



Departament de Medicina

Valor de la resonancia magnética con realce tardío de gadolinio en el diagnóstico etiológico de la insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo.

Carlos Joaquín Soriano Navarro

Valencia, 2013.

Memoria para optar al GRADO DE DOCTOR que presenta el licenciado en Medicina D. Carlos Joaquín Soriano Navarro.

Dirigida por:

Profesor Dr. D. Francisco Ridocci Soriano

Profesor Dr. D. Francisco Javier Chorro Gascó

D. Francisco Ridocci Soriano, Profesor Asociado de Medicina de la Universitat de Valencia.

D. Francisco Javier Chorro Gascó, Catedrático de Cardiología. Departamento de Medicina de la Universitat de Valencia.

CERTIFICAN: Que el Licenciado en Medicina D. Carlos Joaquín Soriano Navarro ha realizado bajo su dirección el trabajo “VALOR DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA CON REALCE TARDÍO DE GADOLINIO EN EL DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA INSUFICIENCIA CARDIACA CON DISFUNCIÓN SISTÓLICA DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO”,

Considerando que dicho trabajo cumple los requisitos para optar al GRADO DE DOCTOR autorizan su presentación ante el Departamento de Medicina de la Universidad de Valencia para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral

Dr. D. Francisco Ridocci

Dr D. Francisco J. Chorro.

Valencia Abril de 2013

Este estudio ha sido financiado en parte con una ayuda del Fondo de Investigación Sanitaria Instituto de Salud Carlos III (FIS 042579) y parte de sus resultados han sido publicados en: (anexo VI, página 134)

- Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jiménez J, Martínez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am coll Cardiol* 2005;45:743-748.
- Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Pérez-Boscá JL, Pomar F, Trigo A, et al. Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: a single centre experience. *Int J Cardiol* 2007;116(2):167-173.

AGRADECIMIENTOS:

Mi agradecimiento en primer lugar al Dr. Francisco Ridocci, por su apoyo y consejo desde los inicios de este proyecto. Gracias por su acertada dirección, su paciencia y permanente estímulo. Bajo su prisma de constante estudio de la cardiología, reflexión e innovación en la solución de los problemas de la práctica médica diaria ha conseguido transmitir a sus discípulos, entre los que me incluyo, lo que considero una forma honesta de trabajar. Gracias Paco.

A Jordi Estornell por su excelencia en la realización e interpretación de los estudios de resonancia y por los magníficos momentos de hilaridad que hemos compartido.

A los Dres. Rafael Paya y J.A de Velasco, por despertar en mí el interés por la Cardiología en mi fase formativa, por constituir un magnífico ejemplo de trabajo riguroso, crítico, constante y basado en la evidencia.

A los médicos y personal de enfermería del Servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, por los años que he compartido con ellos. Todos han hecho que mi formación como médico especialista sea una etapa que nunca olvidaré.

A mis padres Joaquín y Amparo, a mi esposa Laura, a mis hijos Celia y Pablo por aportar la fuerza vital necesaria para superar cualquier empresa.

ÍNDICE

1	INTRODUCCIÓN	15
1.1	Insuficiencia Cardíaca	17
1.1.1	El problema sanitario de la insuficiencia cardíaca	17
1.1.2	Entidades etiológicas de mayor importancia epidemiológica	18
1.1.3	El problema del diagnóstico etiológico en la práctica clínica	19
1.1.4	Diagnóstico etiológico no invasivo mediante técnicas de imagen	22
1.2	Resonancia magnética	24
1.2.1	Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardíaco. Bases. Secuencias de estudio	24
1.2.2	Técnica de realce tardío del gadolinio	27
1.2.2.1	Descripción	27
1.2.2.2	Desarrollo	28
1.2.2.3	Limitaciones. Aspectos técnicos de optimización	30
1.2.3	Aplicación de la técnica del realce tardío de gadolinio en el estudio de las miocardiopatías.	32
1.2.3.1	Mecanismos de producción en miocardiopatía isquémica	33
1.2.3.2	Evidencia en la fase aguda del infarto de miocardio	35
1.2.3.3	Evidencia en la fase crónica del infarto de miocardio	39
1.2.3.4	Patrones de distribución. Evidencia en el estudio de las miocardiopatías no isquémicas	40
1.2.3.5	Diferenciación entre miocardiopatía isquémica y miocardiopatía no isquémica	43
1.2.3.6	Otras aplicaciones clínicas del realce tardío de gadolinio	46
2	HIPÓTESIS	51
2.1	Fundamentos	53
2.2	Hipótesis	54

3	OBJETIVOS	55
4	MATERIAL Y MÉTODOS	59
4.1	Población estudiada	61
4.2	Resonancia magnética	64
4.2.1	Sistema	64
4.2.2	Estudio funcional	65
4.2.3	Realce tardío de gadolinio	66
4.2.3.1	Contraste	66
4.2.3.2	Seguridad	66
4.2.3.3	Secuencia de estudio	67
4.2.3.4	Análisis de los datos	68
4.3	Coronariografía	69
4.3.1	Sistema	69
4.3.2	Análisis de los datos	70
4.3.3	Definición de miocardiopatía isquémica	70
4.4	Electrocardiograma	71
4.5	Ecocardiograma	72
4.6	Metodología estadística	73
5	RESULTADOS	75
5.1	Características coronariográficas. Clasificación de los pacientes	77
5.2	Características clínicas	79
5.3	Distribución y extensión del realce tardío de gadolinio	83
5.4	Precisión diagnóstica del realce tardío de gadolinio	86
5.5	Análisis del subgrupo con baja probabilidad clínica de enfermedad arterial coronaria	88
6	DISCUSIÓN	91
6.1	Implicaciones clínicas	103
6.2	Limitaciones del estudio	104
7	CONCLUSIONES	107
8	REFERENCIAS	111
9	ANEXOS	127

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Insuficiencia Cardíaca.

1.1.1 El problema sanitario de la insuficiencia cardíaca.

La insuficiencia cardíaca constituye un problema de salud y de gestión de los recursos sanitarios de primer orden. Se estima que la prevalencia de insuficiencia cardíaca sintomática en la población general europea oscila entre el 0.4-2%¹. La prevalencia de insuficiencia cardíaca se incrementa rápidamente con la edad² lo que constituye una de las bases fundamentales para el incremento de la enfermedad en las poblaciones cada vez más envejecidas de los países desarrollados. Los datos de prevalencia de insuficiencia cardíaca en la población española, aunque escasos, están en consonancia con los publicados en la población europea. La prevalencia de la enfermedad en nuestro entorno se sitúa en el 5% en mayores de 40 años, aumentando hasta el 18% en los mayores de 80 años³.

El pronóstico de la insuficiencia cardíaca es uniformemente malo, si la causa subyacente no es corregida, el 50% de los pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardíaca mueren en los primeros cuatro años desde el diagnóstico^{4,5} y las tasas de hospitalización crecen paulatinamente⁶. Varios estudios han confirmado el pronóstico adverso de la insuficiencia cardíaca en seguimientos a largo plazo⁶⁻⁸, sin embargo, algunos estudios realizados sobre la

tendencia del pronóstico con el tiempo, han mostrado una mejoría del pronóstico en los pacientes hospitalizados por insuficiencia cardiaca en los últimos años⁹⁻¹², lo que puede indicar la efectividad de la optimización del tratamiento en estos pacientes.

1.1.2 Entidades etiológicas de mayor importancia epidemiológica.

En Europa la causa más frecuente de insuficiencia cardiaca en menores de 75 años es la disfunción miocárdica secundaria a infarto de miocardio o enfermedad arterial coronaria significativa¹³. En este contexto, la hipertensión arterial concomitante es el factor más frecuentemente asociado al diagnóstico de insuficiencia cardiaca¹⁴. Con frecuencia en los pacientes mayores de 75 años las causas de insuficiencia cardiaca son menos investigadas y el diagnóstico etiológico preciso es muchas veces dificultado por otros diagnósticos que pueden ocasionar síntomas similares a la insuficiencia cardiaca¹⁵. La hipertensión arterial sistólica, la hipertrofia y la fibrosis ventriculares parecen constituir causas importantes de insuficiencia cardiaca en los ancianos, estas entidades suelen manifestarse con mayor frecuencia en la forma de disfunción miocárdica diastólica¹⁶.

En España también se han identificado a la hipertensión arterial y a la enfermedad arterial coronaria como las dos causas más frecuentemente documentadas en los pacientes que ingresan en el hospital con el diagnóstico de insuficiencia cardiaca, así la hipertensión arterial aparecía, sola o acompañada, en el 59% de los pacientes y la cardiopatía isquémica, en el 32%¹⁷.

Se considera que aproximadamente la mitad de los pacientes con insuficiencia cardiaca y fracción de eyección del ventrículo izquierdo baja tienen un árbol coronario normal o casi normal. En estos pacientes las enfermedades primarias del miocardio constituyen la causa fundamental que origina el cuadro clínico de insuficiencia cardiaca^{18,19}. Este conjunto de miocardiopatías no isquémicas en oposición al conjunto de las miocardiopatías isquémicas secundarias a enfermedad arterial coronaria constituyen los dos grandes grupos diagnósticos de los pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica.

1.1.3 El problema del diagnóstico etiológico en la práctica clínica.

El diagnóstico preciso del síndrome de insuficiencia cardiaca por medios exclusivamente clínicos es dificultoso y muchas veces inadecuado sobre todo en mujeres, ancianos y obesos²⁰. En general los síntomas y signos sugestivos de insuficiencia cardiaca

alertan hacia la posible existencia de la enfermedad, aunque por sí solos tienen un bajo valor predictivo, además de una baja reproducibilidad interobservador. El electrocardiograma y la radiografía de tórax ayudan al diagnóstico de insuficiencia cardíaca, aunque, su valor añadido a la evaluación clínica no es definitivo para poder establecer el diagnóstico. Todo esto hace necesario recurrir a técnicas más objetivas para establecer un diagnóstico preciso¹⁶.

Para mejorar el conocimiento epidemiológico y pronóstico de la enfermedad, así como para optimizar el tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca es fundamental minimizar la incertidumbre en el diagnóstico. En un intento de mejorar la exactitud diagnóstica y esclarecer la etiología de los pacientes con insuficiencia cardíaca las guías actuales de práctica clínica recomiendan^{16,19}:

- 1.- Realizar una prueba de imagen cardíaca para documentar la presencia o ausencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, preferiblemente una ecocardiografía por su accesibilidad y bajo coste.

- 2.- Realizar una coronariografía para determinar la existencia y grado de enfermedad coronaria, sobre todo en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo y con síntomas o

signos sugestivos de enfermedad coronaria. También se recomienda su uso para establecer un diagnóstico definitivo de miocardiopatía dilatada idiopática.

Dada la alta prevalencia de enfermedad coronaria entre los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, el estudio etiológico se fundamenta en la exclusión de enfermedad coronaria subyacente^{16,19}. El flujo de trabajo con estos pacientes se organiza para establecer su clasificación en dos grupos etiológicos fundamentales: el grupo de miocardiopatía isquémica secundaria a enfermedad arterial coronaria significativa y el grupo de miocardiopatía no isquémica sin enfermedad arterial coronaria significativa. En este último grupo la causa de la enfermedad es la mayoría de las veces desconocida y se establece con propiedad el diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática.

La aplicación de las actuales recomendaciones en este contexto clínico se traducen en la práctica diaria en la necesidad de realizar una prueba de imagen cardíaca a todos los pacientes con diagnóstico clínico de novo de insuficiencia cardíaca, además de realizar una coronariografía a todos aquellos pacientes en los que se documente disfunción sistólica del ventrículo izquierdo sin una clara justificación.

1.1.4 Diagnóstico etiológico no invasivo mediante técnicas de imagen.

La insuficiencia cardiaca asociada a miocardiopatía dilatada idiopática o a miocardiopatía isquémica puede ser clínicamente indistinguible. Los síntomas de angina y los factores de riesgo generalmente asociados a la enfermedad coronaria no son exclusivos ni constantes, además, la frecuente asociación de bloqueo completo de rama izquierda en el electrocardiograma, dificulta aun más el diagnóstico, ya que impide la detección de ondas Q sugestivas de infarto de miocardio previo^{16,19,21}.

El diagnóstico definitivo de miocardiopatía isquémica se basa en la documentación de enfermedad coronaria obstructiva mediante coronariografía. Aunque la coronariografía tiene un riesgo bajo de complicaciones, estas pueden ser graves²², por lo que puede ser preferible una aproximación no invasiva al diagnóstico de enfermedad coronaria, sobre todo en los pacientes que se presentan sin síntomas sugestivos de isquemia miocárdica.

Los datos *EuroHeart Survey* en insuficiencia cardiaca aguda, indican que más de un tercio de los pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca no tienen historia previa de enfermedad y aunque la enfermedad arterial coronaria sea la causa mas frecuente de insuficiencia cardiaca de novo, sólo es responsable

de menos de la mitad de los casos²³. Por ello una aproximación no invasiva al diagnóstico de enfermedad coronaria en este escenario clínico esta justificada.

Hasta el momento han sido múltiples las técnicas de imagen y estrategias utilizadas en el diagnóstico etiológico no invasivo de la miocardiopatía subyacente en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo – incluyendo ecocardiografía²⁴⁻²⁹, ventriculografía isotópica^{30,31}, imagen de perfusión miocárdica con estrés³²⁻³⁵, tomografía por emisión de positrones^{36,37} y tomografía computerizada por rayo de electrones³⁸- el éxito de las diferentes aproximaciones ha sido variable y como consecuencia de ello, la mayoría de las aproximaciones diagnósticas no invasivas en este contexto no permiten evitar la necesidad de realizar la coronariografía en estos pacientes.

Por tanto el problema del diagnóstico no invasivo de la etiología subyacente en pacientes diagnosticados de insuficiencia cardiaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, aún no ha sido totalmente solucionado y la investigación de nuevas técnicas y estrategias diagnósticas en este contexto estaría justificada.

1.2 Resonancia magnética

1.2.1 Las técnicas de resonancia magnética aplicadas al estudio cardiaco. Bases. Secuencias de estudio

La aplicación de la resonancia magnética al estudio de las enfermedades cardiacas constituye una técnica en plena expansión y aceptación por parte de los profesionales que se dedican al estudio de las enfermedades cardiovasculares. Los argumentos que hacen que esta técnica goce de tanta aceptación son sólidos: permite un alto contraste entre tejidos blandos, permite obtener imágenes en cualquier orientación espacial y puede dar información morfológica, funcional, dinámica y bioquímica^{39,40}.

La resonancia magnética es un fenómeno físico por el cual ciertas partículas como los electrones, protones y los núcleos atómicos con un número impar de protones y/o un número impar de neutrones, tienen la propiedad de absorber selectivamente energía de radiofrecuencia al ser colocados bajo un potente campo magnético. En su aplicación a la cardiología el fenómeno de la imagen de resonancia magnética se refiere únicamente a la que tiene su origen en los núcleos de hidrógeno, ya que ni los

otros núcleos, ni la espectroscopia tienen por ahora aplicación práctica clínica en este campo³⁹.

Los núcleos de hidrógeno colocados bajo el potente campo magnético creado por los sistemas de resonancia (0.2-3 Tesla) son capaces de absorber energía de radiofrecuencia, cuando esta última cesa, los núcleos de hidrógeno devuelven el exceso energético mediante una liberación de ondas de radiofrecuencia en el proceso denominado “relajación”. Esta liberación energética induce una señal eléctrica en una antena receptora con la que se puede codificar la imagen mediante la ayuda de una computadora. Los sistemas de resonancia magnética son capaces de crear gradientes magnéticos en las distintas direcciones del espacio por medio de pares de bobinas, la manipulación de estos gradientes magnéticos permite obtener imágenes tomográficas directas en cualquier dirección del espacio. La imagen de resonancia magnética se construye, por tanto, a partir de la señal obtenida durante el proceso de relajación energética de los núcleos de hidrógeno. La génesis de esta señal radica en el comportamiento de los núcleos de hidrógeno bajo el campo magnético que viene modulada por las propiedades de los tejidos que contienen dichos núcleos⁴¹.

Las secuencias constituyen el conjunto de instrucciones que se dan al sistema de resonancia magnética especificando combinaciones, orden y magnitud de los pulsos de radiofrecuencia

y de gradientes para obtener las imágenes específicas del proceso que se desea estudiar. Las secuencias de estudio constituyen pues las herramientas fundamentales que nos van a permitir el estudio de los distintos procesos patológicos.

El número y el tipo de secuencias utilizadas para los estudios cardiológicos es muy elevado debido a las múltiples aplicaciones de la técnica en este campo. Además, los distintos fabricantes de sistemas de resonancia magnética utilizan nombres específicos que también poseen características específicas para aprovechar las particularidades de sus sistemas.

La manifiesta utilidad de esta técnica, bien documentada en la bibliografía, ha obligado a una revisión de sus indicaciones clínicas desde que estas se establecieron en los años 90⁴², quedando patente el marcado incremento de las indicaciones clínicas clase I reflejadas en las últimas recomendaciones del Panel de Consenso de la Sociedad Europea de Cardiología⁴³. Actualmente las indicaciones clase I de resonancia magnética para el estudio cardiovascular se extienden en prácticamente todos los grupos patológicos, incluyendo:

-La evaluación inicial y seguimiento de las enfermedades congénitas cardíacas del adulto.

- La evaluación inicial y seguimiento de la patología aórtica y de otras arterias.
- Cuantificación de la función y masa ventricular izquierda y derecha.
- Detección y extensión del infarto de miocardio en fase aguda y crónica
- Evaluación de la viabilidad miocárdica.
- Detección y caracterización de tumores cardiacos y pericárdicos.
- Diagnóstico y caracterización de miocardiopatía hipertrófica.
- Diagnóstico y caracterización de displasia arritmogénica del ventrículo derecho.
- Diagnóstico y seguimiento de la infiltración miocárdica.

1.2.2 Técnica de realce tardío del gadolinio.

1.2.2.1 Descripción

La técnica de realce tardío de gadolinio se basa en el uso de contrastes paramagnéticos derivados del gadolinio, que difunden rápidamente al espacio intersticial, pero no al espacio intracelular. Esta característica farmacocinética es aprovechada para

aumentar la intensidad de señal del intersticio miocárdico cuando este se encuentra aumentado por distintos procesos patológicos.

La técnica de realce tardío de gadolinio se inicia con una inyección de gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA) a dosis de 0.1-0.2 mmol/kg de peso. Esta dosis consigue una señal de contraste adecuada y reduce el tiempo de lavado de la fracción intravascular de contraste⁴⁴, si aumentamos la concentración de contraste aumenta la señal pero solo hasta ciertos límites (triple de dosis) tras lo cual aparece el efecto T2 y se puede oscurecer la imagen. Las imágenes específicas se obtienen entre 5 y 30 minutos después de la inyección del contraste. Para la adquisición de las imágenes se aplica una secuencia específica de eco de gradiente con pulso de recuperación de la inversión para anular la señal del miocardio sano. El tiempo de inversión se modifica de forma iterativa para finalmente seleccionar el tiempo que mejor suprime la señal del miocardio sano. La adquisición de imágenes siguiendo la técnica descrita permite visualizar procesos miocárdicos que llevan asociada en su fisiopatología la expansión del espacio extracelular.

1.2.2.2 Desarrollo

Las bases que han llevado al desarrollo de esta técnica surgen de las observaciones realizadas en las décadas de los años 80 y 90,

en las cuales se observó que en las imágenes adquiridas con potenciación T1 y sincronismo electrocardiográfico, la administración de contraste paramagnético acortaba el T1 miocárdico y la intensidad de la imagen aumentaba. Esto llevó a varios investigadores a realizar la observación de que en las regiones en las que se sabía se estaba produciendo un infarto agudo de miocardio la señal era particularmente intensa en los minutos que seguían a la administración de contraste⁴⁵⁻⁵².

Las limitaciones en estos estudios emanaban de la necesidad de largos periodos de adquisición y de los artefactos asociados a los movimientos respiratorios. La evolución de la técnica ha llevado al desarrollo de las actuales secuencias de adquisición que permiten adquisiciones rápidas, en una sola apnea y en el momento de la diástole cuando el movimiento cardíaco es mínimo⁵³. Además, el ajuste del tiempo de inversión para anular el miocardio normal asociado a secuencias de adquisición específicas de inversión-recuperación segmentada de pulso (segmented IR turbo-Flash) han aumentado el contraste entre miocardio normal y miocardio necrótico en un 500%-1000% en relación al aumento de contraste de 50%-100% que se obtenía con las técnicas iniciales de spin-eco⁵⁴.

1.2.2.3 Limitaciones. Aspectos técnicos de optimización

Ha existido cierto debate sobre la reproducibilidad de la técnica para definir el tamaño del infarto de miocardio en relación al tiempo ideal de adquisición de imágenes tras la administración de contraste. Algunos observadores han obtenido un cambio de hasta un 28% en la extensión de la zona de infarto dependiendo del tiempo empleado en la adquisición de imágenes tras la inyección de contraste⁵⁵. Otros investigadores han mostrado que la técnica es reproducible si la adquisición de imágenes se realiza en los 10-30 minutos que siguen a la inyección de contraste, si bien es necesario ajustar adecuadamente la secuencia de inversión-recuperación para optimizar el adecuado contraste de las imágenes⁵⁶. Mahrholdt y colaboradores demostraron que la técnica es altamente reproducible siguiendo estas premisas, en su estudio llevado a cabo en 15 pacientes con infarto de miocardio antiguo, se adquirieron imágenes miocárdicas mediante técnica de resonancia magnética con realce tardío de gadolinio y SPECT. Los estudios se repitieron en el mismo día y se observó que el coeficiente de reproducibilidad para la masa miocárdica infartada mediante resonancia fue de $\pm 2.6\%$ y mediante SPECT fue de $\pm 4\%$ ⁵⁶.

La clave para entender las discrepancias observadas entre los distintos observadores radica en que los distintos estudios han utilizado métodos distintos de adquisición en relación con el tiempo de inversión seleccionado. El tamaño de la región realzada con gadolinio depende de la adecuada diferenciación entre el

borde de miocardio sano y el borde de miocardio infartado, para conseguir el máximo contraste entre dichas regiones es necesario “anular” la señal del miocardio normal. El punto de anulación del miocardio normal cambia en función del tiempo de lavado del contraste, por lo que se hace necesario ajustar el tiempo de inversión para obtener el contraste ideal entre miocardio sano y miocardio infartado. El ajuste del tiempo de inversión se establece como un punto clave en la optimización de las imágenes. En manos expertas el procedimiento se puede realizar mediante la adquisición de una o dos imágenes de prueba al inicio de la secuencia de inversión-recuperación, estas indicaran el grado de prolongación del tiempo de inversión en los siguientes minutos de la secuencia para optimizar el resultado final.

Otros métodos para mejorar la calidad de la imagen y por lo tanto la reproducibilidad de la técnica consiste en minimizar al máximo los artefactos que puedan surgir como consecuencia del movimiento cardiaco. Para solucionar al menos en parte este problema, las imágenes de la secuencia deben ser capturadas en la mesodiástole que es el periodo del ciclo cardiaco durante el cual el corazón está más estático. Este periodo del ciclo cardiaco se acorta cuando la frecuencia cardiaca aumenta, por lo que en los pacientes con taquicardia será necesario adquirir imágenes en un mayor número de ciclos cardiacos para poder reconstruir todo el volumen cardiaco. Para evitar el artefacto de movimiento que pueda producirse por el acto respiratorio es necesario hacer apnea durante la adquisición de imágenes. Con las nuevas

secuencias de adquisición rápida el periodo de apnea se ha reducido a unos 15-20 segundos de duración, esto las hace practicable en la mayoría de los pacientes.

