

Significado clínico del realce tardío de gadolinio con resonancia magnética en pacientes con miocardiopatía hipertrófica

Carlos A. Dumont^a, Lorenzo Monserrat^a, Rafaela Soler^b, Esther Rodríguez^b, Xusto Fernández^a, Jesús Peteiro^a, Beatriz Bouzas^a, Pablo Piñón^a y Alfonso Castro-Beiras^a

^aServicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

^bServicio de Radiología. Hospital Juan Canalejo. A Coruña. España.

Introducción y objetivos. La fibrosis miocárdica puede ser detectada en la miocardiopatía hipertrófica (MCH) mediante resonancia magnética cardíaca (RM) con realce tardío de gadolinio (RT). Analizamos la relación entre la extensión del RT y la morfología y función del ventrículo izquierdo (VI) y los datos clínicos.

Métodos. Estudiamos con RM a 104 pacientes diagnosticados de MCH. Se obtuvieron secuencias de cine-RM y secuencias de realce tardío.

Resultados. Cincuenta pacientes presentaron RT (48%; rango: 1-11 segmentos). La extensión del RT se correlacionó positivamente con el grosor máximo ($r = 0,53$; $p < 0,001$), la masa ($r = 0,41$; $p < 0,001$) y el número de segmentos hipocinéticos ($r = 0,51$; $p < 0,001$) del ventrículo izquierdo, e inversamente con la fracción de eyección ($r = -0,32$; $p = 0,001$), la capacidad de incrementar el gradiente subaórtico durante la ecocardiografía de ejercicio ($r = -0,26$; $p = 0,023$) y la edad en el momento del diagnóstico ($r = -0,20$; $p = 0,04$). Cuatro de los 5 pacientes con una respuesta isquémica en la ecocardiografía de ejercicio presentaron ≥ 3 segmentos con RT ($p = 0,003$). La hipertrofia severa (≥ 30 mm) y la taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) se asociaron con la extensión del RT ($p < 0,001$ y $p = 0,04$, respectivamente).

Conclusiones. La extensión del RT refleja una mayor expresión de esta enfermedad. Se asocia con un daño miocárdico más severo (menor fracción de eyección y mayor número de segmentos hipocinéticos) y con parámetros clínicos adversos (edad más joven en el momento del diagnóstico, hipertrofia severa, TVNS y respuesta isquémica al ejercicio), lo que indica que podría vincularse al pronóstico.

Palabras clave: Miocardiopatía hipertrófica. Resonancia magnética. Pronóstico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1-4

El Dr. Dumont ha recibido una beca de investigación de la Fundación BBVA-Carolina. Los Dres. Monserrat, Peteiro y Castro-Beiras están financiados por la Red Cardiovascular RECAVA-Instituto de Salud Carlos III. El Dr. Monserrat recibe ayuda financiera de la Fundación Sanofi-Aventis.

Correspondencia: Dr. L. Monserrat.
Servicio de Cardiología. Hospital Juan Canalejo.
Xubias de Arriba, 84. 15006 A Coruña. España.
Correo electrónico: Lorenzo_Monserrat@canalejo.org

Recibido el 17 de marzo de 2006.

Aceptado para su publicación el 16 de octubre de 2006.

Clinical Significance of Late Gadolinium Enhancement on Cardiovascular Magnetic Resonance in Patients With Hypertrophic Cardiomyopathy

Introduction and objectives. In patients with hypertrophic cardiomyopathy, myocardial fibrosis can be detected by late gadolinium enhancement (LGE) on cardiac magnetic resonance imaging. We investigated the relationships between the extent of LGE, left ventricular morphology and function, and clinical characteristics.

Methods. Both cine and gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging were performed in 104 patients with hypertrophic cardiomyopathy.

Results. Fifty patients (48%) showed LGE (range: 1–11 segments). The extent of LGE was positively correlated with maximum left ventricular wall thickness ($r=0.53$, $P<.001$), left ventricular mass ($r=0.41$, $P<.001$), and the number of hypokinetic segments ($r=0.51$, $P<.001$), and inversely correlated with ejection fraction ($r=-0.32$, $P=.001$), the magnitude of the subaortic gradient increase during exercise echocardiography ($r=-0.26$, $P=.023$), and age at diagnosis ($r=-0.20$, $P=.04$). Four of the five patients with an ischemic response on exercise echocardiography had ≥ 3 segments showing LGE ($P=.003$). Severe hypertrophy (i.e., ≥ 30 mm) and nonsustained ventricular tachycardia occurred more frequently as the number of LGE segments increased ($P<.001$ and $P=.04$, respectively).

Conclusions. Extensive LGE reflects greater disease expression. It is associated with more severe myocardial damage (i.e., a lower ejection fraction and a larger number of hypokinetic segments) and with adverse clinical characteristics (e.g., young age at diagnosis, severe hypertrophy, nonsustained ventricular tachycardia, and an ischemic response on exercise), suggesting that it may be closely linked to prognosis.

Key words: Hypertrophic cardiomyopathy. Magnetic resonance imaging. Prognosis.

Full English text available from: www.revespcardiol.org

ABREVIATURAS

DAI: desfibrilador automático implantable.
MCH: miocardiopatía hipertrófica.
RM: resonancia magnética.
RT: realce tardío de contraste.
TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MCH) es una enfermedad cardíaca de origen genético con una penetrancia variable y una expresión clínica heterogénea^{1,2}. Aunque varios factores de riesgo han demostrado asociarse con un incremento del riesgo de muerte súbita, la capacidad predictiva de cada uno de estos marcadores clínicos adversos es generalmente baja. Los mecanismos implicados en la muerte súbita y en la progresión a disfunción sistólica no están totalmente aclarados, pero la desorganización miofibrilar y la fibrosis miocárdica se consideran el sustrato anatómico para las arritmias ventriculares y el remodelado ventricular izquierdo³⁻¹¹. El realce tardío de gadolinio (RT) en la resonancia magnética cardíaca (RM) identifica regiones con fibrosis miocárdica y nos permite valorar de forma directa el tejido miocárdico anormal¹²⁻¹⁵. Estudios previos, limitados por el tamaño muestral, mostraron una relación entre la extensión del realce tardío y menor fracción de eyección (FE), dilatación ventricular progresiva y mayor número de factores de riesgo de muerte súbita^{16,17}.

