

¿Qué significa la captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica?

James C. Moon

Department of Cardiology. The Heart Hospital. UCL Hospitals NHS Foundation Trust. Londres. Reino Unido.

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una entidad que se puede definir de tres maneras: desde el punto de vista genético por la presencia de mutaciones en los genes que codifican las proteínas sarcoméricas; desde el enfoque fenotípico por la presencia de una hipertrofia miocárdica de causa desconocida en ausencia de alteraciones de la poscarga, y en el plano histológico por la aparición de fibrosis, desorganización del miocardio (*disarray*) y afectación de los vasos de pequeño calibre. Sin embargo, todas estas definiciones son problemáticas; sólo se identifica una mutación en aproximadamente la mitad de los casos de MCH, las «fenocopias» de la MCH son frecuentes y el diagnóstico histológico requiere el estudio de todo el corazón para que su resultado sea definitivo. La captación tardía de gadolinio (CTG) promete más claridad. Como aparentemente permite visualizar de manera directa la fibrosis miocárdica in vivo, puede confirmar la presencia de «miopatía», al tiempo que el patrón y la intensidad de la fibrosis pueden predecir la aparición de complicaciones como la insuficiencia cardíaca y, potencialmente, también la muerte súbita. Sin embargo, ¿está en verdad esta técnica a la altura de las expectativas generadas?

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA se publican dos artículos en los que se utiliza la técnica de CTG para la evaluación de pacientes con MCH^{1,2}. En el artículo de Pujadas et al¹ realizado en 43 pacientes consecutivos, principalmente de bajo riesgo, se observa una amplia gama de patrones y distribuciones de la CTG, que se correlaciona con el grosor parietal regional y, de manera más débil, con la presencia de factores de riesgo convencionales y con los antecedentes familiares de la enfermedad. En el artículo de Dumont et al² se obtienen resultados similares pero, además, la CTG se correlaciona de manera directa con

la presencia de taquicardia ventricular no sostenida y de manera inversa con la capacidad del corazón para generar un gradiente en el tracto de salida del ventrículo izquierdo tras maniobras de provocación.

¿Cuál es el mecanismo de la captación tardía de gadolinio?

Para comprender con mayor claridad la CTG, lo mejor es evaluar los fundamentos básicos de esta técnica. La resonancia magnética (RM) con contraste se utiliza desde 1982, inicialmente para la valoración del infarto de miocardio en un momento en el que se empleaban trazadores basados en el manganeso³. Asimismo, las técnicas de imagen intersticial ex vivo se están aplicando desde los años sesenta con trazadores marcados radiactivamente, como el cromo 51 marcado con ácido etilendiaminotetraacético (⁵¹Cr-EDTA)⁴. Estas técnicas evolucionaron hacia las actuales de RM, en las que se utiliza gadolinio quelado a ácido dietileno-triaminopentaacético (DTPA)⁵. El gadolinio (Gd) permite visualizar el contraste con RM, mientras que el DTPA define el comportamiento in vivo de todo el conjunto. El compuesto Gd-DTPA presenta una rápida difusión hacia el exterior de los capilares (a diferencia de las microburbujas ecocardiográficas) y alcanza el tejido, pero no puede atravesar las membranas celulares intactas. Por eso, tras un bolo intravenoso se observa una acumulación pasiva del Gd-DTPA, tanto en el miocardio normal como en el patológico. Sin embargo, con el paso del tiempo, debido a su cinética más lenta y a su mayor volumen de distribución, el miocardio patológico muestra una cantidad ligeramente mayor de Gd-DTPA por unidad de volumen^{6,7}. A pesar de que esta técnica se conoce desde comienzos de los años ochenta, fueron pocos los progresos realizados en este campo, hasta que en 1991 se desarrolló una secuencia RM denominada de «inversión-recuperación» que posteriormente fue optimizada para la evaluación de procesos cardíacos⁸. Esta técnica, que muestra una alta sensibilidad frente a sutiles diferencias regionales en la concentración del Gd, constituye una técnica de «intensificación de imagen». El operador selecciona visualmente un parámetro (TI [tiempo hasta la inversión], el tiempo transcurrido hasta el punto de anulación), de manera que se elimina el miocardio de fon-