1.2.3 Aplicación de realce tardío de gadolinio en el estudio de las miocardiopatías.

La adquisición de imágenes siguiendo la técnica descrita en el apartado 1.2.2.1, permite visualizar procesos miocárdicos que llevan asociada en su fisiopatología la expansión del espacio extracelular. En el miocardio sano los sarcómeros miocárdicos están completamente organizados en una estructura compacta y el espacio intersticial entre los mismos es mínimo, por lo que no se producirá el fenómeno de realce de gadolinio. Sin embargo en el miocardio enfermo existen numerosos procesos que cursan con expansión del espacio extracelular y que son potencialmente detectables mediante técnicas de realce tardío de gadolinio, como por ejemplo, el edema en la fase aguda del infarto de miocardio, fibrosis en la fase crónica del infarto de miocardio o en otros procesos patológicos que también ocasionan fibrosis miocárdica, depósito de sustancias extracelulares en las miocardiopatías infiltrativas, desorganización de sarcomeros y fibrosis en la miocardiopatía hipertrófica³⁹⁻⁴⁴.

La capacidad de la técnica de realce tardío de gadolinio para detectar regiones de miocardio infartado ha sido validada en múltiples modelos animales y verificada en diversos contextos clínicos que a continuación se comentan.

1.2.3.1 Mecanismos de producción en la miocardiopatía isquémica

Los mecanismos implicados en el realce tardío de gadolinio de las regiones miocárdicas que sufren un infarto agudo de miocardio se explican por las características farmacocinéticas del contraste. Tras la administración intravenosa el gadolinio difunde rápidamente desde el espacio intravasular al espacio extracelular, el gadolinio es una molécula metabolitamente inerte que difunde pasivamente de un espacio al otro⁵⁷. La presencia de gadolinio en un determinado compartimento disminuye los tiempos de relajación longitudinal (T1) y relajación transversa (T2) de los protones del agua presentes en el tejido. El efecto que ocasiona sobre el T1 es el que habitualmente se usa en las aplicaciones clínicas para detectar las zonas infartadas. Los mecanismos por los cuales el gadolinio se concentra en las regiones con lesiones isquémicas agudas e irreversibles es debatido, pero esta probablemente relacionado con la pérdida de la integridad de la membrana sarcolémica en las fases agudas y con la estructura de la matriz extracelular en los infartos de miocardio establecidos. Las regiones de realce están asociadas con la ruptura de la

membrana sarcolémica cuando esta se observa mediante microscopia electrónica⁵⁸. Estos hallazgos sugieren que los cambios observados en la cinética del contraste en las zonas infartadas están relacionadas con la ruptura de la membrana sarcolémica⁵⁹.

Los mecanismos implicados en la presencia de realce de gadolinio en las zonas miocárdicas con un infarto crónico no han sido totalmente dilucidados. La explicación que se propone es que la matriz colágena en el área de infarto de miocardio presenta mayor espacio intersticial que el espacio intersticial existente entre las fibras miocárdicas densamente compactadas del miocardio normal, este hecho aumentaría el volumen de distribución del gadolinio en las zonas de miocardio con infarto crónico que por lo tanto resultarían realzadas⁵⁸ (Figura 1).

Figura 1. Mecanismos de producción del fenómeno de realce tardío de gadolinio en el infarto de miocardio.

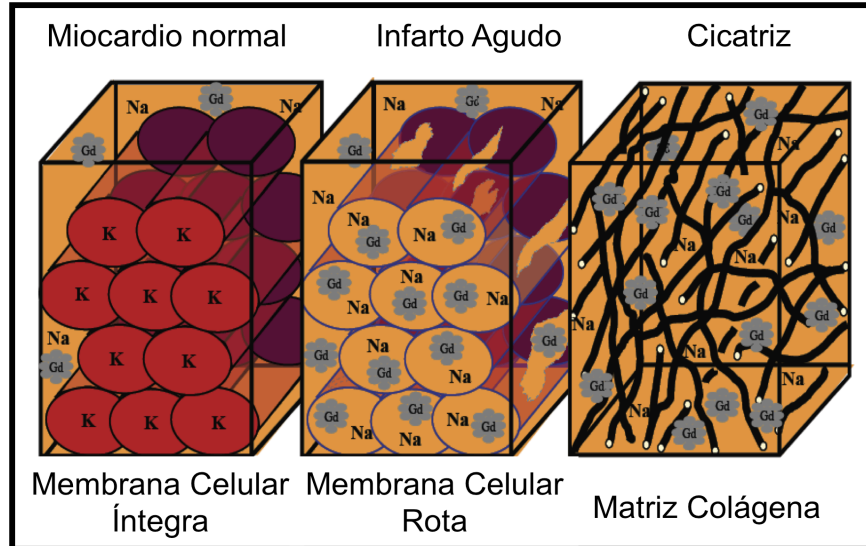


Figura 1. Imagen extraída del artículo de Thomson LE y colaboradores⁴⁴. El volumen de distribución del gadolinio aumenta cuando se pierde la estructura de las fibras miocárdicas densamente compactadas del miocardio normal tras un infarto de miocardio.

1.2.3.2 Evidencia en la fase aguda del infarto de miocardio.

En modelos animales de infarto de miocardio agudo un numeroso grupo de investigadores han demostrado que las regiones miocárdicas que están sufriendo un infarto agudo de miocardio se visualizan realzadas en secuencias potenciadas en T1 tras varios minutos después de la administración de contraste paramagnético^{47-50,60-62}. El área de realce de gadolinio se correlaciona con la presencia de necrosis miocárdica determinada por medios histológicos tras la lesión isquémica aguda reperfundida o no reperfundida. La adquisición de imágenes de alta resolución ha permitido su comparación directa con cortes histológicos tratados con cloruro trifeniltetrazolio que es un marcador histológico de necrosis. Kim y colaboradores utilizaron este método en un modelo animal de infarto en perros, la correlación espacial de las imágenes obtenidas con resonancia magnética y las imágenes histológicas fue excelente (figura 2)⁶³.

Figura 2. Imágenes de correlación histológica de necrosis miocárdica isquémica con el realce tardío de gadolinio.

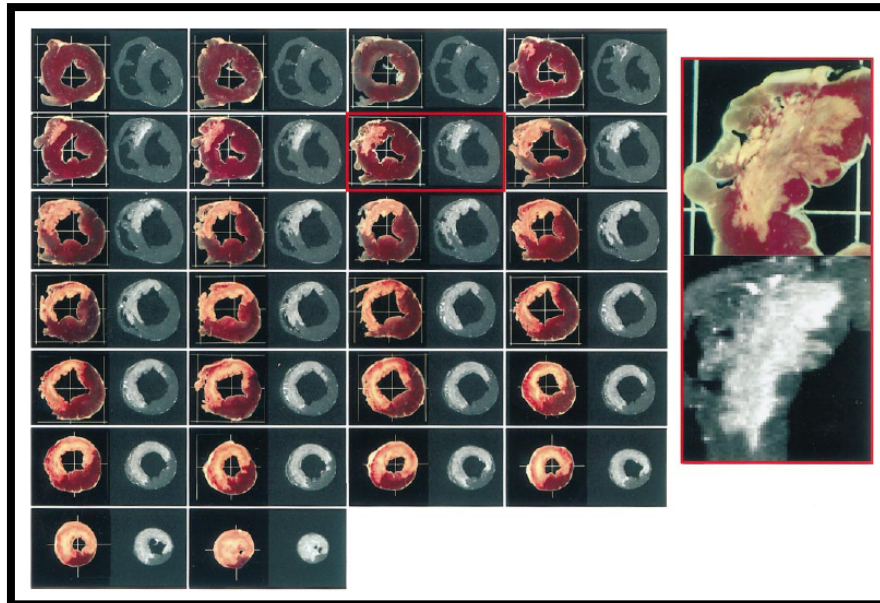


Figura 2. Imágenes extraídas del trabajo de Kim RJ y colaboradores⁶³. Tejido miocárdico de perro obtenido 3 días después de la producción experimental de infarto de miocardio. Comparación de cortes histológicos teñidos con cloruro de trifeniltetrazolio e imágenes de realce tardío de gadolinio en cortes correspondientes. Obsérvese la evidente correlación espacial entre el área de necrosis y el área de realce tardío de gadolinio.

La extensión de las áreas de realce tras un infarto agudo de miocardio disminuye con el tiempo después del episodio agudo⁶³. Este hecho se explica por la propia fisiopatología del proceso isquémico agudo, en los primeros momentos del infarto de miocardio la zona de edema aumenta como consecuencia de la inflamación y destrucción celular, este proceso expande el espacio extracelular y por lo tanto la concentración de gadolinio. El edema intersticial a medida que pasa el tiempo tiende a disminuir y es sustituido por la cicatriz de colágeno que ocupa relativamente menos extensión de miocardio⁶⁴.

Otra característica de la distribución tardía de gadolinio en la fase aguda del infarto agudo de miocardio la constituye la visualización de zonas hiporrealzadas en el seno de áreas hiperrealzadas como consecuencia del infarto de miocardio. Estas áreas de hiporrealce relativo se ha visto que constituyen zonas con daño microcirculatorio que explican el fenómeno de no reflujo tras la apertura del vaso obstruido^{60,65}. Esta obstrucción microvascular sería la causa de la falta de distribución de gadolinio en las áreas hiporrealzadas. Eventualmente el realce de gadolinio se acumula progresivamente en estas regiones que lentamente se tornan hiperrealzadas.

Todos estos hallazgos realizados en modelos animales de infarto agudo de miocardio han sido confirmados en numerosos estudios clínicos en humanos^{49-52,66-75}. La extensión transmural del infarto

agudo de miocardio definida mediante técnicas de realce tardío de gadolinio predice la recuperación funcional miocárdica tanto a nivel segmentario como de la función sistólica ventricular global⁷⁶.

1.2.3.3 Evidencia en fase crónica del infarto de miocardio.

La existencia de realce tardío de gadolinio en zonas de miocardio con infartos en fase crónica ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos. En los estudios iniciales realizados en este contexto se indicó que las zonas con infarto de miocardio en fase crónica no resultaban realzadas con técnicas de realce tardío^{66,69,77}. Estudios posteriores sugirieron que esta conclusión era incorrecta y mostraron que los pacientes con historia previa de enfermedad arterial coronaria e infarto de miocardio presentaban áreas de realce tardío de gadolinio^{78,79} (Figura 2). En estudios longitudinales de seguimiento de pacientes con una historia inequívoca de infarto de miocardio, la presencia de realce tardío de gadolinio en las áreas infartadas ha quedado totalmente establecida y se ha visto, además, que estas áreas se corresponden con el territorio de la arteria relacionada con el infarto⁸⁰. Finalmente, la extensión de las áreas de realce indicadoras de tejido cicatricial muestran una excelente capacidad predictiva de la recuperación de la función ventricular tras la revascularización quirúrgica miocárdica⁸¹.

1.2.3.4 Patrones de distribución. Evidencia en el estudio de las miocardiopatías no isquémicas.

La distribución del realce de gadolinio en el seno del miocardio muestra unos patrones típicos que permiten definir la etiología del proceso subyacente. En el caso de la etiología isquémica es típica una distribución afectando al subendocardio con una prolongación transmural más o menos extensa dependiendo del grado de necrosis que ocasiono el infarto agudo⁶³.

La aplicación de la técnica de realce tardío de gadolinio no solo se aplica al estudio de la miocardiopatía isquémica, existe una amplia actividad investigadora para la aplicación de la técnica al estudio de la miocardiopatías no isquémicas⁸². La expansión del espacio extracelular es un fenómeno que ocurre en la mayoría de las miocardiopatías no isquémicas, bien sea asociado a procesos de fibrosis, necrosis o depósito de sustancias. Este proceso las hace potencialmente detectables mediante técnicas de realce tardío de gadolinio, además, permite determinar el grado de afectación miocárdica secundario, lo que habitualmente se correlaciona con el pronóstico de la enfermedad subyacente⁸².

Se han descrito varios patrones de distribución de realce de gadolinio en el contexto de las miocardiopatías no isquémicas que

permiten su diferenciación respecto al patrón de realce típico de la miocardiopatía isquémica (Figura 3)⁸².

Son muchos los estudios en los que se ha aplicado la técnica de realce tardío de gadolinio al estudio de miocardiopatías específicas como en el caso de la miocardiopatía hipertrófica⁸³⁻⁸⁵, miocarditis^{86,87}, enfermedad de Chagas⁸⁸, sarcoidosis⁸⁹⁻⁹¹, enfermedad de Anderson-Fabry⁹², amiloidosis⁹³, glucogenosis⁹⁴, y distrofia muscular de Becker⁹⁵.

Figura 3. Patrones de realce tardío de gadolinio en las diferentes miocardiopatías.

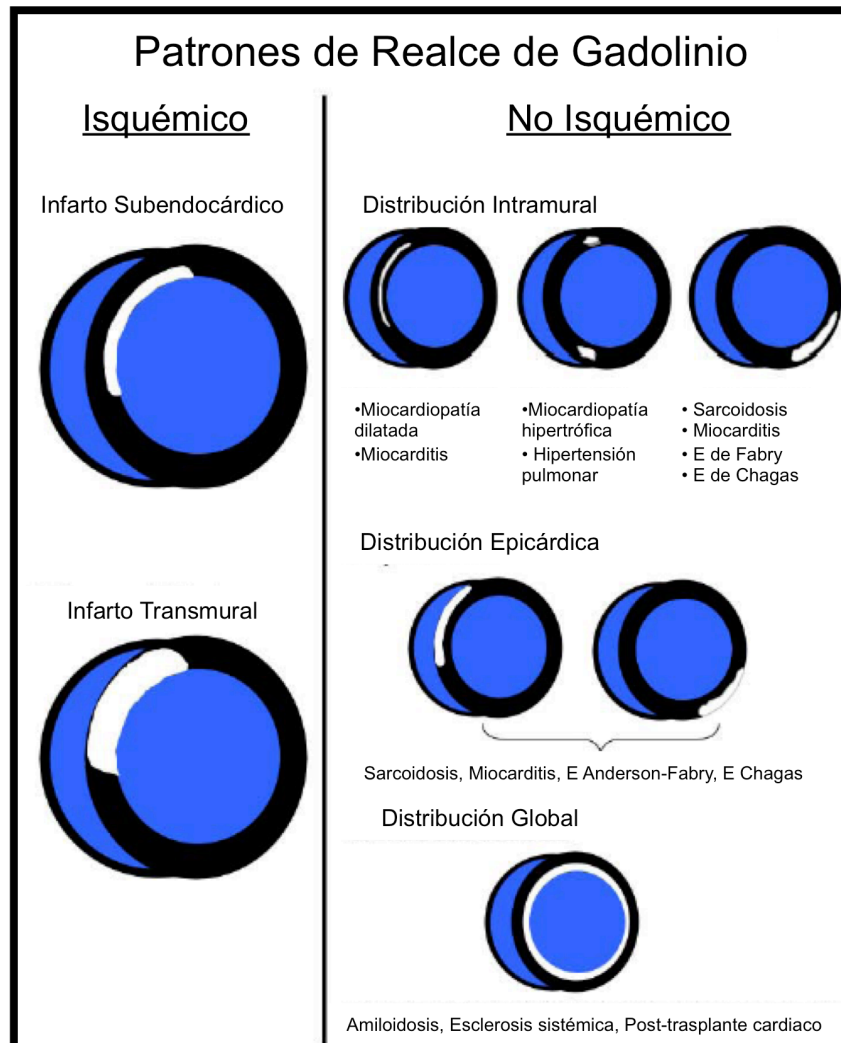


Figura 3. modificada del trabajo de Mahrholdt y colaboradores⁸². Se muestran los diversos patrones de distribución de realce tardío de gadolinio en las distintas miocardiopatías.

1.2.3.5 Diferenciación entre miocardiopatía isquémica y miocardiopatía no isquémica.

Una de las primeras cuestiones que se plantea el clínico cuando se enfrenta a un paciente con disfunción sistólica ventricular izquierda es si la etiología del proceso es de origen isquémico o no isquémico. En la mayoría de los centros y de acuerdo a las actuales guías de práctica clínica^{16,19}, esta cuestión se resuelve mediante la realización de una coronariografía. Esta diferenciación es clínicamente muy importante ya que la etiología isquémica se asocia a un peor pronóstico que la etiología no isquémica⁹⁶. Además, la actitud terapéutica puede variar significativamente ya que los pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda de origen isquémico pueden beneficiarse de farmacoterapia específica en prevención secundaria, adecuado control de los factores de riesgo de arteriosclerosis y procedimientos de revascularización miocárdica^{16,19}.

Wu y colaboradores⁸⁰, fueron los primeros que en un contexto clínico mostraron las posibilidades de la técnica de realce de gadolinio para detectar áreas de realce de distribución endocárdica en un grupo de pacientes con antecedente documentado de infarto de miocardio. En este estudio todos los pacientes que tenían el antecedente de infarto de miocardio, mostraron realce de gadolinio endocárdico y/o transmural. Se incluyó en este estudio un grupo control de sujetos normales y un

grupo de pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática en los que no se detectaron áreas de realce tardío de gadolinio.

Bello y colaboradores⁹⁷, evaluaron la técnica en una cohorte de pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica ventricular izquierda severa. En este estudio se encontró que el 100% de los pacientes clasificados dentro del grupo de miocardiopatía isquémica mostraban realce de gadolinio endocárdico, por el contrario, solo el 12% de los pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática mostraron realce de gadolinio.

McCrohon y colaboradores⁹⁸, llevaron a cabo un estudio en 90 pacientes con insuficiencia cardíaca crónica con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. La etiología de la disfunción sistólica ventricular izquierda fue considerada isquémica o no isquémica por criterios coronariográficos y por el antecedente de infarto de miocardio. Todos los pacientes finalmente clasificados en el grupo de etiología isquémica (n = 27) tenían antecedente documentado de infarto de miocardio. En este estudio se vio que el 100% de los pacientes clasificados en el grupo de etiología isquémica mostraban realce tardío de gadolinio endocárdico. Este patrón de distribución del realce de gadolinio también se encontró en el 13% de los pacientes clasificados en el grupo de etiología no isquémica. En este estudio, además, se describieron otros patrones de distribución de gadolinio sin afectación del endocardio

que se encontraron en el 28% de los pacientes del grupo de etiología no isquémica.

En un estudio más reciente, Casolo y colaboradores⁹⁹, estudiaron la capacidad diagnóstica de la técnica en una población ambulatoria de pacientes controlados en una unidad de insuficiencia cardíaca (n = 60). La etiología isquémica se definió mediante criterios coronariográficos y la técnica de realce tardío de gadolinio permitió la diferenciación de la etiología en la gran mayoría de los casos (sensibilidad 98%, especificidad 84%, precisión global 93%).

Toda esta evidencia parece corroborar la excelente capacidad de la técnica para identificar a los pacientes con enfermedad coronaria de entre aquellos con insuficiencia cardíaca. No obstante, no todo han sido resultados positivos ya que un estudio reciente llevado a cabo en una pequeña población (n = 26) de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda, solo ha encontrado realce tardío de gadolinio endocárdico en 2 de los 5 pacientes del grupo con enfermedad coronaria¹⁰⁰. Si bien cabe señalar que tanto la población global del estudio como la incluida en el grupo con enfermedad coronaria es muy escasa para generalizar los resultados.

1.2.3.6 Otras aplicaciones clínicas del realce tardío de gadolinio

El campo de investigación con la resonancia magnética cardiovascular en el caso concreto de la técnica de realce tardío de gadolinio esta en plena expansión. La aplicación clínica de la técnica no solo se utiliza para dilucidar cuestiones diagnósticas, además, se puede utilizar para obtener información adicional en relación al pronóstico y tratamiento de los pacientes con insuficiencia cardíaca⁸².

El valor pronóstico de la detección de realce de gadolinio intramiocárdico en pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática ha sido demostrado en un estudio reciente llevado a cabo por Asomull RG y colaboradores¹⁰¹. En este estudio se realizó un seguimiento evolutivo a 101 pacientes con el diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática durante un periodo de 658 ± 355 días. A todos los pacientes se les realizó resonancia magnética con realce tardío de gadolinio y se observó que la detección de realce de gadolinio de distribución intramiocárdica resultó un factor predictivo independiente de los eventos combinados de muerte/hospitalización y muerte súbita/taquicardia ventricular durante el seguimiento.

El valor pronóstico de la detección de realce de gadolinio endocárdico en pacientes con enfermedad arterial coronaria también ha sido demostrado recientemente^{102,103}. Kwong RY y colaboradores¹⁰², estudiaron con resonancia magnética y realce tardío de gadolinio a 195 pacientes con la sospecha clínica de enfermedad arterial coronaria. Los resultados mostraron que la presencia de realce tardío de gadolinio endocárdico fue el predictor más potente del evento combinado principal (muerte cardíaca, nuevo infarto de miocardio, angina inestable que requiere hospitalización, ingreso por insuficiencia cardíaca y descarga apropiada de desfibrilador automático implantable) por encima de las variables clínicas y angiográficas habituales. Por otra parte, en el estudio de Bello D y colaboradores¹⁰³, se estudio con resonancia magnética y realce tardío de gadolinio a 48 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que habían sido seleccionados para la realización de estudio electrofisiológico para determinar la inducibilidad de arritmias ventriculares. La extensión del realce de gadolinio se correlacionó positivamente con la inducibilidad de taquicardia ventricular con mejor ajuste estadístico que la fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Aunque se requieren más estudios para corroborar estos resultados, se puede concluir que el realce tardío de gadolinio es útil como marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos en pacientes con miocardiopatía dilatada, y la presencia de cicatrices isquémicas y su extensión en el miocardio es un marcador de riesgo de eventos cardiovasculares adversos, incluyendo la inducibilidad de arritmias malignas y la muerte súbita cardíaca.

La determinación de la existencia y extensión de realce tardío de gadolinio puede tener utilidad a la hora de guiar la efectividad del tratamiento. En el estudio llevado a cabo por Bello D y colaboradores⁹⁷, en un grupo de 46 pacientes con insuficiencia cardíaca y depresión severa de la función sistólica se observó una relación inversa entre la transmuralidad de la cicatriz isquémica y la probabilidad de mejoría de la función contráctil tras el tratamiento betabloqueante.

En el estudio ya clásico de Kim y colaboradores⁸¹, se sentaron las bases para la utilización de la resonancia magnética cardíaca como instrumento de medida del grado de viabilidad miocárdica en pacientes con miocardiopatía isquémica. Se estudiaron mediante resonancia magnética cardíaca y realce tardío de gadolinio a 50 pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que habían sido seleccionados para un procedimiento de revascularización miocárdica quirúrgica o percutánea. La transmuralidad de la cicatriz isquémica se correlacionó positivamente con la irreversibilidad de la disfunción contráctil tras la revascularización miocárdica.

Varios estudios han mostrado la utilidad de la localización y extensión del realce tardío de gadolinio como predictor de una mala respuesta a la terapia de resincronización cardíaca^{104,105}. En el estudio llevado a cabo por White JA y colaboradores¹⁰⁴, sobre

28 pacientes seleccionados para terapia de resincronización cardíaca, se observó una relación inversa entre la extensión de la cicatriz y la respuesta a la terapia de resincronización cardíaca. Aunque el patrón de distribución de realce tardío de gadolinio isquémico fue más frecuente que el no isquémico ambos patrones de redistribución se analizaron en grupo por lo que la relación significativa obtenida se aplicaba a ambos. En el estudio de Bleeker GB y colaboradores¹⁰⁵, llevado a cabo sobre 40 pacientes seleccionados para terapia de resincronización cardíaca, se observó que la presencia de cicatriz en los segmentos posterolaterales era un predictor potente de ausencia de respuesta a la terapia de resincronización cardíaca.

En resumen, en los últimos años la evidencia respecto a la utilidad del realce tardío de gadolinio se extiende más allá de su aplicación diagnóstica. El realce tardío de gadolinio es un marcador de mal pronóstico clínico en general con diversas implicaciones en la evolución clínica como son el elevado riesgo arrítmico, la deficiente respuesta al tratamiento médico, revascularización miocárdica y de la terapia de resincronización cardíaca^{81,97,101-109}.

2. HIPÓTESIS.

2.1 Fundamentos

La técnica de realce tardío de gadolinio con resonancia magnética permite detectar áreas de necrosis miocárdica con un patrón de distribución con afectación del endocardio que es típico del infarto de miocardio de origen isquémico.

