

ACTA DE EVALUACIÓN DE LA TESIS DOCTORAL

Año académico 2017/18
DOCTORANDO: **HINOJAR BAYDES, ROCÍO**

D.N.I./PASAPORTE: ******2158X**

PROGRAMA DE DOCTORADO: **D420-CIENCIAS DE LA SALUD**
DPTO. COORDINADOR DEL PROGRAMA: **BIOLOGÍA DE SISTEMAS**
TITULACIÓN DE DOCTOR EN: **DOCTOR/A POR LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ**

En el día de hoy 21/06/18, reunido el tribunal de evaluación nombrado por la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado de la Universidad y constituido por los miembros que suscriben la presente Acta, el aspirante defendió su Tesis Doctoral, elaborada bajo la dirección de **JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ // VALENTINA O. PUTMANN**.

Sobre el siguiente tema: *NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO.*


Finalizada la defensa y discusión de la tesis, el tribunal acordó otorgar la CALIFICACIÓN GLOBAL¹ de (no apto,

SOBRESALIENTE

aprobado, notable y sobresaliente):

Alcalá de Henares, 21 de 6 de 2018

EL PRESIDENTE


Fdo.: MARUJA DE MON

EL SECRETARIO


Fdo.: J.F. Rodríguez Palomas

EL VOCAL


Fdo.: J. L. Zamorano Gómez

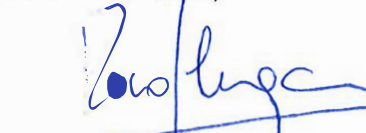
Con fecha 16 de julio de 2018 la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado, a la vista de los votos emitidos de manera anónima por el tribunal que ha juzgado la tesis, resuelve:

- Conceder la Mención de "Cum Laude"
 No conceder la Mención de "Cum Laude"

La Secretaria de la Comisión Delegada



FIRMA DEL ALUMNO,


Fdo.:

¹ La calificación podrá ser "no apto" "aprobado" "notable" y "sobresaliente". El tribunal podrá otorgar la mención de "cum laude" si la calificación global es de sobresaliente y se emite en tal sentido el voto secreto positivo por unanimidad.



Universidad
de Alcalá

COMISIÓN DE ESTUDIOS OFICIALES
DE POSGRADO Y DOCTORADO

En aplicación del art. 14.7 del RD. 99/2011 y el art. 14 del Reglamento de Elaboración, Autorización y Defensa de la Tesis Doctoral, la Comisión Delegada de la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado y Doctorado, en sesión pública de fecha 16 de julio, procedió al escrutinio de los votos emitidos por los miembros del tribunal de la tesis defendida por *HINOJAR BAYDES, ROCÍO*, el día 21/06/18, titulada *NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO.*, para determinar, si a la misma, se le concede la mención "cum laude", arrojando como resultado el voto favorable de todos los miembros del tribunal.

Por lo tanto, la Comisión de Estudios Oficiales de Posgrado **resuelve otorgar** a dicha tesis la

MENCIÓN "CUM LAUDE"

Alcalá de Henares, 18 de julio de 2018
EL VICERRECTOR DE INVESTIGACIÓN Y TRANSFERENCIA



Javier de la Mata de la Mata

Copia por e-mail a:

Doctorando: HINOJAR BAYDES, ROCÍO

Secretario del Tribunal: JOSÉ F. RODRÍGUEZ-PALOMARES. FEA. Dpto. Cardiología. Hptal. Univ. Vall Hebrón

Director/a de Tesis: JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZVALENTINA O. PUTMANN



D. JOSÉ LUIS ZAMORANO GÓMEZ, DOCTOR EN MEDICINA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE ALCALÁ DE HENARES. ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

CERTIFICA:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión con el título **“NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO** “ considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Y para que así conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a 20 de marzo 2018.

Fdo. José Luis Zamorano Gómez



DÑA. VALENTINA PUNTMAN, DOCTORA EN MEDICINA, SUBDIRECTORA DEL INSTITUTO DE IMAGEN CARDIOVASCULAR TRASLACIONAL EN EL HOSPITAL UNIVERSITARIO DE GOETHE. ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA.

CERTIFICA:

Que los trabajos de investigación correspondientes a esta Tesis Doctoral han sido realizados bajo mi supervisión con el título **“NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO”** considerando que cumple las condiciones necesarias para ser presentada a su lectura.

Y para que así conste donde corresponda, a los efectos oportunos, se firma la presente en Alcalá de Henares a 20 de marzo de 2018

Fdo. Valentina Puntmann

VO Puntmann

Dr. D. Pedro de la Villa Polo, Coordinador de la Comisión Académica del Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud.

INFORMA que la Tesis Doctoral titulada **NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA. APLICACIÓN AL DIAGNOSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS. RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO**, presentada por Dña. **ROCÍO HINOJAR BAYDES**, bajo la dirección del Dr. D. José Luis Zamorano Gómez y de la Dra. Dña. Valentina Puntmann, reúne los requisitos científicos de originalidad y rigor metodológicos para ser defendida ante un tribunal. Esta Comisión ha tenido también en cuenta la evaluación positiva anual del doctorando, habiendo obtenido las correspondientes competencias establecidas en el Programa.

Para que así conste y surta los efectos oportunos, se firma el presente informe en Alcalá de Henares a 23 de febrero de 2018.



Sevilla
Fdo. Pedro de la Villa Polo



Universidad
de Alcalá

ESCUELA DE DOCTORADO
Servicio de Estudios Oficiales de
Posgrado

DILIGENCIA DE DEPÓSITO DE TESIS.

Comprobado que el expediente académico de D./D^a _____
reúne los requisitos exigidos para la presentación de la Tesis, de acuerdo a la normativa vigente, y habiendo
presentado la misma en formato: soporte electrónico impreso en papel, para el depósito de la
misma, en el Servicio de Estudios Oficiales de Posgrado, con el nº de páginas: _____ se procede, con
fecha de hoy a registrar el depósito de la tesis.

Alcalá de Henares a _____ de _____ de 20 _____



Fdo. El Funcionario



Programa de Doctorado en Ciencias de la Salud

**NUEVOS BIOMARCADORES DE CUANTIFICACIÓN DE
EDEMA Y FIBROSIS MIOCÁRDICA POR
RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.
APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE MIOCARDIOPATÍAS.
RELACIÓN CON PARÁMETROS DE REMODELADO
VENTRICULAR. VALOR PRONÓSTICO**

Tesis Doctoral presentada por

ROCIO HINOJAR BAYDES

Director:

DR. JOSE LUIS ZAMORANO

Codirectora

DRA. VALENTINA PUNTMANN

Alcalá de Henares 2018

Conformidad del coordinador del departamento de Medicina de la Universidad de Alcalá

**True navigation begins in the human heart.
It's the most important map of all.**

Elizabeth Kapu'uwailani Lindsey

AGRADECIMIENTOS

Esta tesis no es solo una línea de trabajo sino el resultado de un periodo fundamental en mi desarrollo profesional en el ámbito de la investigación. Quiero expresar mi más sincero agradecimiento a todas las personas que han participado en él, en especial:

Al Dr. Jose Luis Zamorano, director de la tesis y jefe del servicio de Cardiología del Hospital Ramón y Cajal. Gracias por creer en mí, por tu motivación para superarme, para que vea fácil lo difícil. Con tu ejemplo me animas a creer que el trabajo duro y constante es la clave para conseguir mis objetivos.

I am especially grateful to my supervisor and co-director of this thesis, Valentina Puntmann. Thanks for the great opportunity to work with you in London. My research development started in your office, you taught me everything from the beginning. Thanks for your patience, your guidance, your constant support, and encouragement. For me, you are not only a teacher, but also a lifetime friend and advisor.

Thank you to all the doctors that I have worked with to complete this work. Particularly, thanks to prof. Eike Nagel for giving me the opportunity to work in your research group at St. Thomas's Hospital (London). Thanks for your supervision and all your decisive suggestions in our projects. I learnt so much working in your team.

Gracias a la Dra. Covadonga Fernández-Golfin por contar conmigo en la unidad. Tu dedicación por los pacientes, tu excelencia profesional y tu perseverancia son un ejemplo para mí. Gracias por tu amistad, gracias por todo lo que me enseñas cada día, y por tener siempre tiempo cuando te necesito.

Gracias a todos los miembros de la unidad de imagen Cardíaca del Hospital Universitario Ramón y Cajal de Madrid. Tengo muchísima suerte de trabajar con compañeros como vosotros.

Gracias a todos los que me he encontrado en mi camino profesional y que me han animado a querer llegar más lejos. En especial gracias a Javier, a Leticia y a Jorge.

Gracias a mis padres. Vuestro apoyo incondicional y vuestra confianza en mí, me hacen creer que puedo con todo. Gracias a Michel, por confiar en mí, por apoyarme en mi desarrollo profesional y por entender lo que es importante para mí.

Por último, gracias a todos los pacientes que colaboraron con su tiempo en el estudio y que con su fortaleza nos enseñan a ser cada día mejores profesionales y mejores personas.

DEDICATORIA

Para Blanca, Elena y Marina

LISTA DE ABREVIATURAS

CV	Cardiovascular
CHTA	Cardiopatía hipertensiva
DE	Desviación estándar
FVC	Fracción volumétrica de colágeno
FEVI	Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
HVI	Hipertrofia ventricular izquierda
IAM	Infarto agudo de miocardio
IC	Insuficiencia cardíaca
LES	Lupus eritematoso sistémico
MCD	Miocardopatía dilatada
MCD-NI	Miocardopatía dilatada no isquémica
MCH	Miocardopatía hipertrófica
RMC	Resonancia magnética cardíaca
RG	Realce tardío de gadolinio
SC	Sarcoidosis cardíaca
TFG	Tasa de filtración glomerular
VD	Ventrículo derecho
VEC	Volumen extracelular
VI	Ventrículo izquierdo
VOP	Velocidad de onda de pulso
VTD	Volumen tele-diastólico
VTS	Volumen tele-sistólico

INDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN.....	12
1. VISIÓN GENERAL DE LAS BASES FÍSICAS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA.....	13
2. SECUENCIAS TRADICIONALES PARA LA CARACTERIZACIÓN TISULAR EN UN ESTUDIO DE RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA	14
3. NUEVAS SECUENCIAS DE MAPEO. APLICACIÓN A LAS MIOCARDIOPATÍAS DE ORIGEN NO ISQUÉMICO	16
HIPÓTESIS DEL TRABAJO	26
OBJETIVOS.....	27
METODOLOGÍA	28
LIMITACIONES.....	34
ESTRUCTURA DEL TRABAJO.....	35
OBJETIVO 1 (MARCADOR DIAGNÓSTICO):	37
1. A. 1. PAPEL DE LOS MAPAS DE T1 EN EL CURSO DE UNA MIOCARDITIS VIRAL. UN NUEVO ALGORITMO DIAGNÓSTICO POR RESONANCIA MAGNÉTICA CARDÍACA.	37
OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS:	63
1.A.2.A. VALORES NATIVOS DE T1 Y T2 POR RMC EN LA MIOCARDITIS LÚPICA: APLICACIÓN AL DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD Y EN LA VALORACIÓN A LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO.	72
1. A. 2. B EL MAPEO DE T1 Y T2 EN LA SARCOIDOSIS SISTÉMICA PROPORCIONA UNA HERRAMIENTA DE DIAGNÓSTICO, ASÍ COMO DE MONITORIZACIÓN DE LA ACTIVIDAD Y RESPUESTA AL TRATAMIENTO EN PACIENTES CON SARCOIDOSIS SISTÉMICA.	98
1.B ÍNDICES DE T1 EN EL DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL ENTRE MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA Y CARDIOPATÍA HIPERTENSIVA.	122
OBJETIVO 2 (MARCADOR DE REMODELADO):	149
LA RIGIDEZ AÓRTICA Y LA FIBROSIS MIOCÁRDICA INTERSTICIAL POR MAPEO DE T1 SE ASOCIAN INDEPENDIENTEMENTE A LOS PARÁMETROS DE REMODELADO EN PACIENTES CON MIOCARDIOPATÍA DILATADA.....	149
OBJETIVO 3 (MARCADOR PRONÓSTICO):.....	170
VALOR PRONÓSTICO DEL MAPEO DE T1 EN LA MIOCARDIOPATÍA DILATADA NO ISQUÉMICA: MORTALIDAD POR TODAS LAS CAUSAS E INSUFICIENCIA CARDIACA.	170
CONCLUSIONES.....	197
REFERENCIAS	199

COMPENDIO DE PUBLICACIONES	208
APÉNDICES.....	210
A. COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES RELACIONADOS CON ESTE TRABAJO	210
B. COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES RELACIONADOS CON ESTE TRABAJO.	213
C. LOGROS Y RECONOCIMIENTOS DERIVADOS DE ESTE TRABAJO.	214

INTRODUCCIÓN

En los últimos años, las técnicas de imagen se han convertido en piedra angular del diagnóstico y manejo de las enfermedades cardiovasculares. La revolución tecnológica ha permitido ampliar el conocimiento de la fisiopatología cardiovascular (CV) a través de la imagen más allá de las alteraciones anatómicas y estructurales. En particular, la resonancia magnética cardíaca (RMC) ha experimentado un gran avance y crecimiento en la última década. El desarrollo de secuencias más rápidas, la mayor disponibilidad de equipos y de personal experimentado ha permitido ampliar el número de indicaciones, adquiriendo progresivamente un lugar estratégico en la cascada diagnóstica y terapéutica de pacientes cardiológicos con miocardiopatías, arritmias ventriculares, tumores cardíacos o enfermedades del pericardio, entre otras. Mas allá de haberse convertido en el patrón oro para el cálculo de volúmenes y de la fracción de eyección, el creciente papel de la RMC se debe a su capacidad única de caracterizar el tejido y detectar los cambios tisulares que acontecen en las diferentes cardiopatías con alta precisión diagnóstica y reproducibilidad, de una manera no invasiva y libre de radiación ionizante. Es por este motivo que las guías de práctica clínica reconocen su gran contribución para confirmar/excluir la etiología de las diferentes miocardiopatías (**figura 1**) [1].

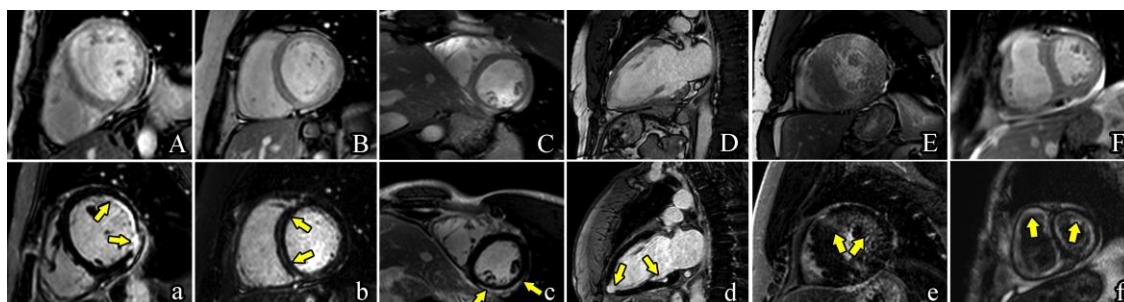


Figura 1: Imágenes por RMC de diferentes miocardiopatías, en la fila superior en secuencias de cine balance (en tele-diástole) y en la fila inferior en secuencias de realce tardío.

A- Miocardiopatía isquémica con área de realce tardío típicamente subendocárdico en la pared anterolateral. B- Miocardiopatía dilatada idiopática con estría intramiocárdica de realce tardío en el septo. C- Miocarditis, con la característica área subepicárdica de realce tardío en la pared inferolateral. D- sarcoidosis cardíaca, con múltiples áreas focales de realce tardío en “sacabocados”. E- miocardiopatía hipertrófica con realce tardío circunferencial. F. Afectación cardíaca por amiloide cardíaco con realce tardío “en anillo”. Tomada con permiso de Hinojar et. Al. *Future Cardiol.* 2014 Mar;10(2):273-89 [3].

Un examen de RMC consta de la combinación de diferentes secuencias (que constituyen los distintos protocolos) adaptados a la patología de base o al contexto clínico del paciente que se quiera estudiar [2]. Las secuencias utilizadas, con o sin el uso de contraste, permiten detectar características funcionales y tisulares que definen algunas cardiopatías como la miocardiopatía hipertrófica o ponen de manifiesto ciertos cambios tisulares que se producen en el tejido cardíaco en respuesta a un daño agudo o crónico.

1. Visión general de las bases físicas de la resonancia magnética

En términos generales, la resonancia magnética se basa en la propiedad que poseen los núcleos de hidrógeno presentes en muchas moléculas del cuerpo humano, incluyendo el agua y los lípidos, de absorber energía electromagnética cuando se someten a un campo magnético potente. Los átomos tras ser sometidos a un campo magnético y excitados con ondas de radiofrecuencia, liberan señales de radiofrecuencia al relajarse, que son captadas por las antenas o bobinas, codificadas en un complejo sistema analógico-digital y finalmente transformadas en diferentes imágenes visualizadas como gama de grises. Dichas imágenes resultantes permiten analizar las características morfológicas de los tejidos, su composición tisular y función [4].

Las secuencias utilizadas en resonancia magnética son una combinación estandarizada de pulsos y gradientes de una determinada magnitud y en un determinado orden. Tras un pulso de radiofrecuencia el vector de magnetización (longitudinal o transversal) se recupera siguiendo un proceso exponencial, que se describe mediante la constante de tiempo T1 y T2 (y T2*) (**figura 2**). En concreto, las imágenes obtenidas tras estas secuencias se utilizan para caracterizar el tejido miocárdico. El tiempo que tarda la magnetización en recuperar su estado de equilibrio depende de diferentes mecanismos que permiten que el spin intercambie energía con la materia circundante. Así por ejemplo, las interacciones con agentes de contraste de gadolinio son particularmente eficaces para acortar el tiempo de relajación longitudinal o T1. Los cambios en el tiempo de relajación del tejido miocárdico en las secuencias potenciadas en T1 (con o sin contraste intravenoso), T2 y T2* pueden reflejar cambios en la composición tisular del miocardio y ser de gran utilidad para el diagnóstico, seguimiento y pronóstico de diversas miocardiopatías. La elección adecuada de dichas secuencias y el conocimiento

del comportamiento de los tejidos en cada una de ellas, permiten realizar un estudio exhaustivo de la patología cardíaca.

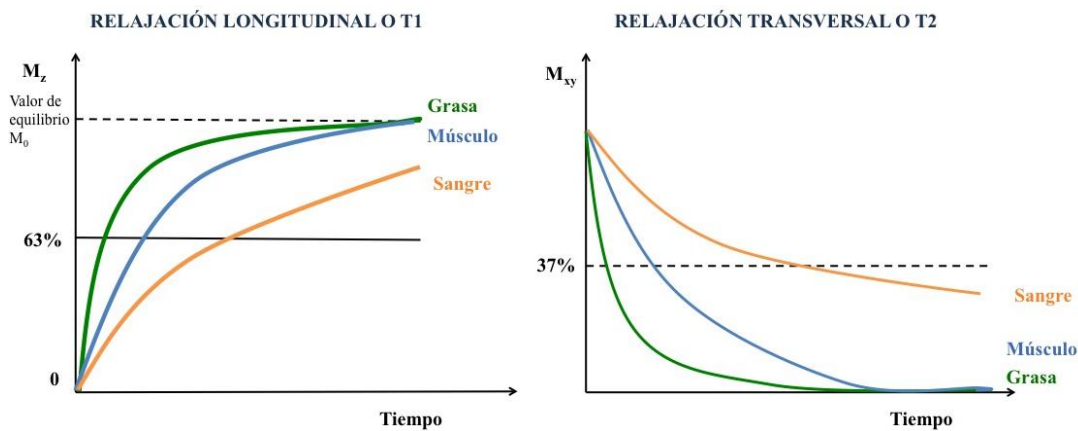


Figura 2: Curvas representativas del proceso de relajación longitudinal y transversal. Izquierda, tiempo de relajación longitudinal o T1: tras un pulso de radiofrecuencia de 90° , el componente z de la magnetización se reduce a 0, pero después se recupera gradualmente hasta el valor de equilibrio. La recuperación de M_z es un proceso exponencial definido por una constante de tiempo o T1. Éste es el tiempo al cual la magnetización de un tejido ha recuperado el 63% de su valor de equilibrio, paralelo a la recuperación del campo magnético principal (en milisegundos). Derecha, tiempo de relajación transversal o T2: tras un pulso de radiofrecuencia de 90° , la amplitud de la magnetización transversal decae exponencialmente (y así también la señal detectada). T2 se define como el tiempo requerido para que el vector de magnetización transversal alcance el 37% de su magnitud original después de su excitación inicial.

2. Secuencias tradicionales para la caracterización tisular en un estudio de resonancia magnética cardíaca

Entre las secuencias de caracterización tisular más relevantes y robustas hoy en día en los protocolos habituales de RMC se encuentra el realce tardío tras la administración de gadolinio (RTG) y las secuencias de sangre negra potenciadas en T2 (T2-STIR).

- **El RTG**, desarrollado hace más de dos décadas, está basado en la captación de contraste de gadolinio en aquellas zonas con aumento del espacio extracelular. El uso del RTG pone de manifiesto las diferencias existentes en la distribución regional y temporal del gadolinio entre distintos tipos de tejidos, como el miocardio sano en comparación con el miocardio necrótico o con el tejido cicatrizal. El gadolinio no se visualiza directamente; la imagen de contraste se basa en la modificación de las propiedades magnéticas del tejido en presencia de gadolinio, el «acortamiento» (aceleración) de la relajación longitudinal del tejido en que se acumula el gadolinio. Así 10-20 minutos tras la administración de

gadolinio la magnetización longitudinal del miocardio (o T1) sano es próximo a cero (y la señal miocárdica es oscura) mientras que aquellas zonas con aumento del espacio extracelular (y por tanto con acúmulo de contraste de gadolinio) aparecen brillantes al poseer un tiempo de relajación T1 más corto. Estas secuencias son útiles para la detección de una cicatriz o fibrosis miocárdica regional [5-7].

- Las secuencias de **T2-STIR** (short-tau inversión recovery), por otro lado, son sensibles a cambios en el contenido de agua en los tejidos y se utilizan para detectar los cambios inflamatorios y el edema miocárdico tras un proceso patológico agudo. Son secuencias que deben ser adquiridas antes de la administración de contraste. Mediante la emisión de un tercer pulso con un T1 corto se suprime la señal de los tejidos con un T1 corto (supresión grasa) y se intensifica la señal con T1 y T2 largos como el tejido edematoso. La sangre sin embargo, no permanece el tiempo suficiente para experimentar tanto el pulso de excitación (de 90°) como el de reorientación (180°) por lo que la sangre no presenta ningún tipo de señal (por eso se denominan secuencias en sangre negra) aumentando así el contraste entre la cavidad y el miocardio.

Habitualmente en la práctica clínica la valoración de las imágenes resultantes de estas secuencias se basa en un análisis cualitativo (y subjetivo) de las mismas. Tanto las imágenes potenciadas en T1 (realce tardío) o en T2 dependen de la presencia de un tejido miocárdico sano que sirva de referencia y permita detectar diferencias regionales entre zonas afectadas y zonas sanas. Este hecho resulta fácil de comprender tras un infarto agudo de miocardio (IAM) donde se produce un daño tisular regional que sigue una distribución concordante con la arteria coronaria responsable del infarto. Así, si un paciente se somete a un estudio de RMC tras un IAM, las imágenes de realce tardío mostrarán zona de necrosis miocárdica (que al captar contraste se identifica por mayor intensidad de señal: “blanco”) y una zona remota al infarto, sana (que no capta contraste, y por tanto con muy baja intensidad de señal: “negro”) (**figura 3**). Sin embargo, aquellas enfermedades con una afectación más difusa e intersticial como puede ser la miocarditis, o los cambios en el miocardio secundarios a una estenosis aórtica significativa pueden pasar desapercibidos.

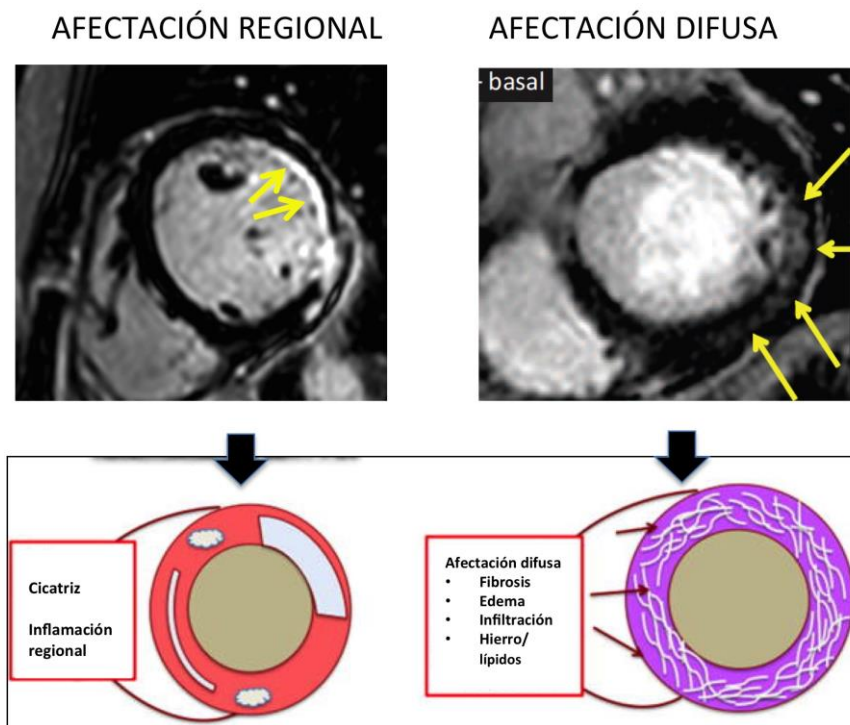


Figura 3: *Panel de arriba:* Imágenes representativas del concepto de la afectación regional vs. difusa del miocardio. *IZQUIERDA:* Eje corto del ventrículo izquierdo a nivel medial. Las flechas amarillas señalan un área de realce tardío subendocárdico lateral en relación a un IAM lateral. *DERECHA:* Eje corto a nivel basal en una cardiopatía de origen no isquémico. Las flechas amarillas señalan una sutil área de realce tardío. *Panel de abajo:* representación esquemática de la afectación miocárdica regional y difusa con una lista de las etiologías mas frecuentes. Adaptado con permiso de Putmann V et al. *Circ Res.* 2016 Jul 8;119(2):277-99 [8]

3. Nuevas secuencias de mapeo. Aplicación a las miocardiopatías de origen no isquémico

Las miocardiopatías de etiología no isquémica han adquirido un puesto fundamental como causa de insuficiencia cardíaca y muerte súbita, en parte debido a la mejoría en el manejo de la enfermedad coronaria así como el diagnóstico genético y las técnicas de imagen [9,10]. Los cambios intersticiales del miocardio secundarios a la acumulación de tejido conectivo, componentes de la matriz extracelular y pérdida microcelular son el denominador común que subyace en la fisiopatología de estas cardiopatías, y son responsables del progresivo remodelado del miocardio en los estadios finales de la insuficiencia cardíaca [11]. Las terapias dirigidas a frenar este proceso intersticial antes de que se convierta en una respuesta fibrótica irreversible son herramientas prometedoras en el futuro del manejo de la insuficiencia cardíaca [12].

Sin embargo, la mera detección del daño miocárdico intersticial supone un desafío en la práctica clínica. Las secuencias de RTG, son a menudo incapaces de detectar el daño difuso intersticial en fases más precoces de la enfermedad; además, la enfermedad miocárdica suele ir acompañada de comorbilidades sistémicas o toxicidades secundarias a medicamentos concomitantes que podrían limitar el uso de los agentes de contraste. Por otro lado las secuencias de T2 (T2-STIR) presentan, en un porcentaje no despreciable de pacientes, artefactos inherentes a la secuencia como: la falta de uniformidad en la supresión de la señal miocárdica, variaciones regionales de la señal debidas a la antena y una alta señal subendocárdica debido al flujo lento de la sangre a ese nivel. Al igual que las imágenes de RTG, las imágenes de T2 son útiles en la detección de daño regional, y para su correcta interpretación es necesario la existencia de un área de miocardio “normal” que permita comparar y generar diferencias con el tejido enfermo; por tanto son poco sensibles en la demostración de afectación miocárdica difusa. La biopsia endomiocárdica es el patrón de oro para la confirmación y clasificación de las anomalías del tejido del miocardio; sin embargo, su carácter invasivo, su bajo rendimiento diagnóstico y la escasa evidencia de su utilidad para modificar el tratamiento en la mayoría de los escenarios clínicos impide su uso generalizado en este contexto [13].

El reciente y rápido desarrollo tecnológico de la RMC, ha hecho posible la obtención de mapas paramétricos de las propiedades de relajación magnética (tanto del tiempo de relajación T1 y T2) que permiten cuantificar variaciones en dichos parámetros resultantes de los cambios en las propiedades de magnetización que ocurren en el miocardio anormal. Estos valores reflejarían, potencialmente, cambios en la composición tisular como es el aumento del agua intra o extracelular, o el aumento del tejido conectivo. Estos mapas de T1 o T2 aportarían un valor objetivo y permitirían establecer diferencias cuantitativas sobre la media de los valores de T1 y T2 de un miocardio normal, evitando por tanto las limitaciones inherentes a una estimación visual subjetiva [14-39].

Para generar un mapa paramétrico se requieren secuencias muy rápidas, mediante las que se obtienen múltiples imágenes de la misma región miocárdica, con distintas sensibilidades para el parámetro de interés. Las intensidades de señal de estas imágenes se ajustan a un modelo, el cual estima los valores a partir de los cuales se construye el mapa paramétrico. El mapa paramétrico obtenido corresponde a una imagen a partir de

la cual podremos obtener las medidas del tiempo de relajación (T1 o T2 en cada caso). Mediante la presentación en color también se puede hacer un análisis visual (**figura 4 y 5**).

El mapa de T1 representa el curso de recuperación de la magnetización longitudinal (ver **figura 2**). La recuperación de la magnetización longitudinal sigue un curso exponencial; el 'valor T1' representa el tiempo en el que la recuperación de la magnetización ha alcanzado el 63% de su estado original. La tasa de recuperación de T1 se relaciona directamente con las propiedades intrínsecas del tejido miocárdico, que se afecta en presencia de tejido patológico, dando lugar a diferentes valores de T1.

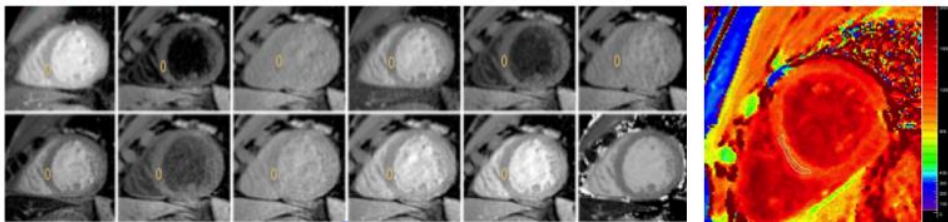


Figura 4: Secuencia de mapeo T1 - MOLI (3+3+5). Doce imágenes en segmento meso-ventricular eje corto y un mapa final. El principio general para los mapas de T1 es adquirir múltiples imágenes con diferentes tiempos de T1 y ajustar las intensidades de señal de las imágenes a la ecuación (constante=T1)

El gráfico de abajo muestra las curvas de inversión-recuperación para una región septal de interés (amarillo) de las imágenes de arriba adquiridas en diferentes tiempos tras un pulso de RF (pulso de inversión).

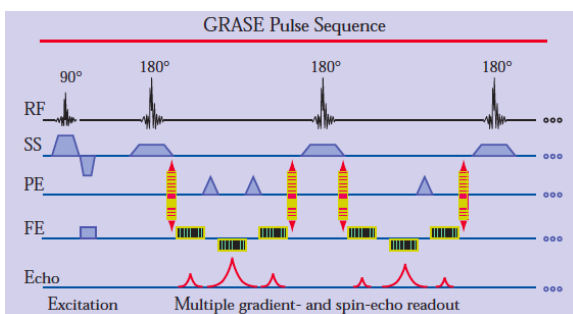
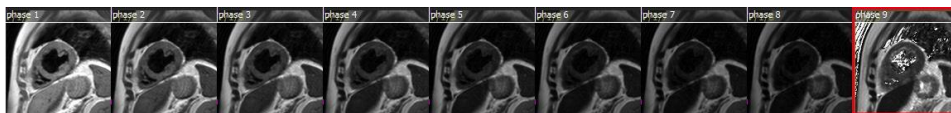


Figura 5: Secuencia de mapeo T2-secuencia GraSE. Ocho imágenes en segmento meso-ventricular eje corto

Una ventaja importante para el mapa de T1 es el hecho de que los valores de T1 representan la medición en el voxel miocárdico de interés, además no precisa la administración de contraste (a diferencia del RTG) ni la presencia de tejido normal que permita crear diferencias con el tejido “enfermo”. El mapa de T1 puede adquirirse en el miocardio “nativo” (conocido como T1 nativo, porque no precisa el uso de contraste de gadolinio) o tras la administración de gadolinio (T1 post-contraste). Los cambios en el valor de T1 nativo pueden reflejar la afectación miocárdica que envuelve al miocito y al espacio intersticial (tanto intra y extracelular) . En caso de afectación miocárdica los valores de T1 suelen aumentar (salvo algunas excepciones, donde los valores disminuyen, como la presencia de hierro cardíaco o la acumulación de grasa), mientras que los valores de T1 tras la administración de contraste se acortan [30,31]. Por último los valores de T1 (pre y postcontraste) permiten el cálculo de la fracción de volumen extracelular (VEC) la cual refleja variaciones en el espacio extracelular miocárdico en base a las variaciones de T1 debidas a la presencia de contraste extracelular. Esta información se obtiene calculando las diferencias en T1, tanto de la sangre como del músculo cardíaco, antes y después de la inyección del contraste de gadolinio. En ausencia de edema o infiltración por amiloide, el colágeno es el principal responsable de la expansión del espacio extracelular [22,23]. Como porcentaje de volumen de tejido, la fracción de VEC normal del miocardio varía de aproximadamente 21% a 31%, con una media en torno al 25-26% [24]. Los mapas de T1 no es solo una nueva tecnología atractiva, sino que aporta respuestas novedosas a preguntas clínicas pertinentes. En la **Tabla 1** se resume las principales características de los índices que se pueden calcular a través de los mapas de T1.

Los primeros estudios con los mapas de T1 se realizaron en pacientes con cardiopatía isquémica e insuficiencia cardiaca (IC). Estos estudios revelaron que el valor estimado de T1 en una cicatriz crónica tras un IAM eran muy diferentes en comparación con el T1 en zonas de miocardio remotas al infarto, así como en el miocardio de sujetos sanos [21,39]. Estos estudios preliminares plantearon la caracterización cuantitativa del tejido miocárdico (por los mapas paramétricos) como un claro avance en la evaluación de la extensión de la cicatriz del miocardio, y eventualmente una alternativa a su visualización con RTG. Lo que es más importante, demostraron valores anormales de T1 incluso en el miocardio remoto no infartado y una relación significativa con la fracción volumétrica de colágeno (FVC) determinada histológicamente, permitiendo

una visión del remodelado ventricular en lo que comúnmente se consideraba una zona miocárdica de tejido "normal". Estudios posteriores reiteraron esta relación en pacientes con IC [24,27,35,38] estenosis aórtica severa [23,25,33,41,42] y miocardiopatía hipertrófica [33] (**Tabla 2**). Aunque todos estos estudios demostraron una relación significativa de la FVC con los índices de T1, existe una diferencia considerable en la intensidad de las correlaciones observadas. Estas diferencias son en parte debidas a diferencias técnicas: aquellas secuencias más precisas (menos sensibles a T2) mostraron una relación más fuerte con T1 post-contraste o con la fracción de VEC, pero no con el T1 nativo, y al revés para aquellas secuencias con mayor sensibilidad a T2. En algunos estudios, se incluyeron en el análisis del FVC las áreas de fibrosis de reemplazo (que correspondían a las zonas de RTG), mostrando asociaciones más fuertes [27,33,35,41] que aquellos estudios que se enfocaron principalmente en el componente intersticial difuso. La mayoría de los estudios se basó en pequeñas cantidades de tejido de biopsia endomiocárdica; sólo dos estudios analizaron el tejido miocárdico de corazones explantados [27, 28]. La evidencia de la correlación histológica con otros componentes tisulares sigue siendo escasa. (**tabla 2**) [23-30].

Dos estudios unicéntricos realizados en cohortes heterogéneas de pacientes sometidos a una RMC han sugerido que estos nuevos parámetros puedan tener valor pronóstico y predecir mortalidad global así como eventos adversos cardiovasculares de una manera independiente a otros factores pronósticos ya establecidos como es el tamaño del infarto o la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) [37,38].

Por último el tiempo de relajación T2 proporciona información sobre los cambios en la proporción de agua intra o extracelular del miocardio [37]. Los mapas de T2 cuantifican el tiempo de relajación T2 del miocardio, proporcionando una medida cuantitativa y objetiva del edema miocárdico que puede ocurrir en procesos inflamatorios como la miocarditis, en la enfermedad de Tako-Tsubo, o en procesos agudos como el infarto agudo del miocardio o en el rechazo agudo del trasplante cardíaco [17-20]. De manera similar a los mapas de T1, los mapas de T2 han demostrado superar parte de las limitaciones inherentes a las secuencias convencionales de RMC potenciadas en T2 (como T2-STIR) en parte derivadas de la propia secuencia en sí (la cual es muy susceptible a los artefactos) y en parte derivadas de la necesidad de una interpretación subjetiva [38].

Los datos de validación histológica del mapeo T2 son escasos. Hasta el momento, solo una publicación ha demostrado elevación del T2 en casos de miocarditis confirmada

mediante biopsia [43] y se ha comparado una secuencia de mapeo T2 moderna con el contenido de agua real del miocardio empleando las intensidades de campo de uso actual [44].

