

# Detección y cuantificación de la fibrosis miocárdica en la miocardiopatía hipertrófica mediante cardiorresonancia magnética con contraste

Sandra Pujadas<sup>a</sup>, Francesc Carreras<sup>a</sup>, Xabier Arrastio<sup>a</sup>, Rubén Leta<sup>a</sup>, Montserrat Vila<sup>a</sup>, María Teresa Subirana<sup>b</sup>, Antoni Bayés-Genís<sup>c</sup> y Guillem Pons-Lladó<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Imagen Cardíaca. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>b</sup>Unidad de Cardiopatías Congénitas. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

<sup>c</sup>Unidad de Miocardiopatías y Trasplante Cardíaco. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona. España.

**Introducción y objetivos.** Estudios necrópsicos han asociado la severidad de la miocardiopatía hipertrófica con la cantidad de fibrosis miocárdica. La cardiorresonancia magnética con contraste permite, mediante la secuencia de realce tardío, la detección in vivo de la fibrosis miocárdica focal. El objetivo del presente estudio fue cuantificar la fibrosis miocárdica mediante el realce tardío en pacientes con miocardiopatía hipertrófica.

**Métodos.** Se practicó un estudio de cardiorresonancia magnética con contraste en 43 pacientes (30 varones; edad media  $47 \pm 18$  años) con miocardiopatía hipertrófica. En todos ellos se realizaron secuencias de cine-resonancia para el estudio de la función ventricular izquierda y la masa ventricular izquierda. Además, se calculó la masa total de fibrosis miocárdica mediante la identificación del realce tardío a los 10 min de la administración de contraste paramagnético.

**Resultados.** En el 63% de los pacientes se observó realce tardío con una masa total de fibrosis miocárdica media de 17 g (intervalo, 1-59 g). Se evidenció una correlación positiva entre la cantidad de fibrosis miocárdica y el grado de hipertrofia. El grosor parietal máximo era superior en pacientes con fibrosis miocárdica ( $23 \pm 7$  frente a  $18 \pm 4$  mm, respectivamente;  $p = 0,04$ ). Los casos familiares también eran más prevalentes en este grupo (el 48 frente al 13%, respectivamente), así como la presencia de factores de riesgo convencionales.

**Conclusiones.** La fibrosis miocárdica detectada por cardiorresonancia magnética es altamente prevalente en pacientes con miocardiopatía hipertrófica, en particular en casos familiares con severa hipertrofia y factores de riesgo asociados.

**Palabras clave:** Miocardiopatía hipertrófica. Cardiorresonancia magnética. Fibrosis miocárdica. Realce tardío.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1-4

Correspondencia: Dra. S. Pujadas.  
Vía Augusta, 17-19, sobreático 3.º. 08006 Barcelona. España.  
Correo electrónico: spujadas@santpau.es

Recibido el 12 de abril de 2006.

Aceptado para su publicación el 13 de julio de 2006.

## Detection and Quantification of Myocardial Fibrosis in Hypertrophic Cardiomyopathy by Contrast-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance

**Introduction and objectives.** Severity of hypertrophic cardiomyopathy has been associated with the amount of myocardial fibrosis in autopsy studies. Cardio-vascular magnetic resonance allows, by means of the delayed contrast-enhancement technique, an in vivo detection of focal myocardial fibrosis. Our aim was to study myocardial fibrosis in patients with hypertrophic cardiomyopathy by means of contrast-enhance cardio-vascular magnetic resonance.

**Methods.** 43 patients (30 males; mean age 47 [18] years) were studied by cardio-vascular magnetic resonance. In all patients left ventricular function and mass was analyzed. Total mass of myocardial fibrosis, as identified by delayed contrast-enhancement, was also calculated.

**Results.** In 63% of patients some degree of myocardial delayed contrast-enhancement was observed, total mass of myocardial fibrosis ranging between 1 and 59 g (mean: 17 g). There was a positive correlation between the amount of myocardial fibrosis and the degree of hypertrophy. Maximal wall thickness was higher in patients with myocardial fibrosis ( $23 [7]$  vs  $18 [4]$  mm, respectively,  $P=0.04$ ). Familial cases were also more prevalent among this group (48% vs 13%, respectively), as well as conventional clinical risk factors.

**Conclusions.** Myocardial fibrosis as detected by contrast-enhanced cardio-vascular magnetic resonance is highly prevalent in hypertrophic cardiomyopathy patients, particularly in familial cases with severe hypertrophy and associated risk factors.