Los estudios patológicos han demostrado que prácticamente todos los pacientes con insuficiencia cardiaca congestiva y enfermedad arterial coronaria significativa asociada presentan cicatrices secundarias a infartos antiguos en la autopsia, incluso en aquellos sujetos que no tenían documentado un antecedente de infarto de miocardio, angina o ondas Q en el electrocardiograma¹¹⁰. Por el contrario en los pacientes con diagnóstico de miocardiopatía dilatada idiopática las cicatrices visibles en la autopsia son un hallazgo poco frecuente como demostró el estudio de Roberts y colaboradores que solo encontró cicatriz visible en el 14% de los sujetos con miocardiopatía dilatada idiopática¹¹¹.

2.2 Hipótesis

La detección de áreas de necrosis miocárdica mediante resonancia magnética con realce tardío de gadolinio en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo puede identificar a los pacientes con enfermedad arterial coronaria significativa.

3. OBJETIVOS.

Los objetivos concretos de nuestro estudio fueron:

1. Conocer si la detección de áreas de realce de gadolinio subendocárdicas en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo se asocia a enfermedad arterial coronaria subyacente determinada mediante coronariografía.
2. Evaluar la capacidad de la técnica para predecir la existencia de miocardiopatía isquémica, definida esta mediante criterios coronariográficos estandarizados.
3. Evaluar la capacidad de la técnica para detectar enfermedad arterial coronaria en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica sin antecedentes de infarto de miocardio o datos clínicos que hagan sospechar la existencia de enfermedad arterial coronaria (pacientes con baja probabilidad clínica de enfermedad arterial coronaria subyacente).

4. MATERIAL Y MÉTODOS.

4.1 Población estudiada.

El estudio se realizó en el Servicio de Cardiología del Consorcio Hospital General Universitario de Valencia que atiende las necesidades de asistencia sanitaria pública especializada hospitalaria de un área metropolitana (Departamento de salud de Valencia-Hospital General) de 372.138 habitantes.

Los pacientes incluidos en el estudio fueron seleccionados desde la planta de hospitalización de cardiología y/o desde la unidad de insuficiencia cardiaca del Hospital General Universitario de Valencia. Los pacientes fueron seleccionados para el estudio de forma prospectiva entre el 1 de Abril y el 30 de septiembre de 2004. El proyecto recibió aprobación del Comité Etico de la institución y los pacientes dieron su consentimiento informado.

Los criterios de selección de los pacientes fueron:

1. Evidencia clínica de insuficiencia cardiaca según las recomendaciones de las guías de práctica clínica vigentes^{16,19}.
2. Disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (fracción de eyección < 50%) objetivada mediante estudio ecocardiográfico con aumento de la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo (> percentil 95% corregido por la talla)¹¹².

Los criterios de exclusión de los pacientes fueron:

1. Síndrome coronario agudo (infarto agudo de miocardio y/o angina inestable) en los 3 meses previos al momento en el que se planteo la selección para el estudio.
2. Causas secundarias de insuficiencia cardiaca, que incluyeron la enfermedad valvular primaria significativa y la pericarditis constrictiva.
3. Entidades patológicas que pudieran asociar realce tardío de gadolinio, como la miocardiopatía hipertrófica, las miocardiopatías restrictivas y las miocarditis.
4. Contraindicaciones para la realización de la resonancia magnética.

Ciento cuarenta pacientes cumplieron los criterios de selección del estudio. Se excluyeron 12 pacientes por cumplir el criterio de exclusión número 1, 3 pacientes por cumplir el criterio de exclusión número 2 (dos insuficiencias mitrales severas y una insuficiencia aórtica severa) y 2 pacientes por cumplir el criterio de exclusión número 3 (dos pacientes con miocardiopatía hipertrófica).

Ciento veintitrés pacientes fueron finalmente seleccionados y estudiados mediante resonancia magnética cardiovascular con realce tardío de gadolinio y coronariografía (Figura 4). Ninguno de los pacientes seleccionados ingresó o presento clínica sugestiva

de infarto de miocardio entre la realización de la coronariografía y la resonancia magnética. Todos los datos clínicos pertinentes al estudio se extrajeron de las correspondientes historias clínicas.

Figura 4. Población de estudio.

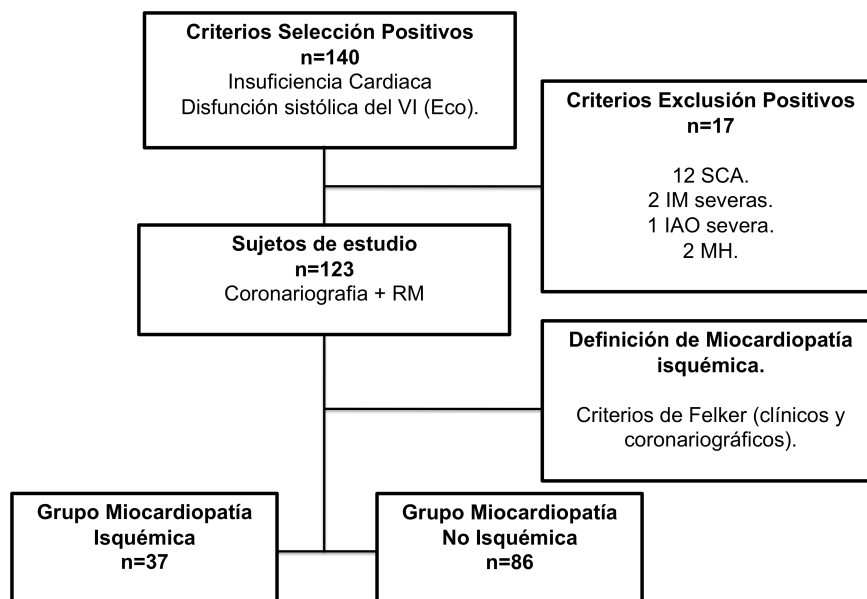


Figura 4. Abreviaciones. Eco, ecocardiograma. IAO, insuficiencia aórtica. IM, insuficiencia mitral. MH, miocardiopatía hipertrófica. SCA, síndrome coronario agudo. Los criterios de Felker son los referidos en el apartado 4.3.3 (referencia 96).

4.2 Resonancia Magnética

4.2.1 Sistema

Las imágenes de resonancia magnética, funcionales y con realce tardío de gadolinio se obtuvieron con un sistema de 1.5 Teslas (Magnetom Sonata; Siemens, Erlangen, Alemania).

El sistema de resonancia magnética está ubicado en las instalaciones que la empresa Eresa dispone en el Hospital General Universitario de Valencia. La realización de todos los estudios cardiacos están supervisados e informados por un cardiólogo con dedicación exclusiva.

El sistema incorpora el hardware y software específico para aplicaciones cardiacas lo que permite estudio cardiacos morfológicos, funcionales, de viabilidad, realce tardío de gadolinio, perfusión y angiografía.

En el anexo II (página 130) se incluye una tabla de especificaciones técnicas del sistema y una imagen del mismo.

4.2.2 Estudio funcional

El estudio morfológico y funcional (secuencias cine) se obtuvo con sincronismo electrocardiográfico y en apnea utilizando secuencias de precesión libre en estado estacionario. Se adquirieron imágenes de todo el volumen cardiaco en los ejes largos cardíacos de 2, 3 y 4 cavidades así como en los ejes cortos con un grosor típico de corte de 8 mm con separación de 3 mm entre los distintos cortes.

Las secuencias funcionales (secuencias cine) de eje corto se utilizaron para el cálculo de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo empleando un software específico para el análisis cardiaco (Argus ©, Siemens). Sobre los cortes generados en el plano transversal y con la ayuda del software específico que facilita la detección automática de los bordes epicárdico y endocárdico del miocardio, es posible trazar dichos bordes durante la sístole y diástole cardiacas en todos los cortes de eje corto desde el anillo mitral hasta el ápex cardiaco. Aplicando el método de Simpson se determino la fracción de eyección del ventrículo izquierdo¹¹³. Todas las imágenes obtenidas se archivaron en formato DICOM y se almacenaron en discos ópticos CD-R.

4.2.3 Realce tardío de gadolinio

4.2.3.1 Contraste

El contraste utilizado en el presente estudio fue el gadopentetato de dimeglumina (Gd-DTPA; Schering AG, Germany) se trata de un agente extracelular e inespecífico que en la circulación se une escasamente a las proteínas plasmáticas y difunde con facilidad al espacio extracelular sin tener afinidad específica por ningún tejido. No atraviesa la barrera hematoencefálica y se elimina prácticamente inalterado por vía renal. La vida media plasmática es de aproximadamente 20 minutos.

4.2.3.2 Seguridad

El perfil de seguridad general para el uso de los contrastes paramagnéticos de distribución extracelular derivados del gadolinio es bueno. La incidencia global de reacciones adversas es de 0.9%-2.4% la cual es relativamente baja comparada con la reportada por los contrastes iodados (3% para los no iónicos y 12.6% para los iónicos). El perfil de seguridad global de los contrastes de uso clínico en resonancia cardiaca ha sido

específicamente estudiado por Runge, sus resultados muestran que estos agentes producen reacciones adversas leves en la mayoría de los casos que incluyen náuseas (1%-2%) y urticaria (<1%) y concluyen que son seguros y bien tolerados tanto en población adulta como pediátrica^{114,115}.

Se ha documentado un riesgo bajo de fracaso renal agudo tras la administración de contrastes derivados del gadolinio en pacientes con insuficiencia renal crónica avanzada, los principales factores de riesgo para su desarrollo son la edad avanzada y la nefropatía diabética¹¹⁶. Se ha descrito recientemente la posible relación causal entre la exposición al gadolinio y el desarrollo de fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes con insuficiencia renal terminal, esta relación no está totalmente establecida, ni está claro que la exposición al gadolinio sea el único factor implicado en el desarrollo de esta entidad^{117,118}.

4.2.3.3 Secuencia de estudio

Las imágenes de realce tardío de gadolinio, en los distintos cortes de eje corto, se obtuvieron a los 10 minutos de la administración del contraste (0.1 mmol/Kg Gd-DTPA; Schering AG, Germany) mediante secuencias de inversión-recuperación tridimensionales rápidas eco de gradiente (tiempo de repetición / tiempo de eco 500/1.43 ms, ángulo de inclinación 10°, campo de visión de 360 a

400 mm). Se adquirieron cortes de eje corto de todo el volumen cardiaco desde anillo mitral hasta apex cardiaco. El tiempo de inversión se ajusto de forma iterativa con diferentes valores en el rango de 175-340 ms para seleccionar el valor que mejor anulaba la señal del miocardio normal.

4.2.3.4 Análisis de los datos

Para la segmentación de los cortes de eje corto y la valoración de la extensión del realce tardío de gadolinio se utilizó un modelo estándar de 17 segmentos¹¹⁹. La valoración de la extensión y distribución del realce tardío de gadolinio se realizó por acuerdo entre dos observadores. El conjunto de imágenes de eje corto con realce de gadolinio que constituyeron todo el volumen cardiaco desde el anillo mitral hasta el ápex cardiaco, (habitualmente 12 por estudio) fueron divididas en tres grupos para evaluar la extensión de realce de gadolinio en las regiones ventriculares basales, mediales y apicales (habitualmente 4 cortes por región). Los cortes de eje corto de cada grupo fueron segmentados siguiendo el modelo recomendado¹¹⁹ y el porcentaje de extensión transmural del realce de gadolinio en cada segmento fue determinado visualmente, sin disponer de los resultados coronariográficos, según la siguiente escala semicuantitativa: 0 = ausencia de realce, 1= 1% a 25%, 2 = 26% a 50%, 3 = 51% a 75%, 4 = 76% a 100% de extensión transmural del realce de gadolinio. La puntuación final de realce de gadolinio asignada a

cada segmento del modelo de 17 segmentos fue simplificada teniendo en cuenta solo el valor máximo del grupo de imágenes de eje corto correspondientes a las regiones ventriculares basal, medial y apical. Las puntuaciones obtenidas de los 17 segmentos en cada paciente fueron sumadas, obteniendo una puntuación de la extensión del realce de gadolinio en cada paciente con un rango de 0 a 68. Se adjunta la planilla de recogida de datos en el anexo IV (página 132) . Todas las imágenes obtenidas se archivaron en formato DICOM y se almacenaron en discos ópticos CD-R.

4.3 Coronariografía

4.3.1 Sistema

Para el estudio de la anatomía coronaria de los pacientes se utilizaron las instalaciones de hemodinámica ubicadas en el Hospital General Universitario de Valencia para este propósito, siguiendo el protocolo habitual y recomendaciones para este tipo de estudios²².

La instalación de hemodinámica en la que se analizaron los estudios (Coroskop Plus, Siemens) permitió el análisis digital de las imágenes coronariográficas que fueron archivadas en formato DICOM y almacenadas en discos ópticos CD-R.

4.3.2 Análisis de los datos

Se determinó visualmente el grado de estenosis coronaria por un observador experto que no disponía de los resultados de la resonancia magnética cardíaca. Las lesiones coronarias fueron clasificadas según el porcentaje de disminución del diámetro luminal angiográfico siguiendo la siguiente escala ordinal: 0= arteria coronaria normal, 1 = estenosis entre 1% y 49%, 2 = estenosis entre 50% y 74%, 3 = estenosis entre 75% y 94%, 4 = estenosis entre 95 y 100%. . La extensión de la enfermedad coronaria se caracterizó contabilizando en número total de estenosis coronarias $\geq 50\%$ (enfermedad arterial coronaria obstructiva) y mediante el Coronary Artery Disease Prognostic Index. El Coronary Artery Disease Prognostic Index ha sido validado en varios estudios aportando información pronóstica en pacientes con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asociada a enfermedad arterial coronaria^{120,96}. Se adjunta en el anexo V (página 133) la tabla que permite el cálculo del Coronary Artery Disease Prognostic Index descrito por Felker y colaboradores⁹⁶.

4.3.3 Definición de miocardiopatía isquémica

En función de los resultados de la coronariografía y el antecedente documentado de infarto de miocardio y/o procedimiento de

revascularización miocárdica, se definió la existencia de miocardiopatía isquémica si los pacientes cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. Antecedente de infarto de miocardio o revascularización miocárdica.
2. Estenosis ≥ 75 % en el tronco principal o en la arteria coronaria descendente anterior antes de la salida de la primera arteria diagonal.
3. Dos o más estenosis en arterias coronarias principales $\geq 75\%$.

La utilización de este criterio mejora desde un punto de vista pronóstico la clasificación de los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo asociada a enfermedad coronaria subyacente y pretende estandarizar la clasificación etiológica de estos pacientes⁹⁶.

4.4 Electrocardiograma

A todos los pacientes se les realizó un electrocardiograma en el momento de la inclusión que fue analizado por un cardiólogo para definir la características de normalidad, bloqueo completo de rama izquierda, bloqueo de rama derecha, deficiente progresión de

onda R en precordiales, cambios inespecíficos de repolarización y de onda T y ondas Q significativas de necrosis miocárdica. Todas estas características fueron analizadas siguiendo los criterios establecidos¹²¹, para el análisis de la significación de las ondas Q se siguieron las recomendaciones estandarizadas¹²².

4.5 Ecocardiograma

El ecocardiograma que de forma rutinaria se realiza a todos los pacientes con diagnóstico clínico de insuficiencia cardiaca se utilizó para definir la presencia de disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (definida esta como fracción de eyección del ventrículo izquierdo <50%) y el aumento patológico de la dimensión telediastólica del ventrículo izquierdo (> percentil 95% corregido por la talla)¹¹². Esto determinó qué pacientes eran susceptibles de ser seleccionados para el estudio. El cálculo de la fracción de eyección y las dimensiones del ventrículo izquierdo se realizó siguiendo las recomendaciones de cuantificación ecocardiográfica¹¹³.

4.6 Metodología estadística

Las variables continuas se expresaron como media \pm desviación típica, mientras que las variables cualitativas se expresaron como frecuencias absolutas y porcentajes.

Los pacientes se clasificaron teniendo en cuenta los resultados de la coronariografía y el antecedente de infarto de miocardio previo o revascularización miocárdica en dos grupos en función de la presencia o ausencia de miocardiopatía isquémica tal y como se definió en el apartado 4.3.3. Tomando como estándar de referencia el antecedente clínico de infarto de miocardio documentado y los resultados coronariográficos, se calcularon la sensibilidad, la especificidad y la precisión que la detección de realce tardío de gadolinio subendocárdico tuvo para el diagnóstico de miocardiopatía isquémica. La comparación de las variables continuas en ambos grupos se realizó mediante el test t no pareado, mientras que la comparación de las variables cualitativas se realizó mediante el test χ^2 o mediante la prueba exacta de Fisher cuando fue necesario. Para la significación estadística se consideró una $p < 0.05$ bilateral. Todos los análisis estadísticos se realizaron con la ayuda del paquete estadístico SPSS para Windows, versión 11 (SPSS inc, Chicago, Illinois).

5. RESULTADOS

5.1 Clasificación de los pacientes. Características angiográficas

Según las características angiográficas y los antecedentes documentados de infarto de miocardio o revascularización miocárdica se dividió a los pacientes en dos grupos en función de si tenían criterios de miocardiopatía isquémica o no los cumplían, según lo expuesto en el apartado 4.3.3. De los 123 pacientes seleccionados para el estudio 37/123 (30%) cumplieron algún criterio para ser clasificados en el grupo de miocardiopatía isquémica, el resto de los pacientes, 86/123 (70%) fueron clasificados en el grupo de miocardiopatía no isquémica (Figura 4).

Los resultados coronariográficos se muestran en la Tabla 1. En 28 de 37 pacientes del grupo de miocardiopatía isquémica 28/37 (76%) se documentó enfermedad coronaria obstructiva multivaso. En 13 de los 86 pacientes del grupo de miocardiopatía no isquémica 13/86 (15%), se documentó enfermedad coronaria obstructiva de un vaso sin llegar a cumplir criterios de miocardiopatía isquémica.

Tabla 1. Características angiográficas de los pacientes.

CARACTERÍSTICA	MIOCARDIOPATÍA	MIOCARDIOPATÍA
	ISQUÉMICA (N=37)	NO ISQUÉMICA (N=86)
<i>CAD prognostic index*</i>	54±21	4±9
<i>EAC obstructiva†</i>	37 (100)	13 (15)
<i>Enfermedad de 1 vaso</i>	8 (22)	13 (15)
<i>Enfermedad de 2 vasos</i>	7 (19)	-
<i>Enfermedad de 3 vasos</i>	21 (57)	-
<i>Enfermedad de tronco coronario principal</i>	4 (11)	-
<i>Enfermedad proximal de ADA</i>	17 (46)	-

Tabla 1. Todos los valores se expresan como número (%) de pacientes o como media ± desviación típica.

Abreviaciones: CAD, coronary artery disease. EAC, enfermedad arterial coronaria. ADA, arteria descendente anterior

* El CAD prognostic index se obtuvo en cada paciente tal y como se especifica en las referencias 116 y 96. Ver anexo V (pagina 133).

† Se definió la enfermedad arterial coronaria obstructiva como la estenosis de una arteria coronaria epicárdica ≥ 50%.

5.2 Características clínicas

Las características basales de los pacientes se muestran en la Tabla 2. Los pacientes del grupo de miocardiopatía isquémica eran de mayor edad y tenían un mayor número de factores de riesgo cardiovascular. No hubo diferencias significativas en relación al género, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, clase funcional de la *New York Heart Association*, tiempo de evolución de la enfermedad, ni en el intervalo de tiempo transcurrido entre la realización de las pruebas. Las características electrocardiográficas fueron similares en ambos grupos con excepción de la ondas Q significativas que fueron más frecuentes en el grupo de miocardiopatía isquémica (Tabla 3).

Tabla 2. Características basales de los pacientes.

CARACTERÍSTICA	GRUPO COMPLETO (N=123)	MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA (N=37)	MIOCARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA (N=86)	P
<i>Edad en años</i>	60±13	64±12	58±13	0.01
<i>Género: H, n (%) / M, n (%)</i>	99 (80)/24(20)	31(84)/6(16)	68(79)/18(21)	0.54
<i>IMC (Kg/m²)</i>	27±5	27±4	27±5	0.69
<i>FEVI (%) mediante RM</i>	28±10	28±7	27±11	0.76
<i>Puntuación NYHA</i>	2.6±0.6	2.5±0.6	2.6±0.6	0.44
<i>Duración de síntomas de IC (meses)</i>	14±26	13±23	14±28	0.82
<i>IM previo, n (%)</i>	15 (12)	15 (40)	-	
<i>Angina típica, n (%)</i>	21 (17)	6 (16)	15 (17)	0.86
<i>Factores de riesgo: n (%)</i>				
<i>Hipertension</i>	57 (46)	18 (49)	39 (45)	0.73
<i>Dislipemia</i>	37 (30)	20 (54)	17 (20)	<0.001
<i>Diabetes</i>	32 (26)	16 (43)	16 (19)	0.004
<i>Fumador</i>	36 (29)	13 (35)	23 (27)	0.34
<i>Exfumador</i>	35 (28)	12 (32)	23 (27)	0.52
<i>Nº. de factores de riesgo</i>	1.6±1	2.1±1	1.4±1	0.001
<i>Intervalo temporal entre pruebas (CG y RM), meses</i>	5±12	4±11	5±13	0.71

Tabla 2. Todos los valores se expresan como número (%) de pacientes o media ± desviación típica.

Todos los valores P surgen de la comparación de los grupos de miocardiopatía isquémica y miocardiopatía no isquémica. Todos los valores de P se obtuvieron usando el test *t* de Student para las variables continuas o el test χ^2 si no se indica lo contrario. Los valores de P en negrita indican una $P < 0.05$.

Abreviaciones: CG, coronariografía. FEVI, fracción de eyección del ventrículo izquierdo. H, hombres. IC, Insuficiencia cardiaca. IM, infarto de miocardio. IMC, índice de masa corporal, M, mujeres. NYHA, New York Heart Association. RM, resonancia magnética.

Tabla 3. Características electrocardiográficas de los pacientes.

CARACTERÍSTICAS ECG: N (%)	GRUPO COMPLETO (N=123)	MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA (N=37)	MIOCARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA (N=86)	P
<i>Fibrilación auricular</i>	32 (26)	7 (19)	25 (29)	0.23
<i>BCRIHH</i>	38 (31)	9 (24)	29 (34)	0.30
<i>BCRDHH</i>	12 (10)	3 (8)	9 (10)	1*
<i>Alteraciones onda T</i>	45 (36)	17 (46)	28 (32)	0.15
<i>Déficit progresión onda R</i>	42 (34)	15 (40)	27 (31)	0.32
<i>Onda Q significativa</i>	8 (6)	7 (19)	1 (1)	0.001*
<i>ECG normal</i>	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1*

Tabla 3. Todos los valores se expresan como número (%) de pacientes o media ± desviación típica.

Todos los valores P surgen de la comparación de los grupos de miocardiopatía isquémica y miocardiopatía no isquémica. Todos los valores de P se obtuvieron usando el test *t* de Student para las variables continuas o el test χ^2 si no se indica lo contrario. Los valores de P en negrita indican una $P < 0.05$.

Abreviaciones: BCRIHH ,bloqueo completo de rama izquierda del haz de His. BCRDHH, bloqueo completo de rama derecha del haz de His. CG, coronariografía. ECG, electrocardiográficas / electrocardiograma.

* Prueba exacta de Fisher's

5.3 Distribución y extensión del realce tardío de gadolinio

Las características de distribución y extensión del realce tardío de gadolinio se muestran en la Tabla 4. Se objetivó realce tardío de gadolinio de distribución endocárdica en 35/37 (94%) de los pacientes en el grupo de miocardiopatía isquémica, mientras que solo 12/86 (14%) tuvo realce tardío de gadolinio de distribución endocárdica en el grupo de miocardiopatía no isquémica ($p < 0.001$). En todos los pacientes con antecedente de infarto de miocardio se detectó realce tardío de gadolinio endocárdico, 15/15 (100%).

La extensión del realce tardío de gadolinio fue significativamente superior en el grupo de miocardiopatía isquémica. El número de segmentos miocárdicos con realce tardío de gadolinio endocárdico y la puntuación de realce de gadolinio endocárdico fue significativamente mayor en el grupo de miocardiopatía isquémica (5 ± 3 vs 0.3 ± 0.9 , $P < 0.001$ y 13 ± 10 vs 0.6 ± 2 , $P < 0.001$, respectivamente).