A lo largo de este trabajo se evalúa el potencial diagnóstico de estos mapas por RMC en la detección de afectación miocárdica en diferentes entidades clínicas (detallado en la sección de hipótesis y objetivos) destacando su valor añadido respecto a las herramientas diagnósticas disponibles en la actualidad. Así mismo se estudia su asociación con parámetros de remodelado ventricular y su valor pronóstico independiente en pacientes con miocardiopatía dilatada.

TABLA 1: Resumen de los distintos índices de mapeo de T1. Adaptada con permiso de Puntmann et al *Circ Res.* 2016 Jul 8;119(2):277-99 [8]

Índice	T1 nativo	T1 post-contraste	Fracción de VEC
Medida	Medición directa del T1 miocárdico	Medición directa del T1 miocárdico	Cálculo basado en la medición T1: <ul style="list-style-type: none"> • nativo y postcontraste del miocardio • nativo y postcontraste de la sangre y el hematocrito (Hto)
Cálculo	Constante que define la curva exponencial durante la relajación T1	Igual que para T1 nativo	$\lambda = [\Delta R_1 \text{miocardio}] / [\Delta R_1 \text{sangre}]$ pre y post la administración de contraste donde $R_1 = 1/T1$ Fracción de VEC: $(1-Hto) * \lambda$
Principales fuentes de influencia	Compartimento intracelular y extracelular del miocardio nativo	Efectos del gadolinio en el compartimento extracelular	Efectos del gadolinio en el compartimento extracelular
Correlaciones histológicas	<ul style="list-style-type: none"> • Cicatriz (fibrosis de reemplazo) • Fibrosis intersticial • Edema intra y extracelular • Infiltración por amiloide • Acúmulo de hierro * • Infiltración por lípidos * <p>*= Provocando la reducción de T1</p>	Aumento del espacio extracelular por: <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis de reemplazo • Fibrosis intersticial • Edema extracelular • Infiltración de amiloide 	Aumento del espacio extracelular por: <ul style="list-style-type: none"> • Fibrosis de reemplazo • Fibrosis intersticial • Edema extracelular • Infiltración de amiloide
Fortalezas (PRO)	1. Simple <ul style="list-style-type: none"> • Adquisición en una sola apnea • No precisa agentes de contraste 2. Reproducibilidad (post-procesado basado en ROI septal) 3. Rangos normales y discriminación entre	1. Simple <ul style="list-style-type: none"> • Adquisición en una sola apnea 2. Relación estrecha con espacio extracelular, siguiendo el efecto del gadolinio 3. Permite evaluar la heterogeneidad regional	1. Relación estrecha con espacio extracelular, siguiendo el efecto del gadolinio 2. Permite evaluar la heterogeneidad regional 3. Valor pronóstico demostrado

	salud y enfermedad		
	4. Valor pronóstico demostrado		
Debilidades y limitaciones (CONTRAS)	<p>1. Valores normales específicos (y dependientes) de la secuencia</p> <p>2. Precisión diagnóstica dependiente de la secuencia (sensible a T2)</p> <p>3. No específico; sensible a múltiples anomalías subyacentes del miocardio</p> <p>4. Evaluación de la heterogeneidad regional sólo en caso de afectación muy significativa</p>	<p>1. Difícil estandarización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • No existen rangos de normalidad • Variaciones intra e interindividuales en función del aclaramiento renal • Diferencias entre los agentes de contraste de gadolinio <p>2. Dependencia según el agente de contraste de gadolinio</p> <p>3. Requiere gadolinio</p> <p>4. Dependencia de la precisión T1</p>	<p>1. Acumulación de errores con dispersión de valores</p> <p>2. Difícil estandarización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dispersión de valores • Variaciones intra e interindividuales en función del aclaramiento renal • Diferencias entre los agentes de contraste de gadolinio <p>3. No específico; sensible a múltiples anomalías subyacentes del miocardio</p> <p>5. Requiere gadolinio</p> <p>6. Requiere hematocrito (medido contemporáneamente al resto de variables)</p> <p>7. Dependencia de la precisión de T1 (difícil en el miocardio rico en agua)</p>
Posibles aplicaciones	<ul style="list-style-type: none"> • Detección de enfermedad subclínica • Estratificación del riesgo • Graduación de la gravedad de la enfermedad • Monitorización de la respuesta al tratamiento • Estudio de RMC libre de contraste 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador del aumento del espacio extracelular • Evaluación de la heterogeneidad regional 	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador del aumento del espacio extracelular • Estratificación del riesgo • Graduación de la gravedad de la enfermedad

TABLA 2: Correlaciones histológicas con los diferentes índices de T1 en diversas condiciones cardíacas. Se incluye el tipo de secuencia, el método de tinción utilizado, así como el número de pacientes incluidos.

CIC: cardiopatía isquémica crónica; CNI: cardiopatía no isquémica; MCD: miocardiopatía dilatada; IC: insuficiencia cardíaca; IC_{FEP}: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección preservada

Fracción de colágeno%	Secuencia	Agente de gadolinio (dosis y tipo)	T1 Índice	N ^a de pacientes (patología)	Tinción	Correlación, r (Sig)
INSUFICIENCIA CARDÍACA						
Iles et al. [22]	VAST	(0.2 mmol/kg gadopentetato de dimeglumina)	T1 postcontraste	9 (CIC)	Picosirius rojo	-0.7(0.03)
Sibley et al. [24]	Look-Locker	(0.2 mmol/kg gadodiamida)	T1 postcontraste	47 (CNI)	Tricómico de Masson	-0.57 (<0.001)
Mascherbauer et al. [38]	FLASH-IR	(0.2 mmol/kg gadobutrol)	T1 postcontraste	9 (IC _{FEP})	Tricómico de Masson /Rojo-Congo	-0.98 (<0.01)
Miller et al. [27]	MOLLI 3(3)3(3)5(FA 35°)	(0.2 mmol/kg (gadopentetato de dimeglumina)	T1 nativo	6 (CIC)	Picosirius rojo	0.199 (0.437)
			T1 postcontraste			-0.21 (0.69)
			VEC (bolo)			0.945 (0.004)
Aus dem Siepen et al. [24]	MOLLI 3(3)3(3)5(FA 35°)	(0.2 mmol/kg gadopentetato de dimeglumina)	VEC (bolo)	45 (MCD)	Naranja de metilo (solución de Fuschin)	0.85 (0.01)
Iles et al. [28]	VAST	(0.2 mmol/kg gadopentetato de dimeglumina)	RTG	4 (1 CIC, 3 MCD)	Tricómico de Masson	0.73 (<0.001)
			T1 postcontraste			-0.64 (0.002)
Kammerlander et	MOLLI 5(3)3 (FA 35°) for	(0.1 mmol/kg of	VEC (bolo)	36 (28 IC y 8	Tissue	0.493 (<0.002)

al. [30]	native acquisition MOLLI 4(1)3(1)2(FA 35°) for postcontrast acquisition	gadobutrol)		valvulares	FAXS	
<i>ESTENOSIS AÓRTICA</i>						
Flett et al. [33]	FLASH-IR	(0.2 mmol/kg gadoterato de meglumina)	VEC (EQ)	18	Picrosirius rojo	0.94 (R ² = 0.89, 0.001) (Tau=0.71)
Bull et al. [23]	MOLLI (5(1)1(1)1 (FA 35°)		T1 nativo	19	Picrosirius rojo	0.655 (0.002)
Fontana et al. [25]	FLASH-IR	(0.2 mmol/kg gadoterato de meglumina)	VEC (EQ)	18	Picrosirius rojo	0.78 (R ² =0.589, p<0.01)
	MOLLI (5(1)1(1)1 (FA 35°)					0.83 (R ² =0.685, <0.01)
White et al. [26]	MOLLI (5(1)1(1)1 (FA 35°)	(0.2 mmol/kg gadoterato de meglumina)	VEC (bolo) VEC (EQ)	18	Picrosirius rojo	0.83 (R ² =0.69, <0.01) 0.84 (R ² =0.71, <0.01)
de Meester de Ravenstein et al. [41]	MOLLI 3(3)3(3)5 (FA35°)	(0.2 mmol/kg gadobutrol)	T1 nativo <u>T1 postcontraste</u> VEC	12	Picrosirius rojo	-0.15 (0.64) <u>-0.64 (0.024)</u> 0.91 (0.001)
Lee et al. [42]	MOLLI 3(3)3(3)5(FA35°)		T1 nativo	10	Picrosirius rojo	0.77 (<0.01)
<i>MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA</i>						
Flett et al. [33]	FLASH-IR	(0.2 mmol/kg gadoterato de meglumina)	VEC	8	Picrosirius rojo	R2=0.62(0.08), Tau=0.52
Iles et al. [28]	VAST	(0.2 mmol/kg gadopentetato de dimeglumina)	T1 postcontraste	8	Tricómico de Masson	-0.71 (0.01)

HIPÓTESIS DEL TRABAJO

1. La cuantificación del tiempo de relajación T1 y T2 es capaz de reflejar la composición del tejido en diferentes cardiopatías con mayor precisión que las herramientas tradicionales de RMC. Por este motivo, la cuantificación del tiempo T1 y T2 podría tener **valor diagnóstico independiente** en dos modelos de cardiopatía:
 - a. Cardiopatías secundarias a la **afectación inflamatoria del miocardio** secundarias a un proceso viral y autoinmune (Lupus Eritematoso Sistémico y Sarcoidosis cardíaca).
 - b. **Miocardopatía hipertrófica familiar**, permitiendo el diagnóstico diferencial con la cardiopatía más frecuente que se expresa con un fenotipo similar de hipertrofia ventricular izquierda, la cardiopatía hipertensiva.
2. La detección no invasiva de fibrosis miocárdica regional e intersticial difusa por RMC (por realce tardío como por los índices de T1) podría ser un **marcador de remodelado** e incluso guardar relación con los cambios en la **rigidez aórtica** como marcador de dependencia aorto-ventricular.
3. La presencia de realce tardío como marcador de fibrosis miocárdica ha demostrado valor pronóstico en diferentes miocardopatías (isquémicas y no isquémicas). Sin embargo se desconoce si la detección de fibrosis miocárdica difusa por el valor de T1 nativo podría predecir eventos clínicos o peor **pronóstico** en pacientes con miocardopatía dilatada de etiología no isquémica.

OBJETIVOS

1. **OBJETIVO 1 (MARCADOR DIAGNÓSTICO):**

Evaluar el valor diagnóstico añadido de los mapas de T1 y T2 por RMC en diferentes cardiopatías y su transferibilidad a la práctica clínica en distintos escenarios clínicos:

A- En la detección de **inflamación miocárdica** en distintos modelos de patología:

1.A.1. Inflamación autolimitada, en el contexto de pacientes con **miocarditis viral**.

1.A.2. Inflamación crónica sistémica (y sostenida) en enfermedades autoinmunes:

a. en pacientes con **Lupus Eritematoso Sistémico**.

b. en pacientes con **Sarcoidosis**.

Se valorará si la cuantificación del de T1 y T2 refleja la evolución dinámica de los cambios que suceden en el curso de la inflamación miocárdica viral así como su capacidad para detectar la respuesta al tratamiento antiinflamatorio en las patologías autoinmunes.

B- Valor de los índices de T1 como marcador de afectación miocárdica difusa en el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía hipertensiva así como en la detección de afectación miocárdica subclínica en familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatía hipertrófica que son portadores de mutaciones genéticas relevantes.

2. **OBJETIVO 2 (MARCADOR DE REMODELADO):**

Estudiar la posible relación entre la presencia de fibrosis miocárdica por RMC (tanto por realce tardío como por mapas de T1) con parámetros de remodelado y con los cambios en la rigidez aórtica como marcador de dependencia aorto-ventricular en pacientes con miocardiopatía dilatada.

3. **OBJETIVO 3 (MARCADOR PRONÓSTICO):**

Establecer el potencial valor pronóstico independiente del tiempo de T1 nativo (para predecir mortalidad total e insuficiencia cardíaca) en pacientes con miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica.

METODOLOGÍA

Cronograma

ACTIVIDAD	PLAZOS
<ul style="list-style-type: none">• Diseño de cada parte del estudio• Cálculo del tamaño muestral• Estandarización de la secuencia de mapeo de T1 y T2 en centros participantes	Septiembre 2012- Enero 2013
<ul style="list-style-type: none">• Reclutamiento de pacientes y controles• Adquisición de las imágenes de RMC• Recogida de datos demográficos y seguimiento de pacientes• Análisis de resultados	Enero 2013- diciembre 2015
<ul style="list-style-type: none">• Publicación de resultados en revistas de impacto	Octubre 2014- Octubre 2017
<ul style="list-style-type: none">• Defensa de la tesis doctoral	Diciembre 2017

Participantes del estudio:

Pacientes consecutivos procedentes del St Thomas Hospital, Londres (Reino unido), hospital Kings College de Londres, (Reino Unido), Universidad de Leeds (Reino unido); hospital universitario St Vincent, Sydney, (Australia), Instituto del Corazón alemán , Berlin (Alemania) (participantes del estudio internacional “*T1 Multicentre CMR Study*”) con las siguientes patologías de estudio fueron prospectivamente reclutados para el estudio desde enero 2013- diciembre 2015 [15].

- Miocarditis viral
- Lupus Eritematoso Sistémico con sospecha clínica de miocarditis lúpica
- Sarcoidosis Sistémica con sospecha clínica de afectación cardíaca
- Miocardiopatía hipertrófica
- Familiares de primer grado de pacientes con miocardiopatía hipertrófica y mutaciones sarcoméricas clínicamente relevantes (y reconocidas)
- Cardiopatía hipertensiva

- Miocardiopatía dilatada de etiología no isquémica

Un grupo de sujetos sanos, sin antecedentes de síntomas cardiológicos y sin evidencia clínica o serológica de inflamación sistémica, en ausencia de medicación antiinflamatoria permanente (aspirina, AINE, corticoides, antihistamínicos, etc.), y, en consecuencia, con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío, fueron incluidos como controles.

Los criterios de exclusión para todos los sujetos fueron las contraindicaciones clásicas para un estudio de RMC (dispositivos implantables, clips de aneurisma cerebral, implantes cocleares, la claustrofobia severa) o antecedentes de enfermedad renal con una tasa de filtración glomerular (TFG) $< 30 \text{ mL/min/1.73 m}^2$

Para cada uno de los objetivos del trabajo se calculó el tamaño muestral a través de la calculadora online (<http://clincalc.com/Stats/SampleSize.aspx>) asumiendo una potencia $(1 - \beta)$ de al menos 0,85 y un error α de 0,05, y estimando una tasa de pérdida del 5% de seguimiento (en el objetivo 4).

Se recogieron las características de todos los sujetos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal y la presencia de factores de riesgo cardiovascular. También se registraron los síntomas de presentación, la presión arterial sistólica / diastólica, el pico de troponina sérica y proteína C-reactiva (en caso de miocarditis).

El protocolo de estudio fue revisado y aprobado por el comité de ética institucional y se obtuvo por escrito el consentimiento informado de todos los participantes. Todos los procedimientos se llevaron a cabo de conformidad con la Declaración de Helsinki (2000).

El estudio de resonancia magnética cardiovascular:

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR y realce tardío). Los estudios se realizaron en escáneres de 1,5 o 3 - Tesla (Achieva, Philips Healthcare, Best, Países Bajos). Todas las imágenes de cine fueron adquiridas mediante una secuencia de precesión libre en estado estacionario equilibrada en combinación con imágenes paralelas (sensibilidad de codificación, el factor 2) y sincronización retrospectiva durante apnea (TE / TR / flip-ángulo : 1.7msec/3.4 msec/60 °, resolución espacial 1.8x1.8x8 mm). Las imágenes potenciadas en T2 de sangre negra para el estudio de edema se realizaron mediante la

secuencia T2-STIR antes de la administración del agente de contraste y las imágenes de realce tardío se realizaron ~ 15 minutos después de la administración de 0,2 mmol / kg de gadobutrol utilizando una secuencia de inversión-recuperación en T1 en mesodiástole con un retraso prepulso adaptado al paciente. La secuencia MOLLI (“Modified Look-Locker Imaging”) se utilizó para el cálculo de T1 y se realizó en un solo nivel de eje corto meso-ventricular (**figura 4**), antes y 15 minutos después de la administración de contraste de gadolinio con una sola apnea (Look- Locker TE/TR/ ángulo de visión: 1.6 mseg/3.3 mseg/50 ° , tamaño voxel 1.8 x 1.8 x 8 mm, etapas de codificación de fase $n = 166$, HR adaptado retardo de disparo , 11 fases (3 +3 +5) , prepulso adiabática para lograr inversión completa.

Los mapas de T2 se realizaron en un solo eje corto meso-ventricular utilizando una secuencia híbrido de gradiente y de spin-eco (GraSE) previo a la administración de contraste (**figura 5**). Esta secuencia combina métodos de turbo spin-eco y ecoplanar a través de un tren de pulsos de RF de 180 ° y un número adicional de ecos de gradiente para cada eco spin (TE / TR / FA: 60 / 1HB / 90 ° , número de ecos ($n = 8$), tamaño de vóxel adquirido $1,4 \times 1,4 \times 8$ mm, SENSE (factor de aceleración 2) y codificación cartesiana) [39, 43].

La medición de la velocidad de onda de pulso (VOP) en la aorta se calculó a partir de imágenes obtenidas en respiración libre, en secuencias de contraste de fase con alta resolución temporal (120 fases/ciclo), incluyendo la medición desde la aorta ascendente hasta la aorta descendente al nivel de la arteria pulmonar (**figura 6**).

La adquisición de las secuencias se estandarizó en todos los centros participantes antes del reclutamiento de los pacientes. Los centros participantes cuentan con un servicio clínico de RMC de gran tamaño (> 1.000 pacientes al año) y proporcionan atención clínica en conformidad con las directrices y recomendaciones internacionales sobre el manejo de pacientes.

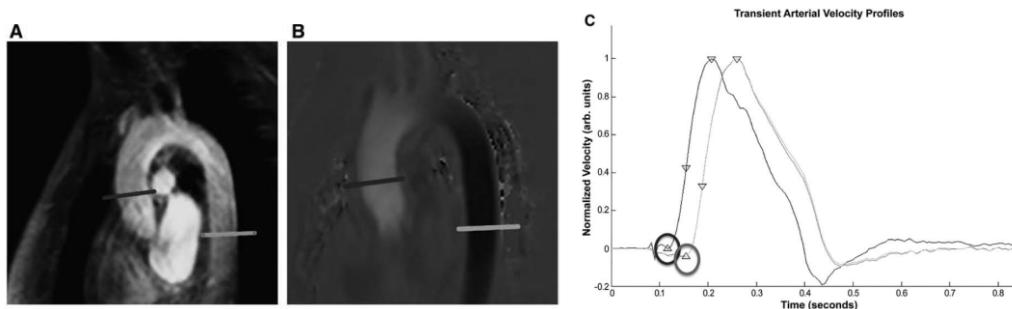


Figura 6: Medición de la VOP proximal usando una secuencia de eco de gradiente.

A, imagen de secuencia de cine, B, contraste de fase, C, curvas resultantes para el cálculo de la VOP (=la distancia entre los 2 puntos (aorta ascendente y descendente proximal) entre el tiempo requerido por la onda de pulso para recorrer dicha distancia)).

Post-procesado de las imágenes

Todos los análisis de RMC se realizaron a través del software CVI 42 ® (Circle, Calgary, Canadá). Los bordes endocárdicos del ventrículo izquierdo (VI) se delimitaron manualmente al final de la diástole y sístole. Los músculos papilares se incluyeron como parte de volumen de la cavidad del ventrículo izquierdo. Los volúmenes tele-diastólico (VTD) y tele-sistólico (VTS) fueron determinados usando la regla de Simpson. La fracción de eyección (FE) se calculó como $VTD-VTS/VTD$. Todos los índices volumétricos se normalizaron a la superficie corporal. Las imágenes de realce tardío se examinaron visualmente en dos direcciones para detectar la presencia de fibrosis regional mostrando como zonas brillantes/blancas, excluyendo los potenciales artefactos. La caracterización cuantitativa de tejido y el análisis de deformación miocárdica se realizaron ciegamente a la asignación al grupo de estudio o a la fase de la enfermedad. La cuantificación de RTG se realizó mediante un método de detección semiautomática (“ancho total a la mitad del máximo” o en inglés “full-width at half maximum”) y se informó como porcentaje de la masa total del VI [45]. La distribución del RTG se definió como subendocárdica, intramiocárdica, epicárdica o difusa, basada en el patrón predominante. Se midió la intensidad de la señal del miocardio y músculo esquelético, para el cálculo de la razón de edema en las secuencias T2-STIR.

El tiempo de relajación T1 se midió mediante la colocación de una región de interés dentro del septo interventricular, como nuestro grupo ha validado previamente (**figura 7**) [15,18,46]. Se tuvo especial cuidado de evitar la "contaminación" con la señal de la sangre. Además de las mediciones del tiempo de relajación de T1 de miocardio y de la sangre, se calculó el coeficiente de partición (λ) y la fracción de VEC de acuerdo con las fórmula:

$$\lambda = [\Delta R1_{\text{miocardio}}] / [\Delta R1_{\text{sangre}}] \text{ pre y post la administración de contraste}$$

donde $R1 = 1/T1$.

Fracción de VEC: $(1-\text{hematocrito}) * \lambda$

El tiempo de relajación T2 se calculó como el promedio de T2 a nivel del septo meso-ventriculares (**figura 8**) [47].

Las áreas de RTG fueron excluidas de las regiones de interés (ROI) de los mapas de T1 y T2.

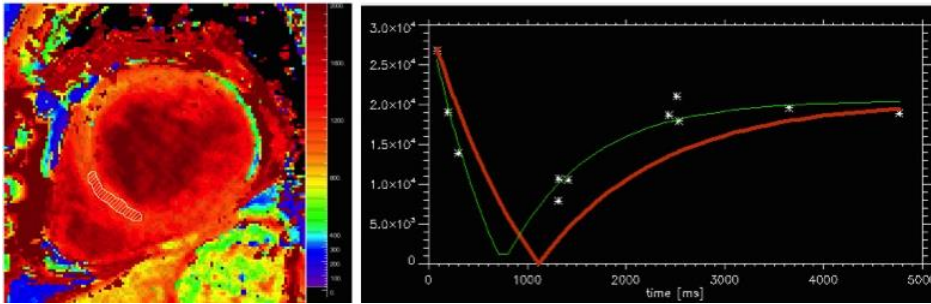


Figura 7: *Post-procesado del tiempo de T1 . Región de interés (ROI) en septo meso-ventricular, y cálculo del tiempo de T1 (tiempo que el miocardio tarda en recuperar el 63% de la magnetización longitudinal tras un pulso de RF (inversión)).*

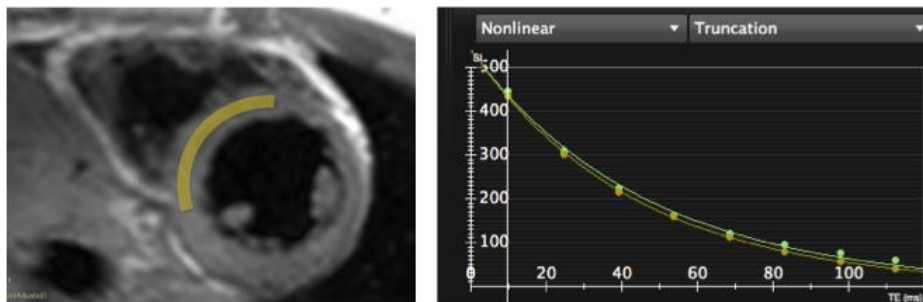


Figura 8: *Post-procesado del tiempo de T2. ROI en septo meso-ventricular y cálculo de T2 (tiempo que tarda el miocardio en perder el 63% de la magnetización transversal adquirida tras el pulso de radiofrecuencia).*

El análisis de deformación se realizó trazando los contornos dentro del miocardio en las imágenes de cine, utilizando el software de *Tissue Tracking* (TomTec GmbH, Munich, Alemania), tal como se ha descrito y validado previamente [48]. Las deformación longitudinal y radial se obtuvo utilizando los 3 ejes largos y el eje corto respectivamente, y se expresaron como strain longitudinal global (%).

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el programa SPSS (versión 21.0 , SPSS , Chicago, IL , EE.UU) . La normalidad de las distribuciones se demostró con la prueba estadística de Kolmogorov-Smirnov. Los datos categóricos se expresaron como porcentajes y las variables continuas como media \pm desviación estándar (DE) o mediana (rango intercuartil), según correspondiera. Para la comparación de dos o más variables y con distribución normal se empleó la prueba t de Student y el análisis unidireccional de la

varianza (ANOVA, con el test post -hoc de Bonferroni) y la prueba de chi-cuadrado según correspondiese. Las correlaciones fueron evaluadas mediante el coeficiente de correlación de Pearson para las variables con distribución normal y el coeficiente de correlación de Spearman para los datos no paramétricos. Las asociaciones fueron exploradas por regresiones lineales simples y multivariadas. El análisis de regresión logística binaria multivariada se utilizó para la prueba de concordancia con la presencia o ausencia de la enfermedad (miocarditis, miocardiopatía hipertrófica), así como para la discriminación entre enfermedad activa aguda y etapas de convalecencia (en el caso de la miocarditis viral). Las diferencias entre los valores del estudio referencia y de seguimiento, así como el efecto del tratamiento anti-inflamatorio se examinaron usando ANOVA de medidas repetidas (en la parte del trabajo enfocado en la inflamación miocárdica en pacientes con LES y sarcoidosis). Los valores de corte de T1 nativo, para las distintas intensidades de campo magnético, se definieron en base a los rangos normales obtenidos por nuestro grupo en estudios previos como 2 desviaciones estándar (DE) por encima de la media (1,5 T: $950 \text{ ms} \pm 21$; 3 T: 1052 ± 23 , es decir 992 ms a 1,5 T y 1098 ms a 3 T, respectivamente) [15]. Para parte del objetivo 1, se examinaron los predictores de respuesta al tratamiento antiinflamatorio (en aquellos grupos de pacientes con LES que recibieron tratamiento) definidos como un cambio en el tiempo de T1 nativo entre el primer estudio y el de seguimiento que es mayor que 1DE mediante análisis de regresión logística binaria. Un valor de p menor de 0,05 fue considerado significativo.

LIMITACIONES

Los pacientes incluidos en este trabajo son sujetos prospectivamente reclutados con las patologías a estudio y con indicación de un estudio de RMC para su manejo clínico, lo cual debe ser tenido en cuenta para la extrapolación de resultados. Por tanto no se puede descartar que hayamos incluido pacientes con espectros más severos de la enfermedad, además de haber excluido aquellos subgrupos de pacientes con dispositivos (como marcapasos o desfibriladores) y con contraindicación clara para un estudio de RMC.

Actualmente, los valores de T1 disponibles son dependientes de las diferentes secuencias y de la plataforma o fabricante de los equipos; por lo tanto, para aplicar los resultados de este trabajo es necesario que cada centro establezca sus propios rangos de normalidad. La secuencia utilizada en este trabajo es la original MOLLI (3+3+5), adquirida en diástole (durante 17 ciclos cardíacos). Previamente nuestro grupo ha demostrado una alta reproducibilidad con MOLLI y ha establecido rangos de normalidad en una amplia cohorte de voluntarios sanos y sujetos control [15].

En tercer lugar, en términos de post-procesamiento, los valores de T1 se derivan de la medición de un ROI septal únicamente. Otros grupos de trabajo utilizan todos los segmentos del eje corto (generalmente en un solo corte mesoventricular); sin embargo existe amplia evidencia de que el muestreo septal es más preciso y minimiza el efecto de considerables variaciones por artefactos (sobre todo la inclusión del volumen parcial del tejido adyacente, como la señal baja de los pulmones o la alta señal de la sangre) de la pared libre del VI [13,49,50]. Los valores de T1 en segmentos septales son muy reproducibles, mientras que hay una alta dispersión de valores en los segmentos laterales. El ruido de los segmentos laterales reduce el poder diagnóstico y pronóstico de los valores de T1 [15]. Cabe destacar que los valores de T1 septales (nativos) son 50-100 ms superiores que los valores de T1 de la pared lateral (inversamente en el T1 post-contraste).

Por último, las limitaciones concretas de cada parte del trabajos se discutirán en su apartado correspondiente.

ESTRUCTURA DEL TRABAJO

1. OBJETIVO 1 (marcador diagnóstico):

1.A.1 - Papel de los mapas de T1 en el curso de una miocarditis viral. Un nuevo algoritmo diagnóstico por RMC.

- ❖ Publicación principal: *Native T1 in discrimination of acute and convalescent stage of in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed new diagnostic algorithm using cardiovascular magnetic resonance.* Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2015 Jan;8(1):37-46.
- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.
- ❖ Otras publicaciones relacionadas:
 - *T1 mapping in myocarditis - headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance.* Hinojar R, Nagel E, Puntmann VO. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2015;13(8):871-4.
 - *Advances in Cardiovascular MRI using Quantitative Tissue Characterisation Techniques: Focus on Myocarditis.* Hinojar R, Nagel E, Puntmann VO. *European Cardiology review - Volume 11 Issue 1 Summer 2016.*

1.A.2.a. - Valores nativos de T1 y T2 por RMC en la miocarditis lúpica: aplicación al diagnóstico de la enfermedad y en la valoración a la respuesta al tratamiento.

- ❖ Publicación principal: *Hinojar R, Foote L, Sangle S, Marber M, Mayr M, Carr-White G, D'Cruz D, Nagel E, Puntmann VO Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment..* *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:717-26.
- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.

1.A.2.b. -El mapeo de T1 y T2 en la sarcoidosis sistémica proporciona una herramienta de diagnóstico, así como de monitorización de la actividad y respuesta al tratamiento en pacientes con Sarcoidosis Sistémica

- ❖ Publicación principal: *Puntmann VO, Isted A, Hinojar R, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis.* *Radiology.* 2017 Apr 27:162732

- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.

1. B. -Índices de T1 en el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía hipertensiva.

- ❖ Publicación principal: *Hinojar R, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Doltra A, Kelle S, Khan S, Rogers T, Arroyo Ucar E, Cummins C, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. Circ Cardiovasc Imaging. 2015 Dec;8(12).*
- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.

2. OBJETIVO 2 (marcador de remodelado):

2. A.- La rigidez Aórtica y la fibrosis miocárdica intersticial por mapeo de T1 se asocian independientemente a los parámetros de remodelado en pacientes con miocardiopatía dilatada.

- ❖ Publicación principal: *Puntmann VO, Arroyo Ucar E, Hinojar Baydes R, Ngah NB, Kuo YS, Dabir D, Macmillan A, Cummins C, Higgins DM, Gaddum N, Chowienczyk P, Plein S, Carr-White G, Nagel E. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. Hypertension. 2014 Oct;64(4):762-8.*
- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.

3. OBJETIVO 3 (marcador pronóstico):

3.A.-Valor pronóstico del mapeo de T1 en la miocardiopatía dilatada no isquémica: Mortalidad por todas las causas e insuficiencia cardiaca

- ❖ Publicación principal: *Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, Hinojar R, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo Ucar E, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure. JACC Cardiovasc Imaging. 2016 Jan;9(1):40-50*
- ❖ Resumen y desarrollo de la hipótesis, de los resultados así como discusión de los hallazgos mas relevantes.

OBJETIVO 1 (marcador diagnóstico):

1. A. 1. Papel de los mapas de T1 en el curso de una miocarditis viral. Un nuevo algoritmo diagnóstico por Resonancia Magnética Cardíaca.

Native T1 in Discrimination of Acute and Convalescent Stages in Patients With Clinical Diagnosis of Myocarditis



A Proposed Diagnostic Algorithm Using CMR

Rocio Hinojar, MD, MRes,* Lucy Foote, BSc,* Eduardo Arroyo Ucar, MD,* Thomas Jackson, MBBS, BSc,* Andrew Jabbour, MD, PhD,† Chung-Yao Yu, MBBS,† Jane McCrohon, MBBS PhD,† David M. Higgins, PhD,‡ Gerry Carr-White, MBBS, PhD,§ Manuel Mayr, MD, PhD,|| Eike Nagel, MD, PhD,* Valentina O. Puntmann, MD, PhD*

JACC: CARDIOVASCULAR IMAGING CME

CME Editor: Ragavendra R. Baliga, MD

This article has been selected as this issue's CME activity, available online at <http://imaging.onlinejacc.org> by selecting the CME tab on the top navigation bar.

Accreditation and Designation Statement

The American College of Cardiology Foundation (ACCF) is accredited by the Accreditation Council for Continuing Medical Education (ACCME) to provide continuing medical education for physicians.

The ACCF designates this Journal-based CME activity for a maximum of 1 *AMA PRA Category 1 Credit(s)*™. Physicians should only claim credit commensurate with the extent of their participation in the activity.

Method of Participation and Receipt of CME Certificate

To obtain credit for this CME activity, you must:

1. Be an ACC member or *JACC: Cardiovascular Imaging* subscriber.
2. Carefully read the CME-designated article available online and in this issue of the journal.
3. Answer the post-test questions. At least 2 out of the 3 questions provided must be answered correctly to obtain CME credit.
4. Complete a brief evaluation.
5. Claim your CME credit and receive your certificate electronically by following the instructions given at the conclusion of the activity.

CME Objective for This Article: At the end of this activity the reader should be able to: 1) clarify the state-of art of CMR in clinically suspected myocarditis; 2) recognize the strengths and weaknesses of current Lake Louise criteria for the diagnosis of myocarditis; and 3) discuss the added value of the new proposed protocol based on T1 mapping for the diagnosis of myocarditis.

CME Editor Disclosure: *JACC: Cardiovascular Imaging* CME Editor Ragavendra R. Baliga, MD, has reported that he has no relationships to disclose.

Author Disclosures: This study was supported by the Department of Health via the National Institute for Health Research (NIHR) comprehensive Biomedical Research Centre award to Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital National Health Service Foundation Trust and supported by the King's BHF Centre of Research Excellence. Dr. Hinojar was supported by the Alfonso Martin Escudero Foundation. Dr. Higgins is an employee of Philips Healthcare. All other authors have reported that they have no relationships relevant to the contents of this paper to disclose.

Medium of Participation: Print (article only); online (article and quiz).

CME Term of Approval

Issue Date: January 2015
Expiration Date: December 31, 2015

Native T1 in Discrimination of Acute and Convalescent Stages in Patients With Clinical Diagnosis of Myocarditis

A Proposed Diagnostic Algorithm Using CMR

ABSTRACT

OBJECTIVES This study investigated whether T1 mapping by cardiac magnetic resonance (CMR) reflects the clinical evolution of disease in myocarditis and supports its diagnosis independently of the disease stages.

BACKGROUND Acute viral myocarditis is characterized by a range of intracellular changes due to viral replication and extracellular spill of debris within days of viral infection. Convalescence may be characterized by a chronic low-grade inflammation leading to ventricular remodelling, but also a complete resolution of myocardial changes.

METHODS Patients with clinical diagnosis of viral myocarditis (N = 165) underwent routine clinical CMR protocol (1.5- and 3.0-T) for assessment of cardiac function and structure, and tissue characterization with T2-weighted imaging and late gadolinium enhancement. T1 mapping was obtained in a mid-ventricular short-axis slice before and >20 min after administration of 0.2 mmol/kg of gadobutrol.

RESULTS Compared with control subjects (n = 40), T1 indexes were increased in patients with myocarditis. Patients with acute symptoms (n = 61) had higher values of T1 indexes compared with patients in clinical convalescence (n = 67). Native T1 is an independent discriminator between health and disease, as well as a discriminator between acute and convalescent stage of the disease. Native T1- was superior to T2-weighted imaging and late gadolinium enhancement with high diagnostic accuracy and positive and negative predictive values. Using pre-defined cutoff values for normal ranges, we demonstrated that acute myocarditis can be independently identified by native T1 of >5 SD above the mean of normal range, whereas convalescence is best defined by either abnormal native T1 (>2 SD) or presence of late gadolinium enhancement. We prospectively tested a new diagnostic algorithm in an independent dataset of patients with clinical diagnosis of myocarditis and achieved similar diagnostic performance.

CONCLUSIONS The new diagnostic algorithm using native T1 can reliably discriminate between health and disease and determine the clinical disease stage in patients with a clinical diagnosis of myocarditis. (J Am Coll Cardiol Img 2015;8:37-46) © 2015 by the American College of Cardiology Foundation.

Myocarditis is an important cause of cardiac morbidity and mortality (1-6). Characterized by a wide spectrum of myocardial changes and nonspecific clinical presentation, cardiac disease can be challenging to detect, and clinical management pathways can be uncertain. Myocardial tissue changes include intracellular and interstitial edema and inflammatory infiltration within days of viral infection, followed by chronic low-grade inflammation, myocardial remodeling, and fibrosis but also complete resolution, marking the stages of acute disease and clinical convalescence, respectively (1,2). Whether accurate diagnosis improves the clinical course or facilitates treatment remains unclear.

Tissue characterization by cardiac magnetic resonance (CMR) is increasingly used when myocarditis is suspected clinically. Current diagnostic recommendations on the basis of Lake Louise criteria (LLC) rely on a combination of T1-weighted (relative enhancement ratio), T2-weighted imaging (edema ratio >1.9, regional increase in T2 signal intensity [SI]), and late gadolinium enhancement (LGE) imaging, whereby the positive findings of 2 of 3 imaging techniques confirm the diagnosis (7). These recommendations are on the basis of the concept that either the inflammatory involvement of the myocardium (edema, hyperemia, and capillary leakage) and/or myocardial necrosis/replacement fibrosis can be visualized and a suspected diagnosis confirmed (6-12) (Figure 1).

However, in the absence of positive findings, the LLC do not allow a reliable exclusion of disease (7,9,13). Furthermore, current means of differentiation between acute and convalescent myocarditis rely on detection of inflammatory components mainly by increased T2 signal and evidence of normalization after clinical resolution on a follow-up study (9,14-19). Patients commonly undergo CMR imaging outside of their acute period and without an opportunity for a serial follow-up. Recent evidence suggests that novel approaches on the basis of T1 mapping provide an improved detection of myocardial edema in acute myocarditis (20,21) and subclinical low-grade

SEE PAGE 47

myocardial inflammation (22) compared with conventional T2 imaging and of diffuse myocardial fibrosis in ventricular remodeling (23) compared with LGE. We examined whether myocardial T1 mapping may potentially discriminate between health and disease, as well as determine the stage of disease (i.e., between acute myocardial inflammation and convalescent disease).