**Key words:** Hypertrophic cardiomyopathy. Magnetic resonance imaging. Myocardial fibrosis. Contrast enhancement.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía hipertrófica (MH) es una enfermedad progresiva que se caracteriza por una hipertrofia miocárdica inapropiada y, microscópicamente, por fibrosis miocárdica focal, tejido cicatrizal, desorgani-

## ABREVIATURAS

CRM: cardiorresonancia magnética.  
 MH: miocardiopatía hipertrófica.  
 MVI: masa ventricular izquierda.  
 RT: realce tardío.

zación miofibrilar (*disarray*) y enfermedad de pequeño vaso, dando como resultado un perfil clínico y patológico heterogéneo<sup>1</sup>. En estudios necrópsicos, la severidad de la MH se ha relacionado con la presencia y la cantidad de fibrosis miocárdica<sup>2-5</sup>. Sin embargo, el valor pronóstico de la fibrosis miocárdica ha sido difícil de determinar debido a la falta de métodos diagnósticos capaces de detectar su presencia in vivo.

Hasta ahora, la cardiorresonancia magnética (CRM), por medio del método de realce tardío (RT) tras la administración de un agente de contraste, es la única técnica que permite la detección in vivo de la cicatriz miocárdica debida a necrosis<sup>6</sup>, así como la fibrosis miocárdica focal de origen no isquémico<sup>7,8</sup>. Recientemente, algunos autores<sup>9</sup> han demostrado el potencial valor de esta técnica en la valoración clínica de pacientes con MH. Sin embargo, por el momento son todavía escasos los estudios dirigidos a demostrar el valor clínico del RT en la MH. Nuestro objetivo fue, por tanto, describir la presencia y la distribución de la fibrosis miocárdica en una serie de pacientes con MH, y establecer si hay una relación entre la extensión de la fibrosis miocárdica y la severidad de la enfermedad.

## MÉTODOS

### Pacientes

Se incluyó a 43 pacientes, de forma consecutiva (30 varones; edad media,  $47 \pm 18$  años) diagnosticados de MH por ecocardiografía: grosor parietal ventricular izquierdo  $\geq 15$  mm en ausencia de una causa de hipertrofia ventricular conocida. El único criterio de exclusión fue una contraindicación para el estudio de CRM. El perfil de riesgo clínico fue valorado con los criterios ya establecidos<sup>10</sup>: historia familiar de muerte súbita, síncope inexplicable, taquicardia ventricular documentada e hipertrofia ventricular izquierda severa  $\geq 30$  mm.

### Estudios de cardiorresonancia magnética

En todos los pacientes se realizó una CRM con contraste con un sistema Philips Intera 1.5T scanner. Después de la obtención de los planos localizadores habituales, se obtuvieron imágenes de cine-RM con una secuencia *Steady-State Free-Precession* en cortes orientados sobre el eje longitudinal del ventrículo iz-

quierdo, así como múltiples cortes de 10 mm de grosor orientados en el eje transversal que cubrían desde la base hasta el ápex del ventrículo izquierdo. Se adquirieron un mínimo de 16 fases del ciclo cardiaco para cada corte y se reprodujeron en forma de asa continua.

Se inyectaron 0,1 mmol/kg de gadoterilol intravenoso (Gadovist®, Schering AG, Berlín, Alemania) y se adquirió, a los 10 min de la inyección de contraste, una secuencia eco-gradiente 3D inversión-recuperación<sup>11</sup> para analizar el RT. El tiempo de inversión se ajustó para anular la señal del miocardio normal (200-300 ms). Esta secuencia se programó en múltiples cortes sobre el eje transversal del ventrículo izquierdo, utilizando la misma orientación que para las imágenes de cine-RM.

### Análisis de las imágenes

Las imágenes de cine-RM y de RT fueron analizadas en un segundo tiempo con un software dedicado (Mass, MEDIS, Leiden, Países Bajos). Los bordes intracardiacos y epicárdicos del ventrículo izquierdo fueron trazados manualmente en las imágenes de cine-RM sistólica y diastólica para cada nivel de corte del eje transversal. Se calcularon la masa (MVI), el volumen telediastólico y el volumen telesistólico ventrículo izquierdo para cada paciente.