Tabla 4. Distribución y extensión del realce tardío de gadolinio.

CARACTERÍSTICA	MIOCARDIOPATÍA ISQUÉMICA	MIOCARDIOPATÍA NO ISQUÉMICA	P
	(N=37)	(N=86)	
<i>RTG endocárdico, n (%)</i>	35 (94)	12 (14)	<0.001
<i>Promedio de segmentos con RTG endocárdico</i>	5±3	0.3±0.9	<0.001
<i>Promedio puntuación RTG endocárdico</i>	13±10	0.6±2	<0.001
<i>Puntuación RTG endocárdico, n (% de pacientes)</i>			
0	2 (5)	74 (86)	-
1-7	9 (24)	10 (12)	-
8-14	13 (35)	2(2)	-
15-21	8 (22)	0	-
>21	5 (14)	0	-

Tabla 4. Todos los valores se expresan como número (%) de pacientes o media ± desviación típica.

Todos los valores de P se obtuvieron usando el test *t* de Student para las variables continuas o el test χ^2 . Los números en negrita indican una P < 0.05.

Abreviaciones: RTG = realce tardío de gadolinio.

Se incluyen en el anexo VII (página 147) imágenes de resonancia magnética de pacientes característicos:

Ejemplo 1. Enfermedad arterial coronaria extensa y realce tardío de gadolinio extenso de distribución endocárdica.

Ejemplo 2. Arterias coronarias normales y ausencia de realce tardío de gadolinio.

Ejemplo 3. Enfermedad arterial coronaria obstructiva no significativa y ausencia de realce tardío de gadolinio.

Ejemplo 4. Enfermedad arterial coronaria extensa y realce tardío de gadolinio extenso de distribución endocárdica.

5.4 Precisión diagnóstica del realce tardío de gadolinio

Los parámetros de eficiencia que la detección de realce tardío de gadolinio endocárdico tuvo para el diagnóstico de miocardiopatía isquémica o de alguna estenosis coronaria $\geq 50\%$ se muestran en la Tabla 5.

La determinación de realce tardío de gadolinio subendocárdico tuvo una sensibilidad de 94% (IC 95% 86-100), una especificidad de 86% (IC 95% 79-93) y una precisión global de 89% (IC 95% 84-94) para el diagnóstico de miocardiopatía isquémica.

Tabla 5. Diagnóstico de miocardiopatía isquémica o enfermedad arterial coronaria obstructiva mediante resonancia magnética con realce tardío de gadolinio.

	SENS	ESPEC	VPP	VPN	PRECISIÓN GLOBAL
<i>Miocardiopatía isquémica*</i>	94 (86-100)	86 (79-93)	74 (62-86)	97 (93-100)	89 (84-94)
<i>EAC obstructiva†</i>	78 (67-89)	89 (82-96)	83 (72-94)	85 (77-93)	84 (78-90)

Tabla 5. Todos los valores se expresan como % (intervalo de confianza del 95%).

* Miocardiopatía isquémica fue definida como la presencia de alguno de los siguientes criterios: 1. Infarto de miocardio y/o revascularización micárdica, 2. Estenosis coronaria \geq 75% del tronco arterial coronario común o segmento proximal de arteria coronaria descendente anterior, 3. Estenosis coronaria \geq 75% en dos o más arterias coronarias epicárdicas.

† Enfermedad arterial coronaria obstructiva fue definida como alguna estenosis \geq 50%. en una arteria coronaria epicárdica.

Abreviaciones: EAC, enfermedad arterial coronaria. ESPEC, especificidad. SENS, sensibilidad. VPP, valor predictivo positivo. VPN, valor predictivo negativo.

5.5 Análisis del subgrupo con baja probabilidad clínica de enfermedad arterial coronaria.

Se analizó el subgrupo de pacientes con una baja probabilidad clínica de enfermedad arterial coronaria significativa. Se analizó este subgrupo de pacientes por ser el que a priori obtendría un mayor beneficio de una actitud diagnóstica no invasiva^{16,19}, evitando la realización de coronariografía si el resultado de la prueba diagnóstica no invasiva no sugiere enfermedad arterial coronaria significativa. Este subgrupo incluyó a los pacientes sin antecedentes de angina, revascularización miocárdica o infarto de miocardio previos, ondas Q en el electrocardiograma o elevación de marcadores de necrosis miocárdica con criterios de significación¹²². Los datos de este subgrupo han sido publicados con anterioridad¹²³.

En 71 pacientes (71/123, 58%) se cumplieron los criterios de baja probabilidad de enfermedad arterial coronaria. A pesar de esto 26 pacientes (26/71, 37%) tuvo al menos una estenosis arterial coronaria $\geq 70\%$, el resto de los pacientes (45/71, 63%) no mostró enfermedad arterial coronaria obstructiva. Se valoró la capacidad de la detección de realce tardío de gadolinio endocárdico para diferenciar a los pacientes con alguna estenosis coronaria $> 70\%$, obteniendo el siguiente resultado: 21/26 (81%) pacientes con alguna estenosis coronaria $> 70\%$, tuvo realce tardío de gadolinio endocárdico, mientras que solo 4/45 pacientes sin enfermedad arterial coronaria obstructiva mostró realce tardío de gadolinio

endocárdico ($P < 0.001$). La presencia de realce tardío de gadolinio endocárdico fue significativamente mayor en los pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva. La detección de realce tardío de gadolinio tuvo una sensibilidad de 81%, una especificidad de 91% y una precisión global de 87% para determinar la existencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva.

6. DISCUSIÓN

Como se demuestra en el presente estudio la detección de realce tardío de gadolinio endocárdico mediante resonancia magnética cardiovascular en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo constituye un excelente indicador de enfermedad arterial coronaria subyacente.

En ausencia de realce tardío de gadolinio endocárdico la existencia de miocardiopatía isquémica fue altamente improbable. En nuestro estudio solo en 2 pacientes clasificados en el grupo de miocardiopatía isquémica no se detectó realce tardío de gadolinio de distribución endocárdica (valor predictivo negativo de 97%, IC 95% (93-100)), ambos pacientes presentaron enfermedad obstructiva de 2 vasos sin afectar ninguna de estas lesiones al tronco arterial coronario común o el segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior. En los dos pacientes se obtuvo un *Coronary Artery Disease Prognostic Index* de grado bajo-intermedio (37 en ambos pacientes). Teniendo en cuenta estos resultados se confirma nuestra hipótesis de que cuando la enfermedad coronaria está relacionada con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo la necrosis miocárdica está presente en la mayoría de los casos.

En nuestro estudio, 12/86 (14%) pacientes no cumplieron los criterios para ser clasificados en el grupo de miocardiopatía isquémica aunque se detectaron áreas de realce tardío de

gadolinio endocárdico. En estos pacientes no se pudo documentar historia previa de infarto de miocardio a pesar de tener áreas de realce de gadolinio endocárdico indistinguibles de las que tuvieron los pacientes con historia documentada de infarto de miocardio. La posibilidad de la ocurrencia de infarto de miocardio silente en ausencia de enfermedad coronaria es bien conocida^{124,125}. En 5/12 (42%) de estos pacientes objetivamos algún grado de enfermedad coronaria y la extensión del realce tardío de gadolinio subendocárdico fue escasa (media de segmentos con realce de gadolinio subendocárdico de 2.2 ± 1 , puntuación de gadolinio media de 4.7 ± 3.3) a pesar de tener severa depresión de la función sistólica (fracción de eyección media de 21 ± 9), por lo tanto, el grado de disfunción sistólica en estos pacientes fue desproporcionado respecto al grado de enfermedad coronaria y necrosis miocárdica subyacentes, lo que puede sugerir que la enfermedad coronaria no sería el único factor implicado en la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo que presentaban estos pacientes.

La existencia de áreas de realce de gadolinio subendocárdico en pacientes con insuficiencia cardíaca en ausencia de historia de infarto de micardio previo oscila alrededor del 10-15% según los pocos estudios realizados hasta la fecha⁹⁷⁻⁹⁹. Teniendo en cuenta solo los datos coronariográficos, estos pacientes serían clasificados en el grupo de miocardiopatía no isquémica a pesar de tener áreas de necrosis miocárdica típicas de la miocardiopatía isquémica.

En 11/50 (22%) pacientes no se detectó realce tardío de gadolinio subendocárdico a pesar de tener enfermedad coronaria obstructiva (alguna estenosis coronaria $\geq 50\%$), esta situación solo se dio en pacientes con grados de extensión de enfermedad coronaria ligeros: 9/11 (82%) pacientes con enfermedad de 1 vaso y en 2/11 (18%) pacientes con enfermedad de 2 vasos, todos ellos sin afectación del tronco coronario principal y/o del segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior.

La ausencia de realce tardío de gadolinio discriminó a la gran mayoría de los pacientes que desde un punto de vista pronóstico se comportarían como miocardiopatías no isquémicas (disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con ausencia de enfermedad coronaria o enfermedad coronaria obstructiva exclusiva de 1 vaso sin afectación del tronco coronario principal y/o del segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior)^{96,120}.

La capacidad de la técnica para detectar a los pacientes con enfermedad arterial coronaria obstructiva dentro del subgrupo de baja probabilidad clínica de cardiopatía isquémica subyacente, fue buena (sensibilidad de 81%, una especificidad de 91% y una precisión global de 87%). Es en este subgrupo de pacientes en los que la actitud diagnóstica respecto a la realización de la coronariografía en pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica es controvertida¹⁹, donde la resonancia magnética, dado su elevado valor predictivo negativo podría obviar la necesidad del estudio invasivo coronariográfico.

En la Tabla 6 se resumen los datos de eficiencia diagnóstica de la técnica de realce tardío de gadolinio obtenidos en otros estudios realizados sobre pacientes con insuficiencia cardiaca.

Tabla 6. Comparación de los índices diagnósticos obtenidos en otros estudios.

AUTOR	N	MNI/MI	S	E	VPP	VPN	PG
<i>McCrohon, 2003</i>	90	63/27	27/27 100%	55/63 87%	27/35 77%	55/55 100%	91%
<i>Bello, 2003</i>	45	17/28	28/28 100%	15/17 88%	28/30 93%	15/15 100%	95%
<i>Casolo, 2006</i>	60	19/41	40/41 98%	16/19 84%	40/43 93%	16/17 94%	93%
<i>Schietinger, 2007</i>	26	21/5	2/5 40%	21/21 100%	2/2 100%	21/24 88%	88%
<i>Assomull, 2011</i>	120	91/29	29/29 100%	87/91 96%	29/33 88%	87/87 100%	97%
<i>Total</i>	341	217/130	126/130 97%	194/211 92%	126/143 88%	194/198 98%	92%

Tabla 6. Abreviaciones: MNI, miocardiopatía no isquémica. MCI, miocardiopatía isquémica. S, sensibilidad. E, especificidad. VPP, valor predictivo positivo. VPN, valor predictivo negativo. PG, precisión global.

Nuestros resultados en relación a la eficiencia diagnóstica de la técnica de realce tardío de gadolinio son comparables a los obtenidos por otros investigadores. La sensibilidad para identificar a los pacientes con miocardiopatía isquémica fue del 94% IC 95% (86-100), la especificidad fue del 86% IC 95% (79-93) y el valor predictivo negativo del 97 % IC 95% (93-100).

Las fluctuaciones en los distintos indicadores diagnósticos pueden ser amplias en función de la población de pacientes seleccionada para su estudio. Cuando el criterio para definir la miocardiopatía isquémica se hace más restrictivo, como es el caso del criterio utilizado en nuestro estudio que requiere un grado de enfermedad coronaria lo suficientemente extensa como para tener implicaciones pronósticas⁹⁶, la sensibilidad de la técnica aumenta, por el contrario cuando el criterio es menos restrictivo, la sensibilidad de la prueba disminuye. Esto sucede en nuestro estudio cuando valoramos la técnica en su capacidad para identificar la presencia de enfermedad arterial coronaria obstructiva (alguna estenosis arterial coronaria $\geq 50\%$) que hizo que la sensibilidad de la prueba se redujera de 94% (C 95% 86-100) a 78% (IC 95% 67-89). Consecuentemente, también en nuestro grupo de pacientes con baja probabilidad clínica de cardiopatía isquémica en los que el criterio utilizado para clasificar a los pacientes en el grupo isquémico fue menos restrictivo (alguna estenosis arterial coronaria $\geq 70\%$), la sensibilidad obtenida fue menor¹²³.

En algunos estudios se ha obtenido una sensibilidad del 100%^{97,98}, es decir todos los pacientes clasificados en el grupo isquémico mostraban áreas de realce tardío de gadolinio de distribución subendocárdica. En el estudio de McCrohon y colaboradores este dato se puede explicar por el hecho de que todos los pacientes incluidos en el grupo isquémico tenían un antecedente documentado de infarto de miocardio. Este hecho hace que la técnica de realce tardío de gadolinio (que permite detectar las áreas de necrosis miocárdica con una alta sensibilidad) permita identificar a todos los pacientes con este antecedente. De hecho en nuestro estudio en todos los pacientes con un antecedente documentado de infarto de miocardio se detectó realce de gadolinio endocárdico (15/15, 100%), por lo que la sensibilidad del realce tardío de gadolinio obtenida por nosotros en este subgrupo también fue de 100%.

En el estudio de Bello y colaboradores⁹⁷, también se obtuvo una sensibilidad del 100%. En este caso todos los pacientes del grupo isquémico no tenían un antecedente documentado de infarto de miocardio, sin embargo, todos los pacientes seleccionados para el estudio tenían insuficiencia cardiaca crónica, disfunción severa del ventrículo izquierdo (fracción de eyección $\leq 35\%$) y volúmenes ventriculares elevados (133 ± 56 ml/m²). Cuando el tiempo de evolución de la enfermedad es largo, la disfunción sistólica es severa y se han producido fenómenos de remodelado ventricular con dilatación ventricular es lógico pensar que si la etiología de la disfunción sistólica es de origen isquémico el mecanismo fisiopatológico implicado haya sido un infarto de miocardio con

remodelado ventricular secundario¹²⁶. Esto podría explicar la existencia de áreas de necrosis en todos los pacientes clasificados en el grupo isquémico de este estudio.

Casolo y colaboradores⁹⁹, estudiaron una población de 60 pacientes ambulatorios controlados en una unidad de insuficiencia cardíaca. Los pacientes del grupo isquémico tenían una fracción de eyección deprimida ($33.1\% \pm 9\%$) y también tenían volúmenes dilatados. Los resultados como se puede comprobar en la Tabla 6 son comparables a los obtenidos por nosotros y por el resto de estudios.

El único resultado discordante en relación a la capacidad de la técnica para identificar a los pacientes con insuficiencia cardíaca relacionada con enfermedad coronaria subyacente ha sido publicado recientemente por Schietinger y colaboradores¹⁰⁰. En este estudio se seleccionó una muestra de 26 pacientes con insuficiencia cardíaca de novo (síntomas de insuficiencia cardíaca 48 ± 30 días) y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo. Se excluyó a los pacientes con síndrome coronario agudo y a aquellos con elevación de troponina (troponina I > 1 ng/ml). A todos los pacientes se les realizó estudio coronariográfico y resonancia magnética con realce tardío de gadolinio. En 5 pacientes se documentó enfermedad arterial coronaria (estenosis arterial coronaria $> 50\%$) y solo se documentó realce tardío de gadolinio endocárdico y/o transmural en 2 de los pacientes 2/5, (40%). Todos los pacientes del grupo isquémico en los que no se detectó realce tardío de gadolinio tenían enfermedad arterial

coronaria obstructiva de múltiples vasos. Los resultados de este estudio deben ser tomados con cautela dado el escaso número de pacientes estudiado. La diferencia fundamental, que podría explicar la discordancia de resultados con el resto de estudios, radica en que en este estudio se incluyó específicamente una muestra de pacientes con insuficiencia cardiaca de debut y por lo tanto con poco tiempo de evolución de la enfermedad. Se podría argumentar que en estos pacientes cuando existe enfermedad arterial coronaria obstructiva la necrosis miocárdica es menos frecuente y por lo tanto no detectable con la técnica de realce tardío de gadolinio. Estos resultados discordantes requieren investigaciones adicionales en esta población.

Nuestro grupo también ha estudiado en trabajo posterior el valor de la resonancia cardiaca con realce tardío de gadolinio en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardiaca de novo¹²⁷. En este trabajo se estudiaron de forma consecutiva a 100 pacientes con debut de insuficiencia cardiaca con fracción de eyección documentada <40%, sin datos clínicos y electrocardiográficos adicionales sugestivos de enfermedad arterial coronaria obstructiva. La detección de realce tardío de gadolinio en al menos un segmento miocárdico tuvo una sensibilidad de 85% (IC 95%, 80-91%), una especificidad de 92% (IC 95%, 87-96%) y un valor predictivo negativo de 96% (IC 95% 90-99%) para la asociación con enfermedad arterial coronaria obstructiva (estenosis > 70% en una arteria coronaria principal). El punto de corte óptimo en la extensión del realce tardío de gadolinio endocárdico también fue evaluado en este estudio mediante

análisis de curva característica operativa del receptor, estableciéndose en 1 (presencia en al menos 1 segmento) con un área bajo la curva característica del receptor de 0.906 (IC 95%, 0.814-0.998). Por lo tanto el valor diagnóstico de la técnica también ha resultado excelente en el subgrupo de pacientes con insuficiencia cardíaca de debut, no confirmando los resultados previos obtenidos por Schietinger y colaboradores¹⁰⁰.

Muy recientemente Assomull y colaboradores¹²⁸ han retomado el estudio del valor de la resonancia cardíaca con realce tardío de gadolinio como test no invasivo previo a la realización de la coronariografía invasiva en pacientes con insuficiencia cardíaca de reciente comienzo y etiología incierta. Los resultados obtenidos en la precisión diagnóstica global de la técnica son comparables a los nuestros (97% vs 89%), confirmando la utilidad de la técnica como primer test diagnóstico en este contexto y permitiendo evitar la realización de la coronariografía a un buen número de pacientes (87/120 (72%) de los pacientes del estudio de Assomull y colaboradores). Al igual que en nuestro estudio estos autores no encontraron ningún paciente con enfermedad coronaria obstructiva severa a nivel proximal y sin necrosis miocárdica. Esto confirma que aunque esta posibilidad de presentación de los pacientes con insuficiencia cardíaca es teóricamente posible en la práctica es extremadamente rara. Estos autores realizaron también un estudio de la viabilidad económica de esta estrategia diagnóstica inicial en pacientes con insuficiencia cardíaca de etiología incierta, obteniendo con las coronariografías potencialmente evitables un ahorro neto de 655 £ por paciente y

un ahorro total del 26% con el uso aislado de la coronariografía en este contexto.

6.1 Implicaciones clínicas

La resonancia magnética con realce tardío de gadolinio es una nueva herramienta de diagnóstico no invasivo de la cardiopatía isquémica en pacientes con insuficiencia cardíaca y puede ser de extraordinaria utilidad en la evaluación inicial de la insuficiencia cardíaca con disfunción sistólica del ventrículo izquierdo de etiología incierta.

La ausencia de realce tardío de gadolinio de distribución endocárdica excluye la presencia de enfermedad coronaria significativa en estos pacientes, haciendo innecesaria la práctica de técnicas diagnósticas invasivas. Esto evitaría la coronariografía en un número considerable de pacientes quedando esta técnica limitada a aquellos pacientes que presentan realce tardío de gadolinio a nivel endocárdico. Además, la resonancia magnética con realce tardío de gadolinio permite detectar a los pacientes con infarto de miocardio silente, lo que aporta información adicional que permite diagnosticar como isquémicos a estos pacientes que de otro modo habrían sido incorrectamente clasificados como no isquémicos mediante la utilización exclusiva de datos clínicos y angiográficos (9% de los pacientes en nuestra serie), con las implicaciones pronósticas y terapéuticas que pueden derivarse.

6.2 Limitaciones

Los mecanismos mediante los cuales la enfermedad coronaria puede ocasionar disfunción sistólica del ventrículo izquierdo son múltiples, habiendo sido implicados procesos de necrosis miocárdica secundaria a infarto de miocardio^{126,129}, de isquemia aguda y miocardio aturdido tras episodios de isquemia transitoria¹³⁰, de miocardio hibernado^{131,132} y de disfunción endotelial¹³³⁻¹³⁵. La detección de realce tardío de gadolinio solo objetiva directamente la existencia de áreas de necrosis secundarias a infarto de miocardio, el resto de procesos no pueden ser detectados mediante esta técnica, lo que constituye la principal limitación de la misma. No obstante, cuando la enfermedad coronaria asociada a disfunción sistólica del ventrículo izquierdo es extensa la prevalencia de infarto de miocardio es previsible que sea alta, como de hecho sucedió en la gran mayoría de los pacientes de nuestro estudio, este hecho permite la asociación de la enfermedad arterial coronaria con la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo mediante la detección de áreas de necrosis con la técnica de realce tardío de gadolinio.

Otras entidades distintas de la miocardiopatía isquémica pueden asociar realce tardío de gadolinio⁸²⁻⁹⁵ pero su prevalencia es baja en relación a la miocardiopatía isquémica o a la miocardiopatía dilatada idiopática y en general el escenario clínico de presentación permite su diferenciación.

El problema de la distinción entre la miocardiopatía isquémica y la miocardiopatía dilatada idiopática en los pacientes con insuficiencia cardíaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo ha sido abordado mediante otras técnicas de imagen- incluyendo ecocardiografía²⁴⁻²⁹, ventriculografía isotópica³⁰⁻³¹, imagen de perfusión miocárdica con estrés³²⁻³⁵, tomografía por emisión de positrones^{36,37}, tomografía computarizada por rayo de electrones³⁸ y tomografía computarizada con caracterización tisular miocárdica mediante realce tardío de yodo¹³⁶ - el éxito de las diferentes aproximaciones ha sido variable. Nuestros resultados para diferenciar la etiología isquémica (sensibilidad de 94%, especificidad 86% y precisión global de 89%) son comparables con los mejores resultados obtenidos por otras técnicas utilizadas con este propósito.

Otra posible limitación de nuestro estudio es el intervalo de tiempo relativamente largo transcurrido entre la realización de la coronariografía y el estudio de resonancia magnética. De hecho, la ocurrencia de un infarto de miocardio tras la realización de la coronariografía podría haber causado una teórica sobreestimación de el diagnóstico de miocardiopatía isquémica tras la realización de la resonancia magnética. Sin embargo, teniendo en cuenta que ningún paciente en nuestro estudio fue hospitalizado o mostró clínica sugestiva de infarto de miocardio, todas las posibles áreas de necrosis detectadas por la resonancia magnética tras la realización de la coronariografía, podrían explicarse por la ocurrencia de infartos de miocardio silentes, lo que constituye, de hecho, una ventaja de la técnica.

7. CONCLUSIONES

1. La presencia de realce tardío de gadolinio determinado mediante resonancia magnética, en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, constituye un excelente indicador de enfermedad arterial coronaria significativa (enfermedad arterial coronaria obstructiva o miocardiopatía isquémica definida mediante criterios estandarizados).

2. La ausencia de realce tardío de gadolinio determinado mediante resonancia magnética, en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, permite la distinción de un subgrupo de pacientes sin enfermedad arterial coronaria o con enfermedad arterial coronaria de bajo grado de gravedad.

3. La técnica de realce tardío de gadolinio mantiene una buena capacidad discriminativa de enfermedad arterial coronaria en pacientes con insuficiencia cardiaca y disfunción sistólica del ventrículo izquierdo con una baja probabilidad clínica de cardiopatía isquémica subyacente.

4. La ausencia de realce tardío de gadolinio de distribución subendocárdica prácticamente excluye la presencia de enfermedad coronaria significativa en estos pacientes, haciendo innecesaria la práctica de técnicas diagnósticas invasivas como es la coronariografía en un número considerable de pacientes en

este contexto clínico- disfunción ventricular izquierda y baja probabilidad clínica de cardiopatía isquémica subyacente-.

5. La resonancia magnética con realce tardío de gadolinio permite detectar a los pacientes con infarto de miocardio silente lo que aporta información adicional y mejora la correcta clasificación de los pacientes que serían clasificados como no isquémicos mediante la utilización exclusiva de datos clínicos y coronariográficos.