METHODS

Consecutive patients presenting with a clinical diagnosis of viral myocarditis were recruited to this study. Clinical diagnosis of viral myocarditis was established in all cases by the presence of cardiac symptoms in the course of a recent flu-like illness, documented electrocardiogram changes, rise in inflammatory marker and/or troponin levels, and exclusion of significant coronary artery disease (4,5). Characteristics were recorded for all patients, including age, sex, body mass index, and presence of traditional cardiovascular risk factors. Symptoms at presentation, systolic/diastolic blood pressure, troponin leak, and C-reactive protein levels were recorded. Endomyocardial biopsy was not routinely used for confirmation of disease (3,17,19). Patients with various stages of disease presented for CMR imaging; we classified the condition of those presenting with active symptoms and increased levels of serological markers early in the course of disease (typically via inpatient CMR referrals, within a week after the onset of symptoms) as acute myocarditis (n = 61). Patients who were no longer symptomatic and had serological marker levels within the normal range represented the group of convalescent myocarditis (n = 67; commonly as outpatient CMR referrals from district peripheral hospitals). There was no patient overlap between the 2 groups. An additional 37 patients with the active symptomatic

stage of disease underwent 2 serial CMR scans and a follow-up study after clinical resolution and served as a comparison cohort for the studied groups of independent patients. An independent cohort of 52 patients fulfilling the above inclusion criteria (acute myocarditis, n = 24; convalescent myocarditis, n = 28) were sourced from the International T1 Multicentre CMR Study for prospective validation of the diagnostic algorithm (King's College London, United Kingdom, n = 23; St. Vincent's University Hospital, Sydney, Australia, n = 29). Forty healthy subjects with no clinical or serological evidence of systemic inflammation or permanent use of anti-inflammatory medication (e.g., aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antihistamines) and normal findings in CMR imaging served as controls.

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

CMR = cardiac magnetic resonance
 LLC = Lake Louise criteria
 LGE = late gadolinium enhancement
 SI = signal intensity

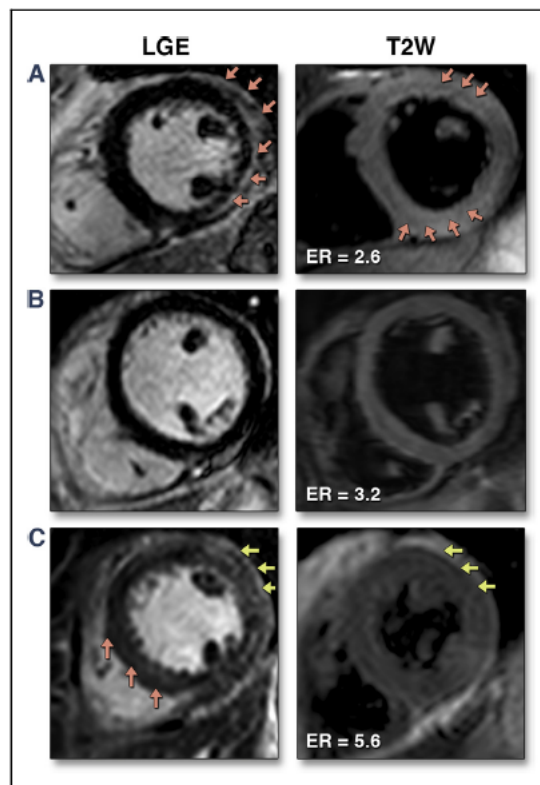


FIGURE 1 Acute Myocarditis

Pink arrows indicate the presence of late gadolinium enhancement (LGE) or increased T2 signal. Pericardial effusion (yellow arrows) in Patient #3. ER = edema ratio.

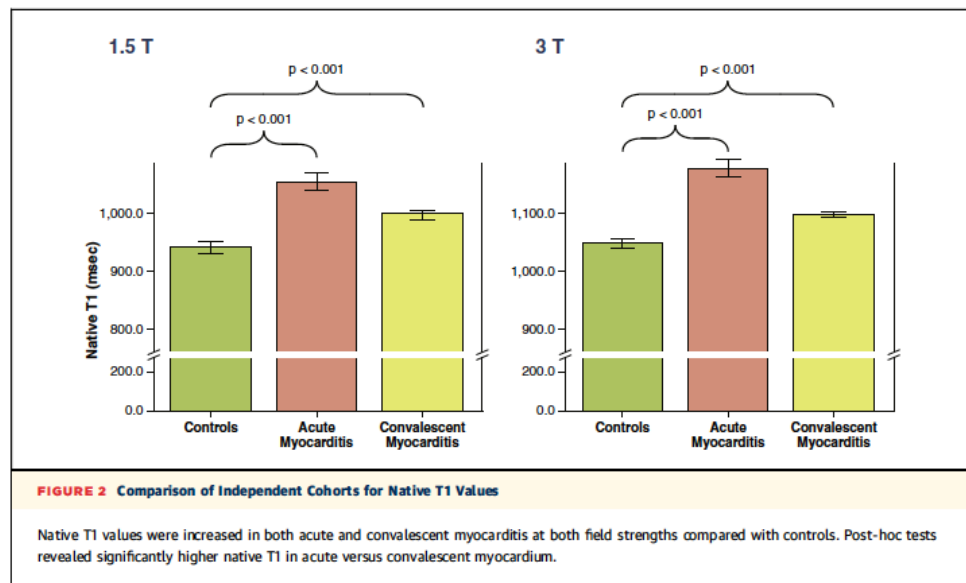
TABLE 1 CMR Findings in the Study Population				
	Controls (n = 40)	Acute Myocarditis (n = 61)	Convalescent Myocarditis (n = 67)	p Value
Functional parameters				
LV-EDV index, ml/m ²	74 ± 12	94 ± 35*	86 ± 25	0.001
LV-ESV index, ml/m ²	30 ± 8	51 ± 33*	41 ± 25	0.001
LV mass index, ml/m ²	50 ± 14	70 ± 21*	60 ± 16	<0.001
LV ejection fraction, %	61 ± 5	49 ± 15*	55 ± 11*	<0.001
RV ejection fraction, %	57 ± 8	53 ± 13	57 ± 10	0.12
Tissue characterization				
Pericardial effusion	0 (0)	17 (28)	9 (13)	0.001
T2 edema ratio	1.3 (1.1-1.6)	2.3 (1.5-3.5)*	1.4 (1.1-2.3)†	<0.001
Increased T2 SI	0 (0)	38 (62)*	8 (12)*†	<0.001
Myocardium LGE				
Present	0 (0)	51 (84)	59 (88)	<0.001
Nonischemic pattern	0 (0)	51 (84)	59 (88)	<0.001
Pericardial enhancement	0 (0)	18 (29)*	5 (7)*†	<0.001
T1 mapping				
Native T1, ms				
1.5-T	940 ± 20	1,064 ± 37*	995 ± 19*†	<0.001
3.0-T	1,045 ± 23	1,189 ± 52*	1,099 ± 22*†	<0.001
Post-contrast T1, ms				
1.5-T	422 ± 68	373 ± 42*	383 ± 43*	0.03
3.0-T	442 ± 68	397 ± 62	426 ± 73	0.06
Lambda, %				
1.5-T	42 ± 4	50 ± 7*	46 ± 9	0.005
3.0-T	44 ± 5	53 ± 8*	45 ± 8†	0.002
Abnormal native T1, n (%)	0 (0)	60 (98)*	47 (76)*	0.001

Values are mean ± SD, n (%), or median (range). *Significant differences between patients with myocarditis compared with control subjects. †Between the disease groups.
CMR = cardiac magnetic resonance; EDV = end-diastolic volume; ESV = end-systolic volume; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; RV = right ventricular; SI = signal intensity.

Exclusion criteria for all subjects were the generally accepted contraindications to CMR (e.g., implantable devices, cerebral aneurysm clips, cochlear implants, severe claustrophobia) or a history of renal disease with a current estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m². The study protocol was reviewed and approved by institutional ethics committees, and written informed consent was obtained from all participants.

CARDIAC MAGNETIC RESONANCE. All subjects underwent a routine clinical protocol for volumes and mass and tissue characterization with T2-weighted imaging and LGE using 1.5- or 3.0-T CMR imaging scanners equipped with advanced cardiac package and multitransmit technology (Achieva, Philips Healthcare, Best, the Netherlands) (12). T1 mapping was performed in a single mid-ventricular short-axis slice before contrast administration and scar imaging, respectively (22-24). All routine CMR analyses were performed on commercially available software (Circle CVI 42, Calgary, Canada). T1 measurements and indexes were obtained as reported previously (22-25). Details of CMR sequence parameters and image post-processing are included in the Online Appendix.

STATISTICAL ANALYSIS. Statistical analysis was performed using SPSS software (version 21.0, SPSS, Chicago, Illinois). Normality of distributions was tested with the Kolmogorov-Smirnov statistic. Categorical data are expressed as percentages and



continuous variables as mean \pm SD or median (interquartile range), as appropriate. For comparison of 2 and more than 2 normally distributed variables, Student *t* test, 1-way analysis of variance (with Bonferroni post-hoc test) for continuous variables and chi-square test for categorical variables were used, as appropriate. Correlations were assessed using Pearson correlation coefficient for normally distributed variables and Spearman correlation coefficient for nonparametric data. Associations were explored by single and multivariate linear regressions. Binary logistic regression analyses were used to test for discrimination between the presence or absence of myocarditis, as well as between acute disease and chronic convalescence. Cutoff values for separate field strengths were defined on the basis of the previously derived normal ranges for native T1 as 2 SD higher than the mean (1.5-T: 950 ± 21 ms; 3.0-T: $1,052 \pm 23$ ms; i.e., 992 ms at 1.5-T and 1,098 ms at 3.0-T, respectively) (26). All tests were 2 tailed and a *p* value of <0.05 was considered significant.

RESULTS

Patients with acute myocarditis underwent CMR study within a median of 5 days (range 7 days), whereas patients in the convalescent group presented on average 6 months (range 2 months) after onset of the symptoms. Detailed clinical characteristics of the study cohort are included in the [Online Appendix](#).

Compared with control patients, patients with acute myocarditis had significantly raised cardiac volumes and mass ($p < 0.01$ for all) (Table 1). Global systolic function was significantly reduced in both patient groups ($p < 0.01$). Groups were similar compared between field strengths (1.5-T vs. 3.0-T: control patients $n = 18$ vs. $n = 22$; acute myocarditis $n = 23$ vs. $n = 38$; convalescent myocarditis $n = 33$ vs. $n = 34$; $p > 0.05$).

In the acute myocarditis group, patients exhibited visually detectable increases in T2 signal and had a high T2 edema ratio (Table 1). Myocardial LGE in the epicardial and mid-myocardial nonischemic pattern of distribution was present in 84% of patients with acute myocarditis and 88% of patients with convalescent myocarditis, respectively ($p = 0.36$). None of the patients showed ischemic-type LGE. A total of 22 patients, 10 in the acute stage and 12 in the convalescent stage showed no LGE or increased T2 SI.

Native T1 values were increased in patients at both field strengths ($F = 66$ and $F = 119$ for 1.5-T and 3.0-T,

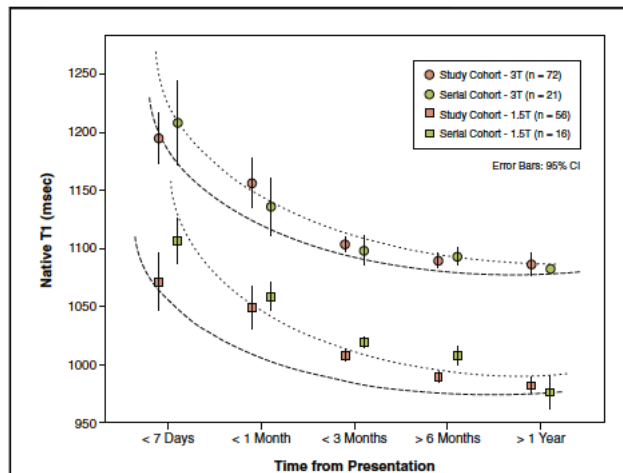


FIGURE 3 Reconstructed Time Course of Native T1 Values as a Function of Time Since Onset of Symptoms

Comparison of independent patients in study cohort with a cohort of patients with serial scans. The fitting lines are approximate and for illustration only.

respectively; $p < 0.001$) (Table 1). Native T1 was significantly higher in acute myocarditis compared with convalescent myocarditis at both field strengths ($p < 0.001$) (Figure 2). Compared with controls, lambda was significantly higher in acute myocarditis ($p < 0.01$). In convalescent myocarditis, lambda was not significantly different than that in controls.

Native T1 values were significantly higher in patients with LGE and increased T2 SI ($p < 0.001$ for both) in acute myocarditis. In convalescent

TABLE 2 Diagnostic Accuracy of CMR Parameters Using a Single or Combined Approach: Acute Myocarditis

	Sensitivity, %	Specificity, %	Diagnostic Accuracy, %	PPV, %	NPV, %	AUC	<i>p</i> Value
Single approach							
Increased T2 signal	56	94	70	95	55	0.751	<0.001
LGE	72	100	86	100	79	0.892	<0.001
Native T1	98	100	99	100	99	1.000	<0.001
Combined approach							
T2 and LGE	54	100	68	100	48	0.742	<0.001
Native T1 and LGE	73	100	87	100	79	0.894	<0.001
Native T1 and T2 and LGE	54	100	68	100	48	0.742	<0.001

Diagnostic accuracy of CMR parameters for discrimination between control subjects and acute myocarditis using native T1 as a categorical variable, on the basis of a predefined cutoff value (≥ 2 SD higher than the mean in the healthy subjects): 992 ms at 1.5-T and 1,098 ms at 3.0-T, respectively (27). The diagnostic accuracy of several combinations of tissue criteria (2 or 3 criteria positive): LGE + T2-weighted imaging versus LGE + T2-weighted imaging + native T1 for all myocarditis and acute and convalescent myocarditis separately. AUC = area under the curve; other abbreviations as in Table 1.

TABLE 3 Diagnostic Accuracy of CMR Parameters Using a Single or Combined Approach: Convalescent Myocarditis

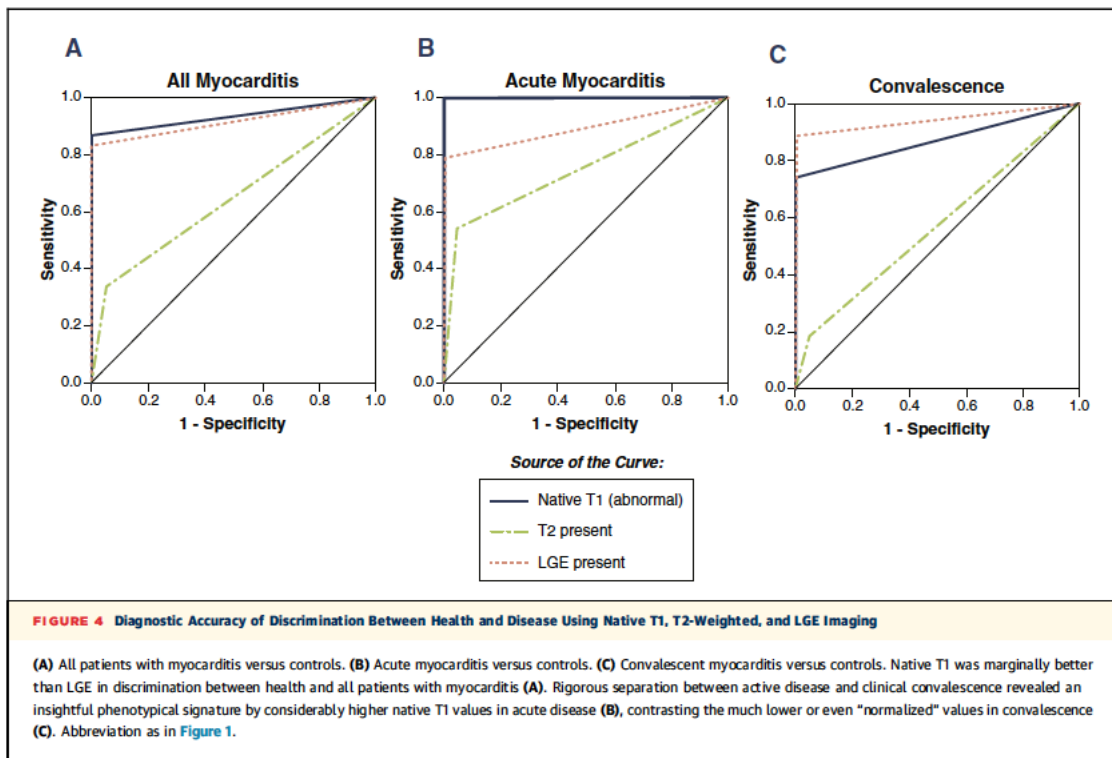
	Sensitivity, %	Specificity, %	Diagnostic Accuracy, %	PPV, %	NPV, %	AUC	p Value
Single approach							
Increased T2 signal	12	100	43	100	38	0.543	0.46
LGE	86	100	94	100	84	0.917	<0.001
Native T1	76	100	84	100	83	0.84	<0.001
Combined approach							
T2 and LGE	76	100	89	100	84	0.922	<0.001
Native T1 and/or LGE	95	100	98	100	97	0.987	<0.001
Native T1 and LGE	62	100	79	100	67	0.838	<0.001
Native T1 and T2 and LGE	63	100	80	100	70	0.851	<0.001

Diagnostic accuracy of CMR parameters for discrimination between control subjects and convalescent myocarditis using native T1 as a categorical variable, on the basis of a predefined cutoff value (≥ 2 SD higher than the mean in the healthy subjects): 1,000 ms at 1.5-T and 1,106 ms at 3.0-T, respectively (27). The diagnostic accuracy of several combinations of tissue criteria (2 or 3 criteria positive): LGE + T2-weighted imaging versus LGE + T2-weighted imaging + native T1 for all myocarditis and acute and convalescent myocarditis separately. AUC = area under the curve; other abbreviations as in Table 1.

myocarditis, native T1 values were increased in the areas of LGE (native T1; neighboring LGE-negative segments vs. LGE-positive segments, mean difference: 1.5-T 82 ± 19 ms, $p < 0.01$; 3.0-T 102 ± 18 ms, $p < 0.01$).

Details for the independent testing cohorts of patients are included in the [Online Appendix](#). Thirty-seven patients presenting for CMR at the onset of symptoms (median 3 days, range 7 days) underwent a follow-up study (median 6 months, range 163 days). Of these, 19 patients showed increased T2 SI at initial presentation, whereas 22 had present LGE. Compared with patients with acute myocarditis, native T1 values were significantly lower in the follow-up scan but still higher compared with those of control patients ([Online Appendix](#)). [Figure 3](#) reveals a gradual decline of native T1 values over the course of 1 year as a function of time since the onset of symptoms. Native T1 and lambda of the acute and convalescent groups were not different than values in the respective stages in the cohort with serial scans.

DISCRIMINATION BETWEEN HEALTH AND DISEASE AND STAGES OF DISEASE. Binary logistic regression revealed that native T1 is an independent discriminator between control subjects and patients with myocarditis, as well as between patients with acute myocarditis and convalescent myocarditis at both field strengths ([Online Appendix](#)). [Tables 2 and 3](#) summarize the comparative diagnostic accuracy of



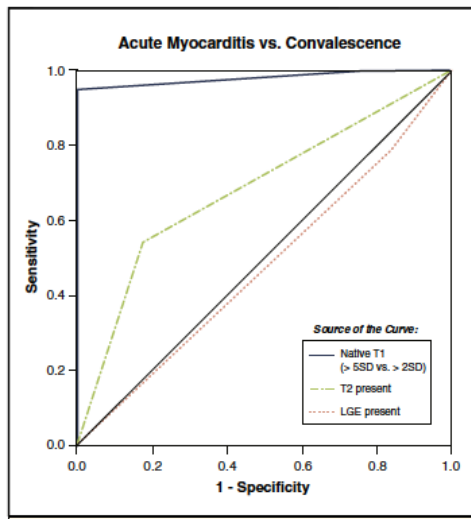


FIGURE 5 Discrimination Between Acute and Convalescent Myocarditis Using Native T1, T2-Weighted, and LGE Imaging

With pre-defined cutoff values for normal ranges, acute myocarditis can be independently identified by native T1 of >5 SD higher than the mean of the normal range, whereas convalescence is best defined by either abnormal native T1 (>2 SD) or presence of LGE. Abbreviation as in Figure 1.

CMR using a single or combined approach (native T1, T2, LGE) to detect acute myocarditis or convalescent myocarditis, respectively. To simplify the comparisons with T2 and LGE being categorical values (present/absent), which are field strength independent, native T1 was also transformed into a binary categorical variable (normal/abnormal) on the basis of the predefined cutoff value of 2 SD higher than the mean of the normal range per given field strength (26). Native T1 was able to discriminate between health and disease in all patients with a clinical diagnosis of myocarditis (Figure 4A), as well as its separate disease stages (Figures 4B and 4C) with high negative predictive value (NPV). In the acute setting, abnormal native T1 alone resulted in the highest diagnostic accuracy. In fact, diagnostic accuracy of native T1 was reduced when it was used in a combined approach requiring both positive LGE and abnormal native T1. On the contrary, in the convalescent stage, a native T1 and/or LGE approach held the highest diagnostic accuracy. The addition of increased T2 SI to any of the combined approaches did not improve the diagnostic accuracy.

NOVEL DIAGNOSTIC ALGORITHM AND PROSPECTIVE TESTING IN AN INDEPENDENT COHORT. We developed a novel diagnostic algorithm (native T1 of >5 SD

for acute myocarditis, and native T1 >2 SD or LGE for convalescent stage, higher than the mean of the normal range per given field strength) (26) (Figure 5). This algorithm resulted in diagnostic accuracy of 96% for acute myocarditis (sensitivity 96% and specificity 100%; positive predictive value [PPV] 100%; NPV 97%) with 4% misclassification due to 1 patient not achieving native T1 of >5 SD. In convalescent myocarditis, diagnostic accuracy was 97% (sensitivity 93% and specificity 100%; PPV 100%; NPV 94%) with 3% misclassification due to 2 patients not achieving native T1 of >2 SD or having a positive LGE. Prospective testing of this algorithm in an independent cohort of patients fulfilling identical inclusion criteria for groups of disease ($n = 52$; acute myocarditis, $n = 24$, convalescent myocarditis, $n = 28$, control subjects, $n = 30$) achieved similar diagnostic performance.

DISCUSSION

We demonstrated that native T1 values are significantly increased in patients with a clinical diagnosis of myocarditis. We further showed that native T1 values were higher in acute myocarditis compared with convalescent myocarditis. Our findings revealed a steady decline in native T1 values from acute disease to chronic convalescence. We also demonstrated that native T1 is an independent discriminator between health and disease, as well as a discriminator between acute and convalescent stages of the disease. Acute myocarditis can be independently identified by native T1 of >5 SD higher than the mean of the normal range, whereas convalescence is best defined by either abnormal native T1 (>2 SD) or presence of LGE.

The commonly nonspecific clinical symptoms and limited time window of laboratory markers pose a significant difficulty in early identification of patients, and the symptomatic phase of disease can be consumed in the collateral diagnostic workup. Patients with acute myocarditis frequently travel along the standardized management pathways of acute coronary syndrome (27), whereby a finding of unobstructed coronary arteries provides an indication to myocarditis. CMR is thus commonly ordered late in the diagnostic cascade (28,29). Increasingly, CMR imaging contributes early diagnostic clarity, previously not thought possible without a formal tissue diagnosis (6). Even though LLC provide a diagnostic pathway, the individual components of the criteria suffer from technical limitations. Early changes observed during acute myocarditis, such as expansion of intracellular compartments due to viral

replication, are difficult to detect with LGE, which specifically targets the extracellular space. Similarly, appreciation of increased T2 SI relies on the regional differences. Edema ratio is on the basis of relative comparison of signal to skeletal muscle, which can be also affected, thus resulting in a pseudo-normalized value. Relative enhancement is technically limited by low reproducibility and susceptibility to artifacts (12). Contribution of relative enhancement to diagnostic accuracy of detecting myocarditis on the basis of 2 relatively small studies (9,10) was subsequently shown to be of little relevance; in a prospective study applying LLC, the combination of T2 and/or LGE resulted in a higher diagnostic accuracy and higher NPV in comparison with an “any 2 of 3” approach (13). As such, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance recommendations classify relative enhancement ratio as “optional” in the myocarditis imaging protocol (30); therefore, it was not used in the present study.

Our findings support previous reports showing that imaging readouts reflect the phenotypical expression of the complex pathophysiology and underlying myocardial inflammation following viral infection (1-6,17-19). Acute myocarditis is classically defined by widespread intracellular changes related to viral replication, and an extracellular spill of debris within days of viral infection, followed by an acute inflammatory response and autoimmune reactions. Convalescence or healing is characterized by contained disease with regional scarring or a chronic syndrome of prolonged low-grade inflammation, both of which can result in myocardial remodeling, leading to heart failure. Commonly, however, there is a complete resolution of changes (1,2). Consistent with previous findings, LGE findings are similarly prevalent at the acute presentation and convalescence (Figure 5), and increased T2 signal is more common in patients with acute myocarditis (8,9,18-20). We further demonstrated that native and post-contrast T1 myocardial values, as well as the hybrid derivatives, were increased in patients with acute myocarditis compared with control subjects at both field strengths. Our findings confirm previous studies using T1 mapping in myocardial inflammation showing the higher diagnostic performance of native T1 compared with conventional LGE and T2-weighted imaging in patients with clinical diagnosis of myocarditis (19-21) (Figure 4A). We further showed that by a rigorous separation between the stages of active inflammation and convalescence, native T1 can provide an insightful phenotypical signature by considerably higher values in acute disease (Figure 4B), contrasting the much lower or even

“normalized” values in convalescence (Figure 4C). Native T1 is also the only T1 mapping index that can differentiate between health and disease independently of the disease stage. Both findings suggest that native T1 approximates the myocardial pathology in the presence of active myocarditis and subsequent low-grade inflammatory involvement (1,2,20-22). Owing to these new insights, we provide a new concept whereby native T1 serves as a diagnostic clinical application for confirmation/exclusion of myocarditis independently of the stage of disease. We propose that acute myocarditis can be best differentiated by the “markedly” increased native T1 values (>5 SD higher than normal range), which can be separated from the “abnormal” native T1 (>2 SD higher than normal range) (Figure 5).

The findings of the present study allow us to indicate possible pathophysiological routes in the chronic disease. A finding of an abnormal native T1 is congruent with persisting low-grade inflammation and ventricular remodeling. Next, a finding of normal T1 and positive LGE suggests that the initially diffuse and widespread disease process of inflammation has turned into a contained process marked by myocardial scarring. This pathway is reflected in the lower diagnostic accuracy on the basis of abnormal native T1 alone in convalescent myocarditis (88%) (Tables 2 and 3); this is improved by using a combined approach with LGE (94%). Finally, a complete resolution of myocardial changes may be reflected in the misclassification rate of 6%. A combination of tools that target intracellular, interstitial, and regional disease in a complementary algorithm using abnormal native T1 and/or LGE may be able to follow the pathophysiological complexity and characterize the phenotype of the convalescent myocardium.

Results of the present study suggest that native T1 mapping may offer a novel approach to detect and grade myocardial inflammation, as well as potentially allow the detection of patients at risk of developing heart failure. A quantifiable measure of acute injury, which is distinctively different in the convalescent stage of disease, may be useful to determine the disease stage when residual myocardial injury can be objectively assessed and the ensuing prognosis potentially anticipated. So far, a few studies have attempted to clarify whether and what treatment might reduce the severity of changes, as well as potentially reduce the rate of remodeling as a sequela to the viral myocarditis, with mixed results (1-4). Improved characterization of the stages of disease may help to support initiation of treatments that target the underlying pathophysiology.

STUDY LIMITATIONS. Even though the majority of the patients in the original cohort study underwent CMR at a single time point, the separation between the acute and convalescent group was tested against an independent sample of patients with serial scans. A higher rate of positive troponin may reflect a referral bias for clinical CMR but also an inadvertent inclusion of more severe cases. The novel diagnostic algorithm has been prospectively tested in an independent, predominantly external dataset, which was acquired using identical imaging parameters and setups, allowing the use of the unified normal ranges of native T1 values. Currently, particular setups of available T1 mapping methods are site and vendor specific, and accuracy and precision of T1 measurements may vary between CMR systems and sequences; therefore, for application of this diagnostic algorithm, it is necessary for sites to have established their own local normal ranges. Cross-correlation with

biopsy tissue samples would lend further support to our findings.

CONCLUSIONS

We demonstrated that native T1 values can reliably discriminate between health and disease, as well as provide insight into the stage of disease in patients with a clinical diagnosis of myocarditis. Native T1 values may emerge as a novel approach to monitor inflammatory myocardial injuries as a dynamic index of disease activity and progression.

REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE: Dr. Valentina O. Puntmann, King's College London, Department of Cardiovascular Imaging, The Rayne Institute, 4th Floor Lambeth Wing, St. Thomas' Hospital Campus, London SE1 7EH, United Kingdom. E-mail: v.puntmann@kcl.ac.uk.

REFERENCES

- Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526–38.
- Marchant DJ, Boyd JH, Lin DC, Granville DJ, Gamaroudi FS, McManus BM. Inflammation in myocardial diseases. *Circ Res* 2012;110:126–44.
- Grogan M, Redfield MM, Bailey KR, et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proven myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:80–4.
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636–48.
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779–92.
- Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604–15.
- Friedrich MG, Sechtum U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475–87.
- 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;97:1802–9.
- Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1815–22.
- Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008;246:401–9.
- De Cobelli F, Pieroni M, Esposito A, et al. Delayed gadolinium-enhanced cardiac magnetic resonance in patients with chronic myocarditis presenting with heart failure or recurrent arrhythmias. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:1649–54.
- Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
- Chu GW, Flewitt J, Mikami Y, Vermees E, Friedrich M. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1077–83.
- Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P, et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2009;2:131–8.
- Stensaeth KH, Hoffmann P, Fossum E, Mangschau A, Sandvik L, Klow NE. Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2012;28:327–35.
- Puntmann VO, Taylor PC, Barr A, Schnackenburg B, Jahnke C, Paetsch I. Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:528–35.
- Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;5:513–24.
- Mahrholdt H, Wagner A, Deluigi CC, et al. Presentation, patterns of myocardial damage, and clinical course of viral myocarditis. *Circulation* 2006;114:1581–90.
- Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2014;7: 254–63.
- Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012; 14:42.
- Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *J Am Coll Cardiol* 2013;6:1048–58.
- Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:295–301.
- Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;6: 475–84.
- Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013; 15:78.
- Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, et al. Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson* 2011;13:16.

26. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Age-gender normal values of native and post-contrast myocardial T1 relaxation times (λ) on 1.5T and 3T using MOLLI: a multicenter, single vendor cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:P23.
27. Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg PG, James SK, et al. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33:2569-619.
28. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242-9.
29. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G, et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869-79.
30. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance imaging (CMR) protocols, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance: Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. *J Cardiovasc Magn Reson* 2008;10:35.

KEY WORDS cardiac magnetic resonance, myocarditis, native T1, T1 mapping

APPENDIX For a supplemental Methods section as well as tables, please see the online version of this article.



Go to <http://cme.jaccjournals.org> to take the CME quiz for this article.

INTRODUCCIÓN:

La miocarditis es una de las principales causas de miocardiopatía dilatada (MCD), y un diagnóstico frecuente en los estudios post-mortem de jóvenes fallecidos por muerte súbita [51-54].

La afectación del miocardio después de una enfermedad inflamatoria viral aguda se caracteriza por un espectro de cambios dinámicos del miocardio en respuesta a los antígenos cardiotropos, que van desde el edema (intracelular e intersticial) e infiltración inflamatoria (en las fases precoces de la enfermedad) a la fibrosis miocárdica y el remodelado ventricular (en las fases de convalecencia clínica/cicatrización) o incluso hasta la completa resolución (**figura 1**) [51].

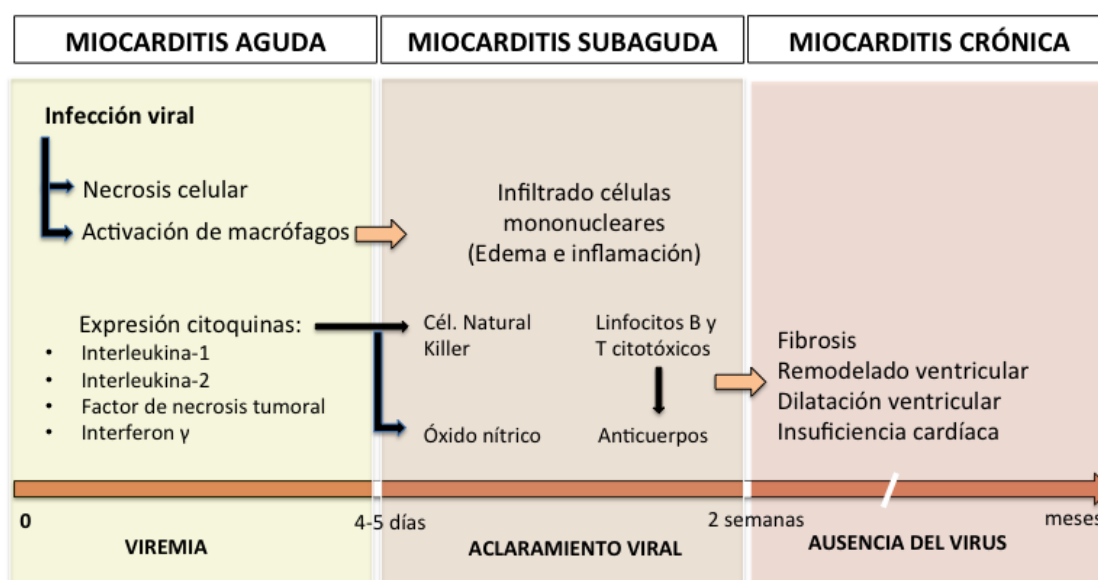


Figura 1: Visión resumida de las fases temporales de una miocarditis viral. Adaptado con permiso de 31. Feldman AM. *N Engl J Med.* 2000;343: 1388 –1398. Copyright Massachusetts Medical Society [55].

Frecuentemente el diagnóstico clínico de la miocarditis se establece pasado el episodio agudo e incluso llega a pasar desapercibido debido a la variabilidad y a la falta de especificidad de la presentación clínica inicial. Desafortunadamente, todavía no existe evidencia de que el diagnóstico precoz mejore el curso clínico de la enfermedad o ayude al tratamiento.

La caracterización tisular mediante RMC es la técnica diagnóstica de elección cuando existe la sospecha clínica de miocarditis. El uso de las imágenes potenciadas en T1 o T2 y el RTG, que comprende los Criterios Lake Louise (“dos de tres criterios positivos”), confirman el diagnóstico de miocarditis [56]. Estos criterios se basan en el concepto de detectar tanto la afectación inflamatoria aguda del miocardio (edema, hiperemia, extravasación capilar) o la necrosis/”fibrosis de reemplazo”, permitiendo la confirmación de la enfermedad cuando existe sospecha clínica (y por tanto poseen alto valor predictivo positivo) [54,56-58]. Sin embargo, ante la falta de hallazgos positivos, el diagnóstico puede ser difícil a pesar de un cuadro clínico convincente (bajo valor predictivo negativo) [56,57,59]. Todavía hacen falta técnicas capaces de excluir la enfermedad con mayor precisión. Una proporción considerable de los pacientes con miocarditis muestra áreas de RTG con una distribución subepicárdica o meso-ventricular, que se puede diferenciar fácilmente de la clásica cicatriz de origen isquémico. Del mismo modo, las imágenes potenciadas en T1 o T2 permiten la detección de edema intersticial y extravasación capilar, comúnmente concordante con los hallazgos de RTG (**figura 2**). La presencia de RTG identifica áreas del espacio extracelular con cambios secundarios a la inflamación (principalmente edema o fibrosis miocárdica), sin embargo, no es capaz de detectar los cambios intracelulares, que pueden ser la afectación predominante en la miocarditis aguda.

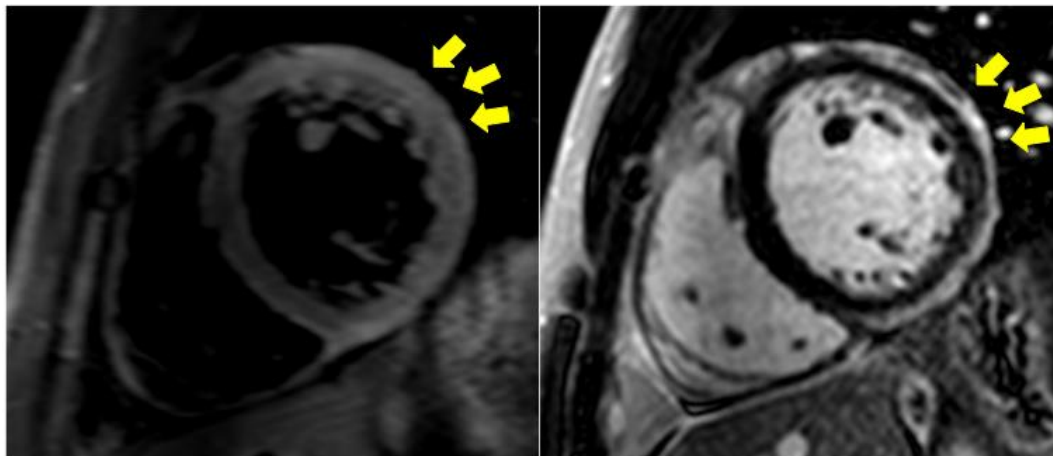


Figura 2: Ejemplo de miocarditis aguda. A la izquierda, imagen de T2-STIR y a la derecha imagen de RTG, mostrando tanto edema como presencia de realce subepicárdico en la cara lateral media (flechas amarillas)

Los medios actuales de diferenciar entre la miocarditis aguda y crónica se basan en la detección de edema miocárdico por aumento de la intensidad de la señal T2 del

miocardio normalizado a los valores obtenidos en el músculo esquelético , y la evidencia de la reducción de estos hallazgos en la evolución clínica [58,60-63]. Sin embargo las secuencias dedicadas a estudiar el edema, son poco reproducibles y muy susceptibles a artefactos. Este hecho sumado a que los pacientes frecuentemente son estudiados con RMC tras el período agudo y sin la oportunidad de estudios evolutivos de seguimiento, parece necesario ser capaz de detectar la enfermedad en los diferentes estadios de la misma.