Con la intención de determinar el significado clínico del RT en la MCH, analizamos la relación entre la extensión del RT y la morfología y función ventricular izquierda (VI), los síntomas, la capacidad funcional y los factores de riesgo de muerte súbita en una cohorte de pacientes con MCH.

MÉTODOS

Población de estudio

Se realizaron estudios de RM en 104 pacientes de nuestra cohorte de más de 360 en forma consecutiva durante un período de 26 meses. Solicitamos sistemáticamente estudios de RM en nuestros pacientes con MCH y excluimos a los que tenían desfibrilador automático implantable (DAI), marcapasos o fibrilación auricular debido a dificultades para realizar la RM. También excluimos para este estudio a los pacientes que fueron intervenidos por miectomía, ablación septal con alcohol o reemplazo valvular previo a la realización de la RM, y aquellos en los cuales se conocía o sospechaba enfermedad coronaria. La MCH se diagnosticó por la presencia de un ventrículo izquierdo

hipertrófico y no dilatado (espesor parietal máximo ≥ 15 mm en adultos o ≥ 13 mm en familiares adultos de un paciente con MCH) en ausencia de otra enfermedad cardíaca o sistémica (p. ej., hipertensión o estenosis aórtica) capaz de producir una hipertrofia de la magnitud observada^{11,18,19}.

Evaluación clínica

La evaluación clínica incluyó: historia clínica y examen físico, electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones, ecocardiograma, ECG-Holter de 24 h y prueba de esfuerzo convencional o ecocardiografía de ejercicio con valoración de la presión arterial y la presencia de respuesta isquémica. Nuestros pacientes con MCH son valorados clínicamente de forma anual para estratificar el riesgo y seguir la evolución de sus síntomas, por lo que el tiempo transcurrido entre la realización de la RM y el resto de los estudios, en general, no suele ser mayor de 1 año.

Se utilizaron 5 factores clínicos de riesgo de muerte súbita para estratificar a los pacientes: historia familiar de muerte súbita cardíaca prematura, síncope de causa desconocida, taquicardia ventricular no sostenida (una o más salvas ≥ 3 extrasístoles ventriculares consecutivas ≥ 120 lat/min y con una duración menor de 30 s), una respuesta anormal de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo en sujetos menores de 40 años (falta de incremento de la presión arterial sistólica en más de 25 mmHg desde los valores basales o un descenso de más de 10 mmHg de la presión arterial máxima durante el ejercicio) y la presencia de hipertrofia ventricular izquierda severa (espesor parietal ≥ 30 mm).

De los 104 pacientes estudiados con RM, todos presentaban ecocardiografía bidimensional y Doppler, 96 (92%) ECG-Holter de 24 h y 93 (90%), valoración de la presión arterial con el esfuerzo, 73 pacientes con ecocardiografía de ejercicio y 20 pacientes con prueba de esfuerzo convencional.

Resonancia magnética

Adquisición de las imágenes

Todos los estudios se realizaron en un equipo de 1,5-T (Gyrosan NT; Philips Medical Systems, Best, Países Bajos) con una antena acoplada en fase con 4 elementos y sincronización electrocardiográfica.

Se obtuvieron inicialmente imágenes en 3 planos (coronal, sagital y transversal) para conocer la posición exacta del ventrículo izquierdo. A continuación se adquirieron secuencias funcionales de cine-RM turbo eco de gradiente (tiempo de repetición [TR] de 11 ms, tiempo de eco [TE] de 4 ms, ángulo de inclinación de 20°, campo de visión de 400 mm, matriz de 147 \times 256, grosor de corte de 10 mm e intervalo entre cortes de

1 mm) durante la apnea espiratoria en planos de eje corto desde la base hasta el ápex del ventrículo izquierdo, eje largo horizontal y 2 cámaras en la aurícula izquierda-ventrículo izquierdo.

Tras las imágenes funcionales de cine-RM, se adquirieron imágenes de marcado miocárdico (*tagging*) mediante secuencias eco de gradiente eco-planar (TR de 750 ms, TE de 16 ms, ángulo de inclinación de 13° factor planar 13, campo de visión de 400 mm, matriz de 102 × 256, grosor de corte de 10 mm, rejilla ortogonal de 10 mm) en la apnea espiratoria y en el plano eje corto (basal, tercio medio y apical).

Diez minutos después de la inyección de una dosis de 0,2 mmol/kg del contraste paramagnético gadopentetate dimeglumine (Dotarem, Guerbet, Francia)²⁰, se obtuvieron imágenes de inversión-recuperación potenciadas en T1 (TR de 8 ms, TE de 4,5 ms, ángulo de inclinación de 15°, campo de visión de 400 mm, matriz de 144 × 256 y grosor de 10 mm) en planos del eje corto (basal, tercio medio y apical), el eje largo horizontal y el eje largo vertical. El tiempo de inversión se ajustó manualmente en cada paciente entre 200 y 400 ms^{21,22} hasta anular la señal del miocardio normal y conseguir imágenes de miocardio negro. Los estudios de RM se completaron en todos los casos sin complicaciones.

Análisis de las imágenes

Los estudios fueron analizados de forma conjunta por dos observadores con experiencia en RM cardíaca (RS, 14 años; ER, 11 años) con un software específico (EasyVision, versión 4.0; Philips Medical Systems), sin conocer el resultado del resto de las exploraciones ni el curso clínico de los pacientes.