8. REFERENCIAS

1. Mosterd A, Hoes AW, de Bruyne MC, Deckers JW, Linker DT, Hofman A, et al. Prevalence of heart failure and left ventricular dysfunction in the general population; The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 1999;20:447-455.
2. McKee PA, Castelli WP, McNamara PM, Kannel WB. The natural history of congestive heart failure: the Framingham study. *N Engl J Med* 1971;285:1441-1446.
3. Cortina A, Reguero J, Segovia E, Rodriguez JL, Cortina R, Arias JC, et al. Prevalence of heart in Asturias (a region in the north of Spain). *Am J Cardiol.* 2001;87:1417-1419.
4. McMurray J, McDonagh T, Morrison CE, Dargie HJ. Trends in hospitalization for heart failure in Scotland 1980-1990. *Eur Heart J* 1993;14:1158-1162.
5. Cleland JG, Gemmell I, Khand A, Boddy A. Is the prognosis of heart failure improving?. *Eur J Heart Fail* 1999;1:229-241.
6. Koelling TM, Chen RS, Lubwama RN, L'Italien GJ, Eagle KA. The expanding national burden of heart failure in the United States: the influence of heart failure in women. *Am Heart J* 2004; 147:74-8.
7. Senni M, Tribouilloy CM, Rodeheffer RJ, Jacobsen SJ, Evans JM, Bailey KR, et al. Congestive heart failure in the community: trends in incidence and survival in a 10-year period. *Arch intern Med* 1999;159:29-34.
8. The SOLV Investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. *N Engl J Med* 1992;327:685-691.
9. Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Thomson SG, Suresh V, Poole-Wilson PA, et al. Survival of patients with a new diagnosis of heart failure: a population based study. *Heart* 2000;83:505-510.
10. MacIntyre K, Capewell S, Stewart S, Chalmers JW, Boyd J, Fynlaison A, et al. Evidence of improving prognosis in heart failure: trends in case fatality in 66547 patients hospitalized between 1986 and 1995. *Circulation* 2000;102:1126-1131.
11. Schaufelberger M, Swedberg K, Köster M, Rosén M, Rosengren A. Decreasing one-year mortality and hospitalization rates for heart failure in Sweden: data from the Swedish Hospital Discharge Registry 1988 to 2000. *Eur Heart J* 2004;25:300-307.

12. Blackledge HM, Tomlinson J, Squire IB. Prognosis for patients newly admitted to hospital with heart failure: survival trends in 12220 index admissions in Leicestershire 1993-2001. *Heart* 2003;89:615-620.
13. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1990;120:1538-1540.
14. Levy D, Larson MG, Vasan RS, Kannel WB, Ho KK. The progresión from hipertensión to congestive heart failure. *JAMA* 1996;275:1557-1562.
15. Uretsky BF, Thygesen K, Armstrong PW, Cleland JG, Horowitz JD, Massie BM, et al. Acute coronary findings at autopsy in heart failure patients with sudden death: results from the Assessment of Treatment with Lisinopril And Survival (ATLAS) trial. *Circulation* 2000;102:611-616.
16. Swedberg K, Cleland J, Dargie H, Drexler H, Follath F, Komajda M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;11:1115-1140.
17. García A, Muñiz J, Sesma P, Castro A, en representación del grupo de estudio INGARPAL. Utilización de recursos diagnósticos y terapéuticos en pacientes ingresados por insuficiencia cardiaca: influencia del servicio de ingreso (estudio INGARCAL). *Rev Esp Cardiol* 2003;56:49-56.
18. Fox KF, Cowie MR, Wood DA, Coats AJ, Gibbs JS, Underwood SR, et al. Coronary artery disease as the cause of incident heart failure in the population. *Eur Heart J* 2001;22:228-36.
19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. ACC/AHA 2005 Guideline Update for the Diagnosis and Management of Chronic Heart Failure in the Adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2005;112:e154-235.
20. Remes J, Miettinen H, Reunanen A, Pyörälä K. Validity of clinical diagnosis of heart failure in primary health care. *Eur Heart J* 1991;12:315-321.
21. Gunnarsson G, Eriksson P, Dellborg M. ECG criteria in diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Int J Cardiol* 2001 78:167-74.
22. Bashore TM, Bates ER, Berger PB, Clark DA, Cusma JT, Dehmer GJ, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of

- the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2170-214.
23. Nieminen M, Brutsaert D, Dickstein K, Drexler H, Follath F, Harloja VP, et al. EuroHeart Failure Survey II (EHFS II): a survey on hospitalized acute heart failure patients: description of population. *Eur Heart J* 2006, 27: 2725-2736.
24. Diaz RA, Nihoyannopoulos P, Athanassopoulos G, Oakley CM. Usefulness of echocardiography to differentiate dilated cardiomyopathy from coronary-induced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991;68:1224-1227.
25. Sawada SG, Ryan T, Segar D, Atherton L, Fineberg N, Davis C, Feigenbaum H. Distinguishing ischemic cardiomyopathy from nonischemic dilated cardiomyopathy with coronary echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1223-1228.
26. Sharp SM, Sawada SG, Segar DS, Ryan T, Kovacs R, Fineberg NS, et al. Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:934-939.
27. Vigna C, Russo A, De Rito V, Perna GP, Testa M, Lombardo A, et al. Regional wall motion analysis by dobutamine stress echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;131:537-543.
28. Cohen A, Chauvel C, Benhalima B, Guyon P, Desert I, Valty J. Is dobutamine stress echocardiography useful for noninvasive differentiation of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy?. *Angiology* 1997;48:783-793.
29. Senior R, Janardhanan R, Jeetley P, Burden L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. *Circulation* 2005;112:1587-93.
30. Wallis DE, O'Connell JB, Henkin RE, Costanzo-Nordin MR, Scanlon PJ. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:674-679.
31. Glamann DB, Lange RA, Corbett JR, Hillis LD. Utility of various radionuclide techniques for distinguishing ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arch Intern Med* 1992;152:769-772.
32. Iskandrian AS, Hakki AH, Kane S. Resting thallium-201 myocardial perfusion patterns in patients with severe left

- ventricular dysfunction: differences between patients with primary cardiomyopathy, chronic coronary artery disease, or acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1986;111:760-7.
33. Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, Yamada M, Seo H, Ozawa T. Value of dipyridamole thallium-201 imaging in noninvasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992;69:650-653.
34. Tauberg SG, Orie JE, Bartlett BE, Cottingham EM, Flores AR. Usefulness of thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71:674-680.
35. Dianas PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, O'Sullivan DM, Mann A, Boden WE, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:14-19.
36. Eisenberg JD, Sobel BE, Geltman EM. Differentiation of ischemic from nonischemic cardiomyopathy with positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1987;59:1410-1414.
37. Mody FV, Brunken RC, Stevenson LW, Nienaber CA, Phelps ME, Schelbert HR. Differentiating cardiomyopathy of coronary artery disease from nonischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:373-383.
38. Budoff MJ, Shavelle DM, Lamont DH, Kim HT, Akinwale P, Kennedy JM, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1173-1178.
39. Lamb HJ, Kozerke S, Doornbos J, Bax JJ, de Roos A. Clinical approach to cardiovascular magnetic resonance techniques. En: Higgings CB, Albert de Roos. Editores. MRI and CT of the Cardiovascular system. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 1-18.
40. Mitchell DG, Cohen MS. Cardiovascular techniques. En: MRI principles. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 315-336.
41. Mitchell DG, Cohen MS. From protons to images. En: MRI principles. Philadelphia: Saunders; 2004. p. 9-20.
42. Nagel E, Underwood R, Pennell D, Sechtem UP, Neubauer S, Wickline, et al. New development in non-invasive cardiac imaging: critical assessment of the clinical role of cardiac magnetic resonance

- imaging. *Eur Heart J* 1998;19:1286-1293.
43. Penell DJ, Sechtem UP, Higgins CB, Maning WJ, Pohost GM, Rademakers FE, et al. Clinical indications for cardiovascular magnetic resonance (CMR): Consensus Panel Report. *Eur Heart J* 2004;25:1940-65.
44. Thomson L, Kim R, Judo R. Magnetic resonance imaging for the assessment of myocardial viability. *J Magn Reson Imaging* 2004;19:771-788.
45. Rehr RB, Peshock RM, Malloy CR, Keller AM, Parkey RW, Buja LM, et al. Improved in vivo magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction after intravenous paramagnetic contrast agent administration. *Am J Cardiol* 1986;57:864-868.
46. McNamara MT, Tscholakoff D, Revel D, Soulen R, Schechtmann N, Botvinick E, et al. Differentiation of reversible and irreversible myocardial injury by MR imaging with and without gadolinium-DTPA. *Radiology* 1986;158:765-769.
47. Peshock RM, Malloy CR, Buja LM, Nunnally RL, Parkey RW, Willerson JT. Magnetic resonance of acute myocardial infarction: gadolinium diethylenetriamine pentaacetic acid as a marker of reperfusion. *Circulation* 1986;74:1434-1440.
48. Van Rossum AC, Visser FC, Van Eenige MJ, Sprenger M, Valk J, Verheugt FW, et al. Value of gadolinium-diethylenetriamine pentaacetic acid dynamics in magnetic resonance imaging of acute myocardial infarction with occluded and reperfused coronary arteries after thrombolysis. *Am J Cardiol* 1990;65:845-851.
49. Dendale P, Franken PR, Block P, Pratikakis Y, De Roos A. Contrast enhanced and functional magnetic resonance imaging for the detection of viable myocardium after infarction. *Am Heart J* 1998;135:875-880.
50. de Roos A, Doombos J, Van der Wall EE, Voorthuisen AE. MR imaging of acute myocardial infarction: value of Gd-DTPA. *Am J Roentgenol* 1988;150:531-534.
51. de Roos A, Van Rossum AC, Van der Wall E, Postema S, Doornbos J, Matheijssen N, et al. Reperfused and nonreperfused myocardial infarction: diagnostic potential of Gd-DTPA-enhanced MR imaging. *Radiology* 1989;172:717-720.
52. Yokota C, Nonogi H, Miyazaki S, Goto Y, Maeno M, Daikoku S, et al. Gadolinium-enhanced magnetic resonance imaging in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1995;75:577-581.

53. Edelman RR, Wallner B, Singer A, Atkinson DJ, Saini S. Segmented turboFlash: method for breath-hold MR imaging of the liver with flexible contrast. *Radiology* 1990;177:515-521.
54. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, Hillendrand HB, Wu E, Bundy JM, et al. An improved MR imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-223.
55. Oshinski JN, Yang Z, Jones JR, Mata JF, French BA. Imaging time after G-DTPA injection is critical in using delayed enhancement to determine infarct size accurately with magnetic resonance imaging. *Circulation* 2001;104:2838-2842.
56. Mahrholdt H, Wagner A, Holly TA, Elliot MD, Bonow RD, Kim RJ, et al. Reproducibility of chronic infarct size measurements by contrast enhanced MRI. *Circulation* 2002;106:2322-2327.
57. Weinmann HJ, Brasch RC, Press WR, Wesbey GE. Characteristics of gadolinium-DTPA complex: a potential NMR contrast agent. *Am J Roentgenol* 1984;142:619-624.
58. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, Kim RJ, Judd RM. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002;105:224-229.
59. Kim R, Chen EL, Lima J, Judd RM. Myocardial Gd-DTPA kinetics determine MRI contrast enhancement and reflect the extent and severity of myocardial injury following acute reperfused infarction. *Circulation* 1996;94:3318-3326.
60. Judd RM, Lugo-Olivieri CH, Arai M, Kondo T, Croisille T, Lima JA, et al. Physiological basis of myocardial contrast enhancement in fast magnetic resonance images of 2-day-old reperfused canine infarcts. *Circulation* 1995;92:1902-1910.
61. Nishimura T, Yamada Y, Hayashi M, Kozuka T, Nakatani T, Noda H, et al. Determination of infarct size of acute myocardial infarction in dogs by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA: comparison with indium-111 antimyosin imaging. *Am J Physiol Imaging* 1989;4:83-88.
62. Pereira RS, Prato FS, Wisenberg G, Sykes J. The determination of myocardial viability using Gd-DTPA in a canine model of acute myocardial ischemia and reperfusion. *Magn Reson Med* 1996;36:684-693.
63. Kim R, Fieno D, 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.

64. Antman ET, Braunwald E. ST-Elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p. 1141-1166.
65. Rochitte CE, Lima JA, Bluemke DA, Reeder SB, McVeigh ER, Furuta T, et al. Magnitude and time course of microvascular obstruction and tissue injury after acute myocardial infarction. *Circulation* 1998;98:1006-1014.
66. van der Wall EE, van Dijkman PR, de Roos A, Doornbos J, van der Laarse A, Manger Cast V, et al. Diagnostic significance of gadolinium-DTPA enhanced magnetic resonance imaging in thrombolytic treatment for acute myocardial infarction: its potential in assessing reperfusion. *Br Heart J* 1990;63:12-17.
67. Nishimura T, Kobayashi H, Ohara Y, Yamada N, Haze K, Takamiya M, et al. Serial assessment of myocardial infarction by using gated MR imaging and Gd-DTPA. *Am J Roentgenol* 1989;153:715-720.
68. Matheijssen NA, de Roos A, van der Wall E, Doornbos J, van Dijkman PR, Bruschke AV, et al. Acute myocardial infarction: comparison of T2-weighted and T1-weighted gadolinium-DTPA enhanced MR imaging. *Magn Reson Med* 1991;17:460-469.
69. Lima JA, Judd RM, Bazille Schulman SP, Atalar E, Zerhouni EA, et al. Regional heterogeneity of human myocardial infarcts demonstrated by contrast enhanced-MRI. Potential mechanism. *Circulation* 1995;92:1117-1125.
70. Eichstaedt HW, Felix R, Danne O, Dougherty FC, Schmutzler H. Imaging of acute myocardial infarction by magnetic resonance tomography using the paramagnetic substance gadolinium-DTPA. *Cardiovasc Drugs Ther* 1989;3:779-788.
71. Eichstaedt HW, Felix R, Dougherty FC, Langer M, Rutsch W, Schmutler H. Magnetic resonance imaging in different stages of myocardial infarction using contrast agent gadolinium-DTPA. *Clin Cardiol* 1986;9:527-535.
72. Bodi V, Sanchis J, Nuñez J, Lopez-Lereu MP, Mainar L, Bosch MJ, et al. Abnormal myocardial perfusion after infarction in patients with persistent TIMI grade-3 flow. Only an acute phenomenon?. *Rev Esp Cardiol* 2007;60:486-92.
73. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nuñez J, Mainar L, Pellicer M, et al. Evolution of 5 cardiovascular magnetic resonance-derived viability

indexes after reperfused myocardial infarction. *Am Heart J*. 2007;153:649-655.

74. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Nuñez J, Sanz R, Palau P, et al. Microvascular perfusion 1 week and 6 months after myocardial infarction by first-pass perfusion cardiovascular magnetic resonance imaging. *Heart* 2006;92:1801-1807.

75. Bodi V, Sanchis J, Lopez-Lereu MP, Losada A, Nuñez J, Pellicer M, et al. Usefulness of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance imaging assessment for predicting recovery of left ventricular wall motion in the setting of myocardial stunning. *J Am Coll Cardio*. 2005;46:1747-52.

76. Choi K, Kim R, Gubernikoff G, Vargas JD, Parker MS, Judd RM. The transmural extent of acute myocardial infarction predicts long term improvement in contractile function. *Circulation* 2001;104:1101-1107.

77. van Dijkman PR, van der Wall EE, Roos A, Matheijssen NA, van Rossum AC, Doornbos J, et al. Acute, subacute, and chronic myocardial infarction: quantitative analysis of gadolinium-enhanced MR images. *Radiology* 1991;180:147-151.

78. Ramani K, Judd RM, Holly TA, Parrish TB, Rigolin VH, Parker MA, et al. Contrast magnetic resonance imaging in

the assessment of myocardial viability in patients with stable coronary artery disease a left ventricular dysfunction. *Circulation* 1998;98:2687-2694.

79. Fedele F, Montesano T, Ferro-Luzzi M, Di Cesare E, Di Rienzi P, Scopinaro F, et al. Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and left ventricular dysfunction: role of magnetic resonance imaging. *Am Heart J* 1994;128:484-489.

80. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualization of presence, location, and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-28.

81. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen 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;343:1445-1453.

82. Mahrholdt H, Wagner A, Judd R, Sechtem U, Kim RJ. Delayed enhancement cardiovascular magnetic resonance assessment of non-ischaemic cardiomyopathies. *Eur Heart J* 2005; 26:1461-1474.

83. Choudhury L, Mahrholdt H, Wagner A, Choi KM, Elliott MD, Klocke FJ, et al. Myocardial scarring in minimally symptomatic patients with

- hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-2164.
84. Moon JC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot PM, Smith GC, Penell DJ. Toward clinical risk assessment in hypertrophic cardiomyopathy with gadolinium cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1561-1567.
85. Wilson JM, Villareal RP, Hariharan R, Massumi A, Mathupillai R, Flamm SD, et al. Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2002;29:176-180.
86. Friedrich MG, Strohm O, Schulz-Menger J, Marciniak H, Luft FC, Dietz R. Contrast media-enhanced magnetic resonance imaging visualizes myocardial changes in the course of viral myocarditis. *Circulation* 1998;97:1802-1809.
87. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, Meinhardt G, Athanasiadis A, Vogelsberg H, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-1258.
88. Rochitte CE, Oliveira PF, Andrade JM, Ianni BM, Parga JR, Avila LF. Myocardial delayed enhancement by magnetic resonance imaging in patients with Chagas' disease: a marker of disease severity. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1553-8.
89. Kurashima K, Shimizu H, Ogawa H, Onka T, Nobata K, Ueno K, et al. MR and CT in the evaluation of sarcoid myopathy. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:1004-1007.
90. Vignaux O, Dhote R, Duboc D, Blanch P, Dusser D, Weber S, et al. Detection of myocardial involvement in patients with sarcoidosis applying T2-weighted, contrast enhanced, and cine magnetic resonance imaging: initial results of a prospective study. *J Comput Assist Tomogr*;26:762-767.
91. Patel MR, Cawely PJ, Heitner JF. Improved diagnostic sensitivity of contrast enhanced cardiac MRI for cardiac sarcoidosis (abstract). *Circulation* 2004;108(suppl.):645.
92. Moon JC, Sachdev B, Elkington AG, McKenna Wj, Mehta A, Penell DJ, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease. Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151-2155.
93. Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, Moon JC, Perugini E, Harding I, et al. Cardiovascular magnetic resonance in amyloidosis. *Circulation* 2005;111:186-193.

94. Moon JC, Mundy HR, Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type 3. *Circulation* 2003;107:e47.
95. Varghese A, Pennell DJ. Late gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Becker muscular dystrophy. *Heart* 2004;90:e59.
96. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-218.
97. Bello D, Shah DJ, Farah GM, Di Luzio S, Parker M, Johnson MR, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing β -blocker therapy. *Circulation* 2003;108:1945-1953.
98. McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, McKenna WJ, Lorenz CH, Coats AJ, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-59.
99. Casolo G, Minneci S, Manta R, Sulla A, Del Meglio J, Rega L, et al. Identification of the ischemic etiology of heart failure by cardiovascular magnetic resonance imaging: Diagnostic accuracy of late gadolinium enhancement. *Am Heart J* 2006;151:101-108.
100. Schietinger BJ, Voros S, Isbell DC, Meyer CH, Christopher JM, Kramer CM. Can late gadolinium enhancement by cardiovascular magnetic resonance identify coronary artery disease as the etiology of new onset congestive heart failure?. *Int J Cardiovasc Imaging* 2007;23:595-602.
101. Assomull RG, Prasad SK, Lyne J, Smith G, Burman ED, Khan M, et al. Cardiovascular magnetic resonance, fibrosis, and prognosis in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1977-1985.
102. Kwong RY, Chan AK, Brown KA, Chan CW, Reynolds HG, Tsang S, et al. Impact of unrecognized myocardial scar detected by cardiac magnetic resonance imaging on event-free survival presenting with signs or symptoms of coronary artery disease. *Circulation* 2006;113:2733-2743.
103. Bello D, Fieno DS, Kim RJ, Pereles FS, Passman R, Song G, et al. Infarct morphology identifies patients with substrate for sustained ventricular tachycardia. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1104-1108.
104. White JA, Yee R, Yuan X, Krahn A, Skanes A, Parker M, et al. Delayed enhancement magnetic resonance imaging predicts response to cardiac

- resynchronization therapy in patients with intraventricular dyssynchrony. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:1953-1960.
105. Bleeker GB, Kaandorp TA, Lamb HJ, Boersma E, Steendijk P, de Roos A, et al. Effect of posterolateral scar tissue on clinical and echocardiographic improvement after cardiac resynchronization therapy. *Circulation*. 2006;113:969-976.
106. Lehrke S, Lossnitzer D, Schöb M, Steen H, Merten C, Kemmling H, et al. Use of cardiovascular magnetic resonance for risk stratification in chronic heart failure: prognostic value of late gadolinium enhancement in patients with non-ischaemic dilated cardiomyopathy. *Heart* 2011;97:727-732.
107. White JA, Fine NM, Gula L, Yee R, Skanes A, Klein G, et al. Utility of Cardiovascular Magnetic Resonance in Identifying Substrate for Malignant Ventricular Arrhythmias. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:12-20.
108. Iles L, Pluger H, Lefkovits L, Butler MJ, Kistler PM, Kaye DM, et al. Myocardial fibrosis predicts appropriate device therapy in patients with implantable cardioverter-defibrillators for primary prevention of sudden cardiac death. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:821-8.
109. Ismail TF, Prasad SK, Penell DJ. Prognostic importance of late gadolinium enhancement magnetic resonance in cardiomyopathy. *Heart* 2012; 98:438-442.
110. Schuster EH, Bulkley BH. Ischemic cardiomyopathy: a clinicopathologic study of fourteen patients. *Am Heart Journal* 1980;100:506-512.
111. Roberts WC, Siegel RJ, McManus BM. Idiopathic dilated cardiomyopathy: analysis of 152 necropsy patients. *Am J Cardiol* 1987;60:1340-1355.
112. Lauer MS, Larson MG, Levy D. Gender-specific reference M-mode values in adults: population-derived values with consideration of the impact of height. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1039-46.
113. Schiller NB, Shah PM, Crawford M, DeMaria A, Devereux R, Feigenbaum H, et al. Recommendations for quantification of the left ventricle by two-dimensional echocardiography. American Society of Echocardiography Committee on Standards, Subcommittee on Quantitation of Two-Dimensional Echocardiograms. *J Am Soc Echocardiogr* 1989;2:358-367.
114. Saeed M, Higgins C. Magnetic resonance contrast media. En: Higgins CB, Albert de Roos. Editores. MRI and CT of the Cardiovascular system.

Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 107-120.

115. Runge VM. Safety of approved R contrast media for intravenous injection. *J Magn Reson Imaging* 2000;12:205-213.

116. Ergün I, Keven K, Uruç I, Ekmekçi Y, Canbakan B, Erden I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697-700.

117. Collidge TA, Thomson PC, Mark PB, Traynor JP, Jardine AG, Morris ST, et al. Gadolinium-enhanced MR imaging and nephrogenic systemic fibrosis: retrospective study of a renal replacement therapy cohort. *Radiology* 2007;245:168-75.

118. Jennifer OB, Maize JC, Woolson RF, Budisavljevic MN. Nephrogenic systemic fibrosis after exposure to gadolinium in patients with renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2007;22:3179-85.

119. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, Jacobs AK, Kaul S, Lasley 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;105:539-42.

120. Bart BA, Shaw LK, McCants Jr CB, Fortin DF, Lee KL, Califf RM, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-1008.

121. Mirvis DM, Goldberger AL. Electrocardiography. En: Zipes DP, Libby P, Bonow R, Braunwald E, editors. Heart disease. A textbook of cardiovascular medicine 7th edition. Philadelphia: Elsevier Saunders;2005. p. 107-152.

122. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.