VÉASE ARTÍCULOS EN PÁGS. 10-4 y 15-23

Correspondencia: Dr. J.C. Moon.
Department of Cardiology. The Heart Hospital.
UCL Hospitals NHS Foundation Trust. London W1G 8PH.
Correo electrónico: james.moon@uclh.nhs.uk

Full English text available from: www.revespcardiol.org

do, que no envía ningún tipo de señal y que aparece como una estructura negra. Las regiones con propiedades magnéticas diferentes (T1) (lo que en el miocardio implica la presencia de concentraciones distintas de Gd) muestran una coloración blanca brillante con captación retardada de Gd. La consecuencia es que estamos ante una técnica de «todo o nada», con una sensibilidad muy elevada frente a la expansión y la heterogeneidad intersticial regional, pero que ofrece poca información respecto a la afectación real del compartimento intersticial, tanto en el miocardio anulado (oscuro) como en el que presenta captación (brillante). Todo lo que sabemos es que estamos en uno de los dos lados de un determinado umbral.

La captación tardía de gadolinio en el infarto de miocardio

En el infarto de miocardio, debido al frente de onda de necrosis que resulta de los gradientes de perfusión en el miocardio, los miocitos que aparecen en cualquier vóxel tienden a presentar una necrosis de tipo «todo o nada»⁹. Así, el miocardio «oscuro» está vivo, y de aquí el axioma de que «lo brillante está muerto». La técnica también se puede utilizar en combinación con la valoración de la movilidad parietal regional con objeto de determinar si la disfunción miocárdica es potencialmente reversible¹⁰. Dado que el miocardio oscuro está constituido por miocitos vivos que rechazan el Gd-DTPA, si dicho miocardio oscuro se encuentra disfuncionante, una intervención terapéutica podría restablecer su función, bien sea la revascularización para las situaciones de hibernación, la simple evolución temporal en casos de conmoción miocárdica, la resincronización en presencia de asincronía o bien el tratamiento médico en situaciones de insuficiencia cardíaca.

Fibrosis en la miocardiopatía hipertrófica

Los procesos patológicos que tienen lugar en la MCH son muy distintos de los correspondientes al infarto de miocardio. El conocimiento de las características histológicas de la MCH procede principalmente de estudios de autopsia efectuados en pacientes fallecidos a consecuencia de su enfermedad. Sin embargo, no se han definido de forma adecuada los acontecimientos que llevan desde la mutación en las proteínas sarcoméricas hasta la fibrosis. La morfología de esta fibrosis es compleja y se han observado distintos patrones. Puede haber un incremento generalizado en el intersticio normal con acumulación pericelular, intercelular y fascicular de tejido conjuntivo. En los casos extremos, los miocitos individuales pueden aparecer rodeados por colágeno¹¹⁻¹³. La desestructuración arquitectónica, que constituye otro componente clave de la alteración miocárdica en la MCH y que es uno de los procesos que

pueden estar relacionados con la evolución¹⁴, también se asocia –aunque no de manera ubicua– con la fibrosis, la denominada «fibrosis plexiforme», especialmente en los puntos de inserción del ventrículo derecho (VD)^{15,16}. Otros tipos de fibrosis observados en la MCH son la fibrosis perivascular y las cicatrices microscópicas de sustitución. En los casos avanzados con insuficiencia cardíaca pueden aparecer áreas amplias de cicatrización de sustitución, incluso visibles macroscópicamente. Algunas de estas áreas pueden ser indistinguibles de un infarto de miocardio.

La captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica

La conclusión de lo señalado es que la captación retardada es distinta en la miocardiopatía y en el infarto de miocardio. En primer lugar, la CTG puede corresponder a algo distinto de la expansión intersticial relacionada con la fibrosis o con la lesión miocárdica aguda. Sólo hay un ejemplo de ello, la amiloidosis cardíaca, en la que se produce una CTG subendocárdica y global¹⁷. En segundo lugar, una expansión intersticial difusa no se visualiza en absoluto. La captación retardada sólo mostrará regiones focales de incremento de la fibrosis, pero no toda la fibrosis. En tercer lugar, las regiones de captación retardada no corresponden necesariamente a un reemplazo completo por fibrosis. Por ejemplo, en uno de los estudios publicados acerca de la correlación entre las características histológicas y la captación retardada¹⁸, las zonas en las que el miocardio presentaba una fibrosis superior al 20% (pero no del 100%) mostraban visualmente captación, pero el rango de la fibrosis en las zonas de captación oscilaba entre el 20 y el 90%, aunque todas tenían una apariencia similar.