Se analizó visualmente la presencia de RT en el ventrículo izquierdo, así como su patrón de distribución y localización. En las imágenes obtenidas sobre el eje transversal del ventrículo izquierdo se planimetraron manualmente las áreas que mostraban RT para calcular la masa total de fibrosis miocárdica, identificada por el método de RT.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas continuas se expresan como media  $\pm$  desviación estándar y se compararon utilizando la prueba de la t de Student para muestras independientes. Se utilizó el test de Mann-Whitney en las variables que no cumplieran una distribución normal. Se consideraron como estadísticamente significativos los valores de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Las características clínicas del grupo de pacientes estudiado están resumidas en la tabla 1. La CRM mostró una hipertrofia ventricular izquierda con un grosor parietal máximo que oscilaba en 14-39 mm (media,  $21 \pm 6$  mm), y una MVI entre 67 y 358 g (media,  $169 \pm 61$  g). Todos los pacientes excepto 2 mostraron valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo por CRM  $\geq 50\%$  (media,  $71 \pm 13\%$ ).

Se observó RT en el 63% (27/43) de los pacientes, siguiendo los siguientes patrones de distribución: a)

**TABLA 1. Características clínicas de los pacientes**

	N = 43
Edad (años)	47 ± 18
Sexo (V/M)	30/13
Distribución HVI,	
Asimétrica, n (%)	36 (84)
Concéntrica, n (%)	5 (12)
Apical, n (%)	2 (4)
NYHA clase funcional, I/II/III/IV	28/14/1/0
Historia familiar de MH, n (%)	13 (30)
Historia familiar de muerte súbita, n (%)	8 (19)
Síncope no explicado, n (%)	4 (9)
TV sostenida documentada, n (%)	0
TV no sostenida en Holter, n (%)	1 (2)
Respuesta anormal PA ejercicio, n (%)	1 (2)
Grosor parietal máximo VI ≥ 30 mm, n (%)	5 (12)

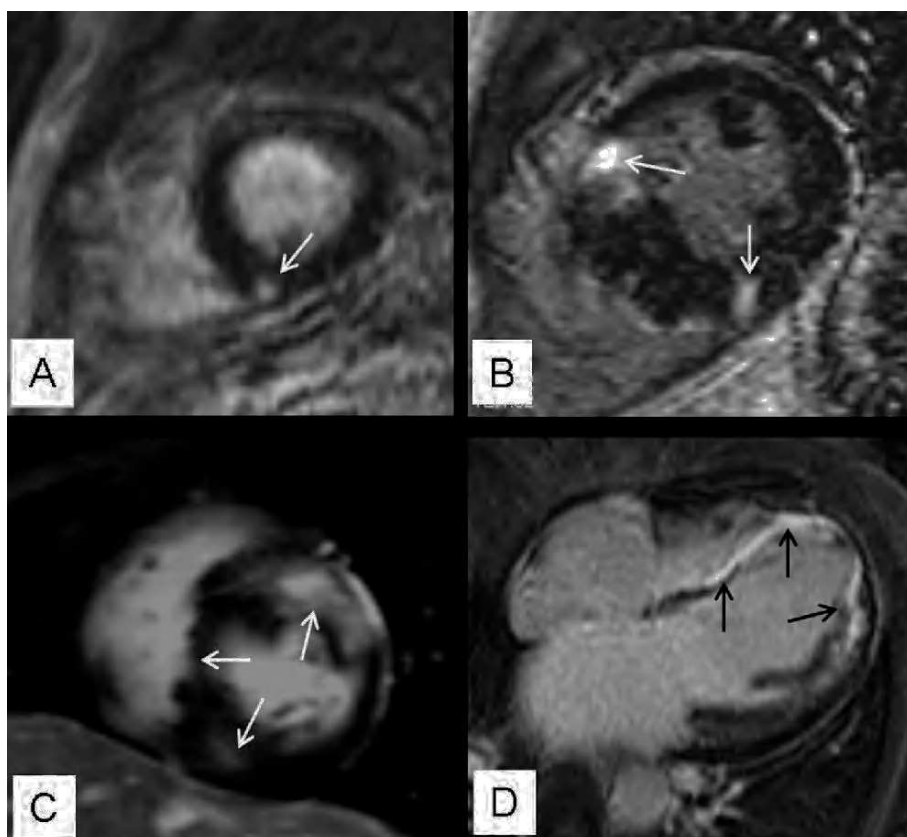
HVI: hipertrofia ventricular izquierda; M: mujer; MH: miocardiopatía hipertrófica; NYHA: New York Heart Association; PA: presión arterial; TV: taquicardia ventricular; V: varón; VI: ventrículo izquierdo.

unifocal, con afección de distintas regiones del miocardio ventricular izquierdo (4 pacientes; 15%); *b*) bifocal, con afección de las zonas de unión de los ventrícu-

los izquierdo y derecho (10 pacientes; 37%); *c*) multifocal (10 pacientes; 37%), y *d*) difuso (3 pacientes; 11%) (fig. 1). La masa total de fibrosis miocárdica calculada osciló entre 1 y 59 g (media, 17 g).