123. Soriano CJ, Ridocci F, Estornell J, Jiménez J, Martínez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am coll Cardiol* 2005;45:743-748.

124. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-580.

125. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
126. Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991;68:1D-6D.
127. Valle-Muñoz A, Estornell-Erill J, Soriano-Navarro CJ, Nadal-Baranje M, Martínez-Alzamora N, Pomar-Domingo F, et al. Late gadolinium enhancement-cardiovascular magnetic resonance identifies coronary artery disease as the aetiology of left ventricular dysfunction in acute new-onset congestive heart failure. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:968-974.
128. Assomull RG, Shakespeare C, Kalra PR, Lloyd G, Gulati A, Strange J, et al. Role of cardiovascular magnetic resonance as a gatekeeper to coronary invasive angiography in patients presenting with heart failure of unknown etiology. *Circulation* 2011;124:1351-1360.
129. Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, Aylward PE, Diaz R, O'Connor CM, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 2004;25:1911-9.
130. Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, Losi MA, Perrone-Filardi P, Soricelli A, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2455-64.
131. Elsasser A, Schelepper M, Klovekorn WP, Cai WJ, Zimmermann R, Müller KD, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-2931.
132. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 1999;50:75-86.
133. Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992;19:117-30.
134. Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995;92:2119-26.
135. Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996; 79: 363-380.
136. Estornell-Erill J, Igual-Muñoz B, Monmeneu-Menadas JV, Soriano-Navarro CJ, Valle-Muñoz A, Vilar-Herrero JV, et al. Diagnóstico etiológico de la disfunción ventricular izquierda con tomografía computarizada: comparación con coronariografía y

cardiorresonancia. Rev Esp Cardiol. 2012;65:517-524.

9. ANEXOS

Anexo I: Relación de figuras y tablas.

Figura o Tabla	Título	Página
Figura 1	Mecanismos de producción del fenómeno de realce tardío de gadolinio en el infarto de miocardio.	35
Figura 2	Imágenes de correlación histológica de necrosis miocárdica isquémica con el realce tardío de gadolinio.	37
Figura 3	Patrones de realce tardío de gadolinio en las diferentes miocardiopatías.	42
Figura 4	Población de estudio.	63
Tabla 1	Características angiográficas de los pacientes.	78
Tabla 2	Características basales de los pacientes.	80
Tabla 3	Características electrocardiográficas de los pacientes.	82
Tabla 4	Distribución y extensión del realce tardío de gadolinio.	84
Tabla 5	Diagnóstico de miocardiopatía isquémica o enfermedad arterial coronaria obstructiva mediante resonancia magnética con realce tardío de gadolinio.	87
Tabla 6	Comparación de los índices diagnósticos obtenidos en otros estudios.	97

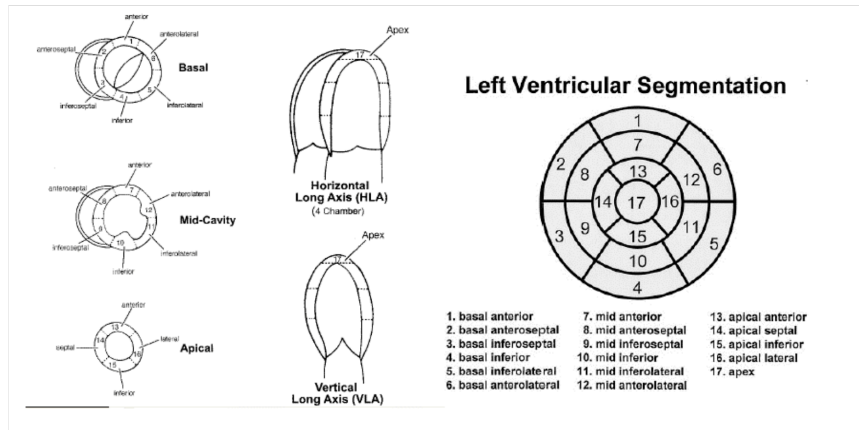
Anexo II: Especificaciones técnicas del sistema de resonancia magnética Magnetom Sonata®.

MAGNETOM SONATA®	
INFORMACIÓN Y ESPECIFICACIONES TÉCNICAS	
APLICACIONES CLÍNICAS	Cuerpo entero
CONFIGURACION	Compacta
BOVINAS DE SUPERFICIE	Cuerpo, cabeza, médula espinal, rodilla, cuello, tórax, extremidades, cabeza, mama, hombro, otros
ESPECTROSCOPIA	Si
SINCRONIZACIÓN	Electrocardiográfica y respiratoria
SECUENCIAS DE PULSO	GRE, IR, FIR, STIR, TrueIR/FISP, FSE, FLAIR, MT, SS-FSE, MT-SE, MTC, MSE, EPI, 3D DESS//CISS/PSIF, GMR
MODOS DE IMAGEN	Simple, multicorte, volumétrica, multiángulo
TR	1.5 mseg / 256 matriz
TE	0.58 mseg / 256 matriz
SIMPLE//MULTI CORTE	178 imágenes / seg (256 x 256 /100% FOV)
FOV	0.5 cm - 40 cm
GROSOR DE CORTE	Mínimo 2D/3D: 0.1/0.05 mm
MATRÍZ DE VISUALIZACIÓN	DE Pantalla completa 1024 x 1024
MATRÍZ DE MEDICIÓN	64 x 64 hasta 1024 x 1024
RESOLUCIÓN ESPACIAL	10 micrómetros en el plano
TIPO DE IMÁN	Superconductor, criogenizado simple
PESO DEL IMÁN	4050kg, 5500kg en funcionamiento
DIMENSIONES	236 x 215 x 160 cm
REQUERIMIENTO ENERGÉTICO	380/400/420/440/480 V
CAMPO MAGNÉTICO	1.5 T

Anexo III: Sistema de resonancia magnética. Magnetom Sonata®.



Anexo IV: Planilla utilizada para obtener la puntuación de la distribución y extensión del realce tardío de gadolinio.



Basal	1	2	3	4	5	6
Medial	7	8	9	10	11	12
Apical	13	14	15	16		
Apex	17					

Nº.-	Nº RM.-	Nº Cate.-	Puntuación RTG =
------	---------	-----------	------------------

Anexo V: Tabla de obtención del *Coronary Artery Disease index*.

The Coronary Artery Disease (CAD) Index	
The CAD prognostic index is a hierarchical scoring system to describe the extent of CAD on a continuous scale from 1 to 100	
Extent of CAD	Prognostic Weight (0 to 100)
No CAD $\geq 50\%$	0
One-VD 50% to 74%	19
One-VD 50% to 74%	23
One-VD 75%	23
One-VD $\geq 95\%$	32
Two-VD	37
Two-VD (both $\geq 95\%$)	42
One-VD $\geq 95\%$, proximal (LAD)	48
Two-VD $\geq 95\%$ LAD	48
Two-VD $\geq 95\%$ proximal LAD	56
Three-VD	56
Three-VD $\geq 95\%$ in at least one vessel	63
Three-VD 75% proximal LAD	67
Three-VD $\geq 95\%$ proximal LAD	74
Left main (75%)	82
Left main ($\geq 95\%$)	100

CAD = coronary artery disease; LAD = left anterior descending coronary artery; VD = vessel disease.

Figura extraída del trabajo de Felker MG y colaboradores⁹⁶.

Anexo VI. Referencias asociadas.

Journal of the American College of Cardiology
© 2005 by the American College of Cardiology Foundation
Published by Elsevier Inc.

Vol. 45, No. 5, 2005
ISSN 0735-1097/05/\$30.00
doi:10.1016/j.jacc.2004.11.037

Noninvasive Diagnosis of Coronary Artery Disease in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction of Uncertain Etiology, Using Late Gadolinium-Enhanced Cardiovascular Magnetic Resonance

Carlos J. Soriano, MD,* Francisco Ridocci, MD, PhD, FESC,* Jordi Estornell, MD,† Javier Jimenez, MD,* Vicente Martinez, MD, PhD,† José A. De Velasco, MD, PhD*

Valencia, Spain

OBJECTIVES We evaluated the feasibility of using late gadolinium-enhanced (LGE) cardiovascular magnetic resonance (CMR) to distinguish left ventricular (LV) systolic dysfunction related or not to coronary artery disease (CAD) in patients with heart failure (HF) but without clinical suspicion of CAD as the underlying cause.

BACKGROUND In patients with known CAD, LGE-CMR is capable of distinguishing LV systolic dysfunction related to CAD from dilated cardiomyopathy.

METHODS Seventy-one patients with HF and LV systolic dysfunction, without a previous history of myocardial infarction, with neither Q waves nor clinical data suggesting CAD, underwent both LGE-CMR and coronary angiography.

RESULTS Twenty-six patients (37%) had angiographically proven CAD ($\geq 70\%$ stenosis of a major epicardial vessel) (angio [+]) group, and 45 (63%) had unobstructed coronary arteries (angio [-]) group. Twenty-one patients in the angio (+) group (21 of 26, 81%) showed subendocardial and/or transmural enhancement, whereas only 4 (9%) of 45 in the angio (-) group showed it ($p < 0.001$). In 7 patients (7 of 71, 10%), we found a different pattern of mid-wall enhancement—namely, 3 of 26 patients in the angio (+) group and 4 of 45 in the angio (-) group (11% vs. 9%, $p = 0.7$). Mid-wall enhancement in the angio (+) group was distributed in segments other than those which had subendocardial enhancement.

CONCLUSIONS In patients with HF and LV systolic dysfunction without clinical suspicion of CAD, LGE-CMR is an excellent tool for classifying patients in relation to the presence or absence of underlying CAD. Thus, CMR might offer a valid alternative to coronary angiography for the detection of CAD in these patients. (J Am Coll Cardiol 2005;45:743–8) © 2005 by the American College of Cardiology Foundation

Coronary artery disease (CAD) constitutes the main cause of heart failure (HF) with left ventricular (LV) systolic dysfunction, both in the U.S. (1,2) and Europe (3,4). In clinical practice, patients are classified as having HF of ischemic or nonischemic etiology based on a history of myocardial infarction (MI) or angiographic evidence of CAD. This differentiation is important because ischemic etiology has been shown to be independently associated with a worse long-term outcome (5–7). In addition, patients with ischemic cardiomyopathy may benefit from coronary revascularization (8) and adequate secondary preventive measures. According to current practice guidelines, coronary angiography should be performed in HF patients with LV systolic dysfunction and previous CAD, whether with current angina or without it, but having areas of myocardial viability on noninvasive testing. However, it is unclear how to evaluate HF patients without a history of CAD who do not produce any findings suggesting an underlying ischemic cause (2,9).

Cardiovascular magnetic resonance (CMR) is emerging as a useful technique for evaluating HF patients, as it allows

a precise and noninvasive measurement of LV function and good correlation with other cardiac imaging techniques (10–12). Moreover, it may be an aid in diagnosing secondary causes of heart failure (13–16). Late gadolinium-enhanced (LGE)-CMR is a technique that visualizes both transmural and subendocardial scarring caused by a previous MI (17–20), and a previous study suggests that enhancement does not appear in nonischemic cardiomyopathy (18). In a recent study, LGE has been shown to be a powerful technique to distinguish LV systolic dysfunction related to CAD from dilated cardiomyopathy (19). In the present study, we evaluated whether LGE can distinguish LV systolic dysfunction related or not to CAD in HF patients without a history of previous MI or clinical data suggesting CAD.

METHODS

Study population. The study was approved by our Institutional Medical Ethics Committee, and written, informed consent was obtained from all subjects. The study population was prospectively enrolled from our cardiology department either at hospital admission or during scheduled visits to our HF clinic. We thus enrolled 71 consecutive patients with HF and LV systolic dysfunction but without a previous history of MI, Q waves satisfying standard electrocardio-

From the *Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, and †Unidad de TC y RM, ERESA, Valencia, Spain.
Manuscript received July 13, 2004; revised manuscript received October 24, 2004, accepted November 1, 2004.

Abbreviations and Acronyms	
CAD	= coronary artery disease
CMR	= cardiovascular magnetic resonance
ECG	= electrocardiographic
HF	= heart failure
LGE	= late gadolinium enhancement/enhanced
LV	= left ventricle/ventricular
MI	= myocardial infarction

graphic (ECG) criteria of infarction (21), or clinical data suggesting CAD (angina or enzymatic criteria of MI [21] or previous revascularization). All patients had symptoms of HF and had echocardiographically documented LV systolic dysfunction with enlarged end-diastolic LV dimension (>95% percentile, corrected by height) (22). Patients were excluded if they had contraindications to CMR, primary valvular disease, constrictive, hypertrophic, or infiltrative cardiomyopathy, or a history of myocarditis. All patients underwent coronary angiography to determine the presence of obstructive CAD ($\geq 70\%$ stenosis of a major epicardial vessel). They also underwent LGE-CMR. No patient was excluded because of technical limitations or poor image quality on CMR. Patients were classified in two groups based on results from coronary angiography: LV systolic dysfunction with obstructive CAD (angio [+]) group and LV systolic dysfunction without obstructive CAD (angio [-]) group.

CMR. The CMR images were obtained with a 1.5-T system (Magnetom Sonata; Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). First, long-axis and short-axis cine images of the whole LV myocardium were obtained using ECG-gated, steady-state, free-precession pulse sequence (8-mm slice thickness with a 3-mm gap between

short-axis slices). The LGE images were acquired 10 min after intravenous injection (0.1 mmol/kg gadolinium DTPA; Schering AG, Berlin, Germany) with a segmented inversion-recovery, three-dimensional, turbo-fast, gradient-echo pulse sequence (repetition time/echo time 500/1.43 ms, flip angle 10°, field of view 360 to 400 mm) along 12 short-axis and long-axis planes (23). The resulting voxel size was $1.9 \times 1.4 \times 4$ mm. The inversion time was adjusted iteratively with different values ranging from 240 to 340 ms in order to null normal myocardium.

Data analysis. Short-axis cine images were used to calculate LV volumes and LV ejection fractions by dedicated analysis software (Argus; Siemens Medical Solutions). Previously reported normal CMR ventricular function parameters were used as a reference (24,25). A standard 17-segment cardiac model (26) was used for short-axis slice segmentation and assessing the extent of LGE. The complete set of short-axis, delayed-enhancement images from the atrioventricular ring to the apex were divided into three groups for assessing the extent of LGE in basal, mid-cavity, and apical segments, respectively. The short-axis slices of each group were segmented following the model (26), and the extent of LGE in each segment was assessed blindly to the coronary angiographic results on the following semiquantitative rating scale: 0 = no enhancement; 1 = <50% or subendocardial; 2 = $\geq 50\%$ or transmural. If late enhancement of mid-wall distribution was found, it was classified in each segment as present or absent. The final enhancement score assigned to each segment of the 17-segment model was simplified by taking into account only the maximum score obtained from all the corresponding segments of the basal, mid-cavity, and apical short-axis slices groups (usually four for each). The coronary angiogram was

Table 1. Baseline Characteristics of Patients

Characteristic	Entire Group	Angio (+) Group	Angio (-) Group	p Value
No. of patients (%)	71 (100)	26 (37)	45 (63)	—
Age (yrs)	57.5 \pm 13.3	62.6 \pm 13.3	54.6 \pm 12.4	0.01
Gender, M/F	58 (82)/13 (18)	24 (92)/2 (8)	34 (76)/11 (24)	0.11*
BMI (kg/m ²)	26.1 \pm 4.4	26.0 \pm 3.2	26.1 \pm 5.0	0.91
NYHA score	2.7 \pm 0.7	2.8 \pm 0.6	2.6 \pm 0.7	0.35
Risk factors				
Hypertension	31 (44)	14 (54)	17 (38)	0.19
Dyslipidemia	24 (34)	13 (50)	11 (24)	0.03
Diabetes	16 (22)	9 (35)	7 (15)	0.06
Smoker	21 (30)	10 (38)	11 (24)	0.21
Ex-smoker	23 (32)	8 (31)	15 (33)	0.82
No. of risk factors	1.6 \pm 1.1	2.0 \pm 1.1	1.3 \pm 1.1	0.01
ECG characteristics				
Atrial fibrillation	19 (27)	6 (23)	13 (29)	0.59
Left bundle branch block	18 (25)	8 (31)	10 (22)	0.42
Right bundle branch block	6 (8)	2 (8)	4 (9)	1*
Minor T-wave changes	32 (45)	11 (42)	21 (47)	0.72
Poor R-wave progression	25 (35)	10 (38)	15 (33)	0.66
Normal ECG	2 (<1)	0	2 (<1)	0.52*
Interval CA to CMR (months)	1.9 \pm 3.6	1.7 \pm 3.5	2.0 \pm 3.7	0.79

*Fisher exact test. Data are presented as the number (%) of patients or mean value \pm SD. All p values compare A and B groups. The p values were obtained using the two-tailed Student t test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables (unless otherwise indicated). Numbers in **boldface** indicate p values <0.05.
BMI = body mass index; CA = coronary angiography; CMR = cardiovascular magnetic resonance; ECG = electrocardiographic or electrocardiogram; NYHA = New York Heart Association.

Table 2. Cardiovascular Magnetic Resonance Findings: Left Ventricular Functional Parameters and Late Gadolinium Enhancement Distribution

Characteristic	Normal Range	Entire Group (n = 71)	Angio (+) Group (n = 26)	Angio (-) Group (n = 45)	p Value
CMR LVEDVI (ml/m ²)	69 ± 11	129 ± 44	133 ± 31	126 ± 50	0.54
CMR LVESVI (ml/m ²)	23 ± 5	97 ± 43	101 ± 30	94 ± 49	0.53
CMR EF (%)	67 ± 5	27 ± 10	26 ± 8	28 ± 11	0.37
Enhancement distribution					
Subendocardial (<50% wall extent)	—	18 (25)	15 (58)	3 (7)	<0.0001
Transmural (≥50% wall extent)	—	16 (22)	13 (50)	3 (7)	<0.0001
Subendocardial and/or transmural	—	25 (35)	21 (81)	4 (9)	<0.0001
Mid-wall	—	7 (10)	3 (11)	4 (9)	0.70

All data are expressed as the number (%) or mean value ± SD. Normal ranges are for males. The p values compare A and B groups. The p values were obtained using the two-tailed Student *t* test for continuous variables or the two-tailed Fisher exact test for categorical variables. Numbers in **boldface** indicate p values <0.05. CMR = cardiovascular magnetic resonance; EF = ejection fraction; LVEDVI = left ventricular end-diastolic volume index (indexation to body surface area); LVESVI = left ventricular end-systolic volume index (indexation to body surface area).

read by a single cardiologist who was blinded to the CMR results.

Statistical analysis. The distribution of continuous variables was characterized by reporting the mean value ± SD, whereas the distribution of categorical variables was expressed as frequencies. Comparisons between groups were made, where appropriate, with the two-sample *t* test for continuous data and chi-square or Fisher exact test for discrete data. A level of two-tailed *p* < 0.05 was used to indicate statistical significance.

RESULTS

Baseline characteristics. Based on angiographic findings, 26 patients (26/71, 37%) showed CAD (angio [+] group) and 45 did not (45 of 71, 63%) (angio [-] group). The characteristics of the study population are summarized in Table 1. The angio [-] group was younger and with fewer risk factors than the angio [+] group. The interval between tests (angiography to CMR) was similar in both groups. Eleven patients in the angio (+) group (11 of 26, 42%) had

obstructive multivessel disease. Table 2 shows the results of CMR. There were no significant differences in LV parameters between groups.

The presence of LGE was significantly higher in patients with CAD. Twenty-one patients (21 of 26, 81%) in the angio (+) group had subendocardial and/or transmural enhancement, whereas only 4 (9%) of 45 patients in the angio [-] group had subendocardial and/or transmural enhancement (*p* < 0.001) (Table 2, Figs. 1 and 2). The five patients in the angio (+) group who showed no subendocardial or transmural enhancement had obstructive stenosis in nonproximal segments of the right coronary artery or left circumflex coronary artery, but severe LV dysfunction. In 7 patients (7 of 71, 10%), we found a different pattern of mid-wall enhancement; 3 of 26 patients in the angio (+) group and 4 of 45 in the angio (-) group (11% vs. 9%, *p* = 0.7) (Table 2) had late enhancement of mid-wall distribution. All three patients in the angio (+) group who showed mid-wall enhancement had one-vessel disease. In addition, in two of three patients in the angio (-) group, both

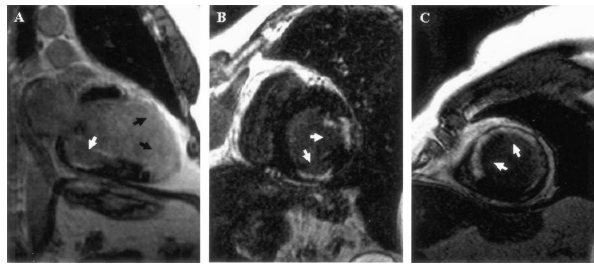


Figure 1. A patient with three-vessel coronary artery disease and severe left ventricular dysfunction (angio [+] group), with a multisegmentary pattern of subendocardial and transmural late gadolinium enhancement (LGE) suggesting previous myocardial infarction. (A) Long-axis two-chamber view showing a transmural LGE pattern in anterior and apical segments in the left anterior descending coronary artery territory (black arrows), as well as a subendocardial LGE pattern in the basal inferior segment in the right coronary artery territory (white arrow). (B) Short-axis mid-cavity view showing a transmural LGE pattern in mid-antrolateral and inferolateral segments affecting the anterolateral papillary muscle, as well as a subendocardial LGE pattern in mid-inferior segment (white arrows). (C) Short-axis apical view showing a transmural LGE pattern in apical anterior and septal segments (white arrows).

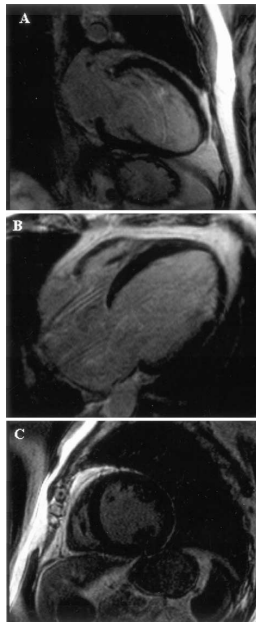


Figure 2. One patient with severe left ventricular dysfunction without coronary artery disease (angio [−] group) and no late gadolinium enhancement (LGE). (A) Long-axis two-chamber view. (B) Long-axis four-chamber view. (C) Short-axis mid-cavity view. Note no LGE in the suppressed myocardium.

patterns coexisted, with the mid-wall distribution located in different segments than the subendocardial enhancement (Fig. 3).

DISCUSSION

We evaluated the capability of LGE-CMR to distinguish LV systolic dysfunction related or not to CAD in HF patients without a previous history of MI or clinical data suggesting CAD. We found an overall sensitivity of 81%, specificity of 91%, and diagnostic accuracy of 87% in determining the presence of obstructive CAD in our patients using angiography as a diagnostic standard. Our findings are consistent with previous studies that evaluated patients with known CAD (18–20), suggesting that LGE-CMR may be useful in distinguishing LV systolic dysfunction related or not to CAD. As we have shown, this

differentiation is also feasible in HF patients without clinical suspicion of CAD as the underlying cause.

In our study, 5 (19%) of 26 patients did not show subendocardial or transmural LGE despite the presence of obstructive coronary lesions. As patients in our angio (+) group did not have a previous history of MI, the presence of CAD might not be associated with myocardial necrosis, thus hindering the detection of scarred tissue by LGE. Regional ventricular dysfunction without late enhancement in patients with ischemic heart disease has been observed previously (17,18). On the other hand, the presence of CAD in these patients could not be the cause of LV systolic dysfunction, particularly in the absence of proximal stenosis of a major coronary artery, and therefore with little capacity to provoke large areas of myocardial hibernation (27,28). In our study, taking into account angiographic data, the sole presence of CAD would not explain the severity of LV dysfunction that showed patients in the angio (+) group without LGE.

Four (9%) of the 45 patients without coronary artery stenosis showed a pattern of subendocardial and/or transmural LGE that was indistinguishable from the patients with CAD. Similar findings have been reported previously by McCrohon et al. (19) and Bello et al. (20), with 8 (13%) of 63 patients and 2 (12%) of 17 patients, respectively. The explanation of this finding might be either a previous MI without significant CAD (29,30) or the occurrence of a silent MI between the coronary angiogram and CMR. There is little possibility of the latter in our study, considering the short time between both tests (1.7 ± 3.5 months in the angio [+] group).