Por tanto, teniendo en cuenta todos estos datos, ¿qué significado real tiene la CTG en la MCH?

La captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica no es específica

En primer lugar, la CTG no es un hallazgo específico de la MCH. Dado que los miocitos no poseen una capacidad importante de división celular, la CTG podría reflejar la presencia de fibrosis miocárdica focal en cualquier trastorno que curse con necrosis de miocitos y con la subsiguiente fibrosis. Por tanto, la intensidad de la CTG puede ser importante, tanto en la clínica como en el pronóstico, ya que la fibrosis es el sustrato de la insuficiencia cardíaca y las arritmias. En las fenocopias de la MCH se han descrito patrones específicos de fibrosis que van desde la fibrosis de la pared inferolateral basal de la enfermedad de Anderson Fabry¹⁹ hasta la fibrosis subendocárdica global de la amiloidosis cardíaca (aunque en este caso el agua intersticial puede estar más relacionada con las fibrillas

de amiloide que con la fibrosis)¹⁷. Además, la fibrosis puede ser muy limitada en la hipertrofia secundaria a las alteraciones de poscarga (estenosis aórtica), que se detecta cuando el grosor parietal supera los 18 mm²⁰, y también se ha descrito la aparición de fibrosis –aunque no se ha estudiado sistemáticamente– en otros procesos (síndrome de Noonan, glucogenosis)^{21,22}. En estas enfermedades del miocardio que cursan con hipertrofia, el patrón de CTG en las fases iniciales puede ser indicativo del diagnóstico, pero en las fases avanzadas, especialmente cuando el proceso evoluciona hacia insuficiencia cardíaca sistólica, la impresión inicial es que todas terminan con una CTG extensa, lo que indica que la fibrosis podría ser un denominador común final.

La captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica no valora la expansión intersticial difusa

En segundo lugar, dado que la CTG sólo refleja la fibrosis focal, no ofrece información acerca de la expansión intersticial global difusa. La CTG se puede correlacionar con los marcadores del metabolismo del colágeno²³, pero la contribución de la hipertrofia difusa puede no ser detectada; en el artículo de Sipola et al²³, la CTG explicó el 46% de la variabilidad en el metabolismo del colágeno. Por tanto, la CTG puede no ser adecuada como criterio de valoración principal, por ejemplo, en la evaluación de un tratamiento médico que pudiera reducir la fibrosis difusa. Cualquier correlación con la difusión diastólica también pasará por alto el papel desempeñado por la expansión intersticial difusa y por la alteración en la relajación activa dependiente del calcio (disfunción celular asociada a disfunción intersticial).

La captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica, no sólo fibrosis de sustitución

En tercer lugar, las regiones de CTG presentan una expansión intersticial heterogénea. Los operadores que realizan esta técnica son conscientes de que hay áreas de CTG con una visualización mejor que otras debido a que son «más brillantes» o están «mejor definidas», de manera que se han descrito varios patrones de CTG²⁴. Posiblemente, estos patrones representan tipos distintos de fibrosis e intensidades diferentes de la expansión intersticial. La CTG en el punto de inserción del ventrículo derecho puede representar una fibrosis plexiforme relacionada con el hecho de que las fibras musculares de este ventrículo se entrecruzan con las fibras del ventrículo izquierdo para formar el tabique interventricular, mientras que otros tipos de CTG confluyente (en ocasiones relacionados con un defecto de perfusión) pueden representar una fibrosis de sustitución²⁵.

Esta heterogeneidad puede explicar un fenómeno de sesgo en el que el engrosamiento parietal regional no está aparentemente disminuido en algunas áreas de CTG, lo que indica que la expansión intersticial en estos casos es ligera e insuficiente para reducir el engrosamiento radial.