Se observó una buena correlación entre la cantidad de fibrosis miocárdica y el grado de hipertrofia en términos de grosor parietal máximo ( $r = 0,58$ ;  $p = 0,002$ ), así como con la MVI ( $r = 0,60$ ;  $p = 0,001$ ) (fig. 2). Considerando el grupo de pacientes con y sin RT, encontramos diferencias significativas en el grosor parietal máximo ( $23 \pm 7$  frente a  $18 \pm 4$  mm, respectivamente;  $p = 0,045$ ). No había diferencias significativas, por otra parte, en la MVI ( $176 \pm 71$  frente a  $158 \pm 38$  g;  $p = 0,55$ ), el volumen telediastólico ( $133 \pm 46$  frente a  $116 \pm 27$  ml;  $p = 0,38$ ) y el volumen telesistólico ( $43 \pm 35$  frente a  $30 \pm 10$  ml;  $p = 0,22$ ).

En el grupo con fibrosis miocárdica se encontró una mayor prevalencia de casos familiares que en el grupo sin fibrosis miocárdica (el 48 frente al 13%, respectivamente;  $p = 0,08$ ). Asimismo, se encontraron también diferencias al comparar entre ambos grupos la presencia de factores de riesgo convencionales: 13 pacientes (48%) con fibrosis miocárdica demostrada por el método de RT presentaban al menos un factor de riesgo, mientras que sólo 2 (13%) pacientes sin fibrosis miocárdica presentaban uno de estos factores de riesgo ( $p = 0,04$ ) (fig. 3).



**Fig. 1.** Patrones de distribución de la fibrosis miocárdica focal detectada por el realce tardío (RT). A: patrón unifocal que, en este caso, afecta al septo inferior (flecha). B: característico patrón bifocal que afecta a la unión de ambos ventrículos (flechas). C: patrón multifocal que engloba diferentes segmentos del ventrículo izquierdo (flechas). D: ilustra un ejemplo de un patrón difuso con una larga extensión de RT (flechas).