Se dividió el ventrículo izquierdo según el modelo de 17 segmentos²³ y se analizaron el grosor del miocardio, la función contráctil y las áreas de realce tardío en cada segmento.

Se utilizaron las imágenes funcionales de cine-RM en plano eje corto para calcular la masa del miocardio del ventrículo izquierdo y medir el volumen diastólico, el volumen sistólico, el volumen/latido, la fracción de eyección y el gasto cardíaco del ventrículo izquierdo.

Las imágenes de marcado miocárdico (*tagging*) en el plano eje corto fueron analizadas visualizando en modo cine la incurvación radial de las líneas de marcado hacia el centro del ventrículo izquierdo en el tabique y las paredes anterior, lateral e inferior de la base, el tercio medio y el ápex. El acortamiento radial se clasificó como normal, hipocinético o discinético en cada segmento del miocardio.

Se consideró que había realce tardío cuando la intensidad de señal de un área del miocardio era muy hiperintensa y persistía en el mismo corte después de cambiar la codificación de la fase para excluir la presencia de artefactos.

Los patrones de hipertrofia se definieron como asimétrico cuando la relación entre el tabique y la pared posterior era $\geq 1,3$ y apical cuando el espesor parietal apical era ≥ 15 mm y la relación entre el espesor máximo apical y basal en el eje corto era $\geq 1,3$ ²⁴.

Ecocardiografía de ejercicio

Se recogieron imágenes de ecocardiografía bidimensional en situación basal, de ejercicio máximo e inmediatamente después de finalizarlo^{25,26}. Se definió como ejercicio máximo cuando aparecieron signos de agotamiento, depresión del segmento ST > 2 mm en ausencia de dolor precordial, arritmia significativa, hipertensión severa (presión arterial sistólica > 240 mmHg o diastólica > 110 mmHg), respuesta hipotensiva severa (descenso > 20 mmHg desde la máxima presión) o síntomas limitantes. Se consideró que había una respuesta isquémica cuando apareció un nuevo trastorno regional de motilidad o cuando una región con hipocinesia empeoró a acinesia, así como también cuando el descenso de la fracción de eyección era $> 5\%$ al final del ejercicio^{27,28}. Las diferencias de fracción de eyección y gradiente subaórtico entre la situación basal y de máximo ejercicio se correlacionaron con el número de segmentos con RT. La ecocardiografía de ejercicio fue valorada por un único investigador (JP), quien no conocía los datos clínicos.

Análisis estadístico

Los datos se analizaron utilizando el programa estadístico SPSS (versión 12.0). Los pacientes fueron clasificados en 4 grupos de acuerdo con el número de segmentos con RT: 0, 1, 2 o ≥ 3 . Se empleó el test de la χ^2 de tendencia en la comparación entre estos grupos y cada variable dicotómica. Las variables cuantitativas se expresaron como media \pm desviación estándar (DE) y se valoraron mediante un análisis de regresión lineal. Se consideraron estadísticamente significativos los valores de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características de la población

Hubo 67 (65%) varones y 37 (35%) mujeres. La edad media en el momento del diagnóstico fue de 43 años (intervalo, 12-76) y en el momento de realizar la RM fue de 51 años (intervalo, 16-78). La mayoría de los pacientes estaba en clase funcional de la New York Heart Association (NYHA) I (50%) o II (48%); 19 (18%) tenían dolor precordial con el esfuerzo y 8 (8%), síncope previo. El grosor máximo en el ecocardiograma fue de 21 ± 6 mm (≥ 30 mm en 13 pacientes) y 36 (35%) pacientes presentaban un gradiente subaórtico ≥ 30 mmHg. Había historia familiar de muerte súbita en

TABLA 1. Datos clínicos, ecocardiográficos y de la resonancia magnética en 4 pacientes que recibieron un desfibrilador automático implantable

	Secundaria	Primaria	Primaria	Primaria
Prevención primaria o secundaria	Secundaria	Primaria	Primaria	Primaria
Descarga apropiada	No	No	No	No
Edad (años)	32	48	36	22
Sexo	Mujer	Varón	Varón	Varón
NYHA	I	I	I	I
Síntomas	–	Dolor precordial	Dolor precordial	–
Medicación	βB	βB	βB	βB
Historia familiar de muerte súbita	No	Sí	Sí	No
Síncope	Sí	Sí	No	No
Respuesta anormal de presión arterial con el esfuerzo	No	Sí	Sí	Sí
TVNS	Sí	Sí	Múltiple	No
Grosor máximo (mm)	35	19	20	32
Gradiente subaórtico (mmHg)	100	13	10	30
Presencia de realce tardío	Sí	Sí	No	No
Número de segmentos con realce tardío	3	4	0	0
FEVI (%)	65	65	55	70
Masa VI (g)	414	141	250	260

βB: fármacos bloqueadores beta; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