La evidencia reciente sugiere que las secuencias de mapeo de T1 proporcionan una mejor discriminación en la detección de pacientes con miocarditis aguda en comparación con las imágenes convencionales de T2 [64,65].

En esta parte del estudio hemos examinado si la cuantificación del tiempo de relajación de T1 refleja la evolución de la composición del tejido miocárdico en el curso de la enfermedad y su capacidad para discriminar entre sujetos sanos y enfermos en pacientes con sospecha de miocarditis.

MÉTODOS:

Sujetos de estudio:

Pacientes consecutivos con diagnóstico clínico de miocarditis viral fueron prospectivamente reclutados para esta parte del estudio. El diagnóstico clínico de la miocarditis viral se estableció por la presencia de síntomas cardíacos (dolor torácico o disnea súbita) en el curso de una enfermedad viral, junto con cambios documentados en el ECG, aumento de los marcadores de inflamación y/o de los niveles de troponina [53]. En todos los pacientes, la presencia de enfermedad coronaria fue excluido por angiografía coronaria convencional. La biopsia endomiocárdica no se utilizó rutinariamente para la confirmación de la enfermedad [52,62,63].

Además de las características de los pacientes, también se registraron los síntomas de presentación, la presión arterial sistólica / diastólica, el pico de troponina sérica y proteína C -reactiva (PCR).

Dado que los pacientes se sometieron a un estudio de RMC en diferentes estadios de la enfermedad , se clasificaron en dos grupos:

- El grupo de sujetos con miocarditis aguda/activa, eran pacientes generalmente ingresados en el hospital, que se encontraban activamente sintomáticos y mostrando marcadores serológicos positivos en el curso temprano de la enfermedad (n = 61).

- El grupo de sujetos con miocarditis crónica o en fase convaleciente incluía pacientes en el curso avanzado de la enfermedad, la mayoría asintomáticos y cuyos marcadores serológicos se encontraban dentro del rango normal (n = 67). No se encontraron superposición de sujetos entre ambos grupos.

Se incluyó un grupo adicional de 37 pacientes que se sometieron a dos exploraciones seriadas de RMC, la primera durante la presentación aguda, y la segunda, después de la resolución clínica y sirvieron como cohorte de validación interna para los grupos anteriores de sujetos independientes.

Así mismo participaron una segunda cohorte independiente de 52 casos procedentes del estudio internacional “*T1 Multicentre CMR Study*” [15] que cumplían los criterios de inclusión anteriormente descritos (miocarditis aguda, n = 24, miocarditis convaleciente, n = 28) y sirvieron para la validación externa y prospectiva del algoritmo diagnóstico (hospital Kings College de Londres, Reino unido = 23 ; hospital universitario St Vincent, Sydney, Australia, n = 29).

Un grupo de sujetos sanos (n = 40), sin evidencia clínica o serológica de inflamación sistémica, en ausencia de medicación antiinflamatoria permanente (aspirina, AINE , corticoides , antihistamínicos , etc.), y, en consecuencia , con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío, sirvieron como controles.

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR, RTG y mapeo de T1). Los estudios se realizaron en escáneres de 1,5 o 3 - Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos).

Los detalles de las secuencias específicas y post-pocesado han sido ya descritas en el apartado de metodología general.

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

RESULTADOS

La **Tabla 1** resume las características de la cohorte del estudio.

Los pacientes se sometieron al estudio de RMC en una mediana de 5 días tras el inicio de los síntomas (rango = 7 días) en el grupo de miocarditis aguda y tras 6 meses desde la desaparición de los síntomas (rango = 2 meses) en el grupo de convalecencia. Todos los grupos tenían un predominio del sexo masculino. No se encontraron diferencias significativas en cuanto al sexo, la edad, la presión arterial, la frecuencia cardíaca o los factores de riesgo cardiovascular tradicionales entre grupos.

Tabla 1: Características de los grupos de estudio. IMC: índice de masa corporal. PA: presión arterial.

Variable	Controles (n=40)	Miocarditis aguda (n=61)	Miocarditis crónica (n=67)	Grupo de validación (n=37)	Sig.
Edad, años	45 ± 15	48 ± 17	48 ± 14	45 ± 5	0.6
Sexo (varón, n/%)	21 (53%)	32 (60%)	34 (61%)	12 (60%)	0.6
IMC (Kg/m ²)	25 ± 5	26 ± 4	26 ± 4	25 ± 4	0.7
PA sistólica (mmHg)	125 ± 16	122 ± 26	125 ± 20	125 ± 10	0.7
PA diastólica (mmHg)	78 ± 10	73 ± 11	78 ± 11	71 ± 12	0.2
Frecuencia cardíaca (lpm)	68 ± 12	70 ± 14	69 ± 11	71 ± 13	0.7
Diabetes mellitus (n, %)	2 (5)	6 (10)	2 (3)	1 (10)	0.3
Hipertensión arterial, n (%)	8 (20)	12 (20)	16 (24)	3 (30)	0.7
Hipercolesterolemia, n (%)	5 (12.5)	10 (16)	8 (12)	2 (20)	0.9
Tabaquismo, n (%)	4 (10)	7 (13)	8 (12)	1 (10)	0.9
Aumento PCR, n (%)	0 (0)	56 (92)	5 (7)	7 (70)	0.001
Aumento Troponina T, n (%)	0 (0)	58 (95)	8 (12)	9 (90)	<0.0001
Aclaramiento de creatinina (mL/min/m ²)	90±20	80±29	84±13	85±5	0.9
Hematocrito, (%)	0.41±0.03	0.39±0.05	0.38±0.06	0.43±0.04	0.1

La **Tabla 2** resume los hallazgos por RMC de la población de estudio. En comparación con los controles, los pacientes con miocarditis aguda presentaban aumento del volumen telediastólico (VTD) y telesistólico (VTS) así como de la masa ventricular izquierda ($p < 0,01$ para todos). La función sistólica se redujo significativamente en ambos grupos ($p < 0,01$).

En el grupo de miocarditis aguda, una mayor proporción de sujetos mostraron áreas visualmente detectables de hiperintensidad de señal en las imágenes potenciadas en T2 (compatible con edema) y mayor razón de edema en comparación con los sujetos con miocarditis crónica y con los controles ($p < 0,001$ para todos). El 84 % de los pacientes

en fase aguda y 88 % de los pacientes convalecientes ($p = 0,36$) mostraron áreas de realce tardío con un patrón no isquémico. Un total de 22 pacientes, 10 en la fase aguda y 12 en la convalecencia no mostraron áreas de RTG o aumentó de señal en T2.

Los valores de T1 nativos estaban aumentados en los pacientes con miocarditis (aguda y crónica) (**Tabla 2**). Los valores de T1 nativo eran significativamente mayores en la miocarditis agudas en comparación con la miocarditis crónica ($p < 0,001$ para 1.5 y 3T) (**Figura 3**). En comparación con los controles, λ estaba incrementado en pacientes con miocarditis aguda ($p < 0,01$). En las fases de convalecencia, los valores de λ no fueron significativamente diferentes de los controles.

Los pacientes con miocarditis aguda que mostraban áreas de RTG y edema en T2 mostraron valores superiores de T1 nativo ($p < 0,001$ para 1,5 y 3T).

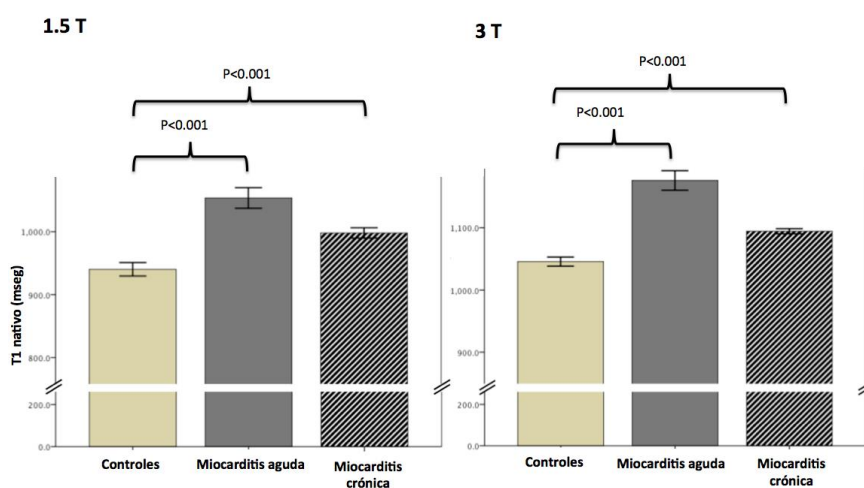


Figura 3: Valores de T1 nativo en las poblaciones de estudio. El tiempo de relajación T1 fue significativamente mayor en pacientes con miocarditis respecto a los sujetos sanos. Estos valores también fueron superiores en los estadios agudos vs. crónicos.

La **tabla 3** muestra los resultados de los valores de T1 y λ de las cohortes independientes (grupo de validación interna y externa). 37 pacientes estudiados en la fase aguda de la enfermedad (mediana de 3 días, rango de 7 días) fueron sometidos a un estudio de seguimiento (mediana de 6 meses, rango: 163 días). De ellos, 19 pacientes mostraron incremento en T2 en la presentación inicial, mientras que 22 mostraban áreas de RTG. En comparación con la presentación aguda, los valores T1 nativos fueron significativamente más bajos en el segundo estudio de seguimiento, pero aún más elevados en comparación con los controles ($p < 0,001$, **tabla 3**).

Tabla 2: Resultados de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular así como los valores de T1 y λ por RMC en los diferentes grupos de estudio. *significativo pacientes vs. controles, § entre miocarditis aguda y crónica.

Variable	Controles (n=40)	Miocarditis aguda (n=61)	Miocarditis crónica (n=67)	Sig
<i>Parametros funcionales</i>				
iVTD, ml/m ²	74±12	94±35*	86±25	0.001
iVTS, ml/m ²	30±8	51±33*	41±25	0.001
iMasa VI, ml/m ²	50±14	70±21*	60±16	<0.001
FEVI %	61±5	49±15*	55±11*	<0.001
FEVD %	57±8	53±13	57±10	0.12
<i>Caracterización tisular</i>				
Derrame pericárdico, n, %	0 (0)	17 (28)	9 (13)	0.001
Razón de edema T2	1.3 (1.1-1.6)	2.3 (1.5-3.5)*	1.4 (1.1-2.3) §	<0.001
Hiperintensidad en T2, n, %	0 (0)	38 (62)	8 (12) §	<0.001
RTG, n, %				
Presente	0 (0)	51 (84)	59 (88)	<0.001
Patrón no isquémico	0 (0)	51 (84)	59 (88)	<0.001
Realce pericárdico, n, %	0 (0)	18 (29)	5 (7) §	<0.001
<i>Mapeo de T1</i>				
T1 nativo (mseg)				
1.5 Tesla	940±20	1064±37*	995±19* §	<0.001
3 Tesla	1045±19	1189±52*	1099±12* §	<0.001
T1 tras contraste (mseg)				
1.5 Tesla	422±68	373±42*	383±43*	0.03
3 Tesla	442±68	397 ±62	426±73	0.06
λ (%)				
1.5 Tesla	42±4	50±7*	46±9	0.005
3 Tesla	44±5	53±8*	45±8	0.002
T1 nativo anormal n,%	0 (0)	60 (98)*	47(76)*	0.001

La **figura 4** muestra una disminución gradual de los valores T1 nativos en el transcurso de un año, en función del tiempo transcurrido desde el inicio de la síntomas. Los valores de T1 nativo y λ tanto en el grupo de miocarditis aguda y convaleciente no fueron

diferentes de los valores observados en las respectivas etapas en la cohorte de validación interna ($p > 0.1$).

Tabla 3: Resultados de la secuencia de mapeo de T1 en las cohortes independientes (A-cohorte de validación interna, B - cohorte de validación externa)

* Diferencias significativas entre los pacientes con miocarditis comparados con los controles, § entre miocarditis aguda vs. crónica.

	Controles	Miocarditis aguda	Miocarditis crónica	Sig.
A. Grupo validación interna (n=37)				
1.5 T (n=16)	(n=18)			
T1 nativo (mseg)	940±20	1067±45*	994±21*§	<0.01
T1 tras contraste (mseg)	422±68	408±54*	435±37	0.002
Δ, λ (%)	42±4	51±7*	43±7	0.01
3T (n=21)	(n=22)			
T1 nativo (mseg)	1045±19	1190 ± 67*	1095 ± 48*§	<0.001
T1 tras contraste (mseg)	449±61	401 ±65*	431±53	0.004
Δ, λ (%)	44±9	51±7*	44±6	0.006
B Validación externa (n=52)				
1.5 T (n=25)	(n=18)	(n=12)	(n=13)	
T1 nativo (mseg)	940±20	1075±48*	991±28*§	<0.001
T1 tras contraste (mseg)	422±68	411±67*	441±57	0.007
Δ, λ (%)	42±4	52±8*	42±8	0.01
3T (n=27)	(n=22)	(n=14)	(n=13)	
T1 nativo (mseg)	1045±19	1211±51*	1092±41*§	<0.001
T1 tras contraste (mseg)	449±61	409 ±54*	422±53	0.003
Δ, λ (%)	43±7	53±9*	44±6	0.009

Precisión para excluir/confirmar el diagnóstico de miocarditis y para determinar la etapa de la enfermedad

En el análisis uni y multivariante de regresión logística binaria incluyendo medidas de estructura y de función cardíaca, así como de caracterización tisular (T2, RTG, T1 nativo), el valor de T1 nativo fue identificado como discriminador independiente entre sujetos sanos y los pacientes con miocarditis, así como entre los sujetos con miocarditis aguda y aquellos en fase de convalecencia.

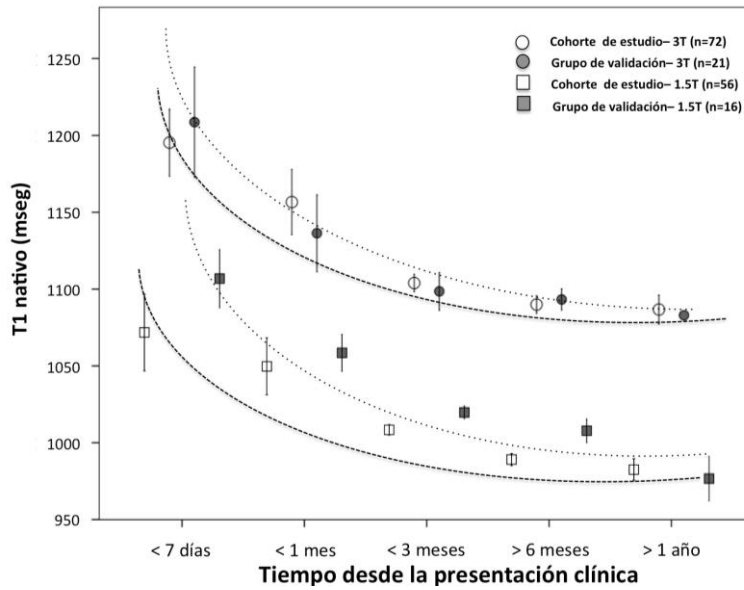


Figura 4: El tiempo de relajación de T1 disminuye con el transcurso del tiempo desde el inicio de los síntomas en pacientes con miocarditis (para equipos de 1.5 y 3 Tesla).

La **tabla 4** resume la precisión diagnóstica de la RMC usando un enfoque único o combinado de varias secuencias (T1 nativo, T2 y RTG) para la detección de la miocarditis aguda (A) y miocarditis convaleciente (B). Para simplificar las comparaciones con T2 y el RTG, dado que éstas últimas son variables categóricas, (presente / ausente), el T1 nativo también se transformó en una variable categórica binaria (normal / anormal) en base a los valores de corte predefinidos de 2DE por encima la media del rango normal para cada intensidad de campo [15]. El T1 nativo fue capaz de discriminar entre sujetos sanos y enfermos en todos los pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis (**Figura 5**), así como entre los diferentes estadios de la enfermedad (**Figuras 6 B y C**) con un alto valor predictivo negativo. En la fase aguda, el enfoque con mayor precisión diagnóstica fue el basado en un valor de T1 nativo alterado. De hecho, la precisión diagnóstica de T1 nativo se redujo al utilizar un enfoque combinado que implicara la presencia de RTG y un valor de T1 nativo anormal. Por el contrario, en la fase de convalecencia un enfoque combinado "T1 anormal y / o RTG" mostró diagnosticar miocarditis con la mayor precisión diagnóstica. La adición de presencia de áreas hiperintensas en T2 a cualquiera de los enfoques combinados no mejoró la precisión diagnóstica.

Nuevo algoritmo diagnóstico y validación prospectiva en una cohorte independiente

Con nuestros resultados hemos desarrollado un nuevo algoritmo para el diagnóstico de miocarditis (T1 nativo > 5DE por encima de la media del rango normal para la

miocarditis aguda, y T1 nativo > 2DE o RTG para la fase de convalecencia (**Figura 6**) [15]). Este algoritmo resultó en una precisión diagnóstica de 96% para la miocarditis aguda (sensibilidad 96% y especificidad de 100%, VPP = 100%, VPN = 97%). En la miocarditis crónica o de convalecencia, la exactitud del diagnóstico fue del 97% (93% de sensibilidad y especificidad 100%, VPP = 100%, VPN = 94%).

Tabla 4: Precisión diagnóstica de los parámetros de RMC usando un enfoque único o combinado para la detección de la miocarditis aguda (A) y crónica (B) utilizando T1 nativo como una variable categórica, utilizando un valor de corte definida (≥ 2 DE por encima de la media de la normalidad sujetos) [26]. ABC: área bajo la curva.

A. Miocarditis aguda

Aproximación diagnóstica por RMC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión diagnóstica (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Sig.
MÉTODO ÚNICO							
T2	56	94	70	95	55	0.751	<0.001
RTG	72	100	86	100	79	0.892	<0.001
T1 nativo	98	100	99	100	99	1.000	<0.001
MÉTODO COMBINADO							
T2 y RTG	54	100	68	100	48	0.742	<0.001
RTG y T1 nativo	73	100	87	100	79	0.894	<0.001
RTG y T2 y T1 nativo	54	100	68	100	48	0.742	<0.001

B. Miocarditis crónica

Aproximación dg por RMC	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Precisión diagnóstica (%)	VPP (%)	VPN (%)	ABC	Sig
MÉTODO ÚNICO							
T2	12	100	43	100	38	0.543	0.46
RTG	75	100	88	100	83	0.917	<0.001
T1 nativo	77	100	90	100	84	0.894	<0.001
MÉTODO COMBINADO							
T2 y/o RTG	76	100	89	100	84	0.922	<0.001
T1 nativo y/o RTG	95	100	98	100	97	0.987	<0.001
RTG y T1 nativo	62	100	79	100	67	0.838	<0.001
T1 nativo y (T2 y/o RTG)	63	100	80	100	70	0.851	<0.001

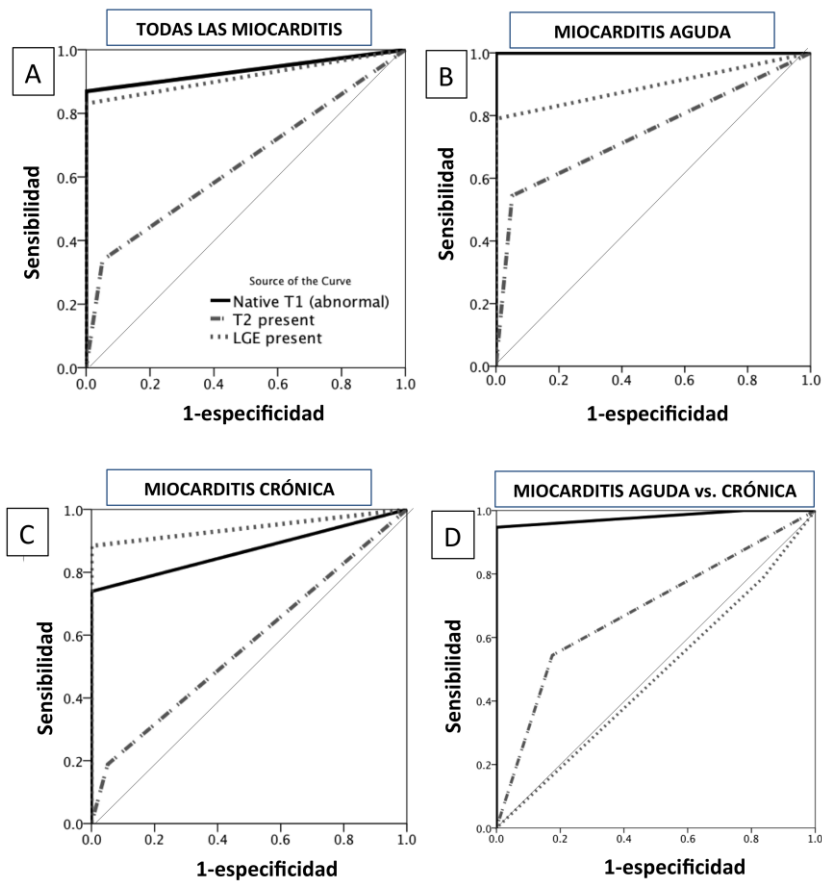


Figura 5. Precisión diagnóstica en el diagnóstico de miocarditis usando T1 nativo, secuencias T2-STIR, y RTG. A: miocarditis aguda+ crónica vs. controles. B: miocarditis aguda vs. controles. C: miocarditis crónica vs. controles. D: miocarditis aguda vs crónica

Se utilizó una cohorte independiente de sujetos que cumplieran los criterios de inclusión (grupo de validación externa) (n = 52, miocarditis aguda = 24, miocarditis convaleciente = 28, control = 30) para demostrar prospectivamente la validez de este algoritmo, logrando un rendimiento diagnóstico similar.

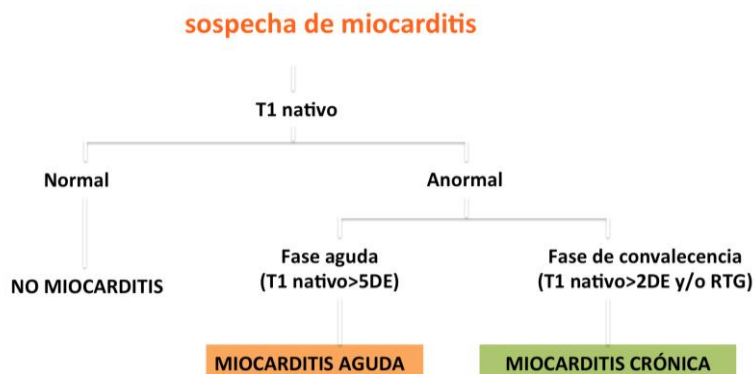


Figura 6: Algoritmo diagnóstico para el diagnóstico de miocarditis basado en T1 nativo y RTG.

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos revelan que los valores de T1 nativo se incrementan significativamente en pacientes con diagnóstico clínico de miocarditis. También ponen de manifiesto que los valores de T1 son más altos en la fase aguda en comparación con la fase crónica o de convalecencia de la enfermedad. Hemos demostrado que el tiempo de T1 nativo proporciona un discriminador independiente entre sujetos sanos y enfermos, así como entre la fase aguda y de convalecencia en pacientes con miocarditis. Por último, nuestros resultados revelan una disminución progresiva de los valores de T1 nativos desde el comienzo de la enfermedad (fase aguda) hasta la resolución clínica y la convalecencia, lo que sugiere un papel relevante de este marcador como índice dinámico de actividad de la enfermedad.

La miocarditis se caracteriza por un cuadro clínico poco específico que sumado a la limitada ventana temporal de los marcadores inflamatorios plantea una dificultad significativa en la identificación temprana de la enfermedad. Los pacientes con miocarditis aguda son frecuentemente manejados dentro de los protocolos de síndrome coronario agudo en las fases más iniciales de su presentación clínica [66], por lo que el diagnóstico de miocarditis suele retrasarse hasta la exclusión de enfermedad coronaria. Los estudios de RMC no suelen indicarse hasta el final de la cascada diagnóstica, e incluso pueden retrasarse varios meses tras el alta hospitalaria [67,68]. Los hallazgos positivos en los estudios de RMC, en concreto los criterios de Lake Louise, confirman el diagnóstico en gran parte de los pacientes con miocarditis [54]. Sin embargo cada criterio por separado sufre de diversas limitaciones técnicas. Los primeros cambios observados durante la miocarditis aguda como es la expansión del compartimento intracelular debido a la replicación viral son difíciles de detectar con RTG, el cual detecta cambios específicamente del espacio extracelular. En segundo lugar, la generación de áreas de contraste de RTG se basa en una separación física entre el miocardio normal y anormal, por lo que en aquellas condiciones que implican una afectación difusa del miocardio, como ocurre en la miocarditis, las áreas de RTG pueden ser técnicamente difíciles de detectar. Del mismo modo, esta misma afectación difusa en las miocarditis limita la apreciación de edema en las secuencias de T2 que característicamente depende de la presencia de diferencias regionales en la intensidad de la señal. Además la relación o ratio de edema se basa en la comparación relativa de la señal con el músculo esquelético, el cual puede estar así mismo afectado, lo que resulta en un valor/ratio pseudo-normalizado. Por último, la razón de realce precoz relativo es

poco utilizado en la práctica clínica; es técnicamente difícil de detectar dado que sufre de baja reproducibilidad y es muy sensible a los artefactos [45]. Su contribución en el diagnóstico de miocarditis está basado en dos estudios relativamente pequeños [57,58], y su relevancia clínica ha sido puesta en duda en estudios posteriores; recientemente en un estudio prospectivo la combinación de T2 y / o RTG se tradujo en una mayor precisión diagnóstica y superior valor predictivo negativo en comparación con el convencional "2 de 3 criterios positivos" [59]. De hecho, las recomendaciones de la sociedad científica de RMC (SCMR) clasifican este último criterio como "opcional" en el protocolo de estudio de miocarditis [2], y como tal no ha sido utilizado en esta parte del trabajo.

Nuestros hallazgos apoyan la evidencia existente que muestra que las imágenes obtenidas por RMC (incluyendo los mapas de T1) reflejan la expresión fenotípica de la compleja fisiopatología de la inflamación subyacente después de la infección viral del miocardio [51-54,62,63]. La fase aguda de la miocarditis se define clásicamente por cambios intracelulares relacionados con la replicación viral, y una extravasación extracelular de los residuos resultantes durante los primeros días tras la infección viral, seguido por una respuesta inflamatoria aguda y posteriormente una reacción inmune. En muchos de los casos, la respuesta inmune desaparece, consiguiéndose una recuperación sin secuelas. Pero esta respuesta inmune puede perdurar y llegar a establecerse la fase crónica de inflamación prolongada de bajo grado caracterizada por una alteración del remodelado y una dilatación ventricular [51,55].

En consonancia con la evidencia existente, los hallazgos de RTG en nuestro estudio fueron igualmente prevalentes en la presentación aguda y de convalecencia, y el aumento de la señal T2 fue más común en la fase aguda de la enfermedad [56,57,64].

En este trabajo tomamos la caracterización de los tejidos en la miocarditis a un nuevo nivel mediante el uso del mapa de T1. Hemos demostrado que los valores de T1 del miocardio pre y post-contraste, así como el coeficiente de partición (λ), son capaces de discriminar a los pacientes con miocarditis. Los valores de T1 del miocardio se incrementan en respuesta a la inflamación del miocardio. En nuestro estudio el tiempo de relajación T1 fue la variable más discriminativa en comparación con el RTG y T2 en el contexto agudo, siendo capaz de capturar un complejo proceso de necrosis miocárdica, hiperemia inflamatoria y edema dentro de una sola medida (**Figura 6**).

También aportamos información sobre los valores derivados de T1 en el entorno de la miocarditis activa en comparación con las etapas de convalecencia. En estas fases

crónicas de la enfermedad, las imágenes RTG son complementarias al T1 nativo, lo que indica que la fibrosis miocárdica en la convalecencia alcanza el equilibrio entre el daño regional y enfermedad difusa intersticial e intracelular.

Debido a estos nuevos conocimientos ofrecemos un nuevo concepto por el cual T1 nativo es una nueva herramienta diagnóstica no invasiva para la confirmación / exclusión de la miocarditis independientemente de la etapa de la enfermedad. Proponemos detectar la miocarditis aguda por el "notable" aumento de los valores de T1 nativo (> 5 DE del rango normal), que se diferencia la miocarditis crónica/convalecencia caracterizado por un T1 nativo "anormal" (> 2 DE del rango normal) (**Figura 5**).

Los resultados del presente estudio nos permiten sugerir posibles rutas fisiopatológicas de la enfermedad crónica. Así por ejemplo el hallazgo de un T1 nativo anormal es congruente con la inflamación de bajo grado persistente y el remodelado ventricular. Por otro lado, un hallazgo de T1 normal y LGE positivo sugiere que el proceso de la enfermedad inicialmente difuso y generalizado de la inflamación se ha convertido en un proceso marcado por fibrosis circunscrita a una región miocárdica. Esta evolución fisiopatológica queda reflejada en la inferior precisión diagnóstica de T1 nativo en la miocarditis crónica (88%) (**Tabla 2**); el cual mejora cuando se utiliza un enfoque combinado con RTG (94%). Por último, una resolución completa de los cambios de miocardio queda reflejado en la tasa de clasificación errónea de un 6% de los pacientes. Un protocolo capaz de detectar los cambios a nivel intracelular, intersticial y regional a través de un algoritmo utilizando un valor de T1 anormal y/ o RTG podría ser capaz de detectar la compleja fisiopatología de esta enfermedad en cada estadio.

Aplicación clínica

El reconocimiento y diagnóstico de la miocarditis suponen un reto en la práctica clínica y las opciones de tratamiento específico son muy controvertidas. Asimismo, sigue siendo incierto si el tratamiento podría reducir la tasa de remodelado ventricular y ser capaz de mejorar el pronóstico. Sin embargo, algunos de nuestros hallazgos pueden contribuir a establecer una trayectoria para el avance futuro en este campo. Tenemos una medida cuantificable de lesión aguda, que es claramente diferente en fase de convalecencia en la que se puede evaluar objetivamente la lesión residual. Los resultados del presente estudio sugieren que el mapa de T1 nativo puede ofrecer un enfoque novedoso para detectar el grado de inflamación miocárdica y controlar la progresión de la enfermedad o la regresión. Se requieren más estudios para examinar

estas cuestiones y aclarar qué tratamiento podría reducir aún más la gravedad de los cambios observados, así como la tasa de remodelado ventricular, que es una secuela frecuente en la miocarditis viral.

LIMITACIONES

A pesar de que la mayoría de los sujetos incluidos en el estudio (cohorte original) se sometió a un estudio de RMC en un único momento (fase aguda o crónica), la discriminación y los valores de T1 en el grupo de miocarditis aguda y crónica fue confirmada frente a una muestra independiente de pacientes con exploraciones seriadas. Así mismo el nuevo algoritmo diagnóstico ha sido probado prospectivamente en un conjunto de sujetos independiente, predominantemente externo, utilizando parámetros idénticos de adquisición de las imágenes, permitiendo el uso de los rangos normales de los valores T1 nativos previamente establecidos. Actualmente, los valores de T1 disponibles son dependientes de las diferentes secuencias y de la plataforma o fabricante de los equipos; por lo tanto, para aplicar este algoritmo de diagnóstico, es necesario que cada centro establezca sus propios rangos normales. La correlación cruzada con muestras biopsia apoyaría adicionalmente nuestros hallazgos.

CONCLUSIÓN

En conclusión, hemos demostrado que los valores de T1 nativo pueden discriminar de manera fiable la presencia de enfermedad ante la sospecha clínica de miocarditis, así como proporcionar información sobre su evolución cronológica. El valor de T1 nativo surge como una herramienta diagnóstica novedosa para cuantificar las lesiones inflamatorias del miocardio, así como un índice dinámico de actividad y de progresión de la enfermedad.

OTRAS PUBLICACIONES RELACIONADAS:

T1 mapping in myocarditis – headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance

Expert Rev. Cardiovasc. Ther. 13(8), 871–874 (2015)



Rocío Hinojar

Department of Cardiology,
University Hospital Ramón y
Cajal, Madrid, Spain



Eike Nagel

Division of Cardiovascular
Imaging, Goethe University
Frankfurt, Frankfurt, Germany



**Valentina O
Puntmann**

Author for correspondence:
Department of Cardiology,
Division of Internal Medicine III,
Goethe University Frankfurt,
Frankfurt, Germany
Tel.: +49 69 6301 5789
Fax: +49 69 6301 6374
vppapers@icloud.com

Myocarditis is a major cause of cardiac morbidity and mortality, particularly in young patients. A spectrum of challenges besets this condition, from establishing the diagnosis to effective treatment. Endomyocardial biopsy remains the diagnostic gold standard, despite its invasiveness, low diagnostic yield and a paucity of consequential management pathways. Cardiac magnetic resonance by Lake Louise criteria has contested to become the non-invasive diagnostic alternative by providing confirmation of disease. The advent of T1 mapping now allows a high diagnostic accuracy in confirmation and exclusion of disease, discrimination of stages and activity of disease. Alongside the research into the mechanisms and potential therapeutic targets, cardiac magnetic resonance confidently claims a prime role within a modern diagnostic pathway in clinically stable patients with suspected myocarditis.

Myocarditis is an autoimmune inflammation of myocardial tissue triggered by an external cause, most commonly by viral infection [1,2]. In an important minority of patients, it leads to significant morbidity and mortality, especially of the young; myocarditis is accountable as the underlying cause of sudden cardiac death in 2–42% of cases, as well as for 9–16% of adults and 46% of children's unexplained non-ischemic dilated cardiomyopathy. One-third of patients with evidence of viral particles on myocardial histology progresses to heart failure with 50% mortality within 2 years. Outcome and prognosis depend on etiology, clinical presentation and disease stage. Due to heterogeneous clinical presentations with commonly nonspecific symptoms and absence of an easy to use and widely available diagnostic test, delaying recognition of disease, the true incidence of myocarditis is difficult to determine and probably underestimated [3]. Nowadays, the finding of raised troponin levels channels these patients along the diagnostic pathway of acute coronary syndromes, whereby the

finding of unobstructed coronary arteries provides the clinical suspicion as well as demands confirmation of disease [4].

Current expert consensus of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases supports the use of endomyocardial biopsy (EMB) as the gold standard for the diagnosis of definitive myocarditis [1], based on the evidence of providing the benefit in steroid-responsive conditions such as giant cell myocarditis (GCM), the confirmation of which requires EMB. However, a combination of the relatively low incidence of GCM, a limited availability of EMB expertise, its procedural risks and commonly low diagnostic yield are responsible that this diagnostic strategy is widely perceived as impractical in most cases of suspected myocarditis, and only performed for the fulminant presentations with hemodynamic compromise, as set out by the American and European guidelines [3]. The comparative effectiveness of EMB in differentiating between active and chronic stages in clinical scenarios, or in guiding treatment in

EXPERT
REVIEWS

KEYWORDS: Lake Louise criteria • myocardial inflammation • myocarditis • T1 mapping

steroid-responsive conditions such as GCM has not been assessed against the more prevalent biopsy-naïve clinical management in a controlled scenario [1–3,5].

In routine practice, a non-invasive pathway is clearly preferable for establishing the diagnosis and guiding clinical management decisions. Cardiac magnetic resonance (CMR) is gaining a principal role in establishing the diagnosis in clinically stable patients and adding essential information to the work-up of patients with raised troponin levels and finding of unobstructed coronary arteries [4,6]. Evidence from EMB-proven cases of active and chronic myocarditis revealed increased signal intensity on T2 and typical patterns of late gadolinium enhancement (LGE) imaging as diagnostic criteria in CMR. These imaging findings correspond to edema as a sign of an inflammatory process and necrosis/scar and provide the basis of Lake Louise criteria for the recognition of myocarditis by CMR [6]. Originally a part of the criteria, the global gadolinium enhancement ratio based on T1 imaging was subsequently shown to provide no additional diagnostic benefit [7]. The presence of LGE has been shown to bear prognostic relevance and poor outcome [8]. The strength of Lake Louise criteria is in allowing confirmation of disease when findings are present, whereas in their absence, the diagnosis can remain unclear despite a convincing clinical picture. The lack of sensitivity can be explained by the different histological forms of myocardial inflammation, which can occur in myocarditis [9]. These include the more regionalized, infarct-like presentation with prevalent cell necrosis and interstitial edema, as well as the diffuse cardiomyopathic and arrhythmic presentations, where cell apoptosis and intracellular edema predominate, substantiating the differential ability of LGE imaging to visualize these pathophysiological substrates. LGE is present when the process is sufficiently extracellular as well as regionalized, allowing the development of an imaging contrast between highly affected tissue areas, which accumulate the contrast agent, and less affected areas, which are used for comparison [10]. Abundant interstitial edema also leads to magnetization transfer from extracellular gadolinium to intracellular water, further increasing the observed signal [11]. On the contrary, intracellular processes compress the extracellular space reducing the space for gadolinium accumulation to small and evenly distributed quantities with little regional difference [9,10] leading to a normal LGE image. Another diagnostic challenge is occurring, when the first CMR study is performed in the chronic stage of the disease [6], and where the predominating signs of functional impairment and non-ischemic LGE patterns, such as midwall stria, may be more readily underpinning the diagnosis of dilated cardiomyopathy [12]. A possible persistent low-grade myocardial inflammation is neither visualized with T2 imaging nor picked up by LGE, which will only reveal the presence of residual and regional cell death [13,14].

