículo izquierdo, con una excelente definición del borde del endocardio, es dependiente de (1) una inyección de la cantidad correcta de

agente de contraste y a la velocidad correcta y (2) la visualización en un sistema ultrasonográfico apropiadamente ajustado^{9,10}.



Fig. 5: Un ejemplo de una gran cantidad de agente de contraste en el ventrículo izquierdo como se ve en esta vista apical de la cuarta cámara. Hay una marcada atenuación de la línea basal del ventrículo izquierdo causado por este artefacto del contraste.

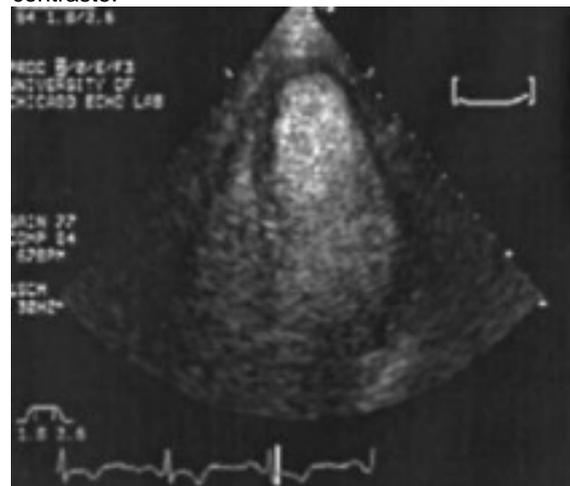


Fig. 6: Vista apical de la cuarta cámara mostrando una técnica de imagen apropiada durante un examen con contraste ecocardiográfico. La cavidad ventricular izquierda es uniformemente opacificada sin atenuación basal.

La inyección del contraste debe ser bastante lenta para minimizar la atenuación de las cámaras izquierdas del corazón. La atenuación ocurre cuando grandes cantidades de contraste en el ventrículo derecho reflejan la mayoría del ultrasonido transmitido, de manera que la porción basal de la cavidad del ventrículo izquierdo no alcanza a ser visualizada (Figura 5)

Actualmente hay dos tipos de métodos utilizados para la aplicación de los agentes de contraste: en forma de bolo y en bolo lento. En cada una de las técnicas, grandes cantidades de contraste deben ser administradas

para opacificar la cavidad entera del ventrículo izquierdo.

En forma de Bolo: La técnica del contraste en bolo supone una dosis de entrada de 0.5 ml, seguidamente se debe añadir una solución salina normal de volumen suficiente (usualmente de 5 a 10 ml) para empujar todo el agente de contraste residual. La introducción de la solución salina se detiene cuando el agente de contraste comienza a ser detectado en el ventrículo derecho. Los mejores resultados se obtienen si la inyección (y por lo tanto el revolver de tres vías) se encuentra tan cerca como sea posible de la vena, para que las burbujas no tengan que viajar por una gran longitud de tubo intravenoso.

En forma de Bolo diluido: En esta técnica, una cantidad de 1.5 ml de contraste son diluidos en una jeringa de 10 ml con 8.5 ml de solución salina. Después de una suave agitación, ésta mezcla es suavemente insertada en forma intravenosa, seguida como en el primer caso de una aplicación de suero salino. La velocidad de la inyección se controla de acuerdo a cuan bien o cuan pobremente es opacificado el ventrículo izquierdo.

Las cantidades óptimas de agente de contraste a suministrar dependerá de cada agente de contraste utilizado, del ultrasonógrafo utilizado, y de las características de cada paciente¹¹.

CONCLUSIONES:

Los medios de contraste han permitido que los estudios realizados con ultrasonidos cobren una gran importancia en el estudio de las cavidades del corazón. Aunque parezca que el uso de los medios de contraste en nuestra región son todavía lejanos, es necesario ir preparándose para los avances que se realicen en este campo.

De lo estudiado en este trabajo podemos decir que la utilización de los medios de contraste, si bien no es complicada requiere tener muchos cuidados, y por lo tanto es necesario una buena capacitación del personal que encargado de los mismos. Además del cuidado

que debe tenerse en la administración de los contrastes, es necesario un serio estudio de la mejor forma de utilizar el equipo ecocardiográfico, ya que hay una gran cantidad de parámetros a tener en cuenta si se quiere obtener el mayor provecho a la hora de realizar un estudio con contraste. No resulta sencillo realizar estudios de contraste dedicados a observar la perfusión miocárdica. Deben comprenderse acabadamente los principios físicos que rigen la mecánica de las microburbujas, así como los conceptos sobre los que se apoya la nueva tecnología.

BIBLIOGRAFIA

1. Kudo N, Yamamoto K. Impact of bubbles on ultrasound safety. International Congress Series 2004,1274: 129-132.
2. Harvey Cj, Pilcher JM, Eckersley RJ, Blomley MJK, Cosgrove DO. Advances in Ultrasound. Clinical Radiology 2002, 57:157-177.
3. Gremiak R, Shah PM. Echocardiography of the aortic root. Invest Radiol 1968, 3: 356-388.
4. Nihoyannopoulos P y Zamorano J. Aplicaciones del contraste en la ecocardiografía. Rev Esp Cardiol 1998, 51: 428-434.
5. Carrol BA, Turner RJ, Tickner EG, Boyle DB, Young SW. Gelatin-encapsulated nitrogen microbubbles as ultrasonic contrast agents. Invest. Radiol 1980, 15: 260-266.
6. Feintein SB, Shah PM, Bing RJ y col. Microbubble dynamics visualized in the intact capillary circulation. J Am Coll Cardiol 1984, 4: 495-600.
7. Dijkmansa PA, Juffermansa LJM, Mustersb RJP y col. Microbubbles and ultrasound: from diagnosis to therapy. Eur J Echocardiography 2004, 5: 245-256.
8. Becker H, Burns PN. Handbook of contrast echocardiography. Left ventricular function and myocardial perfusion. Toronto, Ontario Canadá. Springer, 2000 :10.
9. Burgess P, Moore V, Bednarz J y col. Performing an Echocardiographic Examination with a Contrast Agent: A Series on Contrast Echocardiography, Article 2. J Am Soc Echocardiogr 2000, 13: 629-36.
10. Powers J, Porter TR, Wilson S, Averkiou M, Skyba1 D and Bruce M. Ultrasound contrast imaging research. Medica Mundi 2000, 44/2.
11. Kinoshita M, Hynynen K. A novel method for the intracellular delivery of si-RNA using microbubble-enhanced focused ultrasound. Biochemical and Biophysical Research Communications 2005, 335: 393-399.