In our study, late mid-wall gadolinium enhancement distribution was only found in 4 (9%) of 45 patients in the angio [−] group, and therefore it was a nonsensitive method for the diagnosis of idiopathic dilated cardiomyopathy. Moreover, the fact that mid-wall enhancement coexisted with subendocardial enhancement in 2 (9%) of 21 patients in the angio (+) group (Fig. 3) suggests that dilated cardiomyopathy and CAD can coexist. The pattern of late mid-wall gadolinium enhancement has been recently described in patients with dilated cardiomyopathy (19), as well as in other conditions, such as hypertrophic cardiomyopathy (31–34) and infiltrative disease (35,36). The clinical significance of this finding, presumably related to interstitial fibrosis, has not yet been established and warrants further investigation.

Late gadolinium enhancement may add useful information in two ways to the etiologic classification of HF with LV systolic dysfunction: 1) patients with subendocardial or transmural scarring and unobstructed coronary arteries may have LV systolic dysfunction due to a silent previous MI, as suggested by McCrohon et al. (19); and 2) patients without scarring and with one-vessel disease with no proximal stenosis of a major coronary artery should be considered as having nonischemic cardiomyopathy from a diagnostic and prognostic point of view (7).

Clinical implications. Coronary angiography is routinely performed to exclude the presence of CAD in patients with

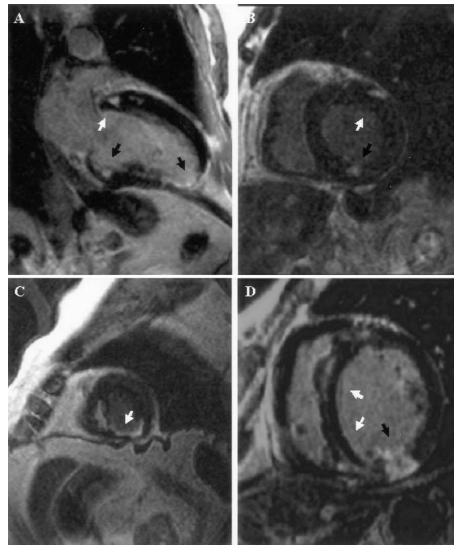


Figure 3. Two patients with significant one-vessel disease (angio [+1] group) showing coexistence of subendocardial and/or transmural with mid-wall late gadolinium enhancement (LGE) patterns. Patient #1 (A, B, and C) and Patient #2 (D). (A) Long-axis two-chamber view showing one patchy foci of mid-wall LGE distribution enhancement in the basal anterolateral segment (white arrow) coexisting with subendocardial LGE in basal inferior and apical inferior segments and with transmural LGE in the apex segment (black arrows). (B) Short-axis basal view showing patchy foci of mid-wall distribution in the basal anterolateral segment (white arrow) and subendocardial LGE in the basal inferior segment (black arrow). (C) Short-axis apical view showing subendocardial LGE in the apical inferior segment and transmural LGE in apical septal and apical lateral segments (white arrow). (D) Short-axis mid-cavity view of another patient showing longitudinal striae of mid-wall distribution LGE in mid-anteroseptal and mid-inferoseptal segments (white arrows) coexisting with transmural LGE in the mid-inferior segment (black arrow).

HF and LV systolic dysfunction without a history of MI or angina, because perfusion defects and segmental wall motion abnormalities detected by noninvasive tests suggest CAD, but these signs are frequently also seen in patients with nonischemic cardiomyopathy (2). In our group of patients with LV systolic dysfunction and a low probability of CAD, the detection of LGE with CMR was a powerful diagnostic tool for classifying the underlying cause of cardiomyopathy. In our experience, it improved information obtained from angiographic data that may have important prognostic and therapeutic implications. In particular, as the absence of LGE excludes the presence of infarction or severe CAD, it may be unnecessary to perform diagnostic coronary angiography routinely in this setting.

Study limitations. It can be argued that large areas of hibernating myocardium without necrosis can lead to severe ischemic LV systolic dysfunction without showing LGE

(27,28). However, this scenario is very uncommon, particularly if there is no clinical angina. Indeed, no patient in our study presented with this condition. On the other hand, other forms of nonischemic heart disease can cause LGE (13,16,31-36). Nevertheless, the prevalence of these other disorders is rather low compared with CAD, and their clinical presentation is often different and leads to a correct diagnosis.

Conclusions. Late gadolinium enhancement using CMR is a useful tool for classifying patients with HF and LV systolic dysfunction in relation to the presence or absence of underlying CAD. It improves on the information obtained from angiographic data. In our patients with HF and LV systolic dysfunction but without clinical suspicion of CAD, LGE-CMR allowed us to rule out the presence of significant CAD. Thus, this technique may become a valid noninvasive imaging alternative to coronary angiography.

Acknowledgment

The authors thank Ernesto Castillo, MD, for his help with the English translation of the manuscript.

Reprint requests and correspondence: Dr. Francisco Ridocci, Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario, Avda. Tres Cruces 2a, 46014 Valencia, Spain. E-mail: ridocci_fra@gva.es.

REFERENCES

1. Gheorghiadu M, Bonow RO. Chronic heart failure in the United States: a manifestation of coronary artery disease. *Circulation* 1998; 97:282-9.
2. Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology Web Site. Available at: http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm. Accessed October 2003.
3. Sutton GC. Epidemiologic aspects of heart failure. *Am Heart J* 1996;120:1538-40.
4. Remme WJ, Swedberg K, Cleland J, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1527-60.
5. Barr BA, Shaw LK, McCants CB, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or non-ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002-8.
6. Adams KF, Dunlap SH, Sueta CA, et al. Relation between gender, etiology and survival in patients with symptomatic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996;28:1781-8.
7. Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210-8.
8. Yusuf S, Zucker D, Peduzzi P, et al. Effect of coronary artery bypass surgery on survival: overview of 10-year results from randomized trials by the Coronary Artery Bypass Surgery Trialists Collaboration. *Lancet* 1994;344:563-70.
9. Eagle K, Guyton RA, Davidoff R, et al. ACC/AHA guidelines for coronary artery bypass graft surgery: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1991 Guidelines for Coronary Disease Bypass Graft Surgery). *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1262-347.
10. Grothues F, Smith GC, Moon JC, et al. Comparison of interstudy reproducibility of cardiovascular magnetic resonance with two-dimensional echocardiography in normal subjects and in patients with heart failure or left ventricular hypertrophy. *Am J Cardiol* 2002;90:29-34.
11. Schalla S, Nagel E, Lechmkuhl H, et al. Comparison of magnetic resonance real-time imaging of left ventricular function with conventional magnetic resonance imaging and echocardiography. *Am J Cardiol* 2001;87:95-9.
12. Belenger NG, Burgess MI, Ray G, et al. Comparison of left ventricular ejection fraction and volumes in heart failure by echocardiography, radionuclide ventriculography and cardiovascular magnetic resonance. *Eur Heart J* 2000;21:1387-96.
13. Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al. Cardiovascular T2* (T2 star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171-9.
14. Moon JCC, Fisher NG, McKenna WJ, Pennell DJ. Detection of apical hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance in patients with non diagnostic echocardiography. *Heart* 2004; 90:645-9.
15. Fattori R, Rocchi G, Celletti F, Bertaccini P, Rappelli C, Gavelli G. Contribution of magnetic resonance imaging in the differential diagnosis of cardiac amyloidosis and symmetric hypertrophic cardiomyopathy. *Am Heart J* 1998;136:824-30.
16. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8.
17. Kim RJ, Wu E, Rafael A, et al. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med* 2000;343:1445-53.
18. Wu E, Judd RM, Vargas JD, Klocke FJ, Bonow RO, Kim RJ. Visualization of the presence, location and transmural extent of healed Q-wave and non-Q-wave myocardial infarction. *Lancet* 2001;357:21-8.
19. McCrohon JA, Moon JCC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54-9.
20. Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing beta-blocker therapy. *Circulation* 2003;108:1945-53.
21. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959-69.
22. Lauer MS, Larson MG, Levy D. Gender-specific reference M-mode values in adults: population-derived values with consideration of the impact of height. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:1039-46.
23. Simonetti OP, Kim RJ, Fieno DS, et al. An improved magnetic resonance imaging technique for the visualization of myocardial infarction. *Radiology* 2001;218:215-23.
24. Lorenz CH, Walker ES, Morgan VL, Klein SS, Graham TP. Normal human right and left ventricular mass, systolic function and gender differences by cine magnetic resonance imaging. *J Cardiovasc Magn Reson* 1999;1:7-21.
25. Pennell DJ. Ventricular volume and mass by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2002;4:507-13.
26. Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, 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;105:539-42.
27. Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Annu Rev Med* 1999;50:75-86.
28. Elssasser A, Scheffler M, Klawnschorn WP, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997;96:2920-31.
29. Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570-80.
30. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
31. Wilson JM, Villareal RP, Hariharan R, Masumi A, Muthupillai R, Flamm SD. Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2002;29:176-80.
32. Choudhury L, Mahrholdt H, Wafner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156-64.
33. Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260-4.
34. Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot 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.
35. Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson-Fabry disease (1). Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151-5.
36. Moon JCC, Mundy HR, Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type 3. *Circulation* 2003;107:e47.

Late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance identifies patients with standardized definition of ischemic cardiomyopathy: A single centre experience

Carlos J. Soriano^a, Francisco Ridocci^{a,*}, Jordi Estornell^b, José L. Pérez-Boscá^a,
Francisco Pomar^a, Alberto Trigo^a, Ana Planas^a, Mercedes Nadal^a, Victoria Jacas^a,
Vicente Martínez^b, Rafael Paya^a

^a Servicio de Cardiología, Consorcio Hospital General Universitario de Valencia, Spain

^b Unidad de TC y RM, ERESA, Valencia, Spain

Received 23 November 2005; received in revised form 7 March 2006; accepted 11 March 2006
Available online 7 July 2006

Abstract

Background: Definition of ischemic cardiomyopathy (IC) is not always obvious, which is why new criteria based on prognosis and the extent of the coronary artery disease (CAD) have been proposed. In the present study, we assess the capability of late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance (CMR) for predicting IC as determined by standardized criteria previously reported.

Methods and results: 123 patients with heart failure (HF) and left ventricular (LV) systolic dysfunction, underwent both late gadolinium-enhanced CMR and coronary angiography 37/123 (30%) of patients were assigned to the IC group and 86/123 (70%) to the non-IC group. Subendocardial late gadolinium enhancement (LGE) was found in 35/37 (94%) of patients in the IC group, whereas only 12/86 (14%) had this distribution in the non-IC group ($p < 0.001$). There was a significant positive correlation between the extent of subendocardial LGE and that of the CAD as determined by the CAD Prognostic Index ($r = 0.78$, $p < 0.01$), the number of coronary stenoses $\geq 50\%$ ($r = 0.76$, $p < 0.01$) and the number of coronary stenoses of any percentage ($r = 0.70$, $p < 0.01$).

Conclusion: In patients with HF and LV systolic dysfunction presence of subendocardial LGE makes an excellent indicator of underlying significant CAD, and the extent of the LGE correlates with the severity of the disease. It is therefore appealing as a method for diagnosing IC. © 2006 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

Keywords: Cardiovascular magnetic resonance; Heart failure; Ischemic cardiomyopathy

1. Introduction

Because of the high rate of coronary disease in patients suffering from heart failure (HF) and left ventricular (LV) systolic dysfunction, the etiological analysis is based on excluding underlying coronary artery disease (CAD) [1–3]. Heart failure associated with idiopathic dilated cardiomyo-

pathy may be clinically indistinguishable from that caused by ischemic cardiomyopathy (IC). The angina symptoms and risk factors generally associated with CAD are not sufficient as exclusion criteria nor are they invariable. Furthermore the frequent association with complete left bundle branch block in the ECG makes diagnosis even more difficult, since it impedes the detection of Q waves suggestive of a previous myocardial infarction [4].

The final diagnosis of IC depends on documenting obstructive CAD by means of coronary angiography, but even with the observational information about the coronary anatomy, the determination of IC is not always simple or obvious, which is why new criteria based on prognosis and

* Corresponding author. Servicio de Cardiología, Hospital General Universitario, Avda. Tres Cruces, 2a, 46014 Valencia, Spain. Tel.: +34 96 197 20 00x52284; fax: +34 96 197 21 61.

E-mail address: ridocci_fra@gva.es (F. Ridocci).

the extent of the disease have been proposed [5,6]. Although coronary angiography carries little risk of complications, those complications can be serious [7], and a noninvasive diagnostic approximation may therefore be preferable, especially in patients who present without any chest pain.

It has been shown recently that using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance (CMR) to detect areas of necrotic tissue in the myocardium of patients with HF makes it possible to identify those with underlying CAD [8], even in patients without a history of myocardial infarction or clinical findings suggestive of CAD [9].

In the present study, we adopt the hypothesis that areas of subendocardial myocardial necrosis are highly prevalent in patients suffering from HF with LV systolic dysfunction due to CAD. We assess the capability of late gadolinium enhancement (LGE) for predicting IC as determined by standardized criteria previously reported [6].

2. Methods

2.1. Patient population

We prospectively selected the patients from our cardiology department either at hospital admission or during scheduled visits to our HF clinic. The selection criteria were the following: 1. clinical evidence of HF; 2. LV systolic dysfunction documented by echocardiograms as LV ejection fraction <50%. The exclusion criteria were: 1. acute myocardial infarction and/or unstable angina in the previous three months; 2. secondary causes of HF, including significant primary valve disease and constrictive pericarditis; 3. conditions that might associate with LGE, such as hypertrophic cardiomyopathy, restrictive cardiomyopathy and myocarditis; 4. contraindications for performing CMR. One hundred twenty-three patients were thus recruited and were studied by means of late gadolinium-enhanced CMR and coronary angiography. None of these patients were hospitalized or showed clinical signs of myocardial infarction between the coronary angiography and the CMR. The study was approved by our Institutional Medical Ethics Committee, and written, informed consent was obtained from all patients.

2.2. CMR

The CMR images were obtained with a 1.5 T system (Magnetom Sonata, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) following the methodology described elsewhere [9]. Briefly, an ECG-gated steady-state free-precession pulse sequence was used to obtain the LV short-axis slices, and with these the LV functional parameters were calculated using specific software (Argus, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany). The LGE images in the various short-axis slices (usually 12 for patient) were acquired 10 min after intravenous injection of 0.1 mmol/kg gadolinium DTPA (Schering AG, Germany) by using an inversion-recovery

three-dimensional turbo fast gradient echo pulse sequence. The inversion time was adjusted iteratively in order to null normal myocardium.

2.3. Gadolinium enhancement analysis

The short-axis slices were segmented, and the extent of the LGE was assessed, using a standard 17-segment model [10]. In the present study we only analysed the LGE that had the subendocardial distribution typical of ischemic myocardial necrosis [11]. For assessment of the extent and distribution of LGE we required agreement between two observers. The complete set of short-axis delayed enhancement images from the atrioventricular ring to the apex was divided into three groups for assessing the extent of LGE in basal, mid-cavity and apical segments respectively. The short-axis slices of each group were segmented following the model [10]; the average segmental transmural extent of LGE in each segment was assessed visually, and blind to the coronary angiography results, on the following semiquantitative rating scale: 0=no enhancement, 1=1–25%, 2=26–50%, 3=51–75%, 4=76–100% enhancement extent. The final enhancement score assigned to each segment of the 17-segment model was simplified by taking into account only the maximum score obtained from all the corresponding segments of the basal, mid-cavity and apical short-axis slices groups (usually 4 for each). The scores obtained from the 17 segments in each patient were summed, yielding a range of 0 to 68.

2.4. Coronary angiography

The degree of coronary artery stenosis was assessed visually by an expert examiner who was blind to the CMR results. The coronary lesions were classified according to the percentage of narrowing in the angiographic luminal diameter. The following scale was used: 0=normal coronary artery; 1=1–49% stenosis; 2=50–74% stenosis; 3=75–94% stenosis; 4=95–100% stenosis. The extent of CAD was characterized in each patient by calculating the total number of coronary lesions (whatever their degree of stenosis), the number of stenoses $\geq 50\%$, and applying the Coronary Artery Disease Prognostic Index. This index has been validated by several studies of prognostic information in patients with LV systolic dysfunction related to CAD [5,6].

2.5. Definition of ischemic cardiomyopathy

Based on the coronary angiography results and the medical history of patients, the criterion for determining IC covered: 1. history of myocardial infarction and/or coronary revascularization; 2. stenosis $\geq 75\%$ in the left main coronary artery and/or in the anterior descending coronary artery before the first diagonal branch; 3. two or more stenoses $\geq 75\%$ in epicardial coronary arteries. From the prognosis standpoint, this criterion improves the classification of patients with heart failure related to underlying CAD [6].

Table 1
Baseline characteristics of patients with ischemic cardiomyopathy and nonischemic cardiomyopathy

Characteristic	Entire group (n=123)	Ischemic cardiomyopathy (n=37)	Nonischemic cardiomyopathy (n=86)	p value
Age in years	60±13	64±12	58±13	0.01
Gender: M, n (%) / F, n (%)	99 (80) / 24 (20)	31 (84) / 6 (16)	68 (79) / 18 (21)	0.54
BMI (kg/m ²)	27±5	27±4	27±5	0.69
LVEF (%)	28±10	28±7	27±11	0.76
NYHA score	2.6±0.6	2.5±0.6	2.6±0.6	0.44
Duration of HF symptoms (months)	14±26	13±23	14±28	0.82
Previous MI, n (%)	15 (12)	15 (40)	–	
Previous revascularization, n (%)	2 (<1)	2 (5)	–	
Typical angina, n (%)	21 (17)	6 (16)	15 (17)	0.86
Risk factors: n (%)				
Hypertension	57 (46)	18 (49)	39 (45)	0.73
Dyslipemia	37 (30)	20 (54)	17 (20)	< 0.001
Diabetes	32 (26)	16 (43)	16 (19)	0.004
Smoker	36 (29)	13 (35)	23 (27)	0.34
Ex-smoker	35 (28)	12 (32)	23 (27)	0.52
No. of risk factors	1.6±1	2.1±1	1.4±1	0.001
ECG characteristics: n (%)				
Atrial fibrillation	32 (26)	7 (19)	25 (29)	0.23
LBBB	38 (31)	9 (24)	29 (34)	0.30
RBBB	12 (10)	3 (8)	9 (10)	1*
Minor T-wave changes	45 (36)	17 (46)	28 (32)	0.15
Poor R-wave progression	42 (34)	15 (40)	27 (31)	0.32
Significant Q wave	8 (6)	7 (19)	1 (1)	0.001*
Normal ECG	2 (2)	0 (0)	2 (2)	1
Interval CA to CMR, months	5±12	4±11	5±13	0.71

All values are expressed as the number and percentage, n (%), of patients or mean value±SD. All p values compare ischemic cardiomyopathy and nonischemic cardiomyopathy groups. The p values were obtained using the two-tailed Student t test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables (unless otherwise indicated). Numbers in bold face indicate p values<0.05.

Abbreviations: BMI = body mass index, CA = coronary angiography, CMR = cardiovascular magnetic resonance, ECG = electrocardiographic or electrocardiogram, F = female, HF = heart failure, LBBB = left bundle-branch block, LVEF = left ventricular ejection fraction, M = male, MI = myocardial infarction, NYHA = New York Heart Association, RBBB = right bundle-branch block.

* Fisher's exact test.

2.6. Statistical analysis

All continuous variables were expressed as mean±SD, while the qualitative variables were expressed as absolute frequencies and as percentages. Patients were divided as above into two groups (those with and those without IC), taking as benchmarks their histories of myocardial infarction and/or coronary revascularization, and the coronary angiogram results. Then, we calculated the sensitivity, specificity and overall accuracy of late gadolinium-enhanced CMR for the diagnosis of IC. We analysed intraobserver and inter-observer agreement to determine the location and the extent of LGE in 10 random studies (170 segments) in patients assigned to the IC group, and we rated it by means of Cohen's kappa index (interobserver agreement $\kappa=0.72$; intraobserver 1 agreement $\kappa=0.78$; intraobserver 2 agreement $\kappa=0.81$). Comparison of the continuous variables in both groups was performed by means of the unpaired t test, while the qualitative variables were compared using the χ^2 test, or by the Fisher exact test when necessary. The correlation between the parameters 'extent of subendocardial LGE' and 'extent of CAD' was rated by calculating the Spearman r coefficient. A 2-tailed level $p<0.05$ was used to determine statistical significance. All statistical analysis was performed with SPSS for Windows, version 11 (SPSS inc, Chicago, Illinois).

3. Results

Based on clinical histories and the results from coronary angiography, 37/123 (30%) of patients were assigned to the IC group and 86/123 (70%) to the nonischemic cardio-

Table 2
Angiographic characteristics of patients

Characteristic	Ischemic cardiomyopathy (n=37)	Nonischemic cardiomyopathy (n=86)
CAD Prognostic Index ^a	54±21	4±9
Obstructive CAD ^b	37 (100)	13 (15)
1 VD	8 (22)	13 (15)
2 VD	7 (19)	–
3 VD	21 (57)	–
LMCA	4 (11)	–
Proximal LAD	17 (46)	–

All values are expressed as the number and percentage, n (%), of patients or mean value±SD.

Abbreviations: CAD = coronary artery disease, LAD = left anterior descending coronary artery, LMCA = left main coronary artery, VD = vessel disease.

^a CAD Prognostic Index was obtained in each patient as specified in Refs. [5,6].

^b Obstructive CAD was defined as the presence of any epicardial coronary vessel with $\geq 50\%$ stenosis.

Table 3
Distribution and extent of late gadolinium enhancement

Characteristic	Ischemic cardiomyopathy (n=37)	Nonischemic cardiomyopathy (n=86)	p value
Endocardial LGE, n (%)	35 (94)	12 (14)	<0.001
Average number of segments with endocardial LGE	5±3	0.3±0.9	<0.001
Average endocardial LGE score	13±10	0.6±2	<0.001
Endocardial LGE score, n (% of patients)			
0	2 (5)	74 (86)	–
1–7	9 (24)	10 (12)	–
8–14	13 (35)	2(2)	–
15–21	8 (22)	0	–
>21	5 (14)	0	–

All values are expressed as the number and percentage, n (%), of patients or mean value±SD. All p values compare ischemic cardiomyopathy and nonischemic cardiomyopathy groups. The p values were obtained using the two-tailed Student t test for continuous variables or the chi-square test for categorical variables. Numbers in bold face indicate p values<0.05. Abbreviations: LGE = late gadolinium enhancement.

myopathy group. The baseline characteristics of the patients in both groups are shown in Table 1. The patients in the IC group were older and had more risk factors. There were no significant differences in gender, nor in the LV ejection fraction, New York Heart Association functional class, progress of the disease over time, and the length of the interval between tests. The ECG characteristics were similar in both groups except for the significant Q waves, which were more frequent in the IC group. Table 2 gives the coronary angiograph features of both groups.

The LGE distribution and extent data are given in Table 3. Subendocardial distribution of LGE was found in 35/37 (94%) of patients in the IC group, whereas only 12/86 (14%) had this distribution in the non-IC group (p<0.001). Subendocardial LGE was found in all patients with previous history of myocardial infarction, 15/15 (100%). Table 4 shows the efficiency parameters of subendocardial LGE detection for diagnosing IC or any coronary lesion ≥50%. Determining the presence of subendocardial LGE was 94% (IC 95% 86–100) sensitive, 86% (IC 95% 79–93) specific and 89% (IC 95% 84–94) precise overall for diagnosing IC. There was a significant positive correlation between the

Table 4
Diagnosis of ischemic cardiomyopathy and obstructive CAD using late gadolinium-enhanced CMR

	SENS	SPEC	PPV	NPV	Overall accuracy
Ischemic cardiomyopathy ^a	94 (86–100)	86 (79–93)	74 (62–86)	97 (93–100)	89 (84–94)
Obstructive CAD ^b	78 (67–89)	89 (82–96)	83 (72–94)	85 (77–93)	84 (78–90)

All values are expressed as the number and percentage, n (%), (95% confidence interval). Abbreviations: CAD = coronary artery disease, CMR = cardiovascular magnetic resonance, NPV = negative predictive value, PPV = positive predictive value, SENS = sensitivity, SPEC = specificity.
^a Ischemic cardiomyopathy was defined as the presence of previous myocardial infarction and/or previous coronary revascularization and/or ≥75% stenosis of left main or proximal left anterior descending coronary artery and/or ≥75% stenosis of two or more epicardial vessels.
^b Obstructive CAD was defined as the presence of any epicardial coronary vessel with ≥50% stenosis.