Significación clínica de la captación tardía de gadolinio en la miocardiopatía hipertrófica

¿Cuál es el significado clínico de la CTG en la MCH? Cuando se estudia sistemáticamente la MCH mediante la técnica de CTG, la primera impresión es la de una gran heterogeneidad en la extensión y en los patrones de CTG. Lo que según criterios morfológicos aislados parece ser una enfermedad única, con la CTG parece constituir más bien un conjunto de trastornos relacionados^{24,26}. La CTG se correlaciona directamente con el grosor parietal y con los antecedentes familiares, e inversamente con la fracción de eyección, con la obstrucción generada con el ejercicio en el tracto de salida del ventrículo izquierdo y con la evidencia de isquemia en la prueba de esfuerzo. Éstos son datos prometedores. Hay también pruebas cada vez más sólidas que indican que la CTG puede ayudar a evaluar la presencia de enfermedad progresiva y la insuficiencia cardíaca, tal como se señala en los dos artículos que se publican en este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA. Hay pocos o ningún caso publicados de MCH con disfunción sistólica y con una CTG inferior al 20%. Todavía no sabemos si la CTG puede predecir la evolución a insuficiencia cardíaca. Con respecto a la taquicardia ventricular y los factores clínicos de riesgo de muerte súbita bien establecidos, tanto los dos artículos publicados en este número como otros artículos distintos en los que, en conjunto, se ha evaluado aproximadamente a 50 pacientes, muestran correlaciones significativas, en especial en los pacientes más jóvenes^{1,2,24}. No obstante, al mismo tiempo que hay una correlación también hay una discordancia significativa. Los pacientes sin factores de riesgo o con múltiples factores de riesgo pueden ser razonablemente bien clasificados de forma convencional, pero los pacientes que sólo muestran un factor de riesgo pueden ser más problemáticos²⁷. La discordancia parcial entre la CTG y los factores de riesgo convencionales puede ser, en realidad, un punto fuerte de esta técnica que permita ofrecer información adicional respecto al estado actual del miocardio, algo que no ofrecen otros factores de riesgo, como los antecedentes familiares.

Por tanto, la CTG parece correlacionarse con todos los parámetros esperados que indican una expresión más severa de la enfermedad, como señalan los resultados obtenidos en los dos estudios publicados en este número de la Revista; así, por primera vez parece haber posibilidades de trasladar los criterios histológicos