Novel quantitative tissue characterization techniques offer promise to overcome some of the above limitations of the Lake Louise criteria. T1 mapping, a novel technique for quantitative tissue characterization, allows an assessment of intracellular and diffuse involvement, as well as provides the ability to

discriminate between different stages and severity of the myocardial inflammation [15]. Native myocardial T1 measurements are highly sensitive in detecting myocardial inflammation over and above T2 weighted imaging in clinical studies with acute myocarditis as well as acute myocardial infarction [15–17]. Furthermore, a recent study by our group provides the evidence of the ability of native T1 to capture diffuse myocardial involvement, as well as provides a novel diagnostic algorithm to discriminate acute and convalescent stages based on the complementary ability of native T1 and LGE in detecting diffuse and regional myocardial involvement, respectively [15]. The novel diagnostic algorithm provides an easy to implement imaging protocol that captures intracellular, interstitial and regional disease by complementing the readouts of native T1 imaging and/or LGE, as appropriate, to approximate the pathophysiological complexity during the different stages in patients' myocarditis [15]. We found that an increase in native T1 values of 5 standard deviations (SD) or more above the mean of the normal range [18] unequivocally confirms the acute stage of disease, even in the absence of any LGE. Convalescent stages of disease are either defined by quiescent readouts (normal native T1 and absence of LGE or areas of irreversible injury by LGE), or by a degree of persistent inflammation (native T1 within 2–5SD above the normal range [18], presence or absence of LGE). Such complementary approach not only provides high diagnostic accuracy in confirmation of disease but also a high negative predictive value and exclusion of disease, as confirmed in a prospective study cohort [18]. Thus, a novel algorithm, which uniquely unites the strengths of the above imaging techniques to detect diffuse and regional disease, as well as ability to stage and grade myocardial inflammation, by differentiating between acute and active inflammatory processes, and chronic or convalescent stages of myocarditis, respectively, heralds an important upgrade of the original Lake Louise criteria [6,19,20]. Accordingly, other groups have also confirmed the superiority of T1 mapping techniques improving the diagnostic performance of CMR in acute myocarditis compared to conventional 'two of three' Lake Louise criteria adding native T1 or extracellular volume fraction to LGE imaging [21,22]. For the time being, particular setups of available T1 mapping methods are site and vendor specific, and accuracy and precision of T1 measurements may vary between CMR systems, sequences and post-processing approaches; therefore, each center need to establish their own local normal ranges before their application into clinical routine.

T2 mapping also holds promise to detect acute inflammation with the potential to address conventional T2-weighted limitations. Myocardial T2 values are increased in acute inflammatory conditions and may help to distinguish between active and chronic stages of myocarditis [23–25]. T2 values changed proportionally to T1s in a model of ischemia–reperfusion validated against microspheres, in a way that was consistent with the presence of myocardial edema [26]. Further evidence might reveal which mapping technique yields higher diagnostic accuracy in different scenarios.

In summary, the advent of T1 mapping and complementation with LGE imaging further strengthens the position of CMR as the comprehensive and accurate diagnostic tool in patients with suspected myocarditis, by allowing confirmation or exclusion myocardial inflammation and as well as assess the activity and severity of disease.

In addition to challenging recognition of the disease, the care management options in myocarditis remain obscure. It is unknown, whether establishing an early diagnosis in clinically stable patients improves the clinical course or facilitates treatment. Active research and controlled clinical trials are underway, which particularly focus on the mechanisms and potential therapeutic targets. The concerns about safety of immunosuppressive therapy in early disease, based on equivocal results from animal studies, require further investigation [1,2]. Neutralization or immunoadsorption of serum cardiac autoantibodies has suggested improvement in left ventricular function and reduction of myocardial inflammation but these results must be confirmed in controlled clinical trial [27,28]. CMR can confidently claim its prime role in supporting a modern diagnostic

pathway in clinically stable patients. CMR by novel mapping techniques offers a quantifiable measure of acute injury and chronic damage, which may be applied to identify the most appropriate stage for treatment opportunity. T1 mapping may thus offer a novel approach to detect and grade myocardial inflammation and monitor disease progression or regression. Hypothetically, T1 mapping might be applied to monitor myocardial behavior after one or another therapeutic strategy. Further studies will be required to examine these questions and clarify whether and what treatment might reduce the severity of changes observed as a chronic sequel of the viral myocarditis.

Financial and competing interests disclosure

The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject matter or materials discussed in the manuscript. This includes employment, consultancies, honoraria, stock ownership or options, expert testimony, grants or patents received or pending, or royalties.

No writing assistance was utilized in the production of this manuscript.

References

Papers of special note have been highlighted as:

• of interest

1. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the european society of cardiology working group on myocardial and pericardial diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48
- **This position statement reviews current knowledge, and proposes new diagnostic criteria for clinically suspected myocarditis and its distinct biopsy-proven pathogenetic forms.**
2. Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:779-92
3. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the american heart association, the american college of cardiology, and the european society of cardiology endorsed by the heart failure society of america and the heart failure association of the european society of cardiology. *Eur Heart J* 2007;28:3076-93
4. Mahrholdt H, Goedecke C, Wagner A, et al. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;109:1250-8
5. Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;5(5):513-24
6. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53(17):1475-87
- **The recommendations in the White Paper include indications for cardiac magnetic resonance (CMR) in patients with suspected myocarditis, CMR protocol standards, terminology for reporting CMR findings, and diagnostic CMR criteria for myocarditis (Lake Louise criteria).**
7. Chu GW, Flewitt J, Mikami Y, et al. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1077-83
8. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:1604-15
9. Francone M, Chimenti C, Galea N, et al. CMR sensitivity varies with clinical presentation and extent of cell necrosis in biopsy-proven acute myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;7:254-63
10. Rehwald WG, Fieno DS, Chen EL, et al. Myocardial magnetic resonance imaging contrast agent concentrations after reversible and irreversible ischemic injury. *Circulation* 2002;105(2):224-9
11. Coelho-Filho OR, Mongeon FP, Mitchell R, et al. Role of transcytolemmal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(1):134-41
12. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):475-84
13. Puntmann VO, Taylor PC, Barr A, et al. Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49:528-35
14. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):295-01
15. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(1):37-46
- **In this multi-center study, we tested a novel diagnostic algorithm using LGE and T1 mapping by CMR and shown**

- that it reliably discriminate between health and disease and determine the clinical disease stage in patients with a clinical diagnosis of myocarditis.
16. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013; 6(10):1048-58
 17. Dall'Armellina E, Ferreira VM, Kharbada RK, et al. Diagnostic value of pre-contrast T1 mapping in acute and chronic myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(6):739-42
 18. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69
 19. Friedrich MG. Myocardial T1: the rise of a novel biomarker continues. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(1):47-9
 20. Kramer CM, Chandrasekhar Y, Narula J. Is it T1me for tissue characterization in myocarditis? *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(1):115-17
 21. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis: diagnostic value of quantitative tissue markers including extracellular volume imaging. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014; 7(7):667-75
 22. Luetkens JA, Doerner J, Thomas DK, et al. Acute myocarditis: multiparametric cardiac MR imaging. *Radiology* 2014;273(2): 383-92
 23. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Myocardial T2 mapping for improved detection of inflammatory myocardial involvement in acute and chronic myocarditis. *J Cardiovas Magnet Res* 2014; 16(Suppl 1):O63
 24. Puntmann VO, Foote L, Hinojar R, et al. 130 reproducibility of T1 and T2 mapping in health and disease, and assessment of T2 variability across the normal myocardium. *Heart* 2014;100(Suppl 3):A76
 25. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, et al. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging* 2012;5(1):102-10
 26. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, et al. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012; 5(6):596-603
 27. Frustaci A, Russo MA, Chimenti C. Randomized study on the efficacy of immunosuppressive therapy in patients with virus-negative inflammatory cardiomyopathy: the TIMIC study. *Eur Heart J* 2009;30:1995-02
 28. Felix SB, Staudt A, Dorffle WV, et al. Hemodynamic effects of immunoadsorption and subsequent immunoglobulin substitution in dilated cardiomyopathy: three month results from a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1590-8

Advances in Cardiovascular MRI using Quantitative Tissue Characterisation Techniques: Focus on Myocarditis

Rocio Hinojar^{1,2}, Eike Nagel¹ and Valentina O Puntmann^{1,3}

1. Institute for experimental and translational cardiovascular Imaging, Goethe University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany;

2. Department of Cardiology, University Hospital Ramón y Cajal, Alcala University, Madrid, Spain; 3. Department of Cardiology,

Division of Internal Medicine III, Goethe University Hospital Frankfurt, Frankfurt, Germany

Abstract

Tissue characterisation capabilities are continuing to evolve and proving to be valuable in the non-invasive diagnosis of clinically-heterogeneous manifestations of myocarditis. The authors investigate how cardiovascular magnetic resonance imaging offers an increasingly reliable alternative to invasive biopsy for clinically-stable patients, and how this tool – with further longitudinal study – will improve the overall understanding of the natural course of myocarditis.

Keywords

Inflammation, myocarditis, Lake Louise criteria, T1 and T2 mapping

Disclosure: The authors have no conflicts of interest to declare.

Received: 29 May 2016 **Accepted:** 29 June 2016 **Citation:** *European Cardiology Review*, 2016;**11**(1):20–4 DOI: 10.15420/ecr.2016:18:2

Correspondence: Dr Valentina O Puntmann, Department of Cardiology, Division of Internal Medicine III, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany. E: vppapers@icloud.com

Myocarditis is difficult to diagnose due to its heterogeneous clinical presentation. Patients often present with nonspecific symptoms and there is no easy-to-use and widely available diagnostic test. Although the clinical manifestations of myocarditis are heterogeneous, up to one-third of cases progress toward dilated cardiomyopathy (DCM).^{1,2} Myocarditis is a major cause of DCM, which is a significant cause of heart failure and sudden cardiac death in young adults.³ DCM due to myocarditis is the major underlying reason for cardiac transplantation. Patients with acute myocarditis often present with acute coronary syndrome-like symptoms;^{2,4} those with chronic myocarditis are likely to have symptoms of DCM and heart failure.

Myocarditis due to viral infection is the most common and best understood clinical presentation of inflammatory cardiomyopathy;^{5,6} however, other triggers, including systemic autoimmune inflammation and cardiac toxins such as alcohol and chemotherapy, are also increasingly recognised causes of myocarditis.^{7,8} Irrespective of the original trigger, the pathophysiology of myocardial injury in all forms of myocarditis is underlined by autoimmune myocardial inflammation that progresses through several disease stages. After the initial trigger, acute myocarditis is characterised by inflammation, oedema and necrosis due to autoimmune responses to cardiac antigens, leading to regional myocardial injury and scarring.^{8,9} The chronic stage features diverse phenotypes, including healed myocardium (with possible residual scarring) or latent low-grade autoimmune myocardial inflammation, leading to remodelling, DCM and heart failure (*Figure 1*).^{10,11}

There are several challenges in the clinical management of myocarditis.¹² There is no specific treatment available for myocarditis or its sequelae. Studies using anti-inflammatory treatment in haemodynamically-stable

patients have not shown any benefit, partly because they have recruited chronic myocarditis patients in the advanced stages of DCM and heart failure.⁷ The broad range of clinical manifestations may also present a challenge. Despite significant research, little is known about the mechanisms involved in post-inflammatory cardiac remodelling leading to DCM. Alterations in the myocardial extracellular matrix by matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases are critical during myocardial fibrosis and cardiac remodelling; however, the pathways that lead to progression to DCM are unclear. Studies on experimental models of myocarditis have led to the discovery that the autoimmune inflammatory process plays a decisive role in acute inflammatory injury and progression to chronic inflammation and remodelling.^{6,8,13} The interplay between the pro- and anti-inflammatory cytokine pathways seems to determine the course of disease, and in predisposed individuals leads to the development of DCM.^{13–17} The role of interleukin-17 in moderating the progression from acute myocarditis to chronic inflammation and remodelling has been highlighted in several studies.^{10,14,18} In animal models, short-term use of anti-interleukin-17 has ameliorated the disease, identifying a potential treatment target.^{19–21}

In line with European Society of Cardiology clinical practice guidelines, the diagnosis of myocarditis relies on confirmation by endomyocardial biopsy.⁸ This is an invasive, complex procedure with attendant risks and variable diagnostic yield. With expertise largely limited to the tertiary centres, the use of endomyocardial biopsy in clinical practice varies; in most centres it is reserved for patients with severe presentation and an aggressive disease course, where histological confirmation of giant cell myocarditis offers the hope of treatment with steroids. In addition to the issues already outlined, its limited sensitivity as a result of sampling-error and inconsistencies regarding

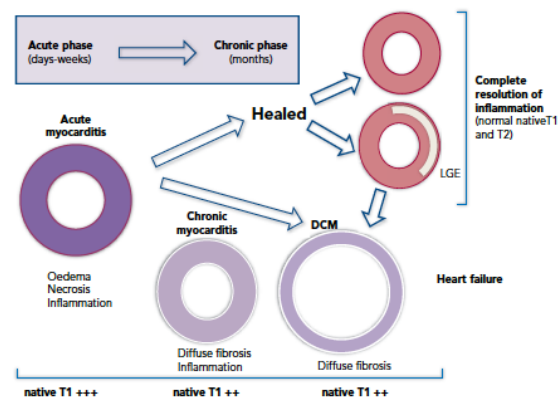
the histological and immunohistochemical criteria for diagnosis have restricted its use.²²

The lack of a simple, reliable non-invasive test leaves a considerable proportion of patients undiagnosed and has contributed to the difficulty in finding new treatments as patients often present with advanced disease that is harder to manage. Cardiovascular magnetic resonance (CMR) imaging is gaining recognition over and above the other non-invasive imaging techniques in the diagnosis of clinically-stable patients.^{23,24} In addition to its more accurate measurement of biventricular volumes and systolic function, CMR imaging is capable of giving clues as to the presence and distribution of inflammatory damage in the myocardium through its tissue characterisation capabilities.

CMR imaging based on the Lake Louise criteria (LLC) represented the first steppingstone to a non-invasive diagnostic option.²⁵ Previous studies had found a variable correlation between clinical and histological evidence of myocarditis and abnormal findings in CMR imaging when focusing on the three main hallmarks of myocardial inflammation: oedema, hyperaemia/capillary leak and necrosis or fibrosis. CMR-LLC is based on a comprehensive protocol that includes T2-weighted, T1-weighted (before and immediately after contrast administration) and late gadolinium enhancement (LGE) imaging sequences. Positive findings include the identification of oedema on T2-weighted images (oedema ratio >1.9 or qualitative presence of an area of regional high signal intensity), hyperaemia and capillary leakage on T1-weighted images (increased global myocardial early gadolinium enhancement ratio between the myocardium and skeletal muscle; relative enhancement ratio >4), and at least one focal lesion with non-ischaemic regional distribution in sequence. Several LGE patterns are characteristic in patients with myocarditis. Areas of focal LGE are typically localised to the sub-epicardial regions of the left ventricle and extend to a variable extent through the ventricular wall. LGE may, however, appear patchy or diffuse. The sub-endocardium is not usually involved, allowing differentiation from ischaemic injury. Any LGE/T2 pattern or finding can definitively suggest the different aetiology of myocardial inflammation. Although additional findings – such as pericardial effusion, global or regional left ventricular systolic function, or transient increase in wall thickness – may support the diagnosis of active myocarditis, they are not included in the proposed diagnostic criteria. In the current guidelines, CMR supports endomyocardial biopsy, by informing on the likelihood of myocarditis prior to the procedure.⁶

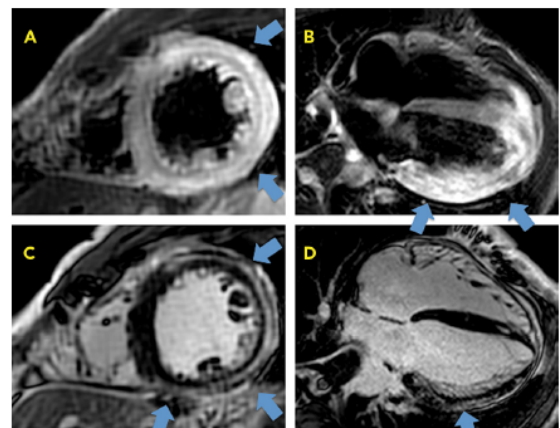
The strength of LLC is in allowing confirmation of disease when the imaging findings are present, leading to improved insights of disease in terms of its natural history and sequelae. It supports the diagnosis in a significant percentage of patients; however it lacks sufficient sensitivity, i.e. it has poor ability to exclude disease, despite giving a convincing clinical picture. This is due to the limitations of the criteria used to detect the more diffuse inflammatory involvement of acute myocarditis. The predominant diffuse myocardial inflammation and intracellular and interstitial oedema²⁷ leads to insufficient regional redistribution of gadolinium, which results in a normal LGE image.²⁶ Abundant interstitial oedema and faster water exchange with cells with dysfunctional membranes lead to magnetisation transfer from the extracellular gadolinium to the intracellular water, further reducing the contrast.²⁷ Similarly, appreciation of the increased T2 signal intensity relies on regional differences. The oedema ratio is based on the relative comparison of signal to skeletal muscle. This can be also affected, thus resulting in a pseudo-normalised value.²⁸

Figure 1: Natural Course of Myocarditis as Seen by Cardiovascular Magnetic Resonance using Quantitative Techniques and Late Gadolinium Enhancement



T1 and T2 mapping readouts reflect the phenotypical expression of the complex pathophysiology underlying the different stages of myocardial inflammation. Acute myocarditis is defined by widespread intracellular changes related to viral replication and an extracellular spill of debris within days of viral infection, followed by an acute inflammatory response and autoimmune reactions. This initial stage is defined by 'markedly' increased native T1 (>5 standard deviations [SD] above the normal range) and T2 values reflecting the underlying oedema, hyperaemia/capillary leak and necrosis that are expected in active myocardial inflammation. Subsequent convalescence or healing stages are characterised by contained disease with regional scarring (non-ischaemic area of late gadolinium enhancement and normal readouts of native T1 and T2) or chronic prolonged low-grade inflammation and diffuse fibrosis, defined with slightly increased T1 (2–5 SD above the normal range) and T2 values. Both stages can result in myocardial remodelling and dilated cardiomyopathy leading to heart failure. In this end-stage phase, native T1 will remain slightly increased and T2 may or may not be high depending on the presence of inflammation. Commonly, however, there is complete resolution of changes (defined by normal native T1 and T2). DCM = dilated cardiomyopathy; LGE = late gadolinium enhancement.

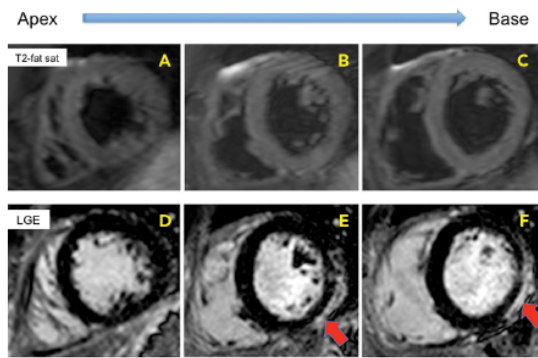
Figure 2: Representative Images of Conventional Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Acute Myocarditis



Upper panel. (A) Short axis. (B) Four-chamber view. T2-weighted imaging enables visualisation areas of myocardial oedema in the lateral wall concordant with regional late gadolinium enhancement with an epi- and mid-myocardial distribution (arrows). Lower panel. (C) Late gadolinium enhancement imaging, short axis. (D) Four-chamber view.

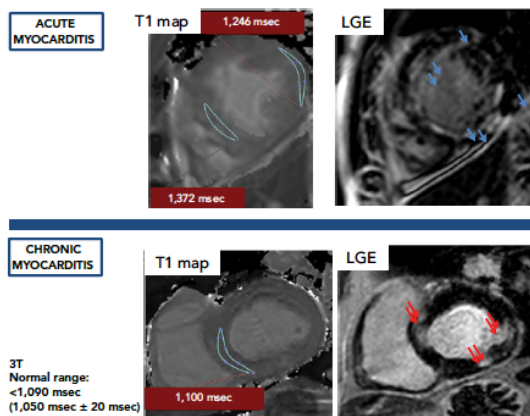
Relative enhancement is technically limited by low reproducibility and susceptibility to artefacts. The contribution of relative enhancement to diagnostic accuracy was based on two relatively small studies^{27–29} and was subsequently shown to be of little relevance; a prospective study applying LLC with T2 and/or LGE resulted in higher diagnostic

Figure 3: Representative Images of Conventional Cardiovascular Magnetic Resonance Findings in Chronic Myocarditis



Upper panel. (A, B, C) Normal T2 images without areas of increased regional signal. Lower panel. (D, E, F) Epicardial layer of late gadolinium enhancement in the inferolateral wall (red arrows).

Figure 4: Representative T1 and Late Gadolinium Enhancement imaging in Acute and Chronic Myocarditis

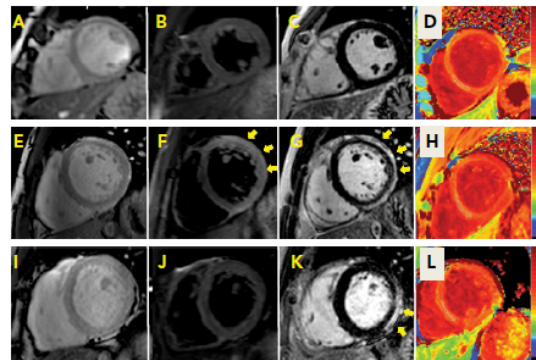


Both stages (acute and chronic) show patchy areas of late gadolinium enhancement with a typical distribution (arrows). An increased native T1 value of 5 SD or more above the mean of the normal range confirms the acute stage of disease, whereas chronic myocarditis is characterised by a low degree of persistent inflammation (native T1 within 2-5 SD above the normal range). LGE = late gadolinium enhancement.

accuracy and negative predictive value in comparison to any two out of three approach.³¹ As such, the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance recommendations classify the relative enhancement ratio as 'optional' in the myocarditis imaging protocol.³²

When CMR imaging is performed in patients with chronic myocarditis or symptoms of heart failure the diagnostic challenge is even harder: the predominant signs (if present) are the functional impairment and non-ischaemic LGE patterns (midwall stria), which may more readily underpin the diagnosis of idiopathic DCM.³³⁻³⁵ Persistent

Figure 5: Representative Findings in a Health Subject and in Subjects With Acute and Chronic Myocarditis



Representative images of cine, T2-weighted, late gadolinium enhancement imaging and T1 mapping using the modified look-locker sequence in a healthy subject (A, B, C, D), acute myocarditis (E, F, G, H) and chronic myocarditis (I, J, K, L). Native T1 in (D) a healthy subject: 1,049 msec, (H) acute myocarditis: 1,195 msec and (L) chronic myocarditis: 1,108 msec.

Novel CMR Techniques

In the past few years, novel quantitative techniques have been developed and have evolved rapidly, leading to the expectation that they will improve the understanding of non-ischaemic cardiomyopathies. Parametric maps encoding quantitative measurement of magnetic T1 and T2 relaxation times have enabled more detailed tissue characterisation, offering the possibility of overcoming some of the limitations of LLC in the diagnosis of myocarditis. Both parameters have shown superior diagnostic performance compared to LLC, significantly adding to the ability of CMR to confirm or exclude the presence of myocardial inflammation.³⁷⁻³⁹ T1 and T2 mapping has outperformed relative enhancement and T2-weighted imaging in clinical studies with active myocarditis. Evidence supports the use of native T1 and T2 measurements to detect myocardial inflammation over and above T2-weighted imaging, given its higher sensitivity to detect water.^{38,39} Native T1 and T2 reflect the intracellular and diffuse interstitial components of inflammation. Furthermore, as the inflammatory response (i.e. oedema and hyperaemia) is expected to regress after the early acute stage, native T1 shows a progressive reduction over time.³⁸ The readouts of both parameters have the potential to approximate pathophysiological complexity during the different stages and grades of acute myocarditis. Convalescent stages of the disease can be defined by quiescent readouts (native T1 within normal range, absence of LGE, areas of resolved injury by LGE), or a low-grade persistent inflammation (native T1 within 2-5 standard deviations above the normal range, presence or absence of LGE) (Figure 1). Native T2 mapping has improved our understanding of the underlying pathological processes in the different stages of myocardial inflammation and deciphered the nature of the signal captured with T1 mapping, particularly in the chronic stages where native T1 also reacts to diffuse fibrosis.^{37,40} Native T2 has higher diagnostic accuracy than LLC in the detection of myocarditis in patients with chronic myocarditis and recent-onset heart failure and reduced left ventricular function.³³

able to detect all patients with abnormal myocardium, native T2 identified those subjects with chronic myocarditis where inflammation remained active.³⁵ Native T1 detected all patients, including those with DCM, related to their functional impairment⁴¹⁻⁴³, as well as inform on their significantly worse prognosis, better than late gadolinium enhancement and ejection fraction.⁴³

As novel diagnostic techniques, mapping methods remain site- and vendor-specific, and the accuracy and precision of T1 measurements may vary between CMR systems, sequences and post-processing approaches.⁴⁴ Local normal ranges and abnormal cut-off values need to be determined in each particular centre before such methods are included in clinical protocols. The use of different T1 and T2 methods can explain thus some of the disparities between the findings of different studies. Histological correlation is clearly informative, as it reveals the difficulty of clinically diagnosing myocarditis in practice. Endomyocardial biopsies are often performed late in the course of disease; whereas they can inform on the presence of myocardial inflammation based on the cellular infiltrate, they cannot evaluate the extent of myocardial oedema, an important disease marker. T1 and T2 mapping indices, in contrast, strongly relate to water signals, clarifying the histological blind spots in inflammatory myocardial disease.

Future Molecular Imaging Research

One potential focus for research in the field is the development of molecular imaging. Few studies in animal models have explored the potential of molecular imaging to detect or monitor the effectors and/or modulators of inflammation based on the ability of radiolabeled ligands to measure pathophysiological processes. Although non-specific, ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

is the most frequently used radioligand for non-invasive detection of inflammation.^{44,45} Radioligands that bind to translocator protein 18 kDa, which is a well-established biomarker for brain injury and inflammation, are also being developed for the early detection of myocarditis. Besides this, the detection of immune cell infiltration in a murine model of autoimmune myocarditis by ¹⁸F-fluorine CMR *in vivo* has been explored with the use of biochemically-inert perfluorocarbons. These perfluorocarbons are taken up by circulating monocytes/macrophages after intravenous injection and are specifically recruited to areas of inflamed myocardium, which can be seen with CMR.⁴⁶

An alternative potential focus for research is the development of molecular labels for CMR-based virus detection.^{47,48} The development of CMR agents directed against antigens in the viral capsid might enable the non-invasive detection of myocardial inflammation. Furthermore, the potential contribution of positron emission tomographic cardiac imaging for diagnosing inflammatory cardiomyopathies has been explored in cardiac sarcoidosis.⁴⁹⁻⁵¹ Its role in the setting of viral myocarditis has yet to be investigated.

Conclusion

Among the imaging techniques available, CMR is an important non-invasive diagnostic tool in patients with suspected myocarditis. Tissue characterisation capabilities are continuing to evolve, enabling CMR to offer a stronger and increasingly reliable alternative to invasive biopsy in clinically-stable patients. Longitudinal studies with non-invasive imaging techniques, which are risk- and radiation-free, will improve the overall understanding of the natural course of myocarditis. Future research will decipher whether a complementary approach with T1 and T2 mapping may lead to an updated CMR algorithm in practice. ■

- Felker GM, Hu W, Hare JW, et al. The spectrum of dilated cardiomyopathy. The Johns Hopkins experience in 1278 patients. *Medicine* 1999;**78**:270-283.
- Towbin JA, Lowe AM, Colan SD, et al. Incidence, causes, and outcomes of dilated cardiomyopathy in children. *JAMA* 2006;**296**:1867-1876.
- Assomull RG, Lyne JC, Keenan N, et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;**28**:1242-9. DOI: 10.1007/s12410-015-9345-x. PMID: 17478458
- Buschmann IR, Bonke A, Elgeti T, et al. Positive cardiac troponin I and T and chest pain in a patient with iatrogenic hypothyroidism and no coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2007;**115**:e83-5. DOI: 10.1016/j.ijcard.2006.08.016; PMID: 17084920
- Feldman AM, McNamara D. Myocarditis. *N Engl J Med* 2000;**343**:1388-98. DOI: 10.1056/NEJM2000110934313908; PMID: 11070105
- Fairweather D, Stafford KA, Sung YK. Update on coxsackievirus B3 myocarditis. *Curr Opin Rheumatol* 2012;**24**:401-7. DOI: 10.1097/BOR.0b013e328335372d; PMID: 22488075;
- Kindermann I, Barth C, Mahfoud F, et al. Update on myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:779-92. DOI: 10.1016/j.jacc.2011.09.074; PMID: 22361396
- Caforio ALP, Pankuweit S, Arbustini E, et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;**34**:2636-48. DOI: 10.1093/eurheartj/ehs210; PMID: 23824828
- Elamm C, Fairweather D, Cooper LT. Pathogenesis and diagnosis of myocarditis. *Heart* 2012;**98**:835-40. DOI: 10.1136/heartjnl-2012-301686; PMID: 22442199
- Baldeviano GC, Barin JG, Talor MV, et al. Interleukin-17A is dispensable for myocarditis but essential for the progression to dilated cardiomyopathy. *Circ Res* 2010;**106**:1646-55. DOI: 10.1161/CIRCRESAHA.109.213157; PMID: 20378858
- Mahrholdt H. Cardiovascular magnetic resonance assessment of human myocarditis: a comparison to histology and molecular pathology. *Circulation* 2004;**109**:1250-8. DOI: 10.1161/01.CIR.0000118493.13323.81; PMID: 14993139
- Schultheiss HP, Kuhl U, Cooper LT. The management of myocarditis. *Eur Heart J* 2011;**32**:2616-25. DOI: 10.1093/eurheartj/ehr165; PMID: 21705357
- Cruz-Adalia A, Jimenez-Borreguero LJ, Ramirez-Huesca M, et al. CD69 limits the severity of cardiomyopathy after autoimmune myocarditis. *Circulation* 2010;**122**:1396-404. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.110.952820; PMID: 20855659
- Nindl V, Maier R, Ratering D, et al. Cooperation of Th1 and Th17 cells determines transition from autoimmune myocarditis to dilated cardiomyopathy. *Eur J Immunol* 2012;**42**:2311-21. DOI: 10.1002/eji.201142209; PMID: 22730043
- Yu M, Hu J, Zhu M-X, et al. Cardiac fibroblasts recruit Th17 cells infiltration into myocardium by secreting CCL20 in CVB3-induced acute viral myocarditis. *Cell Physiol Biochem* 2013;**32**:1437-50. DOI: 10.1159/000356581; PMID: 24296428
- Goser S. Critical role for monocyte chemoattractant protein-1 and macrophage inflammatory protein-1 in induction of experimental autoimmune myocarditis and effective anti-monocyte chemoattractant protein-1 gene therapy. *Circulation* 2005;**112**:3400-7. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.105.572396; PMID: 16316965
- Chen P, Baldeviano GC, Ligons DL, et al. Susceptibility to autoimmune myocarditis is associated with intrinsic differences in CD4+ T cells. *Clin Exp Immunol* 2012;**169**:79-88. DOI: 10.1111/j.1365-2249.2012.04598.x; PMID: 22774982
- Liu Y, Zhu H, Su Z, et al. IL-17 contributes to cardiac fibrosis following experimental autoimmune myocarditis by a PKC/Erk1/2/NF- κ B-dependent signaling pathway. *Int Immunol* 2012;**24**:605-12. DOI: 10.1093/intimm/dxs056; PMID: 22531062
- Wu L, Ong S, Talor MV, et al. Cardiac fibroblasts mediate IL-17A-driven inflammatory dilated cardiomyopathy. *J Exp Med* 2014. **211**:1449-64. DOI: 10.1084/jem.20132126
- Yang F, Wu W-F, Yan Y-L, et al. Expression of il-23/th17 pathway in a murine model of coxsackie virus b3-induced viral myocarditis. *Viral J* 2011;**8**:301. DOI: 10.1186/1743-422X-8-301; PMID: 21672246
- Fan Y, Weifeng W, Yuluan Y, et al. Treatment with a neutralizing anti-murine interleukin-17 antibody after the onset of coxsackievirus b3-induced viral myocarditis reduces myocardium inflammation. *Viral J* 2011;**8**:17. DOI: 10.1186/1743-422X-8-17; PMID: 21235788
- Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. *Circulation* 2007;**116**:2216-33. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.09.008; PMID: 17980265
- Hinojar R, Botnar R, Kaski JC, et al. Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Future Cardiol* 2014;**10**:273-89. DOI: 10.2217/fca.13.102; PMID: 24762254
- Valbuena-López S, Hinojar R, Puntmann VO. Cardiovascular magnetic resonance in cardiology practice: a concise guide to image acquisition and clinical interpretation. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2016;**69**:202-10. DOI: 10.1016/j.rec.2015.11.011; PMID: 26778592
- Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J, et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;**53**:1475-87. DOI: 10.1016/j.jacc.2009.02.007; PMID: 19389557
- Lurz P, Eitel I, Adam J, et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2012;**5**:513-24. DOI: 10.1016/j.jcmg.2011.11.022; PMID: 22595159
- Coelho-Filho OR, Mongeon FP, Mitchell R, et al. Role of transcytosomal water-exchange in magnetic resonance measurements of diffuse myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:134-41. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.979815; PMID: 23159497
- Schulz-Menger J, Bluemel DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:35. DOI: 10.1186/1532-429X-15-35; PMID: 23634753
- Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A, et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol* 2005;**45**:1815-22. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.11.069; PMID: 15936612
- Gutberlet M, Spors B, Thoma T, et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology* 2008;**246**:401-9. DOI: 10.1148/radiol.2461062179; PMID: 18180335
- Chu GW, Flewitt J, Mikami Y, et al. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;**29**:1077-83. DOI: 10.1007/s10554-013-0189-7; PMID: 23404383
- Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, et al. Society

- for Cardiovascular Magnetic Resonance. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:91. DOI: 10.1186/1532-429X-15-91; PMID: 24103764
33. Stensaeth KH, Hoffmann P, Fossum E, et al. Cardiac magnetic resonance visualizes acute and chronic myocardial injuries in myocarditis. *Int J Cardiovasc Imaging* 2011;**28**:327–35. DOI: 10.1007/s10554-011-9812-7; PMID: 21347598
 34. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, et al. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with Recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:e003073–3. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.114.003073; PMID: 26015267
 35. Grün S, Schumm J, Greulich S, et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2012;**59**:1604–15. DOI: 10.1016/j.jacc.2012.01.007; PMID: 22365425
 36. Radunski UK, Lund GK, Stehning C, et al. CMR in patients with severe myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2014;**7**:667–75. DOI: 10.1016/j.jcmg.2014.02.005; PMID: 24954462
 37. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol* 2016;**67**:1800–11.
 38. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Native T1 in Discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;**8**:37–46. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.013; PMID: 27081020
 39. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E, et al. T1 mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:1048–58. DOI: 10.1016/j.jcmg.2013.03.008; PMID: 24011774
 40. Punimann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:295–301. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000151; PMID: 23403334
 41. Punimann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;**6**:475–84. DOI: 10.1016/j.jcmg.2012.08.019; PMID: 23498674
 42. Punimann VO, Arroyo Ucar E, Hinojar Baydes R, et al. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension* 2014;**64**:762–8. DOI: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03928; PMID: 25024285
 43. Punimann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;**9**:40–50. DOI: 10.1016/j.jcmg.2015.12.001; PMID: 26762873
 44. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;**15**:78. DOI: 10.1186/1532-429X-15-78; PMID: 24025486
 45. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;**11**:1305–23. DOI: 10.1016/j.hrthm.2014.03.043; PMID: 24819193
 46. Jacoby C, Borg N, Heusch P, et al. Visualization of immune cell infiltration in experimental viral myocarditis by (19)F MR in vivo. *MAGMA* 2014;**27**:101–6. DOI: 10.1007/s10334-013-0391-6; PMID: 23824166
 47. Bates D, Abraham S, Campbell M, et al. Development and characterization of an antibody-labeled super-paramagnetic iron oxide contrast agent targeting prostate cancer cells for magnetic resonance imaging. *PLoS One* 2014;**9**:e97220. DOI: 10.1371/journal.pone.0097220; PMID: 24819929
 48. Shahbazi-Gahrouei D, Williams M, Rizvi S, Allen BJ. In vivo studies of Gd DTPA-monoclonal antibody and gd-porphyrins: potential magnetic resonance imaging contrast agents for melanoma. *J Magn Reson Imaging* 2001;**14**:169–74. PMID: 11477676
 49. Ohira H, Tsujino I, Ishimaru S, et al. Myocardial imaging with 18F-fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography and magnetic resonance imaging in sarcoidosis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008;**35**:933–41. DOI: 10.1007/s00259-007-0650-8; PMID: 18084757
 50. Brudin LH, Valind SO, Rhodes CG, et al. Fluorine-18 deoxyglucose uptake in sarcoidosis measured with positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1994;**21**:297–305. PMID: 8005153
 51. Blankstein R, Osborne M, Naya M, et al. Cardiac positron emission tomography enhances prognostic assessments of patients with suspected cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2014;**63**:329–36. DOI: 10.1016/j.jacc.2013.09.022; PMID: 24140661

OBJETIVO 1

1.A.2.a. Valores nativos de T1 y T2 por RMC en la miocarditis lúpica: aplicación al diagnóstico de la enfermedad y en la valoración a la respuesta al tratamiento.



Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment



Rocio Hinojar^{a,b,c}, Lucy Foote^a, Shirish Sangle^d, Mike Marber^e, Manuel Mayr^e, Gerry Carr-White^a, David D'Cruz^d, Eike Nagel^{a,c}, Valentina O. Puntmann^{a,c,f,*}

^a Department of Cardiology, Guys and St Thomas' NHS Trust, London, United Kingdom

^b Department of Cardiology, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Alcalá University, Madrid, Spain

^c Division of Cardiovascular Imaging, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

^d Lupus Unit, Guys and St Thomas' NHS Trust, London, United Kingdom

^e Cardiovascular Division, King's College London, United Kingdom

^f Department of Cardiology, Division of Internal Medicine III, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 2 June 2016

Accepted 28 July 2016

Available online 3 August 2016

Keywords:

T1 mapping

T2

Mapping

Native T1

Lupus

Myocarditis

ABSTRACT

Background: Lupus myocarditis is likely more common than recognized clinically due to non-specific symptoms and lack of reliable non-invasive diagnostic tests. We investigated the role of native T1 and T2 in recognition of active myocardial inflammatory involvement in patients with systemic lupus erythematosus (SLE).