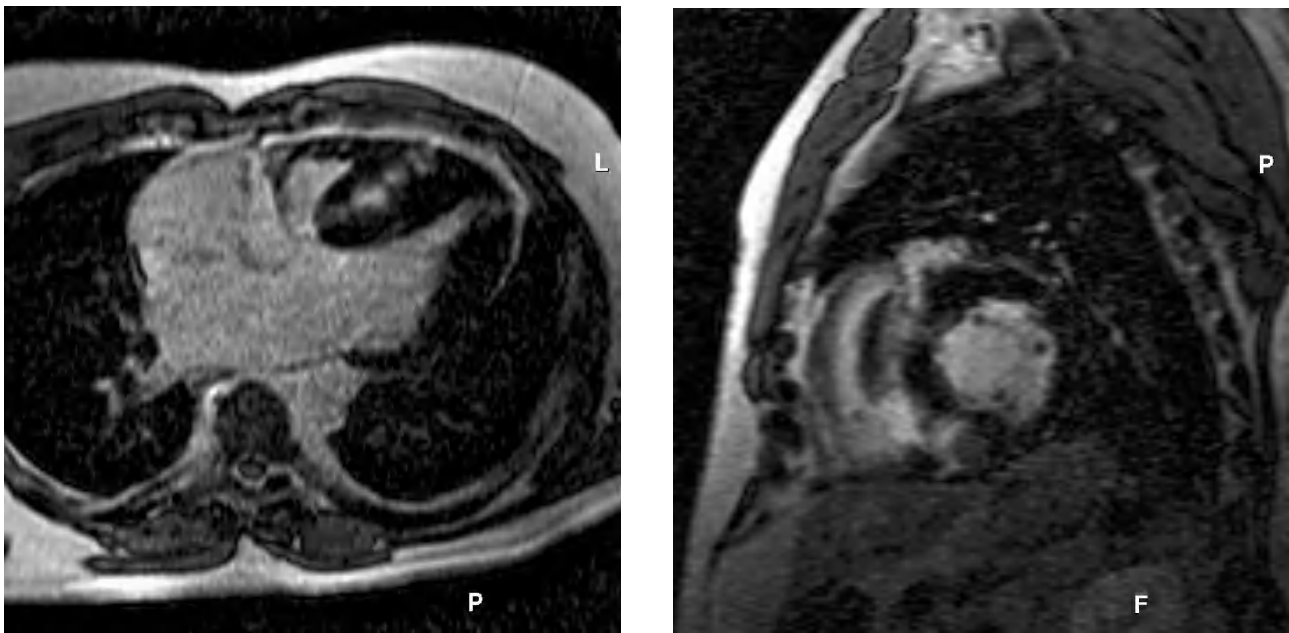


Fig. 1. Varón de 44 años de edad con miocardiopatía hipertrófica no obstructiva, 2 factores de riesgo para muerte súbita (taquicardia ventricular no sostenida y grosor máximo del ventrículo izquierdo de 35 mm), fracción de eyección del ventrículo izquierdo del 65%, masa ventricular izquierda de 400 g y 5 segmentos con realce tardío e hipocinesia en el tabique interventricular. A: imágenes de realce tardío de gadolinio con resonancia magnética cardíaca en eje largo horizontal. B: eje corto que muestra una señal confluyente de alta intensidad en el tabique interventricular hipertrofiado.

12 pacientes (11%), taquicardia ventricular no sostenida en 19 (18%) y respuesta anormal de la presión arterial durante la prueba de esfuerzo en 31 (30%). De los 104 pacientes, 44 no tenían factores de riesgo de muerte súbita (42%), 42 (41%) tenían uno, 14 (13%) 2, 3 (3%) 3 y un paciente (1%) tenía 4 factores de riesgo. El tratamiento médico durante el seguimiento incluyó:

bloqueadores beta (el 65% de los pacientes), antagonistas del calcio (28%), disopiramida (3%), amiodarona (19%), acenocumarol (12%), inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina (13%) y pequeñas dosis de diuréticos (20%). Durante el seguimiento, 4 pacientes recibieron un desfibrilador automático implantable (DAI) (los datos clínicos se exponen en la tabla 1),

4 ablación septal con alcohol, y uno fue intervenido por una miectomía septal.

Resonancia magnética

El grosor medio de la pared del ventrículo izquierdo fue de 14 ± 3 mm y el máximo de 23 mm (intervalo, 14-42 mm). El número de segmentos hipertróficos por paciente osciló de 1 a 15 (promedio, 6 ± 3). La hipertrofia fue asimétrica en 67 pacientes (65%), simétrica en 25 (24%) y apical en 12 (11%). La hipertrofia se observó con mayor frecuencia en la región anterior o posterior del tabique basal o medio.

La presencia de RT se observó en 50 pacientes (48%), o en 131 (8%) de los 1.768 segmentos analizados (de 1 a 11 segmentos por paciente). El RT fue más frecuente en los segmentos hipertróficos del tabique interventricular. Los patrones de RT identificados fueron: realce difuso o focos de realce parcheado confluyente (70%), realce subendocárdico (10%), realce puntiforme (14%) y realce subepicárdico (6%) (fig. 1)²⁹. Si bien la mayoría de los segmentos hipocinéticos presentaba RT, de los 111 segmentos sólo 75 tenían RT.

Relación entre la extensión del realce tardío de contraste y los datos clínicos

En la tabla 2 se resume la relación entre RT y la edad, los síntomas, los parámetros de la prueba de esfuerzo y los factores de riesgo de muerte súbita. No hubo relación entre la extensión del RT y la edad de los pacientes en el momento de realizarse la RM ($p = 0,3$), pero el número de segmentos con RT se correlacionó inversamente con la edad en el momento del diagnóstico ($r = -0,20$; $p = 0,04$). En lo que se refiere al perfil de los factores de riesgo de muerte súbita, hubo una mayor proporción de pacientes con grosor máximo ≥ 30 mm y taquicardia ventricular no sostenida (TVNS) al aumentar el número de segmentos con RT ($p < 0,001$ y $p = 0,04$, respectivamente). Se observó una tendencia no significativa hacia una mayor proporción de pacientes con 2 o más factores de riesgo de muerte súbita al aumentar el número de segmentos con RT ($p = 0,09$). No se encontraron diferencias significativas con respecto al tratamiento utilizado o a los factores de riesgo para enfermedad coronaria entre los diferentes grupos con RT.