de la MCH al contexto clínico. Sin embargo, los estudios de cohortes efectuados hasta el momento también han dejado sin respuesta varias preguntas importantes. Es imprescindible que en estudios futuros se determine si la presencia de CTG constituye un factor de riesgo importante para la muerte súbita, especialmente cuando es intensa y afecta a pacientes jóvenes. También es necesario responder a la pregunta inversa, es decir, si la CTG escasa o inexistente (especialmente si se mantiene confinada a un área limitada en los puntos de inserción del ventrículo derecho) permite descartar futuros riesgos. De la misma manera, necesitamos definir el significado de las modificaciones seriadas de la CTG y su interacción con los factores de riesgo convencionales. Las respuestas a estas preguntas requerirán tiempo y la colaboración entre los distintos centros hospitalarios que atienden a poblaciones bien definidas de pacientes con MCH, pero son vitales para comprender completamente el significado clínico de la CTG. Mientras tanto, la CTG va a seguir siendo una técnica muy prometedora para la evaluación clínica de la MCH, con un enorme potencial de futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Pujadas S, Carreras F, Arrastio X, Leta R, Vila M, Subirana MT, et al. Detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica en la miocardiopatía hipertrófica mediante cardiorensonancia magnética con contraste. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:10-4.
2. Dumont CA, Monserrat L, Soler R, Rodríguez E, Fernández X, Peteiro J, et al. Significado clínico del realce tardío de gadolinio con resonancia magnética nuclear en pacientes con miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60:15-23.
3. Goldman MR, Brady TJ, Pykett IL, Burt CT, Buonanno FS, Kistler JP, et al. Quantification of experimental myocardial infarction using nuclear magnetic resonance imaging and paramagnetic ion contrast enhancement in excised canine hearts. *Circulation*. 1982;66:1012-6.
4. Poole-Wilson PA, Cameron IR. ECS, intracellular pH, and electrolytes of cardiac and skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1975;229:1299-304.
5. Wesbey GE, Higgins CB, McNamara MT, Engelstad BL, Lipton MJ, Sievers R, et al. Effect of gadolinium-DTPA on the magnetic relaxation times of normal and infarcted myocardium. *Radiology*. 1984;153:165-9.
6. Kim RJ, Chen EL, Lima JA, Judd RM. Myocardial gadolinium-DTPA kinetics determine MRI Contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury after acute reperfused infarction. *Circulation*. 1996;94:3318-26.
7. Flacke SJ, Fischer SE, Lorenz CH. Measurement of the gadopentetate dimeglumine partition coefficient in human myocardium in vivo: normal distribution and elevation in acute and chronic infarction. *Radiology*. 2001;218:703-10.
8. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillenbrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology*. 2001;218:215-23.
9. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. I. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. *Circulation*. 1977; 56:786-94.
10. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Cheng EL, Parker MA, Simonetti O, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343:1445-53.
11. Maron BJ, Wolfson JK, Epstein SE, Roberts WC. Intramural («small vessel») coronary artery disease in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1986;8:545-57.
12. Kitamura M, Shimizu M, Ino H. Collagen remodeling and cardiac dysfunction in patients with hypertrophic cardiomyopathy: the significance of type III and VI collagens. *Clin Cardiol*. 2000;24:325-9.
13. Shirani L, Pick R, Roberts WC, Maron BJ. Morphology and significance of the left ventricular collagen network in young patients with hypertrophic cardiomyopathy and sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:36-44.
14. Varnava AM, Elliott PM, Baboonian C, Davison F, Davies MJ, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy: histopathological features of sudden death in cardiac troponin T disease. *Circulation*. 2001;104:1380-4.
15. St John Sutton MG, Lie JT, Anderson KR, O'Brien PC, Frye RL. Histopathological specificity of hypertrophic obstructive cardiomyopathy. Myocardial fibre disarray and myocardial fibrosis. *Br Heart J*. 1980;44:433-43.
16. Kuribayashi T, Roberts WC. Myocardial disarray at junction of ventricular septum and left and right ventricular free walls in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 1992;70:1333-40.
17. Maceira AM, Perugini E, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2005;111:186-93.
18. Moon JC, Reed E, Sheppard M, Elkington AG, Ho SY, Burke M, et al. The histological basis of myocardial hyperenhancement by gadolinium cmr in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260-4.
19. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna WJ, Mehta A, Pennell DJ, et al. Gadolinium enhanced CMR in Anderson-Fabry disease: evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J*. 2003;24:2151-5.
20. Debl K, Djavidani B, Buchner S, Lipke C, Nitz W, Feuerbach S, et al. Delayed hyperenhancement in magnetic resonance imaging of left ventricular hypertrophy caused by aortic stenosis and hypertrophic cardiomyopathy: visualisation of focal fibrosis. *Heart*. 2006;92:1447-51.
21. Moon JC, Mundy HR, Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type III. *Circulation*. 2003;107:e47.
22. Hudsmith LE, Petersen SE, Francis JM, Robson MD, Watkins H. Hypertrophic cardiomyopathy in Noonan Syndrome closely mimics familial hypertrophic cardiomyopathy due to sarcomeric mutations. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2006;22:493-5.
23. Sipola P, Peuhkurinen K, Lauerma K, Lauerma K, Simula S, Jaaskelainen P, et al. Myocardial late gadolinium enhancement is associated with raised serum amino-terminal propeptide of type III collagen concentrations in patients with hypertrophic cardiomyopathy attributable to the Asp175Asn mutation in the alpha tropomyosin gene: magnetic resonance imaging study. *Heart*. 2006; 92:1321-2.
24. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium CMR. *J Am Coll Cardiol*. 2003; 41:1561-7.
25. Sipola P, Lauerma K, Husso-Saastamoinen M, Kuikka JT, Vanninen E, Laitinen T, et al. First-pass MR imaging in the assessment of perfusion impairment in patients with hypertrophic cardiomyopathy and the Asp175Asn mutation of the alpha-tropomyosin gene. *Radiology*. 2003;226:129-37.
26. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi K, Elliott M, Bonow RO, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:2156-64.
27. Elliott PM, Poloniecki J, Dickie S, Sharma S, Monserrat L, Varnava A, et al. Sudden death in hypertrophic cardiomyopathy: identification of high risk patients. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36: 2212-8.