Methods: 76 patients with clinically suspected lupus myocarditis (14 males, age: 44 ± 16 years) underwent quantitative tissue characterization with native T1 and T2 mapping. Normotensive healthy subjects taking no medication served as controls ($n = 46$). Follow-up CMR studies were performed in a total of 35 subjects of which 14 patients received intensified anti-inflammatory treatment, as guided by SLE disease activity.

Results: Compared to controls SLE patients had higher inflammatory markers, LV mass, native T1 and T2 values, and reduced longitudinal strain ($p < 0.01$). In patients with a positive troponin test ($n = 36$; 46%), native T1 and T2 were significantly higher ($p < 0.01$) with otherwise similar proportions of diffuse perimyocardial LGE (33%) and pericardial effusion (32%). Sixty-nine patients (83%) had an abnormal native T1, whereas 51 (71%) met diagnostic criteria for acute myocarditis. Follow-up CMRs revealed significantly greater reduction in native T1 and T2 values in patients with intensified anti-inflammatory treatment ($p < 0.001$) with the greatest change observed within the first follow-up period and plateauing thereafter. Native T1 and T2 were significant predictors of treatment response.

Conclusions: Native T1 and T2 mapping support recognition of lupus myocarditis and reflect the response to anti-inflammatory treatment. Native T1 and T2 mapping may support an effective, noninvasive, radiation- and gadolinium contrast-free screening method for lupus myocarditis.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Lupus myocarditis is thought to be a rare, but serious manifestation most commonly linked with acute cardiac decompensation and HF [1,2]. Yet, there is growing evidence that inflammatory cardiomyopathy in patients with SLE is more prevalent and associated with a high burden of cardiovascular morbidity and mortality in these patients [3–5].

Clinical recognition of lupus myocarditis is challenging due to a paucity of classic cardiac symptoms, which are commonly overshadowed by systemic manifestations. Also, there is a lack of a reliable non-invasive diagnostic test [6]. Inflammatory cardiomyopathy in SLE is characterized by a number of complex systemic and local myocardial autoimmune processes leading to diffuse inflammation, microvascular disease, cardiomyocyte injury and reparative fibrosis [7–11]. Quantifiable myocardial tissue characterization by T1 and T2 mapping now supports direct assessment of diffuse inflammatory myocardial involvement [11–15], also supported with histological correlations in patients with acute and chronic inflammatory cardiomyopathy [16,17]. These advances in non-invasive imaging may allow an important step-change in diagnosis and characterization of lupus myocarditis. We investigated the role of native T1 and T2 mapping by CMR in recognition of lupus myocarditis, as well as in reflecting the evolution of inflammation in response to anti-inflammatory treatment.

Abbreviations: CMR, cardiovascular magnetic resonance; CNS, central nervous system; HF, heart failure; LGE, late gadolinium enhancement; MOLLI, modified Look-Locker Imaging; SAX, short axis; SD, standard deviation; SLE, systemic lupus erythematosus; SLEDAI, SLE disease activity index score.

* Corresponding author at: Department of Cardiology, Guys and St Thomas' NHS Trust, London, United Kingdom.

E-mail address: vppapers@icloud.com (V.O. Puntmann).

Table 1Baseline subjects' characteristics. Comparisons with controls were made using t-test or Chi² test, as appropriate for the type of the data. p < 0.05 is considered significant.

Variable	Controls (n = 46)	SLE patients (n = 76)	Significance (p-value)
Age	42 ± 15	41 ± 16	0.73
Males, n (%)	9(20)	12 (16)	0.57
Body mass index	25 ± 5	24 ± 4	0.23
Heart rate (beats/min)	65 ± 10	67 ± 13	0.34
BP systolic (mm Hg)	123 ± 13	131 ± 21	0.02
BP diastolic (mm Hg)	73 ± 10	79 ± 15	0.02
Hypertension, n (%)	0(0)	29(38)	<0.01
Diabetes, n (%)	0(0)	8 (11)	0.02
Smoker, n (%)	3(7)	8 (11)	0.47
Blood markers			
Haematocrit (%)	44 ± 5	38 ± 9	<0.001
eGFR mL/min/m ²	91 ± 21	76 ± 21	<0.001
ESR (mm/h)	<7	53 ± 15	<0.001
C-reactive protein, mg/mL	2.2 ± 1.8	5.9 ± 4.7	<0.001
Troponin test (positive), n (%)	/	36(47)	/
Cardiac symptoms			
Dyspnoea, n(%)	/	49(65)	/
Chest pain, n(%)	/	24(35)	/
Syncope, n(%)	/	2(3)	/
ECG changes, n(%)	/	29(38)	/
Hospitalization for SLE, n(%)	/	6(8)	/
Hospitalization for HF, n(%)	/	3(4)	/
NYHA			
<II	/	60(79)	/
≥III	/	16(21)	/
Cardiac medications			
RAS inhibitors, n (%)	/	53(70)	/
Calcium channel blockers, n (%)	/	18(24)	/
Diuretics, n (%)	/	11(15)	/
Statins n (%)	/	11(15)	/
Characteristics related to SLE			
SLEDAI			
≤2	/	70(92)	/
>3	/	6(8)	/
Time since the diagnosis (years, IQR)	/	8(2–12)	/
Antiphospholipid syndrome, n (%)	/	38(50)	/
History of lupus nephritis, n (%)	/	38(50)	/
History of CNS involvement, n (%)	/	5(6)	/
Systemic symptoms			
Malaise, n(%)	/	36(48)	/
Rash, n(%)	/	14(19)	/
Arthritis, n(%)	/	13(17)	/
Vasculitis, n(%)	/	11(14)	/
Haematological abnormalities, n(%)	/	6(8)	/
DMARDs, n (%)			
Prednisolone, n (%)	/	57(75)	/
Prednisolone (mg/day)	/	24 ± 7	/
Hydroxychloroquine, n (%)	/	59(78)	/
Mycophenolate, n (%)	/	52(69)	/
Anticoagulants, n (%)	/	38(50)	/
Methotrexate, n (%)	/	13(17)	/
Steroids (new or increased dose), n(%)	/	27(36)	/
Immunosuppression (new or increased dose), n(%)	/	13(17)	/
Cardiac structure and function			
LV-EDV index, mL/m ²	67 ± 13	72 ± 16	0.08
LV ejection fraction, %	62 ± 11	56 ± 12	0.007
LV mass index, g/m ²	54 ± 14	66 ± 17	<0.001
LA area, cm ²	16 ± 4	20 ± 4	<0.001
RV ejection fraction, %	56 ± 6	52 ± 9	0.009
Longitudinal strain, %	23 ± 6	17 ± 12	0.002
Radial strain, %	26 ± 6	22 ± 16	0.11
Tissue characterization			
Native T1 (ms)	1057 ± 23	1176 ± 55	<0.001
Abnormal native T1 (native T1 ≥ 2SD), n(%) [32]	0(0)	69 (91)	<0.001
Acute myocarditis (native T1 ≥ 5SD), n(%) [12]	0(0)	54(71)	<0.001
Native T2 (ms)	45 ± 4	65 ± 8	<0.001
Abnormal T2 value (≥ 2SD), n (%)	0(0)	63(83)	
Oedema ratio	1.9 ± 1.6	2.9 ± 2.8	0.029
Myocardial LGE			
Present, n (%)	/	25(33)	/
Diffuse, n (%)	/	17(22)	/
Intramyocardial, n (%)	/	2(3)	/
Epicardial, n (%)	/	7(9)	/
Pericardial LGE, n (%)	/	9(12)	/
Myocardial extent (% of total LV volume)	/	5.1(0.5–11.1)	/
Lake-Louise criteria, n (%)	/	22(29)	/
Pericardial effusion (>5 mm), n (%)	/	24(32)	/

BP – blood pressure; eGFR- estimated Glomerular Filtration Rate (eGFR); ESR- erythrocyte sedimentation rate; SLE- Systemic lupus erythematosus; NYHA- New York Heart Association (NYHA) functional classification; SLEDAI- SLE Disease Activity Index; DMARDs- disease-modifying antirheumatic drugs; LV-EDV- Left ventricle end-diastolic volume; LA- left atrium; RV: right ventricle.

2. Methods

A total of 76 consecutive subjects with an established diagnosis of SLE as per the American College of Rheumatology revised classification criteria [18], referred to clinical CMR for a clinically suspected lupus myocarditis, were included in this study. Clinical referral was based on the presence of clinical symptoms, ECG changes, positive troponin, raised inflammatory blood markers, abnormal findings on echocardiography, and absence of significant obstructive coronary artery disease (based on angiographic evidence, negative functional ischemia imaging,

and subsequent absence of ischemic-type LGE in the course of the baseline CMR study) [19]. Additional inclusion criteria were an absence of a recent flu-like illness and negative viral serology [20]. Endomyocardial biopsy was not employed routinely for confirmation of disease [21]. The activity of systemic disease was assessed using the SLE disease activity index score, SLEDAI [22]. Normotensive age-gender matched subjects (n = 46) with no previous medical history, no clinical or serological evidence of systemic inflammation, taking no regular medication, and with normal findings on CMR study, served as controls [23]. Patient characteristics were recorded for all subjects, including age, sex,

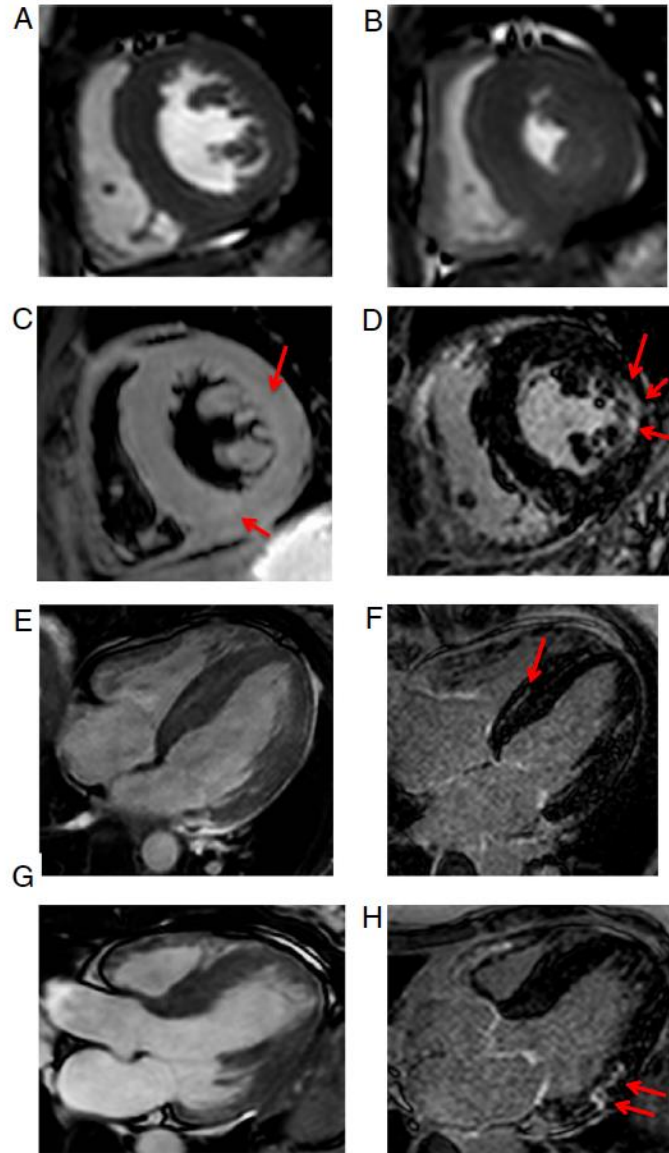


Fig. 1. Representative CMR images of 2 cases with lupus myocarditis. A and B – cine in SAX, in diastole and systole, revealing preserved fractional shortening. 1C – T2 weighted imaging with STIR fat suppression reveals faint patches of intramyocardial hyperenhancement, concordant with LGE (D and F). Long axis cine views revealing thickened inflamed myocardium.

body mass index, blood pressure, presence of cardiovascular risk factors, and medication. Results of routine blood tests including haematocrit, renal function, inflammatory profile, and troponin tests were also recorded.

Exclusion criteria for all subjects were the generally accepted contraindications to CMR (implantable devices, cerebral aneurysm clips, cochlear implants, severe claustrophobia) or a history of renal disease with a current eGFR < 30 mL/min/1.73 m². The study protocol was reviewed and approved by the local ethics committee, and written informed consent was obtained from all participants. All procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2000).

2.1. CMR image acquisition

All subjects underwent a routine clinical protocol for cardiac volumes and mass and tissue characterization with T2 weighted and LGE imaging using 3-Tesla MRI scanner equipped with advanced cardiac package and multi-transmit technology (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) [24,25]. All routine CMR imaging protocols were reported previously [10–12,26].

Cine imaging was performed using a balanced steady-state free precession sequence in combination with parallel imaging (SENSitivity Encoding, factor 2) and retrospective gating during an expiratory breath-hold (TE/TR/FA: 1.7 ms/3.4 ms/60°, spatial resolution

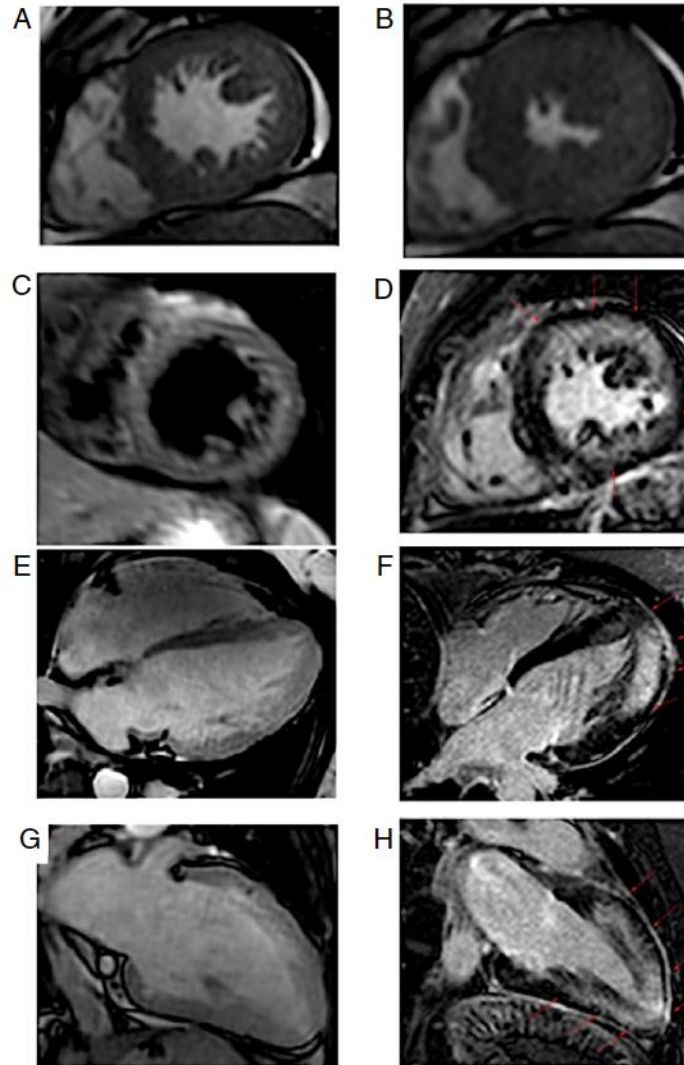


Fig. 2. Representative CMR images of 2 cases with lupus myocarditis. A and B – cine in SAX, in diastole and systole, revealing preserved fractional shortening. 1C – T2 weighted imaging with STIR fat suppression reveals faint patches of intramyocardial hyperenhancement, concordant with LGE (D and F). Long axis cine views revealing thickened inflamed myocardium.

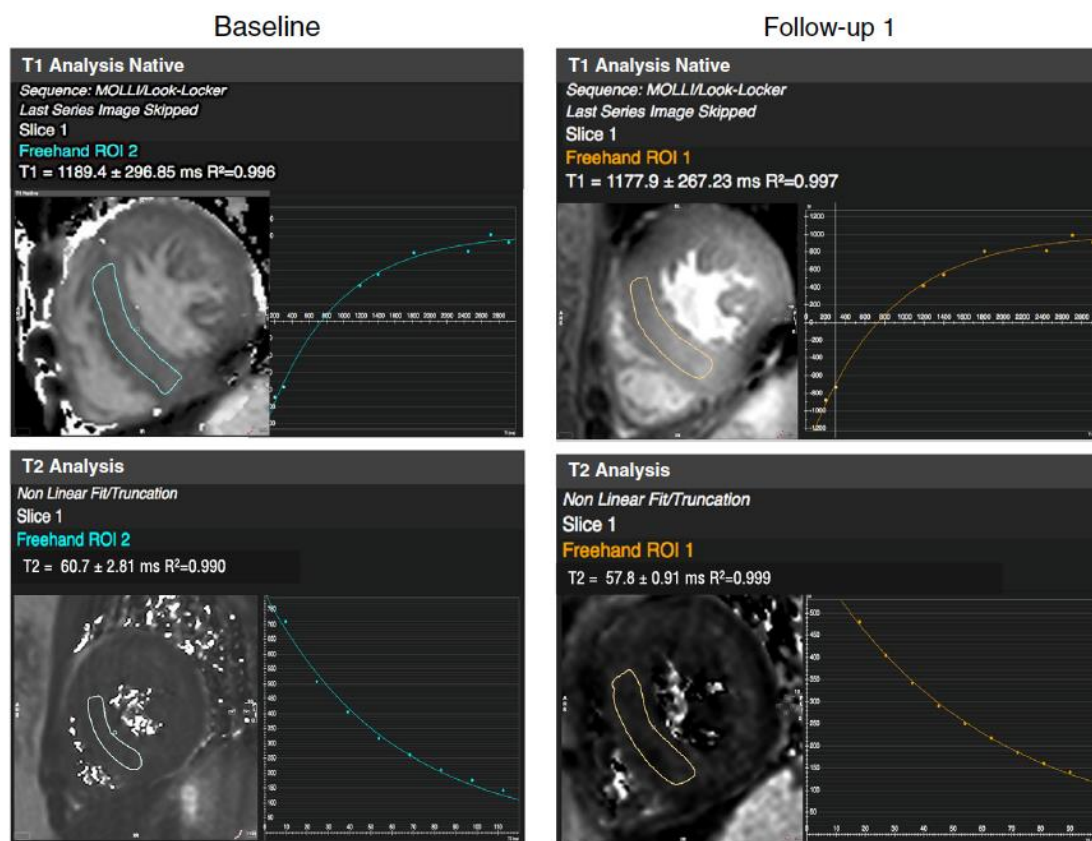


Fig. 3. Measurements of T1 and T2 mapping at baseline and follow-up. Same case as in Fig. 1. ROIs are drawn using conservative septal sampling approach. T1 mapping stands for fitting a curve of evolution of exponential relaxation (recovery) of T1 magnetization, whereas T2 mapping follows the exponential decay of T2 magnetization. T1 and T2 values are obtained when the respective processes are 63% completed.

1.8 × 1.8 × 8 mm). Dark blood T2 imaging for oedema was performed using a STIR sequence with whole heart coverage of short-axis slices (TE/TR/FA: 60 ms/2HB/90°, acquired voxel size 1.4 × 1.4 × 8 mm).

LGE imaging was performed with whole heart coverage of SAX slices 20 min after administration of 0.2 mmol/kg body weight gadobutrol (Gadovist®, Bayer, Leverkusen, Germany) using a mid-diastolic

Table 2

Follow-up results of CMR assessment. Thirty-five SLE patients underwent a follow-up CMR scan after 3–6 (Follow-up 1) and subsequent 12 months (Follow-up 2). Change in variables has been assessed against the baseline measurements (expressed as mean differences and standard deviation (MD(SD))). Comparisons were made between the intensified and unchanged treatment. Paired t-tests and repeated measures ANOVA, p < 0.05 is considered significant.

Variables	Anti-inflammatory treatment						Comparisons between treatment groups Sig. (p-value)
	Intensified treatment (n = 14)			Unchanged regime (n = 21)			
	Baseline (Mean ± SD)	Follow-up 1 (MD ± SD)	Follow-up 2 (MD ± SD)	Baseline (Mean ± SD)	Follow-up 1 (MD ± SD)	Follow-up 2 (MD ± SD)	
LV-EDV index, mL/m ²	75 ± 18	-2.6(4.4)	-2.9(3.2)	75 ± 18	-1.8(6.6)	-0.7(4.7)	F = 0.7(0.4)
LV ejection fraction, %	54 ± 12	-2.8(3.8)	-3.3(5.2)	55 ± 13	-1.9(4.1)	2.2(4.9)	F = 0.4(0.52)
LV mass index, g/m ²	64 ± 13	2.1(4.3)	4.1(3.2)	65 ± 13	1.8(4.2)	2.2(4.0)	F = 2.3(0.14)
RV ejection fraction, %	54 ± 7	-1.1(3.5)	-1.3(4.0)	55 ± 6	-0.9(5.2)	-1.1(3.9)	F = 0.02(0.88)
Longitudinal strain, %	17 ± 3	-1.7(2.1)	-1.9(2.0)	18 ± 4	-0.8(2.2)	-0.9(2.2)	F = 1.9(0.18)
Native T1 (ms)	1172 ± 29	29(12)**	34(14)**	1169 ± 36	5(11)	11(14)	F = 22.7(<0.001)
Native T2 (ms)	65 ± 6	6.5(2.6)*	8.5(4.2)*	63 ± 5	1.9(2.7)	3.1(3.0)	F = 19.7(<0.001)
LGE extent (%)	4.7(0.4–5.1)	-0.3(0.4)	-0.3(0.4)	3.9(0.6–9.1)	0.1(0.2)	0.1(0.2)	F = 3.9(0.06)
C-reactive protein, mg/mL	5.7 ± 3.3	2.1(1.2)	1.8(1.1)	5.4 ± 3.7	0.9(2.1)	0.8(1.7)	F = 3.8(0.063)

* p < 0.05.

** p < 0.01.

inversion prepared 2-dimensional gradient echo sequence (TE/TR/FA 2.0 ms/2HB/25°, acquired voxel size 1.4 × 1.4 × 8 mm) with an individually adapted prepulse delay to achieve optimally nulled myocardium.

T1 mapping was performed using MOLLI in a single midventricular SAX slice at mid-diastole (TE/TR/FA: 1.64 m/3.3 ms/50°, acquired voxel size 1.8 × 1.8 × 8 mm, 11 images corresponding to different inversion times (3 + 3 + 5 MOLLI scheme), with adiabatic prepulse to achieve complete inversion). The acquisitions were checked for motion and artefacts as well as for goodness of fit immediately after acquisition at the scanner [11,26,27].

T2 mapping was performed in a single midventricular SAX using a hybrid gradient and spin echo (GRASE) sequence combining turbo spin echo and echo-planar imaging methods and using a train of refocusing 180° pulses and an odd number of additional gradient echoes for each spin echo (TE/TR/FA: 60/1HB/90°, echo images (n = 9), acquired voxel size 1.4 × 1.4 × 8 mm, SENSE (acceleration factor of 2), and Cartesian encoding) [14,15].

2.2. CMR image analysis

Analysis was performed using commercially available software (Circle CVI 42®, Calgary, Canada) following standardized post-processing recommendations, as previously reported [26,28]. Quantitative tissue characterization and myocardial deformation analysis was performed blind of the underlying subject group allocation and the time-point of the examination. LGE was quantified by a semiautomatic detection method using a previously validated method of full-width at half maximum and reported as a percentage of total LV mass, as previously described [26,29]. The LGE distribution was characterized as subendocardial, midwall, epicardial or diffuse, based on the predominant pattern [28].

Recovery rate of T1 and T2 relaxation was measured in a midventricular SAX slice conservatively within the septal myocardium, as previously described and validated [27,30,31]. Areas of LGE were excluded from the mapping regions of interests. Cut-off values for abnormal myocardium were defined on the basis of the previously derived normal ranges for native T1 (for 3 T field strength: mean of the normal range 1052 ± 23 ms; i.e. upper limit of normal range: 1098 ms) [32], as well as the definitions of acute myocarditis (≥5SD: ≥1167 ms) [12]. Deformation analysis was performed by tracing the contours within the myocardium in the cine-images, using feature tracking 2-dimensional

prototype software (TomTec GmbH, Munich, Germany), as previously described and validated [33]. Longitudinal and radial deformation were obtained in 3 long-axis and SAX views, respectively, and expressed as an absolute global peak systolic strain.

Statistical analysis was performed using SPSS software (version 21.0; SPSS, Chicago, IL, USA). Normality of distributions was tested with the Kolmogorov–Smirnov statistic. Categorical data are expressed as percentages, and continuous variables as mean ± SD or median (interquartile range). Statistical comparisons were performed using paired (within-the group) or unpaired (between the groups) t-tests or one-way ANOVA, or χ^2 and Mann–Whitney tests, as appropriate. Differences between the baseline and follow-up CMRs, as well as the effect of anti-inflammatory treatment were examined using repeated-measures ANOVA. Associations were assessed using linear regressions and non-parametric correlations. Predictors of response to treatment (defined as a change in native T1 at the first follow-up scan which is greater than 1SD to allow a distinction from a chance finding) were examined using binary logistic regression analysis. All tests were two-tailed and p-values <0.05 were considered statistically significant.

3. Results

3.1. Clinical characteristics

SLE patients had higher blood pressure, lower haematocrit and eGFR, and raised levels of inflammatory markers compared to controls (p < 0.05) (Table 1). Dyspnea was the most prevalent cardiac symptom, followed by atypical chest pain. The majority of patients were in NYHA class II or less. Patients were taking a variety of cardiac medications, mainly renin–angiotensin system inhibitors in the context of a known renal disease and blood pressure control. Disease characteristics related to SLE, including previous history, symptoms, and medications are included in Table 1. The majority of patients were in SLEDAI groups ≤2, with 6 subjects in group 3. Thirty-six patients had a positive troponin test. Troponin positive and negative patients were similar in terms of general disease characteristics and the duration of systemic disease (p > 0.05). Compared to troponin negative subjects, these patients were more symptomatic, had higher inflammatory biomarkers (hsCRP: 7.3 ± 3.9, p < 0.01), and were taking more SLE-related anti-inflammatory medication (p < 0.05).

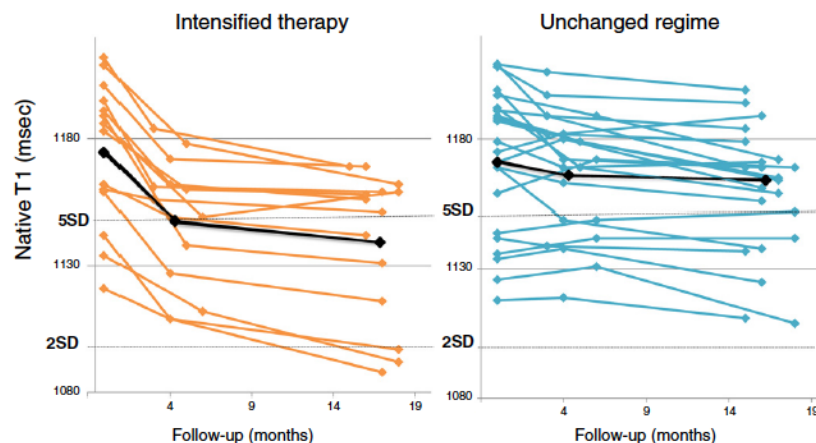


Fig. 4. Native T1 measurements at baseline and follow-up in patients receiving intensified therapy (n = 14) and those with unchanged regime (n = 21). A black line indicates trend line in the respective groups. Cut-off values for abnormal myocardium were defined on the basis of the previously derived normal ranges for native T1 (for 3 T field strength: mean of the normal range 1052 ± 23 ms; i.e. upper limit of normal range: 1098 ms) [32], as well as the definitions of acute myocarditis (≥5SD: ≥1167 ms) [12].

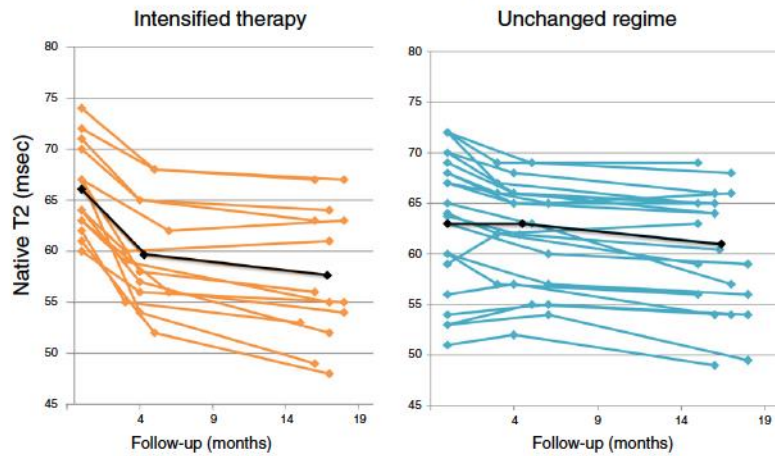


Fig. 5. Native T2 measurements at baseline and follow-up in patients receiving intensified therapy (n = 14) and those with unchanged regime (n = 21). A black line indicates trend line in the respective groups.

3.2. Cardiac function and structure and tissue characterization

Compared to controls, SLE patients had higher LV mass, lower LV and RV ejection fraction (EF), and longitudinal strain ($p < 0.01$) (Table 1, Figs. 1 and 2). There was a trend towards higher LV volumes ($p = 0.08$). Native T1 and T2 values were significantly higher in patients compared to controls ($p < 0.01$). Sixty-nine SLE patients (91%) had native T1 values of $\geq 2SD$ above the mean of the normal range [32], and 54 (71%) had native T1 $\geq 5SD$ above the mean of the normal range (acute myocarditis) [12]. T2 oedema ratio was higher in patients ($p = 0.029$) and LGE was found in 25 (33%) of all patients; a total of 22 (29%) patients have met Lake Louise criteria. In troponin positive subjects, native T1 and T2 were significantly higher than in troponin negative subjects (native T1 (ms): 1186 ± 32 vs. 1154 ± 44 , native T2 (ms): 69 ± 6 vs. 58 ± 7 , $p < 0.01$) with otherwise similar proportions of perimyocardial LGE.

3.3. Analysis of relationships with native T1 and T2

There was a significant association between native T1 and T2 ($r = 0.61$, $p < 0.001$), which was only marginally stronger when controlling for the presence of positive troponin and LGE ($r = 0.69$) (Fig. 3). Native T1 and T2 (SD ranked) showed a weak association with SLEDAI score (Tau = 0.31 and 0.21, $p < 0.02$), and a trend for prednisolone dose (ranked (mg/kg)): none, low (≤ 0.5), mid (0.5–1), high (> 1) (Tau = 0.17, $p = 0.06$ for both). Native T1 and T2 were moderately associated with LVEF, LV mass, longitudinal strain and extent of LGE (native T1, native T2: LVEF: $r = -0.29$, $r = -0.19$; LV mass: $r = 0.51$, $r = 0.42$;

Table 3 Prediction of treatment response. Univariate and multivariate binary logistic regression. SLEDAI – SLE disease activity index, NYHA – New York Heart Association; SD – standard deviation; Lake Louise criteria (LGE and T2 weighted imaging). Prednisolone dose was ranked (mg/kg): none, low (≤ 0.25), mid (0.26–0.5), high (0.5–1).

	Chi ² (p-value)	HR (95%CI)	Sig. (p-value)
Univariate analysis			
Troponin (positive)	2.6(0.05)	0.64(0.17–2.4)	0.07
SLEDAI (per class)	1.6(0.21)	1.6(0.7–3.4)	0.24
NYHA (per class)	0.63(0.43)	1.3(0.7–2.4)	0.44
Native T1 (10 ms)	9.4(0.002)	1.7(1.2–1.9)	0.010
Native T1 (1SD – 23 ms)	11.7(0.001)	4.6(1.6–11)	0.005
Native T2 (ms)	3.9(0.03)	1.08(1.01–1.12)	0.05
Native T2 (SD – 4 ms)	4.2(0.03)	2.3(1.1–3.2)	0.02
Lake Louise criteria	0.22(0.61)	1.3(0.4–4.9)	0.63
Prednisolone dose (ranked)	2.8(0.06)	1.6(0.7–3.9)	0.08
Multivariate analysis			
Model 1			
Native T1 (10 ms)	9.4(0.002)	1.7(1.2–1.9)	0.010
Other variables: native T2 (0.09); troponin (0.12); SLEDAI (0.24); NYHA(0.64); LGE (0.40); prednisolone (0.13)			
Model 2			
Native T1 (SD – 23 ms)	11.9(0.001)	4.6(1.6–11)	0.005
Other variables: native T2 (0.08); troponin (0.22); SLEDAI (0.27); NYHA(0.51); LGE (0.25); prednisolone (0.24)			

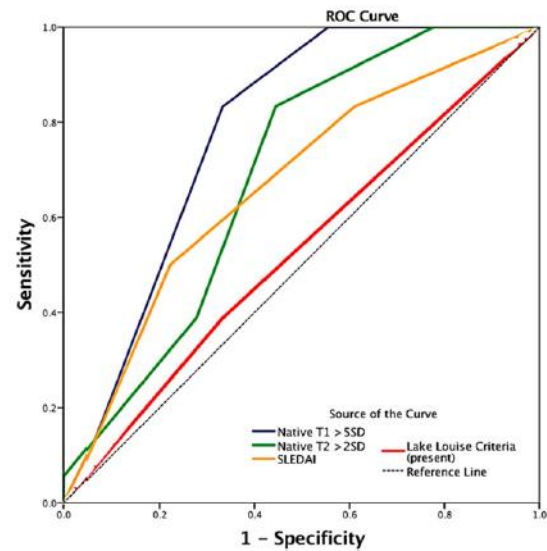


Fig. 6. ROC curve analysis in correctly classifying between patients with treatment response. AUCs for native T1 ($> 5SD$) 0.82 (95%CI: 0.66–0.95; $p = 0.001$); native T2 ($> 2SD$): 0.74 (0.59–88, $p = 0.02$); SLEDAI: 0.64 (0.48–0.82, $p = 0.09$) and Lake Louise criteria: 0.58 (0.35–0.72; $p = 0.77$).

longitudinal strain: $r = -0.39$, $r = -0.32$; extent LGE: $r = 0.30$, $r = 0.29$; $p < 0.05$). There was no association with age ($p = 0.21$) or duration of systemic disease ($p = 0.11$).

3.4. Follow-up CMR and anti-inflammatory treatment

Thirty-five SLE patients underwent two consecutive follow-up CMR studies after 3–6 and 15–18 months. Guided by the change in the SLEDAI score [22], 14 patients received intensified anti-inflammatory treatment including new or increased doses of steroids or immunosuppression, whereas in the other 21 patients, the treatment regime remained unchanged (Table 1). Baseline characteristics of the two subgroups were similar for SLEDAI, inflammatory and imaging markers (Table 2). Patients with intensified treatment showed significantly greater reduction in native T1 and T2 values ($p < 0.001$), and a trend in reduction of LGE extent ($p = 0.06$) with the greatest change observed within the duration of the first follow-up period and a plateau thereafter (Figs. 4 and 5). A detectable reduction of native T1 in a magnitude of 1 SD was observed in 12 (86%) and 6 (27%) subjects in the group with intensified treatment versus the group with unchanged treatment during follow-up ($p = 0.002$). There was no significant change in longitudinal strain or the presence or extent of LGE. In predicting the treatment response, native T1 and T2 were identified as significant univariate predictors, and a trend for positive troponin ($p = 0.07$) and prednisolone dose ($p = 0.09$), whereas the clinical scores and Lake Louise criteria (LGE and T2 weighted imaging) [34] showed no predictive associations (Table 3). ROC curve analysis in correctly classifying patients with response revealed the following AUCs (Fig. 6): native T1 ($>5SD$) 0.82 (95%CI: 0.66–0.95; $p = 0.001$); native T2 ($>2SD$): 0.74 (0.59–0.88, $p = 0.02$); SLEDAI: 0.64 (0.48–0.82, $p = 0.09$) and Lake Louise criteria: 0.58 (0.35–0.72; $p = 0.77$).

3.5. Reproducibility

Reproducibility of the T1 and T2 mapping method has been reported previously [30–32]. Intra- and inter-observer agreement ($n = 15$) for native T1 ($r = 0.98$; $r = 0.97$, $p < 0.001$) and native T2 ($r = 0.97$; mean difference (MD) \pm SD = -0.05 ± 1.85 ; $r = 0.95$, $p < 0.001$ MD \pm SD = 0.01 ± 2.5) values was high. Similarly, the intra- and inter-observer coefficients of variation for T1 (0.66%; 1.19%) and T2 (1.85%; 2.5%) values were low. For strain analysis, intra- and inter-observer agreements were $r = 0.81$ and $r = 0.74$ ($p < 0.001$ for both), with MD \pm SD of 0.05 ± 1.9 and 0.09 ± 2.8 , respectively.

4. Discussion

Results of the present study reveal a role of T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis to recognize and measure the response to anti-inflammatory therapy. Firstly, we demonstrate that native T1 and T2 values are considerably higher in patients compared to controls. Secondly, we show that these values relay the change induced by anti-inflammatory treatment. Finally, the treatment response in patients receiving intensified treatment was characterized by the greatest change of T1 and T2 values within the duration of the first follow-up period and a plateau thereafter, suggesting an attenuation of the on-going inflammatory process.

To the best of our knowledge, this is the largest cohort of lupus myocarditis patients. We employed T1 and T2 mapping to characterize inflammatory myocardial involvement. A series of studies using CMR previously reported on findings in SLE patients with cardiovascular symptoms, including LV remodelling and myocardial scar consistent with advanced disease [5,35,36]. Using Lake–Louise Criteria based on visualization of increased signal on T2 weighted imaging and the presence of LGE previous studies reported higher oedema ratio in patients with SLE [20,37]. Our findings concord with these observations and expand

on several aspects by employing quantitative tissue characterization by T1 and T2 mapping.