TABLA 2. Relación del realce tardío de gadolinio con los síntomas, parámetros de ejercicio y factores de riesgo de muerte súbita

	Número de segmentos con realce tardío				p
	0 (n = 54)	1 (n = 19)	2 (n = 12)	≥ 3 (n = 19)	
Demografía					
Edad (años)	51 (16-78)	54 (31-72)	52 (21-76)	47 (22-74)	0,3 ^b
Edad en el diagnóstico (años)	46 ± 13	41 ± 14	44 ± 17	37 ± 15	0,04 ^b
Varones	39 (72%)	11 (58%)	8 (67%)	9 (47%)	0,07 ^a
Clínica					
NYHA II	26 (48%)	7 (37%)	6 (50%)	11 (58%)	
NYHA III/IV	1 (2%)	0	0	1 (5%)	0,3 ^a
Episodios de NYHA III/IV	8 (15%)	1 (5%)	1 (8%)	4 (21%)	0,7 ^a
Dolor precordial	11 (24%)	3 (16%)	1 (8%)	4 (21%)	0,8 ^a
Episodios de FA	7 (13%)	4 (21%)	2 (16%)	0	0,2 ^a
Historia familiar de MS	5 (9%)	1 (5%)	3 (25%)	3 (16%)	0,2 ^a
TVNS	7 (14%)	3 (17%)	2 (20%)	7 (37%)	0,04 ^a
Respuesta anormal de PA	19 (40%)	4 (25%)	4 (40%)	4 (25%)	0,2 ^a
Síncope	6 (11%)	0	1 (8%)	1 (5%)	0,4 ^a
Gradiente subaórtico ≥ 30 mmHg	19 (35%)	6 (31%)	5 (42%)	6 (32%)	0,9 ^a
Grosor ≥ 30 mm	1 (2%)	2 (10%)	3 (25%)	7 (37%)	$< 0,001^a$
Ecocardiografía de ejercicio					
MET	10 ± 3	11 ± 2	9 ± 3	10 ± 3	0,3 ^b
Respuesta isquémica	0	1 (9%)	0	4 (25%)	0,003 ^a
Diferencia de gradiente (mmHg)	41 (-18-250)	18 (0-100)	1 (-20 a 28)	12 (0-68)	0,023 ^b
Factores de riesgo de MS					
Factores de riesgo ≥ 2	8 (15%)	1 (5%)	3 (25%)	6 (32%)	0,09 ^a

FA: fibrilación auricular; MS: muerte súbita; NYHA: clase funcional de la New York Heart Association; PA: presión arterial; diferencia de gradiente: postejercicio-basal; TVNS: taquicardia ventricular no sostenida.

^a χ^2 de tendencia.

^bRegresión lineal (el número de segmentos con realce tardío fue considerado como variable continua).

Datos presentados como media \pm desviación estándar (DE) o rango, o como número (%) de individuos.

TABLA 3. Relación entre realce tardío y otros parámetros de la resonancia magnética

	Número de segmentos con realce tardío				p
	0 (n = 54)	1 (n = 19)	2 (n = 12)	≥ 3 (n = 19)	
Grosor medio VI	13 ± 3	14 ± 3	16 ± 4	15 ± 3	0,001 ^b
Grosor máximo VI	20 (14-32)	23 (16-36)	29 (16-42)	28 (18-41)	< 0,001 ^b
N.º de segmentos con hipertrofia	4 (1-11)	6 (1-14)	7 (2-15)	8 (3-15)	< 0,001 ^b
Masa VI (g)	171 ± 67	200 ± 75	237 ± 74	252 ± 91	< 0,001 ^b
AI (mm)	45 ± 9	44 ± 9	44 ± 9	46 ± 6	0,6 ^b
Volumen telediastólico (ml)	92 ± 26	95 ± 26	95 ± 28	96 ± 28	0,6 ^b
Volumen telesistólico (ml)	21 ± 8	22 ± 7	28 ± 12	33 ± 19	< 0,001 ^b
FEVI (%)	76 ± 7	74 ± 8	70 ± 9	69 ± 10	0,001 ^b
Patrones de hipertrofia					
Hipertrofia septal asimétrica	32 (59%)	12 (63%)	8 (67%)	15 (79%)	
Simétrica	20 (37%)	1 (5%)	1 (8%)	3 (16%)	
Apical	2 (4%)	6 (39%)	3 (25%)	1 (5%)	
Presencia de hipocinesia	5 (9%)	5 (26%)	5 (41%)	12 (63%)	< 0,001 ^a
N.º de segmentos hipocinéticos	0,25 (0-5)	1 (0-5)	1,75 (0-6)	3 (0-8)	< 0,001 ^b

AI: diámetro auricular izquierdo en eje largo horizontal; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda.

^aχ² de tendencia.

^bRegresión lineal (el número de segmentos con realce tardío fue considerado como una variable continua).

Datos presentados como media ± desviación estándar (DE) o rango, o número (%) de individuos.

Dos pacientes presentaron una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 50%, con un ventrículo izquierdo no dilatado, uno con 2 y el otro con 3 segmentos con RT. El aumento del gradiente subaórtico durante el ecocardiograma de ejercicio se correlacionó inversamente con el número de segmentos con RT ($r = -0,26$; $p = 0,023$). Se observó respuesta isquémica en la prueba de ecocardiografía de esfuerzo en 5 pacientes, 4 de los cuales tenían ≥ 3 segmentos con RT ($p = 0,003$). De los 5 pacientes con una respuesta isquémica, 3 tenían arterias coronarias angiográficamente normales y los otros 2 no presentaban angina u otro síntoma indicativo de enfermedad coronaria, y rechazaron realizarse una coronariografía (uno con un patrón de RT parcheado difuso septal y el otro subepicárdico).

La tabla 3 muestra la relación entre RT y otros parámetros de la RM. La extensión del RT se correlacionó positivamente con el grosor máximo ($r = 0,53$; $p < 0,001$), la masa ($r = 0,41$; $p < 0,001$) y el número de segmentos hipocinéticos ($r = 0,51$; $p < 0,001$), e inversamente con la FEVI ($r = -0,32$; $p = 0,001$) (fig. 2).