Table 5
Correlation analysis between subendocardial late gadolinium enhancement and extent of coronary artery disease

Characteristic	Segments with subendocardial LGE		LGE score	
	r	p value	r	p value
CAD Prognostic Index ^a	0.78	<0.01	0.78	<0.01
Coronary stenosis ≥50% ^b	0.77	<0.01	0.76	<0.01
Any coronary stenosis ^c	0.71	<0.01	0.70	<0.01

The r and p values were obtained using the Spearman correlation analysis. Numbers in bold face indicate p values<0.05.

Abbreviations: CAD = coronary artery disease, LGE = late gadolinium enhancement.

^a The CAD prognostic index was obtained in each patient as specified in Refs. [5,6].

^b Only ≥50% coronary artery diameter stenosis was quantified in each patient.

extent of subendocardial LGE and that of the coronary disease as determined by the CAD Prognostic Index, the number of coronary stenoses ≥50% and the total number of coronary stenoses of any percentage (see Table 5). This positive correlation became more evident when the criteria used for determining the extent of the disease were augmented to take into account not only the number of lesions but also their severity and location (a better correlation with the CAD Prognostic Index).

4. Discussion

The present study demonstrates that the presence of subendocardial LGE found by CMR in patients with HF and LV systolic dysfunction is an excellent indicator for predicting IC as determined by standardized criteria previously reported [6]. If subendocardial LGE is absent, then IC is very improbable. In our study, subendocardial LGE was not observed in only two patients who were classified in the IC group (negative predictive value 97%, IC 95% 93–100), and they both presented with obstructive disease of two vessels rating low-intermediate on the CAD Prognostic Index (37 in both patients). These results confirm our hypothesis that when CAD is associated with HF and LV systolic dysfunction, myocardial necrosis is present in most cases. Furthermore, the positive correlation between the

extent of the subendocardial LGE and the degree of severity of the underlying CAD makes it highly unlikely that subendocardial LGE will go undetected if the disease is extensive — and in fact it did not happen in any of the patients in the study who had a CAD Prognostic Index of >37 .

Areas of subendocardial LGE were observed in 12/86 (14%) of our patients without their meeting the criteria for classification in the IC group. There was no reported history of myocardial infarction in those patients, even though they had areas of LGE that were indistinguishable from those in patients who did have a history. It is well known that there can be silent myocardial infarction without obstructive CAD [12,13]. 5/12 (42%) of the above patients showed some degree of CAD, but the extent of the LGE was very limited (average number of segments with subendocardial LGE 2.2 ± 1 , average gadolinium score 4.7 ± 3.3) in spite of their having severely depressed LV systolic function (LV ejection fraction average 21 ± 9). Hence the degree of systolic dysfunction in these patients was disproportionate to the degree of underlying CAD and myocardial necrosis. It suggests that CAD may not have been the only factor involved in the LV systolic dysfunction of these patients. Presence of subendocardial LGE in HF patients with no history of myocardial infarction varies between 10–15% according to our previous work [9], and a few related studies done so far [8,14]. If no more than their coronary angiographic data were considered, these patients would be assigned to the non-IC group even though LGE would show areas of myocardial necrosis. It is unknown what the prognosis value is of these necrotic areas with subendocardial involvement which are sometimes found in heart failure patients whose etiology is uncertain. This is therefore a topic for further research.

Subendocardial LGE was not observed in 11/50 (22%) of patients who nevertheless had obstructive coronary disease with a stenosis $\geq 50\%$. All the same, since there is a significant positive correlation between the extent of subendocardial LGE and of the CAD, this situation was only produced in patients whose disease was of slight extent: 9/11 (82%) patients with a single diseased vessel and 2/11 (18%) in patients with two diseased vessels, all of these cases not involving the left main coronary artery and/or the proximal segment of the anterior descending coronary artery. Absence of subendocardial LGE differentiated the great majority of patients whose behaviour would have indicated them as non-IC from a prognostic viewpoint (LV systolic dysfunction with no coronary disease, or disease in only one vessel without affecting the main coronary artery or the proximal segment of the anterior descending coronary artery) [5,6].

Other noninvasive methods have been used to distinguish among ischemic and idiopathic cardiomyopathy, including echocardiography [15–20], radionuclide ventriculography [21,22], stress myocardial perfusion imaging [23–26], positron emission tomography [27,28] and electron beam

computer tomography [29]. The success of these different approaches to distinguish between both etiologies of cardiomyopathy has been variable. Our results for differentiating among ischemic and nonischemic cardiomyopathy using CMR (94% sensitivity, 86% specificity and 89% overall accuracy) are comparable with the best results obtained by other techniques for this purpose.

Coronary artery disease can cause LV systolic dysfunction by various mechanisms: those implicated are processes of infarction-induced myocardial necrosis [30,31], severe ischemia and myocardial stunning following episodes of transitory ischemia [32], myocardial hibernation [33,34] and endothelial dysfunction [35–37]. Discovering subendocardial LGE only points directly to the presence of subsidiary necrosis following infarction; the rest of the processes are not discoverable by this technique, and that is its main limitation. However, if the CAD associated with systolic dysfunction is extensive then one can predict that myocardial infarction is highly prevalent. This is borne out by what we found in the great majority of the patients in our study, and it enables us to associate CAD with LV systolic dysfunction when areas of necrosis are detected by means of subendocardial LGE.

Another limitation of the present study is the relatively long interval time between coronary angiography and CMR. Therefore, the occurrence of myocardial infarction after coronary angiography might cause an overestimation of ischemic cardiomyopathy diagnosis using CMR. However, taking into account that no patient in our study was hospitalized or showed clinical signs of myocardial infarction between both tests, all possible new areas of scarred tissue (subendocardial/transmural distribution) detected by CMR, after coronary angiogram was performed, could be explained by occurrence of silent clinically unrecognized myocardial infarction, which is in fact a potential diagnostic advantage of CMR.

Other types of cardiomyopathy may be associated with LGE [38–46], but their incidence is relatively low, and usually the clinical scenario makes it possible to differentiate them.

To sum up, we conclude that in patients with HF and LV systolic dysfunction: 1. absence of subendocardial LGE distinguishes a subgroup of patients with little or no level of CAD; 2. presence of subendocardial LGE makes an excellent indicator of underlying significant CAD leading to identify IC as determined by standardized criteria previously reported. [6], and because the extent of LGE correlates with the severity of the disease assessed by means of CAD index subendocardial LGE could be a marker of prognostic significance which warrants further investigation; 3. if only clinical and coronary angiographic data are used for diagnosing IC, there is a risk of overlooking patients with silent myocardial infarction that is potentially identifiable by detection of subendocardial LGE, and this may have negative clinical consequences.

Detection of subendocardial LGE by cardiovascular CMR is a minimally invasive and highly replicable procedure. It is

therefore appealing as a method for diagnosing IC and merits multi-centre studies to verify it.

Acknowledgements

This research was funded in part by Grant FIS PI042591 from the Instituto de Salud Carlos III.

References

- [1] Nieminen MS, Bohm M, Cowie MR, et al. Executive summary of the guidelines on the diagnosis and treatment of acute heart failure: the Task Force on Acute Heart Failure of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2005;26:384–416.
- [2] Remme WJ, Swedberg K. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure, European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2001;22:1527–60.
- [3] Hunt SA, Baker DW, Chin MH, et al. ACC/AHA guidelines for the evaluation and management of chronic heart failure in the adult: a report of The American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1995 Guidelines for the Evaluation and Management of Heart Failure). 2001. American College of Cardiology Web Site. Available at: http://www.acc.org/clinical/guidelines/failure/hf_index.htm. (Accessed march 2005).
- [4] Gunnarsson G, Eriksson P, Dellborg M. ECG criteria in diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Int J Cardiol* 2001;78:167–74.
- [5] Bart BA, Shaw LK, McCants Jr CB, et al. Clinical determinants of mortality in patients with angiographically diagnosed ischemic or nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:1002–8.
- [6] Felker GM, Shaw LK, O'Connor CM. A standardized definition of ischemic cardiomyopathy for use in clinical research. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:210–8.
- [7] Bashore TM, Bates ER, Berger PB, et al. American College of Cardiology/Society for Cardiac Angiography and Interventions Clinical Expert Consensus Document on cardiac catheterization laboratory standards. A report of the American College of Cardiology Task Force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:2170–214.
- [8] McCrohon JA, Moon JC, Prasad SK, et al. Differentiation of heart failure related to dilated cardiomyopathy and coronary artery disease using gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *Circulation* 2003;108:54–9.
- [9] Soriano CJ, Ridocci F, Estomell J, Jiménez J, Martínez V, De Velasco JA. Noninvasive diagnosis of coronary artery disease in patients with heart failure and systolic dysfunction of uncertain etiology, using late gadolinium-enhanced cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:743–8.
- [10] Cerqueira MD, Weissman NJ, Dilsizian V, 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;105:539–42.
- [11] Kim RJ, Fieno DS, Parrish TB, et al. Relationship of MRI delayed contrast enhancement to irreversible injury, infarct age, and contractile function. *Circulation* 1999;100:1992–2002.
- [12] Topol EJ, Yadav JS. Recognition of the importance of embolization in atherosclerotic vascular disease. *Circulation* 2000;101:570–80.
- [13] Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657–71.
- [14] Bello D, Shah DJ, Farah GM, et al. Gadolinium cardiovascular magnetic resonance predicts reversible myocardial dysfunction and remodeling in patients with heart failure undergoing β -blocker therapy. *Circulation* 2003;108:1945–53.
- [15] Diaz RA, Nihoyannopoulos P, Athanassopoulos G, Oakley CM. Usefulness of echocardiography to differentiate dilated cardiomyopathy from coronary-induced congestive heart failure. *Am J Cardiol* 1991;68:1224–7.
- [16] Sawada SG, Ryan T, Segar D, et al. Distinguishing ischemic cardiomyopathy from nonischemic dilated cardiomyopathy with coronary echocardiography. *J Am Coll Cardiol* 1992;19:1223–8.
- [17] Sharp SM, Sawada SG, Segar DS, et al. Dobutamine stress echocardiography: detection of coronary artery disease in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1994;24:934–9.
- [18] Vigna C, Russo A, De Rito V, et al. Regional wall motion analysis by dobutamine stress echocardiography to distinguish between ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy. *Am Heart J* 1996;131:537–43.
- [19] Cohen A, Chauvel C, Benhalima B, Guyon P, Desert I, Valtj J. Is dobutamine stress echocardiography useful for noninvasive differentiation of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy? *Angiology* 1997;48:783–93.
- [20] Senior R, Janardhanan R, Jetley P, Burden L. Myocardial contrast echocardiography for distinguishing ischemic from nonischemic first-onset acute heart failure: insights into the mechanism of acute heart failure. *Circulation* 2005;112:1587–93.
- [21] Wallis DE, O'Connell JB, Henkin RE, Costanzo-Nordin MR, Scanlon PJ. Segmental wall motion abnormalities in dilated cardiomyopathy: a common finding and good prognostic sign. *J Am Coll Cardiol* 1984;4:674–9.
- [22] Glamann DB, Lange RA, Corbett JR, Hillis LD. Utility of various radionuclide techniques for distinguishing ischemic from nonischemic dilated cardiomyopathy. *Arch Intern Med* 1992;152:769–72.
- [23] Iskandrian AS, Hakki AH, Kane S. Resting thallium-201 myocardial perfusion patterns in patients with severe left ventricular dysfunction: differences between patients with primary cardiomyopathy, chronic coronary artery disease, or acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1986;111:760–7.
- [24] Chikamori T, Doi YL, Yonezawa Y, Yamada M, Seo H, Ozawa T. Value of dipyridamole thallium-201 imaging in noninvasive differentiation of idiopathic dilated cardiomyopathy from coronary artery disease with left ventricular dysfunction. *Am J Cardiol* 1992;69:650–3.
- [25] Tauberg SG, Orije JE, Bartlett BE, Cottington EM, Flores AR. Usefulness of thallium-201 for distinction of ischemic from idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1993;71:674–80.
- [26] Danias PG, Papaioannou GI, Ahlberg AW, et al. Usefulness of electrocardiographic-gated stress technetium-99m sestamibi single-photon emission computed tomography to differentiate ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2004;94:14–9.
- [27] Eisenberg JD, Sobel BE, Geltman EM. Differentiation of ischemic from nonischemic cardiomyopathy with positron emission tomography. *Am J Cardiol* 1987;59:1410–4.
- [28] Mody FV, Brunken RC, Stevenson LW, Nienaber CA, Phelps ME, Schelbert HR. Differentiating cardiomyopathy of coronary artery disease from nonischemic dilated cardiomyopathy utilizing positron emission tomography. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:373–83.
- [29] Badoff MJ, Shaville DM, Lamont DH, et al. Usefulness of electron beam computed tomography scanning for distinguishing ischemic from nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:1173–8.
- [30] Braunwald E, Pfeffer MA. Ventricular enlargement and remodeling following acute myocardial infarction: mechanisms and management. *Am J Cardiol* 1991;68:1D–6D.
- [31] Velazquez EJ, Francis GS, Armstrong PW, et al. An international perspective on heart failure and left ventricular systolic dysfunction complicating myocardial infarction: the VALIANT registry. *Eur Heart J* 2004;25:1911–9.

- [32] Ambrosio G, Betocchi S, Pace L, et al. Prolonged impairment of regional contractile function after resolution of exercise-induced angina. Evidence of myocardial stunning in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1996;94:2455–64.
- [33] Elsasser A, Schelepper M, Klovekorn WP, et al. Hibernating myocardium: an incomplete adaptation to ischemia. *Circulation* 1997; 96:2920–31.
- [34] Rahimtoola SH. Concept and evaluation of hibernating myocardium. *Ann Rev Med* 1999;50:75–86.
- [35] Luscher TF, Boulanger CM, Dohi Y, Yang ZH. Endothelium-derived contracting factors. *Hypertension* 1992;19:117–30.
- [36] Paulus WJ, Vantrimpont PJ, Shah AM. Paracrine coronary endothelial control of left ventricular function in humans. *Circulation* 1995; 92:2119–26.
- [37] Kelly RA, Balligand JL, Smith TW. Nitric oxide and cardiac function. *Circ Res* 1996;79:363–80.
- [38] Anderson LJ, Holden S, Davies B, et al. Cardiovascular T2* (T2 star) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J* 2001;22:2171–9.
- [39] Wilson JM, Villareal RP, Harilalan R, Massumi A, Muthupillai R, Flamm SD. Magnetic resonance imaging of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy. *Tex Heart Inst J* 2002;29:176–80.
- [40] Choudhury L, Mahrholdt H, Wafner A, et al. Myocardial scarring in asymptomatic or mildly symptomatic patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:2156–64.
- [41] Moon JCC, Mundy HR, Lee PJ, Mohiaddin RH, Pennell DJ. Myocardial fibrosis in glycogen storage disease type 3. *Circulation* 2003;107:e47.
- [42] Moon JCC, McKenna WJ, McCrohon JA, Elliot 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.
- [43] Moon JCC, Sachdev B, Elkington AG, et al. Gadolinium enhanced cardiovascular magnetic resonance in Anderson–Fabry disease (1). Evidence for a disease specific abnormality of the myocardial interstitium. *Eur Heart J* 2003;24:2151–5.
- [44] Moon JCC, Reed E, Sheppard MN, et al. The histologic basis of late gadolinium enhancement cardiovascular magnetic resonance in hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2004;43:2260–4.
- [45] Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis. Comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250–8.
- [46] Maceira AM, Joshi J, Prasad SK, et al. Cardiovascular magnetic resonance in cardiac amyloidosis. *Circulation* 2005;118:186–93.

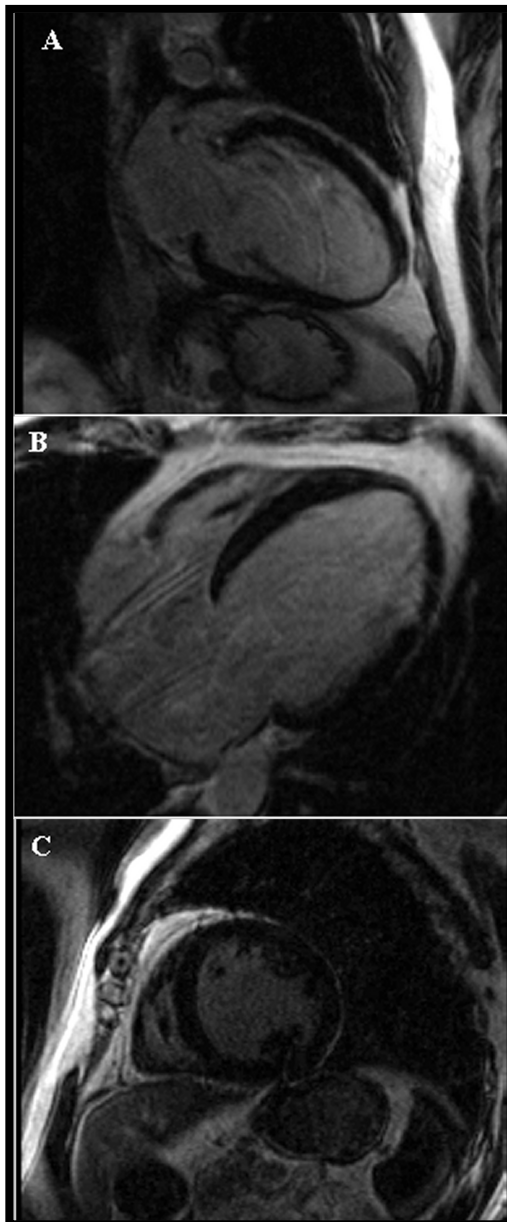
Anexo VII. Ejemplos de imágenes de resonancia magnética en pacientes característicos.

Ejemplo 1. Enfermedad arterial coronaria extensa y realce tardío de gadolinio extenso.



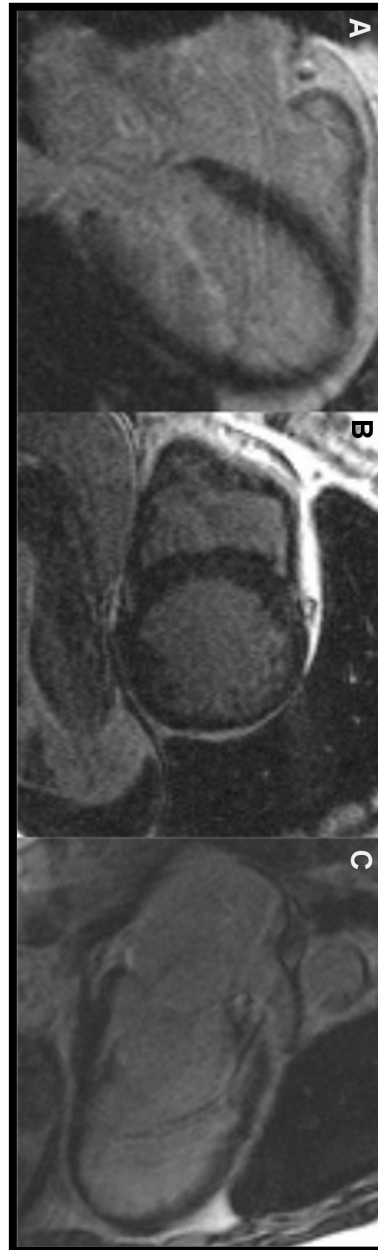
Ejemplo 1. Paciente del grupo de miocardiopatía isquémica con enfermedad arterial coronaria obstructiva de tres vasos y disfunción sistólica severa del ventrículo izquierdo. Patrón de distribución multisegmentario de realce tardío de gadolinio endocárdico y transmural. A: visión de eje largo y de dos cámaras mostrando realce de gadolinio transmural en segmentos anteriores y apicales del territorio de la arteria coronaria descendente anterior (flechas negras), y realce de gadolinio endocárdico en el segmento basal inferior en el territorio de la arteria coronaria derecha (flecha blanca). B: visión de eje corto a nivel cavitario medial mostrando realce de gadolinio transmural en segmentos anterolateral e inferolaterales mediales afectando al músculo papilar anterolateral (flecha blanca). Realce de gadolinio endocárdico en segmento inferior medial (flecha blanca). C: visión de eje corto a nivel apical mostrando realce de gadolinio transmural en segmentos anteriores y septales apicales.

Ejemplo 2. Coronariografía normal y ausencia de realce tardío de gadolinio.



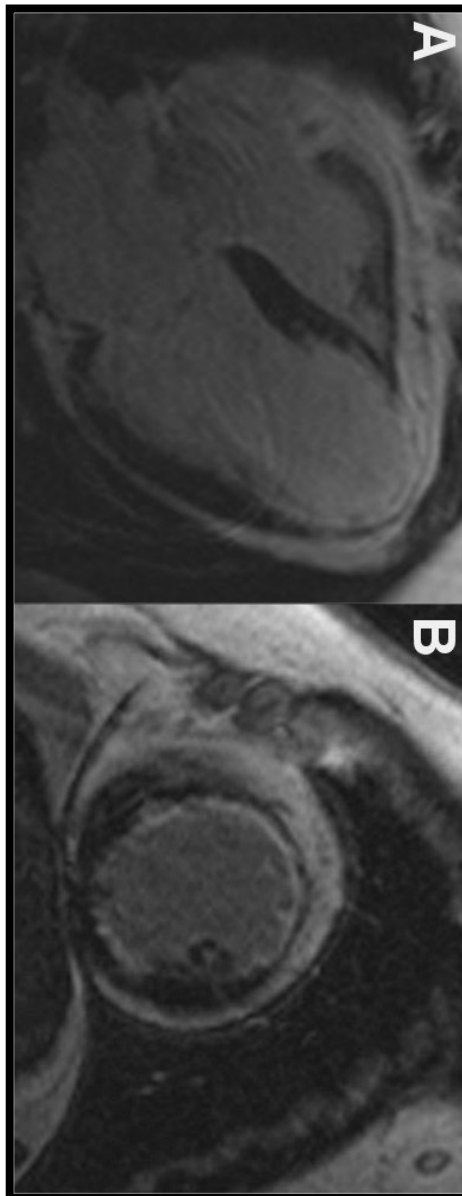
Ejemplo 2. Paciente del grupo de miocardiopatía no isquémica con arterias coronarias normales en la coronariografía y que no mostró realce tardío de gadolinio. A: visión de eje largo y dos cámaras. B: visión de eje largo y cuatro cámaras. C: visión de eje corto a nivel cavitario medial.

Ejemplo 3. Enfermedad arterial coronaria no obstructiva y ausencia de realce tardío de gadolinio.



Ejemplo 3. Paciente del grupo de miocardiopatía no isquémica en el que se detectó una lesión no obstructiva en el segmento medio de la arteria coronaria circunfleja. La disfunción sistólica del ventrículo izquierdo era severa (Fracción de eyección 28%). No se detectó realce tardío de gadolinio. A. Imagen de eje largo y cuatro cámaras. B. Imagen de eje corto a nivel cavitario medial. C. Imagen de eje largo de dos cámaras.

Ejemplo 4. Enfermedad arterial coronaria severa con realce tardío de gadolinio endocárdico.



Ejemplo 4. Paciente del grupo de miocardiopatía isquémica con obstrucción del 100% del segmento proximal de la arteria coronaria descendente anterior y obstrucción del 70% de segmento proximal de la arteria coronaria derecha. Se visualiza realce tardío de gadolinio endocárdico extenso en los segmentos apicales. A. Visión de eje largo y cuatro cámaras. B. Imagen de eje corto a nivel apical.