Firstly, we specifically aimed to better understand the mechanism of increased native T1 in this cohort. We and others have previously reported on significantly raised myocardial T1 values in asymptomatic SLE patients [11,38]. It is increasingly recognized that T1 mapping is sensitive to identify abnormal myocardium by reacting to a number of histological substrates including myocardial inflammation, oedema and fibrosis [39]. In contrast, the T2 signal relays specifically to the increased myocardial water content. Therefore, we employed a parallel imaging approach of T1 and T2 mapping in order to decipher the complex – acute-on-chronic – nature of myocardial involvement in lupus myocarditis. We demonstrate that both indices are native T1 and T2 significantly raised. Furthermore, the values were significantly higher in patients with serological evidence of troponin release. Our findings reveal significant association between native T1 and T2 as well as a similar change of these two parameters during therapeutic intervention. These findings impart a marked influence of myocardial water content, myocardial oedema, on the two measures in support their application in assessment of disease activity of inflammatory myocardial involvement.

Secondly, we observed the greatest change in myocardial T1 and T2 values within the first follow-up period with plateauing thereafter, suggesting that inflammation has not ceased, but continues at a lower level of activity. On the contrary, patients with unchanged regime showed no significant change, and also no consistent trend of deterioration, suggesting that the established anti-inflammatory regime was key to maintaining the balance.

Thirdly, the findings of prevalently and significantly raised native T1 and T2 values in most of the patients challenge the assumptions of previous reports, which only relate lupus myocarditis to severe manifestations of an acute heart failure [1,2]. It is more likely that such presentations correspond to clinical decompensation of an acute-on chronic inflammatory cardiomyopathy [15].

Thus, the findings of the present study provide new knowledge with immediate implication for clinical care of patients with SLE. Firstly, cardiac involvement in SLE is prevalent and out of proportion with symptoms or indices of systemic disease. Encompassing the more robust manifestations of systemic disease, detachment between the cardiac involvement and SLEDAI score is comprehensible given the lack of typical cardiac symptoms as well as a lack of reliable non-invasive diagnostic means, similar to the difficulties of early detection of lupus nephritis [40]. The epidemiologically documented high burden of cardiac morbidity and mortality [4,41] and the observations of considerable inflammatory myocardial involvement on autopsy [7] only now begin to translate into signals, which are amenable to recognition in-vivo by non-invasive phenotyping by T1 and T2 mapping. Simple means of screening, such as assessment of LV function and structure with echocardiography, are unlikely to uncover the extent of inflammatory involvement as the thickened inflamed myocardium (Figs. 1 and 2) will prevent the cavities from dilating, thus preserving the volumes and global systolic function [42–44]. Direct and quantifiable myocardial tissue characterization by T1 and T2 mapping may provide a reliable path to disease recognition and assessment of activity of myocardial inflammation, as well as a path to development of targeted therapeutic options. Treatment guided directly by T1 and T2 values may allow the fine-tuning of the type, dose and duration of therapy to the desired effect, subject to a future randomized controlled outcome study. Such study should also clarify the diagnostic and monitoring role of contrast-enhanced myocardial imaging by LGE. The latter is relevant in view of the advantages of a contrast-free CMR study in reducing the risk in a potentially vulnerable patient population, which is already receiving a number of contrast enhanced MR studies for CNS involvement [45].

A few limitations apply. This is a proof-of concept study performed in a single centre patient, and subject to external validation. Although this was a purely observational study and not a clinical trial by design,

clinical management of anti-inflammatory therapy was performed independently, with physicians blinded to results of T1 and T2 mapping. Similar baseline characteristics of follow-up groups indirectly support the randomness in treatment allocation. The results of T1 mapping indices are T1 mapping sequence dependent [21]. T1 mapping sequence employed in this study has undergone a thorough pathway of standardization, from derivation of normal values to outcome data. Sequence parameters and details of its validation have been published and are publicly available [26].

In summary, novel quantitative tissue characterization methods by native T1 and T2 mapping, provide important insight into inflammatory involvement in SLE, with respect to disease recognition, monitoring of activity and response to anti-inflammatory treatment. Native T1 and T2 mapping may support an effective, non-invasive, non-contrast and radiation free screening method for lupus myocarditis.

Disclosures

Funding was received from the Department of Health via the National Institute for Health Research (NIHR) comprehensive Biomedical Research Centre (BRC) award to Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital NHS Foundation Trust. Drs. Puntmann and Nagel have received funding from the German Ministry of Education and Research via the German Centre for Cardiovascular Research (DZHK). Drs. Puntmann and Nagel hold a patent of invention for a method for differentiation of normal myocardium from diffuse disease using T1 mapping in nonischemic cardiomyopathies and others (based on PR-MS 33.297, PR-MS 33.837, PR-MS 33.654; with no financial interest). Dr. Hinojar was supported by a Spanish Cardiology Society fellowship.

Conflict of interest

The authors report no relationships that could be construed as a conflict of interest.

Acknowledgements

The authors acknowledge the support of the following: Department of Cardiology and The Lupus Unit at Guy's and St Thomas' NHS Trust; cardiac radiographers in obtaining the high-quality imaging studies; Philips Clinical Scientists for support: David M. Higgins, PhD; Bernhard Schnackenburg, PhD; Christian Stehning, PhD; Eltjo Haselhoff, PhD.

References

- [1] S. Appenzeller, C. Pineau, A. Clarke, Acute lupus myocarditis: clinical features and outcome, *Lupus* 20 (9) (Jul 11 2011) 981–988.
- [2] G. Zawadowski, K. Klarich, K. Moder, W. Edwards, L. Cooper, A contemporary case series of lupus myocarditis, *Lupus* 21 (13) (Oct 23 2012) 1378–1384.
- [3] S. Manzi, E.N. Meilahn, J.E. Rairie, C.G. Conte, T.A. Medsger, L. Jansen-McWilliams, et al., Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the Framingham study, *Am. J. Epidemiol.* 145 (5) (Mar 1 1997) 408–415.
- [4] C. Bengtsson, M.L. Ohman, O. Nived, S.R. Dahlqvist, Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: incidence and predictors in a 7-year follow-up study, *Lupus* 21 (4) (Mar 16 2012) 452–459.
- [5] S. Mavrogeni, G. Karabela, E. Stavropoulos, S. Platsiras, G. Spiliotis, E. Gialafos, et al., Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance, *Int. J. Cardiol.* 176 (2) (Sep 2014) 559–561.
- [6] V. Palmieri, P. Migliarese, M. Orefice, T. Lupo, M.N.D. Di Minno, G. Valentini, et al., High prevalence of subclinical cardiovascular abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus in spite of a very low clinical damage index, *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* 19 (4) (May 2009) 234–240.
- [7] A.K. Bidani, J.L. Roberts, M.M. Schwartz, E.J. Lewis, Immunopathology of cardiac lesions in fatal systemic lupus erythematosus, *Am. J. Med.* 69 (6) (Dec 1980) 849–858.
- [8] D.C. Knoclaert, Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases, *Eur. Heart J.* 28 (15) (May 31 2007) 1797–1804.
- [9] A. Cruz-Adalia, L.J. Jimenez-Borreguero, M. Ramirez-Huesca, I. Chico-Calero, O. Barreiro, E. Lopez-Conesa, et al., CD69 limits the severity of cardiomyopathy after autoimmune myocarditis, *Circulation* 122 (14) (Oct 4 2010) 1396–1404.
- [10] N. Varna, R. Hinojar, D. D'Cruz, E. Arroyo Ucar, A. Indermuehle, S. Peel, et al., Coronary vessel wall contrast enhancement imaging as a potential direct marker of coronary involvement, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 7 (8) (Aug 2014) 762–770.
- [11] V.O. Puntmann, D. D'Cruz, Z. Smith, A. Pastor, P. Choong, T. Voigt, et al., Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 6 (2) (Mar 19 2013) 295–301.
- [12] R. Hinojar, L. Foote, E. Arroyo Ucar, T. Jackson, A. Jabbour, C.-Y. Yu, et al., Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 8 (1) (Jan 2015) 37–46.
- [13] V.M. Ferreira, S.K. Piechnik, E. Dall'Armellina, T.D. Karamitsos, J.M. Francis, R.P. Choudhury, et al., Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14 (1) (2012) 42.
- [14] S. Giri, Y.-C. Chung, A. Merchant, G. Mihai, S. Rajagopalan, S.V. Raman, et al., T2 quantification for improved detection of myocardial edema, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 11 (1) (2009) 56.
- [15] S. Bohnen, U.K. Radunski, G.K. Lund, R. Kandolf, C. Stehning, B. Schnackenburg, et al., Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure, *Circ. Cardiovasc. Imaging* 8 (6) (May 19 2015) e003073.
- [16] P. Lurz, C. Luecke, I. Eitel, F. Föhrenbach, C. Frank, M. Grothoff, et al., Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis, *J. Am. Coll. Cardiol.* 67 (15) (Apr 2016) 1800–1811.
- [17] U.K. Radunski, G.K. Lund, C. Stehning, B. Schnackenburg, S. Bohnen, G. Adam, et al., CMR in patients with severe myocarditis, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 7 (7) (Jul 2014) 667–675.
- [18] M.C. Hochberg, Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 40 (9) (Sep 1997) 1725.
- [19] A.L.P. Caforio, S. Pankuweit, E. Arbustini, C. Basso, J. Gimeno-Blanes, S.B. Felix, et al., Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on myocardial and pericardial diseases, *Eur. Heart J.* 34 (33) (Sep 1 2013) 2636–2648.
- [20] S. Mavrogeni, K. Bratis, V. Markussis, C. Spargias, E. Papadopoulou, S. Papamatzelopoulos, et al., The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis, *Lupus* 22 (1) (Dec 21 2012) 34–43.
- [21] L.T. Cooper, K.L. Baughman, A.M. Feldman, A. Frustaci, M. Jessup, U. Kuhl, et al., The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology, *Circulation* 116 (19) (Nov 6 2007) 2216–2233.
- [22] D. Gladman, E. Ginzler, C. Goldsmith, P. Fortin, M. Liang, J. Sanchez-Guerrero, et al., The development and initial validation of the systemic lupus international collaborating clinics/American college of rheumatology damage index for systemic lupus erythematosus, *Arthritis Rheum.* 39 (3) (Mar 1996) 363–369.
- [23] S. Natori, S. Lai, J.P. Finn, A.S. Gomes, W.G. Hundley, M. Jerosch-Herold, et al., Cardiovascular function in multi-ethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity, *Am. J. Roentgenol.* 186 (6, supplement_2) (Jun 2006) S357–S365.
- [24] C.M. Kramer, J. Barkhausen, S.D. Flamm, R.J. Kim, E. Nagel, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, et al., Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 15 (1) (2013) 91.
- [25] S. Valbuena-López, R. Hinojar, V.O. Puntmann, Cardiovascular magnetic resonance in cardiology practice: a concise guide to image acquisition and clinical interpretation, *Rev. Esp. Cardiol. (Engl. Ed.)* 69 (2) (Feb 2016) 202–210.
- [26] V.O. Puntmann, G. Carr-White, A. Jabbour, C.-Y. Yu, R. Gebker, S. Kelle, et al., T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 9 (1) (Jan 2016) 40–50.
- [27] V.O. Puntmann, T. Voigt, Z. Chen, M. Mayr, R. Karim, K. Rhode, et al., Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 6 (4) (Apr 2013) 475–484.
- [28] J. Schulz-Menger, D.A. Bluemke, J. Bremerich, S.D. Flamm, M.A. Fogel, M.G. Friedrich, et al., Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on standardized post processing, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 15 (1) (2013) 35.
- [29] T.G. Neilan, O.R. Coelho-Filho, S.B. Danik, R.V. Shah, J.A. Dodson, D.J. Verdini, et al., CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 6 (9) (Sep 2013) 944–954.
- [30] T. Rogers, D. Dabir, I. Mahmoud, T. Voigt, T. Schaeffter, E. Nagel, et al., Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease – the ConSept study, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 15 (1) (2013) 78.
- [31] R. Hinojar, L. Foote, C. Cummins, D.M. Higgins, E. Nagel, V. Puntmann, Standardised postprocessing of native T2 in detection and discrimination of myocarditis – comparison with native T1 mapping, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 18 (Suppl. 1) (2016) O14.
- [32] D. Dabir, N. Child, A. Kalra, T. Rogers, R. Gebker, A. Jabbour, et al., Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the international T1 multicenter cardiovascular magnetic resonance study, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 16 (1) (Oct 21 2014) 34.
- [33] K.N. Hor, W.M. Gottliebson, C. Carson, E. Wash, J. Cnota, R. Fleck, et al., Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 3 (2) (Feb 2010) 144–151.

- [34] M.G. Friedrich, U. Sechtem, J. Schulz-Menger, G. Holmvang, P. Alakija, L.T. Cooper, et al., Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: a JACC white paper, *J. Am. Coll. Cardiol.* 53 (17) (Apr 2009) 1475–1487.
- [35] S.G. O'Neill, S. Woldman, F. Bailliar, W. Norman, J. McEwan, D.A. Isenberg, et al., Cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus, *Ann. Rheum. Dis.* 68 (9) (Aug 12 2009) 1478–1481.
- [36] S.I. Mavrogeni, G.D. Kitis, T. Dimitroulas, P.P. Sfikakis, P. Seo, S. Gabriel, et al., Cardiovascular magnetic resonance in rheumatology: current status and recommendations for use, *Int. J. Cardiol. Elsevier* 217 (Apr 27 2016) 135–148.
- [37] H. Abdel-Aty, N. Siegle, A. Natusch, E. Gromnica-Ihle, R. Wassmuth, R. Dietz, et al., Myocardial tissue characterization in systemic lupus erythematosus: value of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach, *Lupus* 17 (6) (Jun 1 2008) 561–567.
- [38] M. Been, B.J. Thomson, M.A. Smith, J.P. Ridgway, R.H. Douglas, J.J. Best, et al., Myocardial involvement in systemic lupus erythematosus detected by magnetic resonance imaging, *Eur. Heart J.* 9 (11) (Nov 1988) 1250–1256.
- [39] A.J. Taylor, M. Salerno, R. Dharmakumar, M. Jerosch-Herold, T1 mapping, *J. Am. Coll. Cardiol. Img.* 9 (1) (Jan 2016) 67–81.
- [40] D.P. D'Cruz, The treatment of lupus nephritis, *BMJ* 330 (7488) (Feb 19 2005) 377–378.
- [41] Authors/Task Force members, J. Perk, G. De Backer, H. Gohlke, I. Graham, M. Verschuren, et al., European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): the fifth joint task force of the European Society of Cardiology and Other Societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & rehabilitation (EACPR), *Eur. Heart J.* 33 (13) (Jul 1 2012) 1635–1701.
- [42] I.G. Crozier, E. Li, M.J. Milne, M.G. Nicholls, Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus detected by echocardiography, *Am. J. Cardiol.* 65 (16) (May 1990) 1145–1148.
- [43] V.O. Puntnann, P.C. Taylor, A. Barr, B. Schnackenburg, C. Jahnke, I. Paetsch, Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: a magnetic resonance imaging study, *Rheumatology* 49 (3) (Feb 11 2010) 528–535.
- [44] S.J. Buss, D. Wolf, G. Korosoglou, R. Max, C.S. Weiss, C. Fischer, et al., Myocardial left ventricular dysfunction in patients with systemic lupus erythematosus: new insights from tissue Doppler and strain imaging, *J. Rheumatol.* 37 (1) (Dec 29 2009) 79–86.
- [45] T. Reiter, O. Ritter, M.R. Prince, P. Nordbeck, C. Wanner, E. Nagel, et al., Minimizing risk of Nephrogenic systemic fibrosis in cardiovascular magnetic resonance, *J. Cardiovasc. Magn. Reson.* 14 (1) (2012) 31.

INTRODUCCION

El lupus eritematoso sistémico (LES) es una enfermedad inflamatoria autoinmune sistémica, que afecta predominantemente a mujeres jóvenes. Los pacientes con LES sufren de una mayor morbi-mortalidad y menor esperanza de vida en comparación con la población general, en gran parte derivado de su elevado riesgo CV [69-72].

La afectación CV en el LES refleja varios mecanismos fisiopatológicos, como es la inflamación sistémica y vascular, la aterosclerosis acelerada, la isquemia miocárdica secundaria a la alteración de la circulación micro o macrovascular, la inflamación y fibrosis miocárdica e incluso las terapias cardiotoxicas. El mecanismo subyacente al daño inflamatorio es complejo y aunque se acentúa durante los episodios de reagudización de la enfermedad, gran parte de este proceso ocurre de una manera progresiva y durante largo tiempo, silente [73,74]. Una vez que se manifiesta clínicamente, los pacientes suelen presentar signos avanzados de insuficiencia cardíaca (IC) y con pronóstico desfavorable. Es por este motivo que hacen falta métodos fiables de diagnóstico precoz en la fase subclínica de la enfermedad que permitan el desarrollo de terapias preventivas.

En concreto, la inflamación miocárdica en pacientes con LES es una manifestación infrecuente pero grave habitualmente responsable de cuadros de IC [75,76]. Por otro lado, hay una creciente evidencia de que la cardiomiopatía inflamatoria en estos pacientes se encuentra infra-diagnosticada, a pesar de que conlleva una alta carga de morbilidad y mortalidad CV [77-79]. El diagnóstico de la miocarditis lúpica es un desafío en la práctica clínica debido a la falta de síntomas específicos, así como por la falta de métodos de diagnóstico no invasivo fiables y suficientemente sensibles [80].

La cardiomiopatía inflamatoria en el LES se caracteriza por un complejo proceso autoinmune que conduce a la inflamación difusa, enfermedad microvascular, daño celular y fibrosis reparadora [17, 81,82]. La detección de inflamación miocárdica es posible a través de la caracterización tisular por RMC. Como se ha descrito previamente, los métodos convencionales (secuencias de T1, T2 y realce tardío) se basan en la detección de hiperemia, edema o fibrosis, siendo capaces de diferenciar la afectación regional predominantemente inflamatoria del daño isquémico [74]. Sin embargo, estas secuencias no son capaces de detectar la afectación global y uniforme, que en gran parte es la esperada en un proceso inflamatorio sistémico de larga evolución. La caracterización tisular (cuantificable) por mapeo de T1 y T2 se ha

propuesto como un novedoso método para la evaluación directa de la afectación miocárdica inflamatoria difusa, con mayor sensibilidad y valor predictivo que los convencionales criterios de Lake-Louise, lo que potencialmente supone un paso importante en el diagnóstico y caracterización de la miocarditis lúpica [17,39,64].

En este trabajo se investigó el papel de los valores nativos de T1 y T2 por RMC en el diagnóstico de la miocarditis lúpica, así como en su capacidad de reflejar la evolución de la inflamación en respuesta al tratamiento antiinflamatorio.

MÉTODOS

Sujetos de estudio:

Se incluyeron un total de 76 sujetos consecutivos con el diagnóstico establecido de LES según los criterios de la American College of Rheumatology [83], que habían sido remitidos a un estudio de RMC por sospecha clínica de miocarditis lúpica. La sospecha de miocarditis se basó en la presencia de síntomas clínicos, cambios en el ECG, troponina positiva, marcadores inflamatorios elevados, hallazgos anormales en el estudio de ecocardiografía y ausencia de enfermedad coronaria obstructiva significativa (basada en la evidencia angiográfica, o en la ausencia de isquemia en pruebas funcionales y ausencia de RTG de patrón isquémico en su estudio posterior de RMC) [53]. Los criterios de inclusión adicionales fueron la ausencia de síntomas gripales recientes y serología viral negativa [84]. La biopsia endomiocárdica no se empleó rutinariamente para la confirmación de la enfermedad [13]. La actividad de la enfermedad sistémica se evaluó mediante la puntuación del índice de actividad de la enfermedad del SLE (SLEDAI) [20].

Un grupo de sujetos sanos (n = 46), sin antecedentes médicos previos de interés y sin evidencia clínica o serológica de inflamación sistémica, en ausencia de medicación antiinflamatoria permanente (AAS, AINE, corticoides, antihistamínicos, etc.), y, en consecuencia, con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío, sirvieron como controles.

Se recogieron las características clínicas de todos los sujetos, incluyendo edad, sexo, índice de masa corporal, presión arterial, presencia de factores de riesgo CV y medicación. También se registraron los resultados de las pruebas hematológicas de rutina incluyendo hematocrito, función renal, perfil inflamatorio y pruebas de troponina.

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR, RTG y mapeo de T1 y T2). Los estudios se realizaron en escáneres de 3 - Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos). Los detalles de las secuencias específicas y post-procesado ya han sido descritas en el apartado de metodología general.

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

De manera particular en esta parte del trabajo, además de utilizar la definición de rango normal/anormal (para la intensidad de campo 3T: media del rango normal 1052 ± 23 ms, es decir, límite superior del rango normal: 1098 ms), se utilizó los hallazgos de los valores de T1 en el trabajo previo en pacientes con miocarditis viral; por tanto el diagnóstico de miocarditis aguda se estableció con T1 nativo $\geq 5 \text{ DE} = \geq 1167$ ms.

Se definió como respuesta favorable al tratamiento como un cambio en el tiempo de T1 nativo en la RMC de seguimiento mayor a 1DE, y se analizó utilizando análisis de regresión logística binaria.

RESULTADOS

Características de los sujetos de estudio

Los pacientes con LES presentaron mayores cifras de presión arterial, menor hematocrito así como peor función renal. Los marcadores inflamatorios se encontraban elevados en comparación con los controles ($p < 0,05$) (**Tabla 1**). La disnea fue el síntoma cardíaco más prevalente, seguido de dolor torácico atípico. La mayoría de los pacientes se encontraban en clase NYHA I o II.

Una gran mayoría de los pacientes se encontraban bajo tratamiento cardioactivo principalmente inhibidores del sistema renina-angiotensina (IECAs) en el contexto de cierto grado de insuficiencia renal previa y como parte de su tratamiento antihipertensivo. Las características propias de la enfermedad, incluyendo historia previa, síntomas y medicamentos en relación con el LES, se detallan en la **Tabla 1**. La mayoría de los pacientes se encontraban en grupos SLEDAI ≤ 2 , con 6 pacientes en el grupo 3. Treinta y seis pacientes (47%) tenían troponina positiva en la analítica previa al estudio de RMC. No se encontraron diferencias en las características generales de la enfermedad y la duración de la enfermedad sistémica entre los pacientes con resultado positivo y negativo de troponina ($p > 0,05$). Sin embargo los sujetos con troponina

positiva se encontraban más sintomáticos, tenían mayores niveles de marcadores inflamatorios (PCR: $7,3 \pm 3,9$, $p < 0,01$) y tomaban más fármacos antiinflamatorios relacionados con el LES ($p < 0,05$).

Tabla 1: Características de los grupos de estudio. LES: lupus eritematoso sistémico; IMC: índice de masa corporal; PA: presión arterial; IC: insuficiencia cardíaca; SLEDAI: índice de actividad del LES; SNC: sistema nervioso central

Variable	Controles (n=46)	LES (n=76)	Sig.
Edad	42±15	41±16	0.73
Sexo (varón, n/%)	9(20)	12 (16)	0.57
IMC (Kg/m2)	25±5	24±4	0.23
Frecuencia cardíaca (lpm)	65±10	67±13	0.34
PA sistólica (mmHg)	123±13	131±21	0.02
PA diastólica (mmHg)	73±10	79±15	0.02
Hipertensión arterial, n (%)	0(0)	29(38)	<0.01
Diabetes mellitus (n, %)	0(0)	8 (11)	0.02
Tabaquismo, n (%)	3(7)	8 (11)	0.47
Valores sanguíneos			
Hematocrito (%)	44±5	38±9	<0.001
Aclaramiento de creatinina (mL/min/m2)	91±21	76±21	<0.001
VSG (mm/h)	<7	53±15	<0.001
PCR, mg/ml	2.2±1.8	5.9±4.7	<0.001
Aumento Troponina T, n (%)	/	36(47)	/
Síntomas cardiológicos			
Disnea, n(%)	/	49(65)	/
Dolor torácico, n(%)	/	24(35)	/
Síncope, n(%)	/	2(3)	/
Cambios ECG, n(%)	/	29(38)	/
Ingreso por LES, n(%)	/	6(8)	/
Ingreso por IC, n(%)	/	3(4)	/
NYHA			
<II	/	60(79)	/
≥III	/	16(21)	/
Tratamiento cardioactivo			
IECAs, n (%)	/	53(70)	/
Calcio antagonistas, n (%)	/	18(24)	/
Diuréticos, n (%)	/	11(15)	/
Estatinas n (%)	/	11(15)	/
Características relacionadas con el LES			
SLEDAI			

≤2	/	70(92)	/
>3	/	6(8)	/
Tiempo desde el diagnóstico (años, rango)	/	8(2-12)	/
Síndrome antifosfolípido, n (%)	/	38(50)	/
Nefritis lúpica, n (%)	/	38(50)	/
Afectación del SNC, n (%)	/	5(6)	/
Síntomas sistémicos	/		/
Mal estado general, n(%)	/	36(48)	/
Rash, n(%)	/	14(19)	/
Artritis, n(%)	/	13(17)	/
Vasculitis, n(%)	/	11(14)	/
Alteraciones hematológicas, n(%)	/	6(8)	/
Fármacos Antirreumáticos Modificadores de la Enfermedad (FARME), n (%)			
Prednisolona, n (%)	/	57(75)	/
Prednisolone (mg/día)	/	24±7	/
Hidroxicloroquina, n (%)	/	59(78)	/
Micofenolato, n (%)	/	52(69)	/
Anticoagulantes, n (%)	/	38(50)	/
Metotrexato, n (%)	/	13(17)	/
Esteroides (de reciente prescripción o aumento de dosis), n(%)	/	27(36)	/
Inmunosupresores de reciente prescripción o aumento de dosis), n(%)	/	13(17)	/

Función, estructura cardíaca y caracterización tisular

En comparación con los controles, los pacientes con LES presentaron una mayor masa del VI y una peor fracción de eyección del VI y del VD así como valores menores de strain longitudinal ($p < 0,01$) (**Tabla 2, Figura 1**). Los pacientes mostraron una tendencia hacia mayores volúmenes de VI ($p = 0,08$). Los valores nativos de T1 y T2 fueron significativamente mayores en los pacientes en comparación con los controles ($p < 0,01$). 69 pacientes con LES (91%) tuvieron valores T1 nativos por encima de la media del rango normal (≥ 2 DE de la media) [15] y 54 (71%) tuvieron un T1 nativo ≥ 5 DE por encima de la media del rango normal (compatible con inflamación miocárdica aguda). La razón de edema (ratio T2) fue mayor en pacientes con LES ($p = 0,029$) y 25 pacientes (33%) mostraron algún área de RTG. Un total de 22 pacientes (29%)

cumplían los criterios estrictos de Lake Louise (2 de 3 criterios positivos, edema, hiperemia o presencia de RTG).

En los sujetos con troponina positiva, los valores de T1 y T2 nativos fueron significativamente más altos que los sujetos con troponina negativa (T1 nativo (mseg): 1186 ± 32 vs. 1154 ± 44 , T2 nativos (mseg): 69 ± 6 vs. 58 ± 7 , $p < 0,01$), aunque mostraron un porcentaje de áreas de RTG similar.

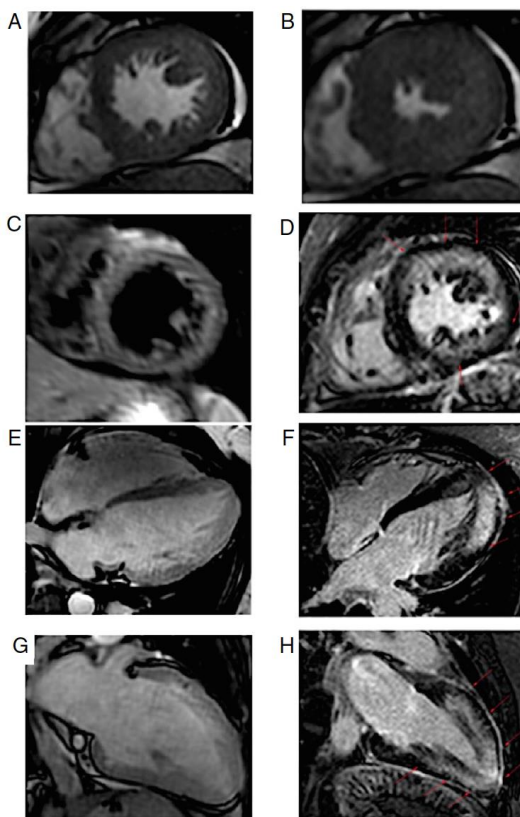


Figura 1: Caso representativo de miocarditis lúpica.

A y B - cine en eje corto, en diástole y sístole.

C - Imágenes de T2-STIR, demostrando áreas intramiocárdicas de hiperintensidad concordante con las zonas de RTG (D,F, H).

E y G - Vistas de cine de eje largo revelando miocardio inflamado y grueso.

Asociaciones con los valores de T1 y T2

Los valores nativos de T1 y T2 mostraron una correlación positiva ($r = 0,61$, $p < 0,001$), que era discretamente más fuerte en el subgrupo de pacientes con troponina positiva y RTG ($r = 0,69$) (**figura 2**). Los valores de T1 y T2 nativos mostraron una asociación débil con la puntuación de SLEDAI (Tau = 0,31 y 0,21, $p < 0,02$) y una tendencia a la asociación con la necesidad de tratamiento corticoideo (en rangos de dosis (mg/ kg): ninguna, baja ($\leq 0,25$), media (0,26-0,5), alta (0,5-1) (Tau = 0.17, $p = 0.06$).

Los valores de T1 y T2 se asociaron débil-moderadamente con la FEVI, la masa del VI, la deformación longitudinal y la cantidad de RTG (T1 nativo, T2 nativo: FEVI : $r = -0,29$, $r = -0,19$, masa de VI: $r = 0,51$, $r = 0,42$, strain longitudinal: $r = -0,39$, $r = -0,32$,

cantidad de RTG: $r = 0,30$, $r = 0,29$, $p < 0,05$ para todas las asociaciones). Sin embargo no se encontró correlación con la edad ($p = 0,21$) ni con la duración de la enfermedad sistémica ($p = 0,11$)

Tabla 2: Resultados de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular así como los valores de T1 , T2 por RMC en los grupos de estudio.

Variable	Controles (n=46)	LES (n=76)	Valor de p
VTD, ml/m ²	67±13	72±16	0.08
FEVI %	62±11	56±12	0.007
Masa VI, ml/m ²	54±14	66±17	<0.001
Área de la AI, cm ²	16±4	20±4	<0.001
FEVD, %	56±6	52±9	0.009
Strain longitudinal, %	23±6	17±12	0.002
Strain radial, %	26±6	22±16	0.11
Caracterización tisular			
T1 nativo (mseg)	1057±23	1176±55	<0.001
T1 nativo anormal n,% (T1 nativo≥2DE),	0(0)	69 (91)	<0.001
Miocarditis aguda (T1 nativo≥5DE), n(%)	0(0)	54(71)	<0.001
T2 nativo (mseg)	45±4	65±8	<0.001
T2 nativo anormal n,% (T2 nativo≥2DE),	0(0)	63(83)	
Razón de edema	1.9±1.6	2.9±2.8	0.029
RTG miocárdico			
Presente, n, %	/	25(33)	/
Difuso, n (%)	/	17(22)	/
Intramiocárdico, n (%)	/	2(3)	/
Epicárdico, n (%)	/	7(9)	/
RTG pericárdico, n (%)	/	9(12)	/
Extensión del RTG miocárdico (% of total LV volume)	/	5.1(0.5-11.1)	/
Criterio de Lake-Louise (2/3 criterios positivos), n (%)	/	22(29)	/
Derrame pericárdico (>5mm), n (%)	/	24(32)	/

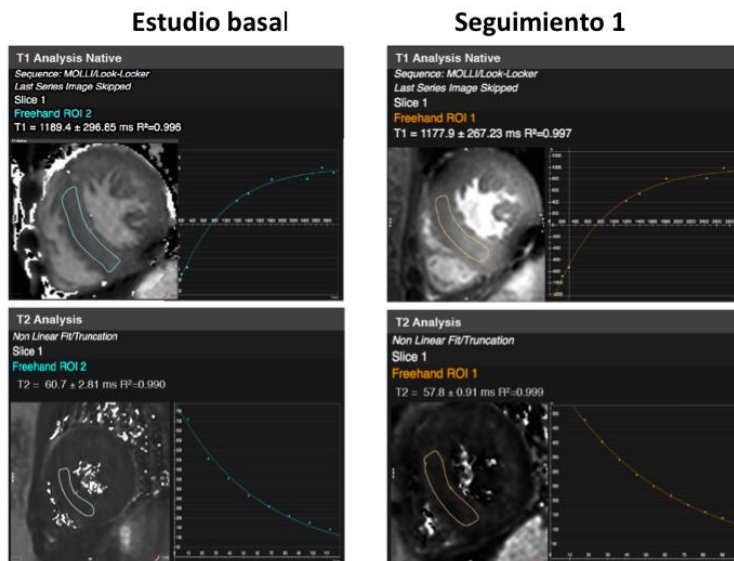


Figura 2: Cálculo del valor de T1 y T2 al inicio y en el seguimiento.

Seguimiento y tratamiento antiinflamatorio

35 pacientes con LES se sometieron a dos estudios evolutivos de RMC a los 3-6 y 15-18 meses (seguimiento 1 y 2 respectivamente). En 14 de estos pacientes se intensificó el tratamiento antiinflamatorio (tanto por una prescripción de novo o como incremento de la dosis de esteroides o inmunosupresores previa) basados en el cambio en el *índice de actividad del LES* de cada paciente (score de SLEDAI (20)). En los 21 pacientes restantes, el régimen de tratamiento permaneció sin cambios (**Tabla 1**).

Las características basales de los dos subgrupos fueron similares para el score de SLEDAI, el nivel de los marcadores inflamatorios y los distintos parámetros de imagen (**Tabla 3**). Los pacientes con tratamiento intensivo mostraron una reducción significativamente mayor de los valores T1 y T2 nativos ($p < 0,001$) y una tendencia a la reducción de la extensión de RTG ($p = 0,06$). El mayor cambio se observó pasados los primeros 3-6 meses (seguimiento 1) seguido por una posterior fase de meseta en los meses posteriores (**Figuras 3 y 4**). Se observó una reducción de T1 nativo de una magnitud de 1 DE en 12 (86%) pacientes con intensificación de tratamiento en comparación con 6 (27%) sujetos en los que no se modificó la terapia ($p = 0,002$). No hubo cambios significativos en los valores de strain longitudinal ni en la presencia o extensión de RTG.

En cuanto a la predicción de la respuesta al tratamiento, T1 y T2 nativos fueron predictores significativos en el análisis univariado. Así mismo, el hallazgo de troponina positiva y el uso de tratamiento con prednisolona mostraron tendencia a ser también predictores de respuesta al tratamiento ($p = 0,07$ y $p = 0,09$ respectivamente). Ni el

índice de actividad del LES ni los criterios de Lake Louise mostraron asociaciones predictivas (**Tabla 4**).

El análisis en la clasificación correcta de los pacientes con respuesta al tratamiento antiinflamatorio mediante el análisis por curva ROC reveló las siguientes áreas bajo la curva (**Figura 5**): T1 nativo (> 5DE) 0,82 (IC del 95%: 0,66-0,95; $p = 0,001$); T2 nativo (> 2DE): 0,74 (0,59 - 88, $p = 0,02$); score SLEDAI: 0,64 (0,48-0,82, $p = 0,09$) y los criterios de Lake Louise: 0,58 (0,35-0,72; $p = 0,77$).

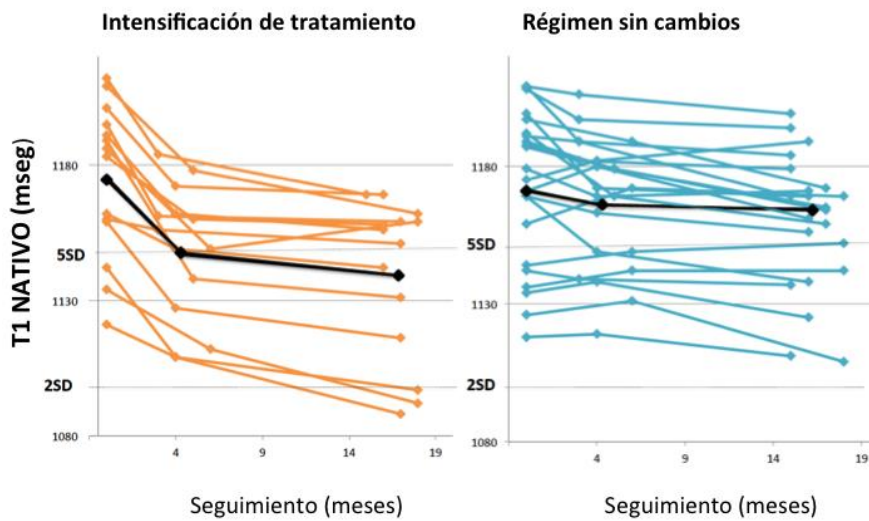


Figura 3: Valores de T1 al inicio y en el seguimiento en pacientes que recibieron terapia intensificada ($n = 14$) y en aquellos con régimen sin cambios ($n = 21$). La línea negra indica la tendencia de los valores en cada grupo

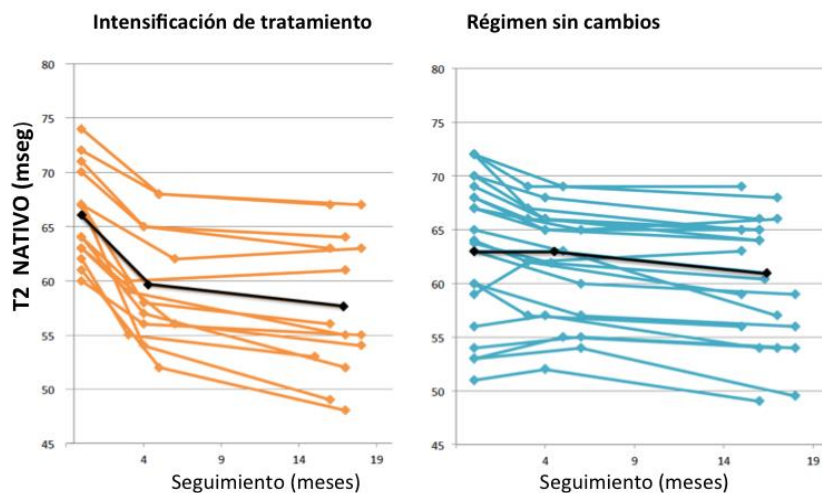


Figura 4: Valores de T2 al inicio y en el seguimiento en pacientes que recibieron terapia intensificada ($n = 14$) y en aquellos con régimen sin cambios ($n = 21$).