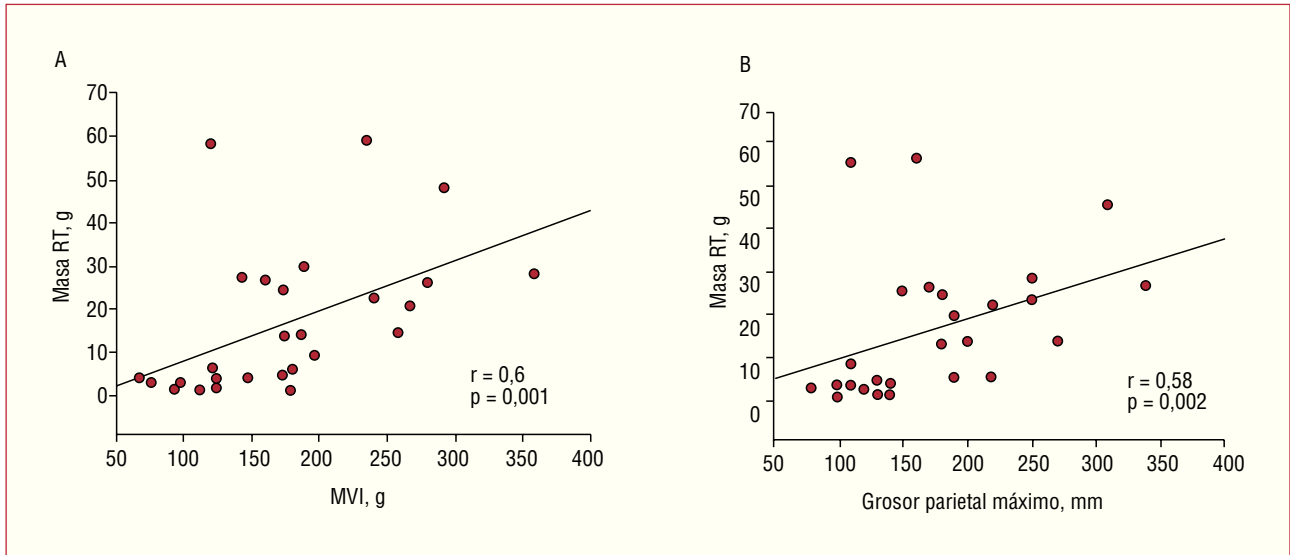


Fig. 2. Gráficos que muestran la correlación entre la fibrosis miocárdica, detectada por el realce tardío (RT), con la masa ventricular izquierda (MVI) (izquierda) y con el grosor parietal máximo (derecha).

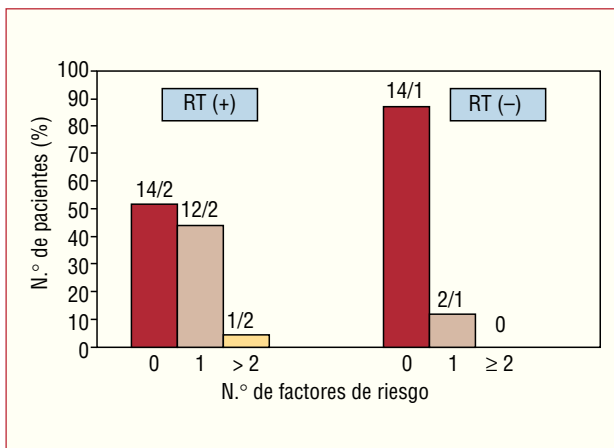


Fig. 3. Comparación del número de factores de riesgo clínico entre el grupo con y el grupo sin realce tardío (RT). Se observa que la mayor parte de los pacientes sin RT no presentaba ningún factor de riesgo clínico, mientras que casi la mitad de los pacientes con RT presentaban al menos un factor de riesgo clínico.

## DISCUSIÓN

Este estudio demuestra que la mayoría de pacientes con MH presentan RT en la CRM indicativo de fibrosis miocárdica focal. De acuerdo con lo publicado recientemente en la literatura científica<sup>9,12</sup>, en este estudio se observa que hay una correlación entre la cantidad de fibrosis miocárdica y el grado de hipertrofia por CRM. No obstante, a pesar de la relación entre extensión de RT y MVI o grosor parietal máximo, cabe destacar la posible ausencia de fibrosis miocárdica incluso en casos con aumento manifiesto de MVI.

Varnava et al<sup>2</sup> demostraron en un estudio histológico en pacientes con MH, que murieron o que recibieron

un trasplante cardiaco, que la presencia de fibrosis miocárdica en la MH se relacionaba con el grado de hipertrofia. Aunque estas observaciones se basan en un grupo de pacientes con un grado de enfermedad mucho más avanzado, los hallazgos de nuestro estudio demuestran que, en una población no seleccionada de pacientes con MH, también se observa la presencia de fibrosis miocárdica, tal y como se ha observado en otros estudios<sup>9,12</sup>. Además, la fibrosis miocárdica está presente en los segmentos que muestran una mayor hipertrofia.

La importancia de la detección de la fibrosis miocárdica en pacientes no seleccionados con MH deriva de la potencial implicación pronóstica de este hallazgo. Actualmente se utiliza la combinación de los distintos factores de riesgo clínico para estratificar el riesgo de los pacientes con MH. Sin embargo, hasta ahora, la identificación de los pacientes con MH y perfil de alto riesgo continúa siendo un desafío. Moon et al<sup>9</sup> observaron que la extensión del RT ayudó a identificar a los pacientes con un perfil de riesgo alto. Asimismo, en los pacientes con dilatación y disfunción ventricular izquierda progresiva observaron una mayor extensión del RT. En nuestro estudio, la inclusión consecutiva de pacientes resultó en una población con un perfil relativamente benigno, ya que todos los pacientes excepto uno tenían ninguno o un único factor de riesgo para muerte súbita. Al comparar estos dos grupos observamos que la ausencia de RT se detecta con más frecuencia en pacientes sin factores de riesgo que en los que tienen uno. Este hallazgo es particularmente interesante, sobre todo teniendo en cuenta que todavía hay cierta controversia en prevención primaria acerca de la indicación del desfibrilador automático implantable en el grupo de pacientes con un único factor de

riesgo<sup>13</sup>. No obstante, es cierto que, según lo publicado en la literatura científica hasta el momento, el significado pronóstico del RT en este grupo de pacientes todavía está por determinar. Se requieren estudios con seguimientos a largo plazo y con amplias poblaciones de pacientes para establecer si el hallazgo de RT en pacientes con un único factor de riesgo de muerte súbita cambiará la estrategia terapéutica en el ámbito de la prevención primaria.