DISCUSIÓN

La fibrosis miocárdica ha sido vinculada con la patogenia de la muerte súbita cardíaca y la disfunción sistólica de la MCH por su hallazgo en estudios necrópsicos, pero su papel en el desarrollo de la enfer-

medad no ha sido establecido debido a la falta de una técnica de cuantificación in vivo^{11-14,30,31}. El RT permite detectar la fibrosis miocárdica y aporta una nueva herramienta para caracterizar mejor el fenotipo de esta enfermedad. Este estudio, con el tamaño muestral más grande de pacientes con MCH estudiados con RM hasta la fecha, apoya la perspectiva clínica de que la fibrosis miocárdica, detectada como RT, podría desempeñar un papel importante en la expresión de esta enfermedad.

Realce tardío y factores de riesgo de muerte súbita

La necesidad de estratificar el riesgo de forma precisa en la MCH es fundamental, teniendo en cuenta que se encuentra disponible una terapia preventiva efectiva (DAI) y que los pacientes con MCH a los que se les implanta un DAI son más jóvenes que los pacientes con enfermedad coronaria, y es probable que el riesgo de complicaciones relacionadas con el dispositivo sea alto debido a la larga expectativa de vida de éstos. El RT podría potencialmente identificar el sustrato a través del cual se generan las arritmias ventriculares que llevan a la muerte súbita cardíaca. En relación con este aspecto, un estudio previo demostró que una mayor extensión de RT se asocia con 2 o más marcadores clínicos de riesgo de muerte súbita¹⁷. Nosotros identificamos que, entre esos factores de ries-

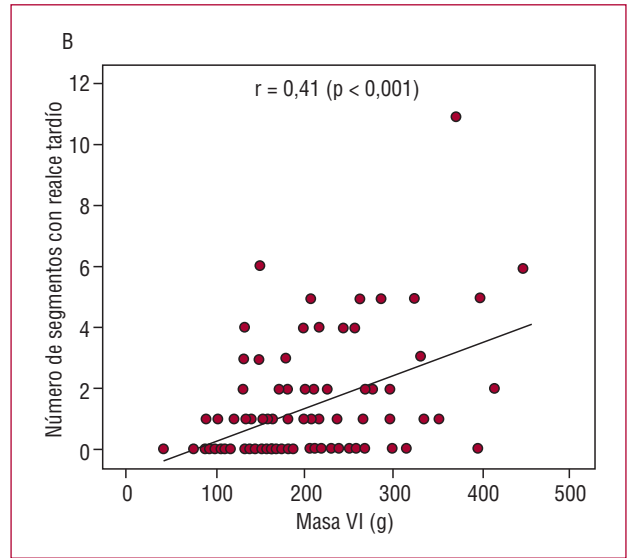
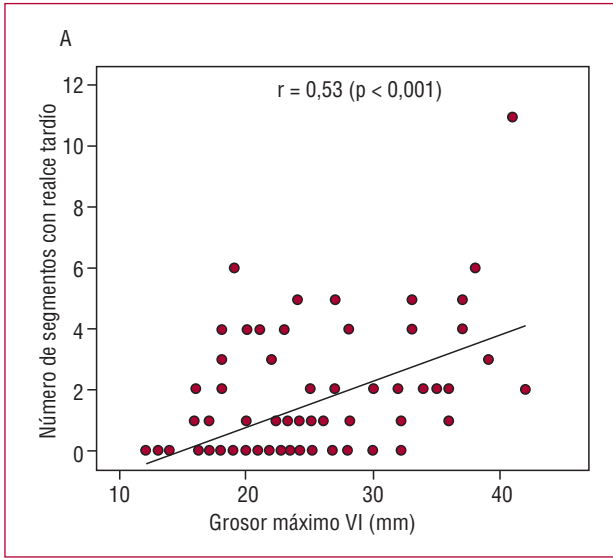
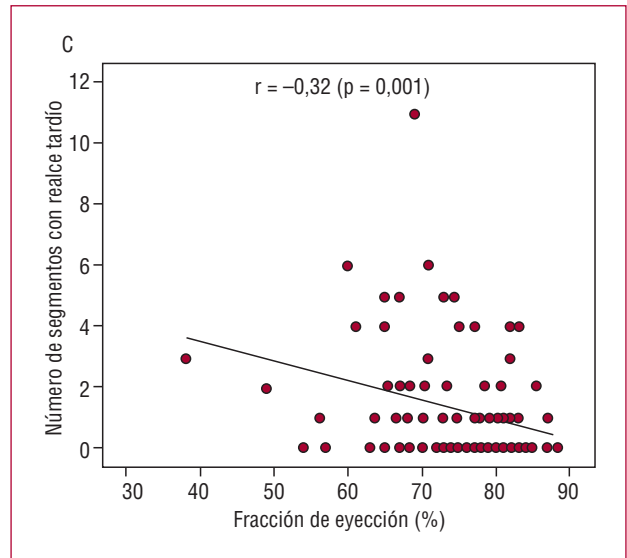


Fig. 2. Relación entre el número de segmentos con realce tardío y (A) el grosor máximo, (B) la masa y (C) la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. VI: ventrículo izquierdo.