Por otro lado, es importante señalar que los 2 pacientes de nuestra serie que mostraron una MH progresiva con disfunción ventricular izquierda severa presentaban una mayor cantidad de fibrosis miocárdica (fig. 1D). En estos 2 pacientes, la masa total de fibrosis miocárdica fue de 58 y 59 g, mientras que en el resto de pacientes osciló entre 1 y 48 g. Esta observación se correlaciona también con los hallazgos de estudios anatomopatológicos, en los que se ha demostrado que los pacientes con MH que evolucionan rápidamente a una insuficiencia cardiaca progresiva presentan, en el momento del trasplante cardiaco o la autopsia, una extensa cicatriz miocárdica del ventrículo izquierdo<sup>14</sup>.

En este estudio, el patrón de distribución de RT más frecuente fue el bifocal, con afección de las zonas de unión de ambos ventrículos, y el multifocal. El patrón bifocal ha sido previamente relacionado con un perfil benigno<sup>9,12</sup>. Sin embargo, el tamaño de nuestra muestra no es suficiente para poder extraer conclusiones sobre las potenciales implicaciones pronósticas de los diferentes patrones de distribución del RT.

Este estudio está limitado por su diseño transversal, que impide establecer una relación entre la fibrosis miocárdica y el pronóstico de la MH. Se necesitan estudios con un seguimiento a largo plazo para poder extraer conclusiones en este sentido, así como para valorar el valor pronóstico potencial de los distintos patrones de distribución de la fibrosis miocárdica.

## CONCLUSIONES

En definitiva, este estudio demuestra que la fibrosis miocárdica focal, identificada por el RT en la CRM, es un hallazgo común en los pacientes con MH. Aunque la fibrosis miocárdica no se observa necesariamente en todos los pacientes con los ventrículos más hipertrofiados, cuando está presente hay una correlación entre la cantidad de fibrosis miocárdica y el grado de hipertrofia. Además, la presencia de RT en la MH tiende a ser

más prevalente entre los casos familiares, así como entre los pacientes con un perfil de riesgo potencialmente más alto. La confirmación de este hecho en futuros estudios podrá confirmar el valor del RT como factor de riesgo en la MH.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Maron BJ, Bonow RO, Cannon RO, Leon MB, Epstein SE. Hypertrophic cardiomyopathy. Interrelations of clinical manifestations, pathophysiology, and therapy. *N Engl J Med.* 1987;316:780-844.
2. 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.
3. Maron BJ, Epstein SE, Roberts WC. Hypertrophic cardiomyopathy and transmural myocardial infarction without significant atherosclerosis of the extramural coronary arteries. *Am J Cardiol.* 1979;43:1086-102.
4. Tanaka M, Fujiwara H, Onodera T, Wu DJ, Hamashima Y, Kawai C. Quantitative analysis of myocardial fibrosis in normals, hypertensive hearts, and hypertrophic cardiomyopathy. *Br Heart J.* 1986;55:575-81.
5. Unverferth DV, Baker PB, Pearce LI, Lautman J, Roberts WC. Regional myocyte hypertrophy and increased interstitial myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol.* 1987;59:932-6.
6. Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, Harris K, Chen EL, Simonetti O, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation.* 1999;100:1992-2002.
7. Moon JC, Reed E, Sheppard MN, Elkington 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.
8. Pujadas S, Bayes-Genis A, Bordes A. Ventricular non-compaction cardiomyopathy: CMR and pathology findings. *Heart.* 2005;91:582.
9. 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.
10. Elliott P, McKenna WJ. Hypertrophic cardiomyopathy. *Lancet.* 2004;363:1881-91.
11. 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.
12. 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.
13. Maron BJ. Desfibrilador implantable para la prevención de la muerte súbita en la miocardiopatía hipertrófica. *Rev Esp Cardiol.* 2006;59:527-30.
14. Cannon RO, 3rd. Assessing risk in hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med.* 2003;349:1016-8.