go, la extensión del RT se relaciona no sólo con la hipertrofia severa (> 30 mm), sino también con la presencia de episodios de TVNS en el Holter. La fibrosis miocárdica podría ser el enlace por el que estos conocidos factores de riesgo se relacionan con arritmias ventriculares malignas^{9,32}. El hecho de que la mayoría de los pacientes con hipertrofia severa o TVNS no mueran súbitamente y que muchas muertes súbitas ocurran en pacientes con grosos máximos < 30 mm o sin TVNS en el Holter refleja la necesidad de estratificar mejor a estos pacientes y, en este sentido, la extensión del RT podría desempeñar un papel importante. Sin embargo, es importante remarcar que, si bien la extensión del RT podría vincularse al desarrollo de arritmias, su mera presencia no implicaría necesariamente un mal pronóstico, ya que el RT es un hallazgo común en la MCH (el 50% en nuestro estudio) y el riesgo de muerte súbita en nuestra población es bajo (< 1%). Además, la ausencia de RT probablemente no tenga un alto valor predictivo negativo. Por ejemplo, un paciente con múltiples salvadas de TVNS al cual se le implantó un DAI para prevención primaria no presentaba RT en la RM (tabla 1). Una posible explicación a esto sería que la imagen de RT se crea mediante la anulación de la señal de miocardio normal, por lo que un compromiso miocárdico difuso puede no ser detectado^{21,22}. Por otra parte, la expresión de este sustrato anormal depende de factores tales como el tono autónomo y/o la isquemia miocárdica^{9,33}. En nuestro estudio no fue habitual una respuesta isquémica durante la ecocardiografía de ejercicio, a diferencia de un estudio previo realizado con ecocardiografía de estrés con dobutamina²⁸, pero su presencia estuvo vinculada con una mayor extensión de RT, lo



que indica otro marcador clínico adverso en este grupo de pacientes.

Aunque no encontramos asociación entre la extensión del RT y la edad de los pacientes en el momento de la prueba, la extensión de RT se asoció con un diagnóstico más precoz de la enfermedad. Esto implicaría que, en algunos pacientes, una fibrosis miocárdica extensa se desarrolla precozmente y puede presentarse a una edad temprana. La velocidad con la que se desarrolla el RT podría ser importante y una fibrosis extensa en un paciente joven podría tener un mayor valor pronóstico que un grado similar en un paciente de mayor edad.

Realce tardío y disfunción sistólica

En estudios previos se ha mostrado que la extensión del RT se asocia con una menor FE y con una dilata-

ción ventricular progresiva^{16,17}. En este aspecto, nuestro estudio aporta datos adicionales acerca de la relación entre la extensión del RT y un deterioro de la función sistólica del ventrículo izquierdo (mayor número de segmentos hipocinéticos y menor FE y capacidad de aumentar el gradiente subaórtico durante la ecocardiografía de ejercicio). El curso clínico de la disfunción sistólica en la MCH suele ser variable, impredecible y generalmente desfavorable^{34,35}. Los marcadores clínicos capaces de anticipar de forma fiable su evolución son difíciles de identificar en una enfermedad tan heterogénea como ésta. Sin embargo, la extensión del RT, junto con otras características clínicas (edad joven en el momento del diagnóstico, mayor grosor parietal, etc.)^{34,35}, podría ayudarnos a identificar a un subgrupo de pacientes en el que podría estar justificado realizar un seguimiento cercano.

CONCLUSIONES

El RT con gadolinio ofrece una nueva perspectiva en la valoración de los pacientes con MCH. La extensión del RT refleja una mayor expresión de esta enfermedad. Se asocia con un daño miocárdico más severo (menor FE y mayor número de segmentos hipocinéticos) y con parámetros clínicos adversos (edad más joven en el momento del diagnóstico, hipertrofia severa, TVNS y respuesta isquémica al ejercicio), lo que indica que podría vincularse al pronóstico. El seguimiento de esta población nos ayudará a determinar el valor predictivo de esta técnica, tanto para la muerte súbita cardíaca como para el desarrollo de disfunción sistólica.

Limitaciones

En primer lugar, nosotros evaluamos la extensión del RT de una manera semicuantitativa si la comparamos con la medición del volumen de las lesiones con RT realizada en estudios previos^{16,17}. Esta metodología podría explicar la diferencia entre nuestro estudio y los previos en lo que se refiere a la fuerza de las asociaciones observadas entre la extensión del RT y los marcadores clínicos de riesgo. Sin embargo, esta diferencia y la menor incidencia de RT en nuestro estudio con respecto a estudios previos podrían también explicarse por un diferente criterio de selección y un distinto tamaño muestral. Choudhury et al¹⁶ estudiaron sólo a 21 pacientes con MCH y Moon et al¹⁷ seleccionaron a priori a pacientes con alto o bajo riesgo de muerte súbita en vez de incluir a una población consecutiva como la nuestra. Nuestro estudio confirma que la cuantificación del RT de gadolinio mediante el modelo de segmentación miocárdico estandarizado para imágenes tomográficas del corazón es clínicamente relevante y de fácil disponibilidad para su aplicación clínica^{36,37}.

En segundo lugar, aunque todos los pacientes con enfermedad coronaria fueron excluidos de este estudio, sólo los pacientes con dolor precordial típico o síntomas indicativos de enfermedad coronaria fueron evaluados mediante coronariografía, por lo que es posible que se haya incluido a algunos pacientes con enfermedad coronaria. Sin embargo, ninguno de los pacientes con respuesta isquémica en la ecocardiografía de ejercicio presentó un patrón de RT indicativo de enfermedad coronaria.

BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Seidman JG, Seidman CE. Proposal for Contemporary screening strategies in families with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:2125-32.
2. Klues HG, Schiffers A, Maron BJ. Phenotypic spectrum and patterns of left ventricular hypertrophy in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:1699-708.
3. Frenneaux MP. Assessing the risk of sudden cardiac death in a patient with hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2004;90:570-5.
4. Maron BJ, Shen WK, Link MS, Epstein AE, Almquist AK, Daubert JP, et al. Efficacy of implantable cardioverter-defibrillators for the prevention of sudden death in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2000;342:365-73.
5. Elliot P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Seminars Lancet*. 2004;363:1881-91.
6. Maron BJ. Hypertrophic cardiomyopathy. A systematic review. *JAMA*. 2002;287:1308-20.
7. Varnava AM, Elliot PM, Mahon N, Davies MJ, McKenna WJ. Relation between myocyte disarray and outcome in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2001;88:275-9.
8. Basso C, Thiene G, Corrado D, Buja G, Melacini P, Nava A. Hypertrophic cardiomyopathy and sudden death in the young: pathologic evidence of myocardial ischemia. *Hum Pathol*. 2000;31:988-98.
9. Elliot PM, Gimeno Blanes JR, Mahon NG, Poloniecki JD, McKenna WJ. Relation between severity of left-ventricular hypertrophy and prognosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet*. 2001;357:420-4.
10. Thaman R, Gimeno JR, Murphy RT, Kubo T, Sachdev B, Mogenssen J, et al. Prevalence and clinical significance of systolic impairment in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart*. 2005;91:920-5.
11. Maron BJ, McKenna WJ, Danielson GK, Kappenberger LJ, Kuhn HJ, Seidman CE, et al. American College of Cardiology/European Society of Cardiology Clinical Expert Consensus Document on Hypertrophic Cardiomyopathy. A report of American College of Cardiology Foundation Task Force on Clinical Expert Consensus Documents and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines. *Eur Heart J*. 2003;24:1965-91.
12. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, Elkingston AG, Ho SY, Burke M, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:2260-4.
13. Kim RJ, Judd RM. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1568-72.
14. Papavassiliu T, Schnabel P, Schröder M, Borggrefe M. CMR scarring in a patient with hypertrophic cardiomyopathy correlates well with histological findings of fibrosis. *Eur Heart J*. 2005;26:2395.
15. Edelman RR. Contrast-enhanced MR imaging of the heart: overview of the literature. *Radiology*. 2004;232:653-68.

16. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:2156-64.
17. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliott PM, Smith GC, Pennell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1561-7.
18. Report of the World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the definition and classification of cardiomyopathies. *Circulation.* 1996;93:841-2.
19. McKenna WJ, Spirito P, Desnos M, Dubourg O, Komajda M. Experience from clinical genetics in hypertrophic cardiomyopathy: proposal for new diagnostic criteria in adult members of affected families. *Heart.* 1997;77:130-2.
20. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliott MD, Bonow RO, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurement by contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *Circulation.* 2002;106:2322-7.
21. Bogaert J, Goldstein M, Tannouri F, Goltzarian J, Dymarkowski S. Late myocardial enhancement in hypertrophic cardiomyopathy with contrast-enhanced MR imaging. *Am J Roentgenol.* 2003;180:981-5.
22. Bogaert J, Taylor AM, Van Kerkhove F, Dymarkowski S. Use of inversion recovery contrast-enhanced MRI for cardiac imaging: spectrum of applications. *Am J Roentgenol.* 2004;182:609-15.
23. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Laskey WK, et al. Standardized myocardial segmentation and nomenclature for tomographic imaging of the heart: a statement for healthcare professionals from the Cardiac Imaging Committee of the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association. *Circulation.* 2002;105:5439-42.
24. Moon J, Fisher N, McKenna WJ, Pennell D. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with nondiagnostic echocardiography. *Heart.* 2004;90:645-9.
25. Peteiro J, Monserrat L, Pérez R, Vázquez JM, Castro-Beiras A. Accuracy of peak treadmill exercise echocardiography to detect multivessel coronary artery disease: comparison with post-exercise echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2003;4:182-90.
26. Peteiro J, Garrido I, Monserrat L, Aldama G, Calvino R, Castro-Beiras A. Comparison of peak and postexercise treadmill echocardiography with the use of continuous harmonic imaging acquisition. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004;17:1044-9.
27. Hoffman R, Lethen H, Marwick T, Rambaldi R, Fioretti P, Pingitore A, et al. Standardized guidelines for the interpretation of dobutamine echocardiography reduce interinstitutional variance in interpretation. *Am J Cardiol* 1998;82:1520-4.
28. Okeie K, Shimizu M, Yoshio H, Ino H, Yamaguchi M, Matsuyama T, et al. Left ventricular systolic dysfunction during exercise and dobutamine stress in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36:856-63.
29. Soler R, Rodríguez E, Monserrat L, Méndez C, Martínez C. Magnetic resonance imaging of delayed enhancement in hypertrophic cardiomyopathy: relationship with left ventricular perfusion and contractile function. *J Comput Assist Tomogr.* 2006;30:412-20.
30. Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart.* 2000;84:476-82.
31. Shirani J, 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.* 1999;35:36-44.
32. Monserrat L, Elliott PM, Gimeno JR, Sharma S, Penas-Lado M, McKenna WJ. Non-sustained ventricular tachycardia in hypertrophic cardiomyopathy: an independent marker of sudden death risk in young patients. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:873-9.
33. Cecchi F, Olivetto I, Gistri R, Lorenzoni R, Chiriatti G, Camici PG. Coronary microvascular dysfunction and prognosis in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;349:1027-35.
34. Biagini E, Coccolo F, Ferlito M, Perugini E, Rocchi G, Bacchi Reggiani L, et al. Dilated-hypokinetic evolution of hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:1543-50.
35. Harris KM, Spirito P, Maron MS, Zenovich AG, Formisano F, Lesser JR, et al. Prevalence, clinical profile, and significance of left ventricular remodeling in the end-stage phase of hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation.* 2006;114:216-25.
36. Amano Y, Takayama M, Takayama K, Kumazaki T. Delayed Hyper-enhancement of myocardium in hypertrophic cardiomyopathy with asymmetrical septal hypertrophy: comparison with global and regional cardiac MR imaging appearances. *J Magn Reson Imag.* 2004;20:595-600.
37. Teraoka K, Hirano M, Ookubo H, Sasaki K, Katsuyama H, Amino M, et al. Delayed contrast enhancement of MRI in hypertrophic cardiomyopathy. *Magn Reson Imag.* 2004;22:155-61.