Tabla 3. Resultados en los estudios evolutivos de RMC. 35 pacientes con LES se sometieron a dos estudios evolutivos de RMC a los 3-6 meses (Seguimiento 1) y 15-18 meses (Seguimiento 2). El cambio en las variables se ha evaluado con respecto a los valores en el estudio basal (expresadas como diferencias medias y desviación estándar (DM (DE)). Se realizaron comparaciones entre el tratamiento intensificado y el régimen de tratamiento sin cambios. * $p < 0.05$. ** $p < 0.01$.

Variables	TRATAMIENTO ANTI-INFLAMATORIO						Comparaciones entre grupos
	Intensificación de tratamiento (n=14)			Tratamiento sin cambios (n=21)			
	Estudio basal (Media ±DE)	Seguimiento 1 (DM ± DE)	Seguimiento 2 (DM ± DE)	Estudio basal (Media ±DE)	Seguimiento 1 (DM ± DE)	Seguimiento 2 (DM ± DE)	Sig. (valor de p)
VTD, ml/m ²	75±18	-2.6(4.4)	-2.9(3.2)	75±18	-1.8(6.6)	-0.7(4.7)	F=0.7(0.4)
FEVI %	54±12	-2.8(3.8)	-3.3(5.2)	55±13	-1.9(4.1)	2.2(4.9)	F=0.4(0.52)
Masa VI, ml/m ²	64±13	2.1(4.3)	4.1(3.2)	65±13	1.8(4.2)	2.2(4.0)	F=2.3(0.14)
FEVD, %	54±7	-1.1(3.5)	-1.3(4.0)	55±6	-0.9(5.2)	-1.1(3.9)	F=0.02(0.88)
Strain longitudinal, %	17±3	-1.7(2.1)	-1.9(2.0)	18±4	-0.8(2.2)	-0.9(2.2)	F=1.9(0.18)
T1 nativo (mseg)	1172±29	29(12)**	34(14)**	1169±36	5(11)	11(14)	F=22.7(<0.001)
T2 nativo (mseg)	65±6	6.5(2.6)*	8.5(4.2)*	63±5	1.9(2.7)	3.1(3.0)	F=19.7(<0.001)
Extensión del RTG (%)	4.7(0.4-5.1)	-0.3(0.4)	-0.3(0.4)	3.9(0.6-9.1)	0.1(0.2)	0.1(0.2)	F=3.9(0.06)
PCR, mg/ml	5.7±3.3	2.1(1.2)	1.8 (1.1)	5.4±3.7	0.9(2.1)	0.8(1.7)	F=3.8(0.063)

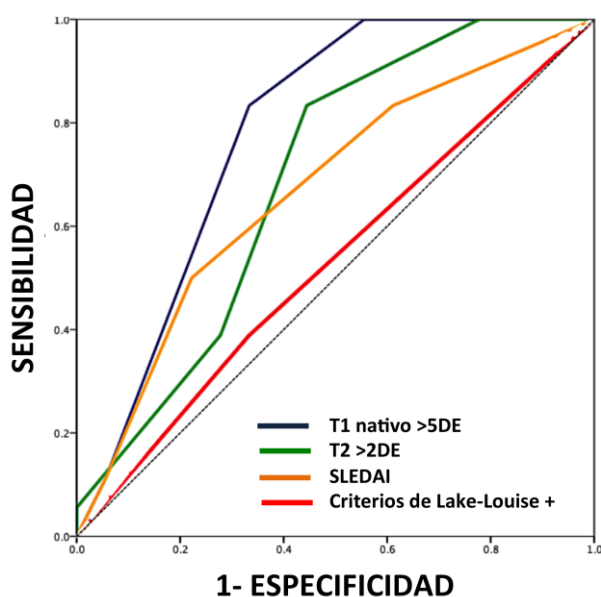


Figura 5: Análisis de la curva ROC en la clasificación correcta de aquellos pacientes con respuesta favorable al tratamiento.

Tabla 4. Predicción de la respuesta al tratamiento. Regresión logística binaria univariante y multivariante. SLEDAI : SLEDAI: índice de actividad del LES; NYHA – clase funcional según New York Heart Association; DE - desviación estándar; La dosis de prednisolona se clasificó (mg / kg): ninguna, baja ($\leq 0,25$), media (0,26-0,5), alta (0,5-1).

	Chi ² (valor de p)	HR (IC 95%)	Sig.
Análisis Univariado			
Troponina (positiva)	2.6(0.05)	0.64(0.17-2.4)	0.07
SLEDAI (por clase)	1.6(0.21)	1.6(0.7-3.4)	0.24
NYHA (por clase)	0.63(0.43)	1.3(0.7-2.4)	0.44
T1 nativo (10 mseg)	9.4(0.002)	1.7(1.2-1.9)	0.010
T1 nativo (1DE – 23 mseg)	11.7(0.001)	4.6(1.6-11)	0.005
T2 nativo (mseg)	3.9(0.03)	1.08(1.01-1.12)	0.05
T2 nativo (1DE – 4 mseg)	4.2(0.03)	2.3(1.1-3.2)	0.02
Criterios Lake Louise	0.22(0.61)	1.3(0.4-4.9)	0.63
Dosis Prednisolona (en rango de dosis)	2.8(0.06)	1.6(0.7-3.9)	0.08
Análisis Multivariado			
Modelo 1			
T1 nativo (10 mseg)	9.4(0.002)	1.7(1.2-1.9)	0.010
Otras variables: T2 nativo (0.09); troponina (0.12); score SLEDAI (0.24); clase NYHA(0.64); RTG (0.40); prednisolona (0.13)			
Modelo 2			
T1 nativo (1DE – 23 mseg)	11.9(0.001)	4.6(1.6-11)	0.005
Otras variables: T2 nativo (0.08); troponina (0.22); score SLEDAI (0.27); clase NYHA(0.51); RTG (0.25); prednisolona (0.24)			

Reproducibilidad intra e interobservador

La reproducibilidad de los mapas de T1 y T2 han sido publicados previamente por nuestro grupo [15,16,47]. De manera concordante, en este trabajo encontramos una alta reproducibilidad intra e interobservador (n=15) para el valor de T1 nativo (correlación intraclase, $r = 0,98$; $r = 0,97$, $p < 0,001$) y T2 nativo ($r = 0,97$; $r = 0,95$, $p < 0,001$). Del mismo modo, los coeficientes de variación intra-e interobservador (CoV) para T1 (0,66%, 1,19%) y T2 (1,85%, 2,5%) fueron bajos.

DISCUSIÓN

Los resultados de esta parte del estudio revelan un papel prometedor de los valores cuantitativos de T1 y T2 en el diagnóstico y seguimiento de la miocarditis lúpica así como en la valoración de la respuesta a la terapia anti-inflamatoria.

En primer lugar, hemos demostrado que los valores nativos de T1 y T2 son considerablemente más altos en los pacientes con LES en comparación con los controles. En segundo lugar, estos valores traducen el cambio dinámico en la actividad inflamatoria del miocardio inducido por el tratamiento antiinflamatorio. En tercer lugar, nuestros datos revelan el valor de T1 nativo es un predictor independiente de respuesta al tratamiento anti-inflamatorio. Por último, la respuesta terapéutica en pacientes que recibieron tratamiento intensivo se caracterizó por un mayor cambio en los valores de T1 y T2 dentro del primer período de seguimiento (3-6 meses) y una meseta posterior, lo que sugiere una atenuación del proceso inflamatorio en curso.

Hasta donde sabemos, este es el primer estudio que emplea los mapas de T1 y T2 para caracterizar la afectación miocárdica inflamatoria en pacientes con sospecha de miocarditis lúpica. Una serie de estudios previos con RMC pusieron de manifiesto los hallazgos más frecuentes en pacientes sintomáticos con LES, principalmente remodelado ventricular y la presencia de fibrosis miocárdica ambos compatibles con una afectación cardíaca avanzada [79,85]. Utilizando los criterios clásicos de Lake-Louise demostraron una mayor prevalencia de edema, y áreas de RTG en este subgrupo de pacientes a pesar de una función VI normal [74,84].

Nuestros resultados coinciden con estas observaciones, ampliando la caracterización de la afectación miocárdica a través de los valores cuantitativos de T1 y T2.

En primer lugar, se buscó específicamente comprender mejor el mecanismo de aumento de T1 nativo en esta cohorte. Tanto nuestro grupo de trabajo como otros grupos de

investigación ya habían demostrado valores elevados de T1 nativo en pacientes con LES [17,86]. Nuestros datos confirman que los valores de T1 y T2 son complementarios a la hora de profundizar en la compleja afectación miocárdica de la miocarditis lúpica. Por una parte sabemos que los índices de T1 son sensibles a un número no despreciable de sustratos histológicos, incluyendo edema miocárdico, fibrosis, infiltración amiloide, etc. Por el contrario, la señal T2 se considera una medida altamente específica del contenido de agua miocárdica y menos sensible a otros sustratos. En nuestra cohorte de pacientes tanto los valores nativos de T1 como los de T2 se encontraban elevados. Además, estos valores fueron significativamente mayores en aquellos pacientes con evidencia serológica de troponina elevada. Nuestros resultados revelan una asociación significativa entre T1 nativo y T2, así como un cambio similar de estos dos parámetros durante la intervención terapéutica. Estos hallazgos sugieren una marcada influencia del contenido de agua miocárdica en el valor del T1 nativo y apoyan su aplicación para medir la actividad inflamatoria.

En segundo lugar, observamos el mayor cambio en los valores de T1 y T2 miocárdicos en el primer período de seguimiento seguido por una fase de meseta o estabilización, lo que sugiere que la inflamación no ha cesado, aunque continúa en un nivel de actividad más bajo. Por el contrario, los pacientes con régimen de tratamiento inalterado no mostraron cambios significativos en las variables de estudio, y tampoco una tendencia al deterioro, lo que sugiere que el régimen antiinflamatorio establecido fue clave para mantener el equilibrio.

En tercer lugar, el hallazgo de una alta prevalencia de valores de T1 nativos y T2 elevados contradicen las suposiciones de estudios previos, que únicamente establecen el diagnóstico de miocarditis lúpica en caso de presentar manifestaciones cardiológicas graves como es la insuficiencia cardíaca aguda [75,76]. Es más probable que tales presentaciones correspondan a la descompensación clínica de una cardiomiopatía inflamatoria avanzada después de un curso subclínico prolongado que ha podido pasar desapercibido [43].

Por lo tanto, los hallazgos del presente trabajo proporcionan nuevos conocimientos con implicación clínica inmediata para el manejo de pacientes con LES. En primer lugar, la afectación cardíaca en el LES es prevalente y desproporcionada a los síntomas o a los índices de enfermedad sistémica. La pobre asociación entre la afectación cardíaca y el score SLEDAI es comprensible dada la ausencia de síntomas específicos así como la falta de medios diagnósticos no invasivos fiables, de forma similar a las dificultades en

la detección temprana de la nefritis lúpica [87]. La documentada elevada morbimortalidad cardíaca y la alta prevalencia de afectación miocárdica inflamatoria descrita en estudios de autopsia [78,88] pueden ser ahora reconocidas in vivo, al menos en parte, por la caracterización no invasiva por T1 y T2. Es poco probable que los medios convencionales de cribado, como la evaluación de la función y estructura del VI con ecocardiografía, pongan de manifiesto el grado de afectación inflamatoria, salvo en estadios avanzados de la enfermedad. La función longitudinal (strain longitudinal) podría ser útil y también susceptible de ser estudiada por ecocardiografía [89]. Sin embargo, nuestros hallazgos no demuestran cambios significativos durante el seguimiento, indicando su menor sensibilidad a los cambios de la inflamación miocárdica en comparación con las técnicas de mapeo. La caracterización directa del tejido miocárdico parece proporcionar una mejor herramienta para el reconocimiento de la enfermedad y el manejo terapéutico. Además, una herramienta diagnóstica fiable y no invasiva que refleje con precisión la presencia y el grado de actividad de la inflamación miocárdica permitiría el desarrollo de opciones terapéuticas dirigidas. El tratamiento guiado directamente por los valores de T1 y T2 podría permitir el ajuste más individualizado del tipo, dosis y duración del tratamiento antiinflamatorio al efecto deseado, objetivo que debería ser demostrado en futuros estudios. Dichos estudios también deberían aclarar el papel diagnóstico y evolutivo de los marcadores serológicos como la troponina e inflamatorios, así como del RTG. Esto último es relevante en vista de las ventajas de un estudio de RMC libre de contraste y por tanto con menor riesgo en una población de pacientes potencialmente vulnerable, que ya está recibiendo una serie de estudios de RM con contraste para la detección de la afectación del sistema nervioso central.

LIMITACIONES

El diseño de este trabajo es puramente observacional y no un ensayo clínico, aunque el manejo clínico de la terapia antiinflamatoria se realizó de forma independiente y de manera ciega a los resultados de los valores de T1 y T2. La ausencia de diferencias en las características basales de los grupos de seguimiento apoyan indirectamente la aleatoriedad en la asignación del tratamiento. Como se ha descrito previamente, los resultados de los índices de T1 son dependientes de la secuencia de mapeo de T1. Se sabe que la secuencia de mapeo de T1 empleada en este estudio está influenciada por el tiempo T2 y, por lo tanto, es más sensible a anomalías en el medio miocárdico rico en

agua; los resultados con otras secuencias de mapeo T1 podrían conducir a resultados diferentes.

En resumen, los nuevos métodos cuantitativos de caracterización tisular por mapeo de T1 y T2, proporcionan una nueva visión en la afectación miocárdica inflamatoria en el LES, con respecto al reconocimiento de la enfermedad, el seguimiento de la actividad y la respuesta al tratamiento antiinflamatorio. Los mapas de T1 y T2 son un prometedor un método no invasivo, sin contraste y libre de radiación para el manejo de la miocarditis lúpica.

OBJETIVO 1

1. A. 2. b El mapeo de T1 y T2 en la sarcoidosis sistémica proporciona una herramienta de diagnóstico, así como de monitorización de la actividad y respuesta al tratamiento en pacientes con Sarcoidosis Sistémica.

T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis¹

Valentina O. Puntmann, MD, PhD
Alexander Isted, BSc
Rocio Hinojar, MD, MRes
Lucy Foote, MD
Gerald Carr-White, MBBS, PhD
Eike Nagel, MD, PhD

¹ From the Department of Cardiology, Guy's and St Thomas' NHS Trust, London, England (V.O.P., A.I., R.H., L.F., G.C., E.N.); Institute of Experimental and Translational Cardiovascular Imaging, DZHK Centre for Cardiovascular Imaging, Goethe University Hospital Frankfurt, Theodor-Stern-Kai 7, Frankfurt am Main 60590, Germany (V.O.P., E.N.); Department of Cardiology, Goethe University Hospital Frankfurt, Frankfurt am Main, Germany (V.O.P.); Department of Cardiovascular Imaging, King's College London, St. Thomas' Hospital, London, England (V.O.P.); Ramón y Cajal University Hospital, University of Alcalá, Madrid, Spain (R.H.); and King's College Hospital NHS Trust, Denmark Hill, London, England (G.C.). Received December 2, 2016; revision requested January 9, 2017; revision received January 14; accepted January 24; final version accepted February 1. **Address correspondence to V.O.P.** (e-mail: vppapers@icloud.com).

© RSNA, 2017

Purpose:

To determine whether quantitative tissue characterization with T1 and T2 mapping supports recognition of myocardial involvement in patients with systemic sarcoidosis.

Materials and Methods:

Fifty-three consecutive patients with a biopsy-proven extracardiac diagnosis of systemic sarcoidosis (21 men; median age, 45 years; interquartile range, 22 years) and 36 normotensive previously healthy control subjects (14 men; median age, 43 years; interquartile range, 18 years) underwent cardiovascular magnetic resonance imaging, which was performed to assess cardiac function and late gadolinium enhancement, and T1 and T2 mapping. A follow-up substudy was performed in 40 patients (mean follow-up interval, 144 days \pm 35 [standard deviation]); of these 40 patients, 18 underwent anti-inflammatory treatment for systemic symptoms. Binary logistic regression and receiver operating characteristic curve analyses were used to assess discrimination between health and disease; Wilcoxon signed rank test was used to assess the effect of treatment.

Results:

When compared with control subjects, patients had higher ventricular volume, higher myocardial native T1 and T2, and lower longitudinal strain and ejection fraction ($P < .05$ for all). Myocardial native T1 and T2 had higher discriminatory accuracy (area under the receiver operating characteristic curve [AUC]: 0.96 and 0.89, respectively) for separation between control subjects and patients when compared with the standard diagnostic criteria (AUC $<$ 0.67). Native T1 was the independent discriminator between health and disease (specificity, 90%; sensitivity, 96%; accuracy, 94%). There was a significant reduction of native T1 and T2 in the patients who underwent treatment (z score: -3.72 and -2.88 ; $P < .01$) but not in the patients who did not (z score, -1.42 and -1.38 ; $P > .15$).

Conclusion:

Quantitative myocardial tissue characterization with T1 and T2 mapping may enable noninvasive recognition of cardiac involvement and activity of myocardial inflammation in patients with systemic sarcoidosis. Future studies will be performed to confirm their role in risk stratification and guidance of clinical management.

© RSNA, 2017

Online supplemental material is available for this article.

Systemic sarcoidosis is a chronic systemic inflammatory condition that is histologically characterized by noncaseating granulomatous tissue infiltration (1,2). Most patients present with systemic symptoms and signs of disease due to involvement of the pulmonary system or skin. Clinical symptoms due to cardiac involvement are rare and manifest in only those patients with advanced disease in the form of heart failure and arrhythmia (3,4). The predominantly subclinical inflammatory myocardial involvement poses an overall challenge to disease recognition and treatment (5,6).

Two sets of diagnostic criteria have evolved to provide a pathway for recognition of cardiac involvement in the presence of known systemic disease (7). The 1993 Japanese Ministry of Health

and Welfare (JMHW) guidelines (summarized in Appendix E1 [online]) (7-9) integrated findings of multiple cardiac diagnostic tests, including electrocardiography and a dedicated cardiac imaging study (echocardiography, radionuclide scintigraphy, or cardiac catheterization). These later evolved into 2014 Heart Rhythm Society (HRS) expert consensus criteria by including cardiovascular magnetic resonance (MR) imaging based on the visualization of regional myocardial scarring at late gadolinium enhancement (LGE) (Figs 1, 2) (8,10-12). These cardiac diagnostic tests rely on detection of gross and advanced abnormalities of structure and function. As such, they are insensitive to the myocardial inflammatory tissue process, precluding early recognition of disease and disease activity. Quantitative tissue characterization imaging with T1 and T2 mapping enables detection of myocardial inflammation by directly relating to the altered magnetization properties (reviewed by Puntmann et al [13]). We and others have shown that T1 and T2 mapping values correlate with histologic evidence of myocardial inflammation, severity of left ventricular (LV) remodeling and longitudinal strain, and activity of myocardial inflammation in patients with other systemic inflammatory conditions (14-18). Quantitative tissue characterization with T1 and T2 mapping may support recognition of myocardial involvement in patients with systemic sarcoidosis.

Advances in Knowledge

- Quantitative tissue characterization with T1 and T2 mapping may support noninvasive recognition of cardiac involvement and activity of myocardial inflammation in patients with systemic sarcoidosis.
- Native T1 and T2 are sensitive tools with which to detect abnormal myocardium and myocardial inflammation, and they can be used to discriminate between myocardium in healthy subjects and patients with systemic sclerosis over and above the standard diagnostic criteria (area under the receiver operating characteristic curve: 0.96 and 0.89, respectively, for native T1 and T2 vs 0.67 and 0.61, respectively, for Japanese Ministry of Health and Welfare and Heart Rhythm Society criteria).
- Native T1 was the strongest discriminator between health and disease (specificity, 90%; sensitivity, 96%; accuracy, 94%).
- Patients undergoing anti-inflammatory treatment showed a significant improvement in native T1 and T2 compared with those not undergoing treatment ($P < .05$).

Materials and Methods

Fifty-three consecutive patients with an established diagnosis of systemic sarcoidosis were enrolled in this

Implication for Patient Care

- Myocardial T1 and T2 mapping may considerably improve clinical management of cardiac involvement in systemic sarcoidosis by supporting recognition of the myocardial disease, assessment of activity of myocardial inflammation, and guidance of anti-inflammatory therapy to reduce myocardial inflammation.

observational cohort study between 2010 and 2014 (19). Eligibility criteria included diagnosis of systemic disease based on presence of noncaseating granulomas on tissue biopsy samples with compatible clinical and radiologic findings, as described previously (1,20). Screening for cardiac involvement was routinely performed with cardiovascular MR imaging owing to the accessibility of this modality, inconclusive results of other tests, and an established diagnostic and prognostic value of LGE in patients with sarcoidosis (8,10,19,21). Exclusion criteria were history of obstructive coronary artery disease (excluded with invasive or computed tomography coronary angiography, $n = 2$) and congenital or clinically relevant valvular heart disease ($n = 2$). Normotensive adults ($n = 36$) with no clinical symptoms, relevant medical history, serologic evidence of systemic inflammation, or permanent use of anti-inflammatory medication (eg, aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, corticosteroids, antihistamines) and with normal cardiovascular MR imaging findings served as control subjects (22). Additional exclusion criteria for all subjects were the generally accepted contraindications to contrast material-enhanced cardiovascular MR imaging (implantable devices, $n = 3$; cerebral

Published online before print

10.1148/radiol.2017162732 Content code: CA

Radiology 2017; 000:1-10

Abbreviations:

HRS = Heart Rhythm Society
JMHW = Japanese Ministry of Health and Welfare
LGE = late gadolinium enhancement
LV = left ventricle

Author contributions:

Guarantors of integrity of entire study, V.O.P., E.N.; study concepts/study design or data acquisition or data analysis/interpretation, all authors; manuscript drafting or manuscript revision for important intellectual content, all authors; approval of final version of submitted manuscript, all authors; agrees to ensure any questions related to the work are appropriately resolved, all authors; literature research, V.O.P., A.I., R.H., E.N.; clinical studies, V.O.P., R.H., E.N.; statistical analysis, V.O.P., E.N.; and manuscript editing, V.O.P., A.I., R.H., E.N.

Conflicts of interest are listed at the end of this article.

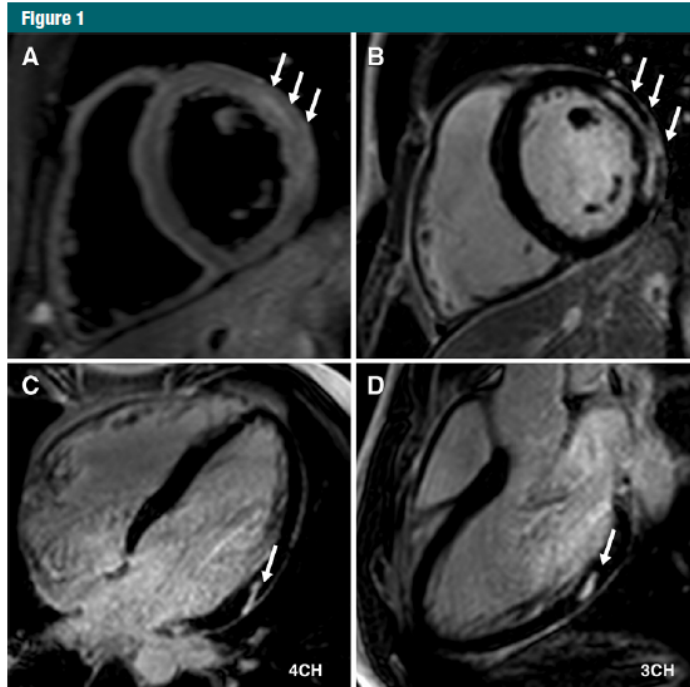


Figure 1: Representative MR images of active inflammation and scarring in a 27-year-old man with cardiac involvement of systemic sarcoidosis. T2 signal intensity (arrows) in lateral segments in short-axis geometry (A) corresponding to nonischemic intramyocardial LGE (B–D). B, Short-axis geometry and cross-cuts in, C, four-chamber and, D, three-chamber views.

aneurysm clips, cochlear implants, or severe claustrophobia, $n = 1$; known allergy to gadolinium-based contrast agent or history of renal disease with a current estimated glomerular filtration rate less than 30 mL/min/1.73 m²). The study protocol was reviewed and approved by the institutional ethics committee, and written informed consent was obtained from all participants. All procedures were performed in accordance with the Declaration of Helsinki.

Image Acquisition and Analysis

All subjects underwent a routine clinical protocol for volume, mass, and tissue characterization with T2-weighted and LGE MR imaging (4,23) with a 3.0-T cardiovascular MR unit (Achieva; Philips Healthcare, Best, the Netherlands). T1 and T2 mapping were performed in

a single midventricular short-axis section prior to administration of gadobutrol (0.2 mmol per kilogram of body weight, Gadovist; Bayer, Leverkusen, Germany). T1 mapping was performed by using modified Look-Locker imaging (24,25), whereas a hybrid gradient and spin-echo sequence was used for T2 mapping (26). All sequence types and parameters have been previously reported (27). There is a patent (WO 2013140356 A1) for the system and method used to differentiate normal myocardium from diffuse disease by using T1 mapping in patients with nonischemic cardiomyopathy and other diseases. None of the authors have a commercial interest in this system.

Analysis of cardiac volume and function and quantification of mapping and LGE were performed by using

commercially available software (CVI 42; Circle Cardiovascular Imaging, Calgary, Alberta, Canada) and following standardized postprocessing recommendations (V.O.P. and R.H., both of whom had attained Society of Cardiovascular Magnetic Resonance level III certification; L.F. and A.I., both of whom were under supervision) (28). Quantitative tissue characterization and myocardial deformation analysis were performed with blinding to the underlying subject group allocation and the time point of the examination. LGE was quantified with a semiautomatic detection method by using a previously validated full-width at half maximum method and was reported as a percentage of the total left ventricular mass (27,28). LGE distribution was characterized as sub-endocardial, midwall, epicardial, or diffuse and was based on the predominant pattern. Rates of T1 and T2 relaxation were measured in the septal myocardium of the midventricular short-axis section by using the ConSept approach, as previously described (25,29) (Fig 3). Areas of LGE were excluded from the mapping regions of interest to enable T1 measurements to reflect diffuse myocardial inflammation (27,29). Cutoff values for abnormal myocardium were defined based on previously derived sequence-specific normal ranges for native T1 (3.0-T imaging: mean of the normal range, 1052 msec \pm 23; upper limit of normal range, 1098 msec) (22), whereas active myocardial inflammation was defined by five or more standard deviations from the mean of the normal range (17).

Deformation analysis was performed by tracing the contours within the myocardium in the cine images by using feature-tracking two-dimensional prototype software (TomTec, Munich, Germany), as previously described and validated (30). Longitudinal deformation was obtained in three long-axis views and was expressed as an absolute global peak longitudinal systolic strain (14).

A follow-up cardiovascular MR imaging study was performed in a total of 40 patients after a mean of 144 days \pm 35 (standard deviation). Of these,

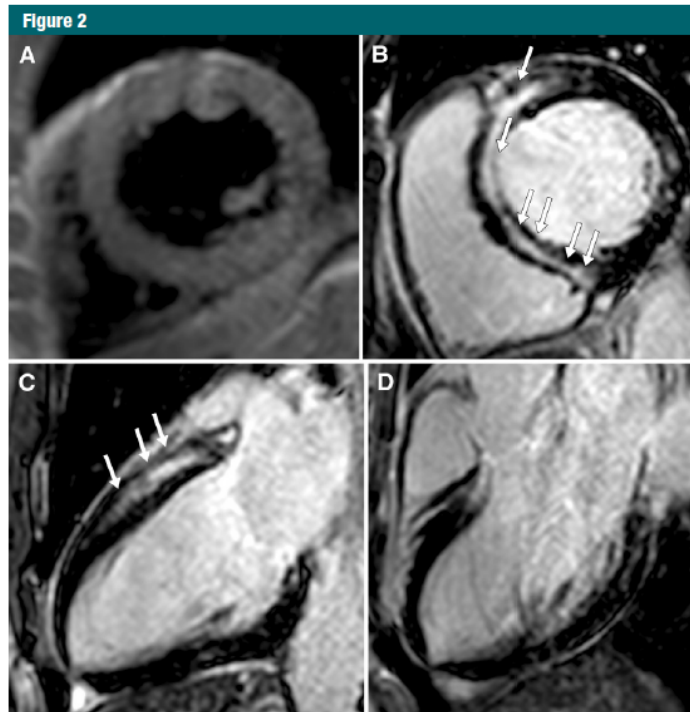


Figure 2: Representative MR images of inactive inflammation and scarring in a 55-year-old man with cardiac involvement of systemic sarcoidosis. Areas of enhancement are identified (arrows). *A*, T2-weighted image shows there is no increase in signal intensity. *B*, Evidence of nonischemic intramyocardial LGE. Short-axis geometry (*A*, *B*) and corresponding cross-sections in two-chamber (*C*) and three-chamber (*D*) views.

18 patients were started on anti-inflammatory therapy (steroids, immunosuppressive therapy with azathioprine, and anti-tumor necrosis factor therapies) (Table 1) due to systemic symptoms (1,31). Initiation of therapy was independent of (blind to) the results of T1 and T2 mapping (12).

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed by using SPSS software (version 22; SPSS, Cary, NC). Normality of distributions was tested with the Shapiro-Wilk test. Categorical data are expressed as counts and percentages, and continuous variables are expressed as median and interquartile range. Comparisons between groups were performed with

the Man-Whitney *U* test and Wilcoxon signed-rank test for continuous variables and with the Fischer exact test for proportions, as appropriate. Associations were assessed by using linear regression or Kendall τ analysis. Comparison of cardiovascular MR imaging methods and diagnostic criteria to discriminate between healthy myocardium in control subjects and cardiac involvement in the presence of systemic disease was performed by using binary regression analysis and receiver operating characteristic curve analysis. Sample size was estimated by using interstudy reproducibility data (29), normal ranges (22), and effect sizes of previous publications by using identical methods (13). Posthoc sample size and power

calculation are provided in Appendix E1 (online). All tests were two tailed, and $P < .05$ was indicative of a significant difference.

Results

Characteristics of the study population are summarized in Table 1. Patients with systemic sarcoidosis were ethnically diverse. Our study included 23 white patients; 16 African Caribbean patients, eight Middle Eastern patients, and six Indian Asian patients. Pulmonary involvement was the predominant clinical presentation ($n = 35$ [66%]). Dyspnea was the most prevalent symptom ($n = 19$ [36%]). Thirteen patients had an abnormal electrocardiogram; unsustained ventricular arrhythmias were recorded in four patients at 24-hour electrocardiographic monitoring. None of the patients had a higher-degree atrioventricular block. Cardiovascular MR imaging revealed significantly higher LV volumes, higher native myocardial T1 and T2 values, and lower longitudinal strain and ejection fraction in patients when compared with those in control subjects ($P = .05$) (Fig 2, Table 2). Eighteen patients had evidence of myocardial LGE (34%), with intramyocardial involvement in the basal anterior and anterolateral segments as the predominant pattern (Figs 1, 2). Eleven (21%) patients had more than one type of LGE pattern. Twelve patients also had evidence of increased T2 signal intensity (Fig 1). A total of 72% of all patients had a T1 value more than 2 standard deviations higher than the normal T1 value range (abnormal native T1 value) (22), whereas 34% of patients had a native T1 value more than 5 standard deviations higher than the mean of the normal range, indicating active myocardial inflammation (17). Patients with LGE had similar T1 and T2 indexes and longitudinal strain values compared with patients with no LGE ($P > .05$ for all). A total of 14 (26%) and 18 (34%) patients met the JMHW and HRS criteria for cardiac involvement (5,8,9), respectively.

In patients, native T1 and T2 were linearly correlated with LV mass ($\tau_s =$

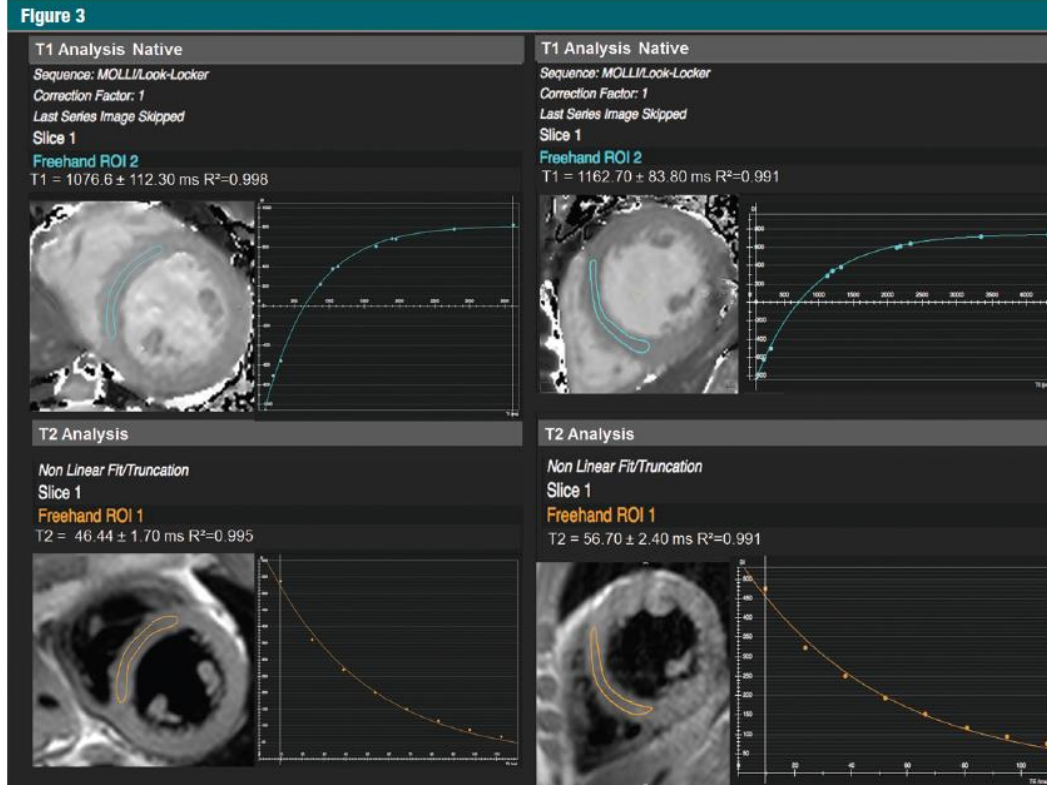


Figure 3: Representative T1 and T2 mapping images. Region of interest is drawn by using the ConSept approach (based on the measurement conservatively within the septal myocardium of the midventricular section) (29).

0.28 and 0.23, respectively; $P < .001$) (Fig 4) and were inversely correlated with longitudinal strain ($\tau_b = -0.41$, $r = -0.37$; $P < .001$). The presence of LGE made no difference to the aforementioned relationships. There was weak association between age and LV volume ($r = 0.27$, $P = .02$) and between age and mass ($r = 0.23$, $P = .04$) but not between age and T1 or T2 indexes. There were no further associations with the presence of symptoms, age, medication, disease duration, or estimated glomerular filtration rate. A total of 13 patients underwent endomyocardial biopsy independently of the cardiovascular MR imaging findings by using the right ventricular approach; 11 subjects

showed nonspecific chronic inflammatory infiltrate, and eight had evidence of chronic inflammation with noncaseating granulomas (4). All 13 patients with endomyocardial biopsy had abnormal native T1 (22) and evidence of LGE.

We examined the ability of T1 and T2 mapping with cardiovascular MR imaging to discriminate abnormal myocardium in the presence of systemic disease by discriminating between patients with disease and healthy control subjects (Table 3, Fig 5). Native T1 and T2 showed excellent performance in discrimination between health and disease (area under the receiver operating characteristic curve = 0.96 and 0.89, respectively). JMHW and HRS

criteria were less potent discriminators (area under the receiver operating characteristic curve = 0.61 and 0.67, respectively) and enabled us to identify only those patients with gross abnormalities. In multivariate binary logistic regression analysis (forward stepwise [Wald statistical constant]), including all continuous measures and diagnostic criteria as categorical variables, native T1 was identified as the strongest (independent) discriminator ($\chi^2 = 82.6$; $P < .001$; specificity, 90%; sensitivity, 96%; diagnostic accuracy, 94%). This was marginally improved by addition of LGE ($\chi^2, 92.3$; $P < .001$; specificity, 92%; sensitivity, 96%; diagnostic accuracy, 94%).

Table 1

Characteristic	Control Group (n = 36)	Patient Group (n = 53)	P Value
Subject and Patient Characteristics			
Demographic			
Age (y)*	43 (18)	45 (22)	.751
Male sex	14 (39)	21 (40)	.692
Body mass index (kg/m ²)*	25 (5)	27 (8)	.186
Heart rate (beats/min)*	67 (10)	7 (13)	.134
Blood pressure			
Systolic (mmHg)*	121 (13)	127 (20)	.103
Diastolic (mmHg)*	77 (9)	78 (16)	.735
Hypertension	0 (0)	18 (34)	.04
Diabetes	0 (0)	4 (8)	.29
Smoker	6 (17)	10 (19)	.84
Hematocrit	44 (4)	39 (7)	<.001
eGFR (mL/min/m ²)*	90 (12)	84 (11)	.112
ESR (mm/h)*	<7	21 (17)	<.001
C-reactive protein level (mg/L)*	2.6 (2.1)	8.8 (2.3)	<.001
Positive troponin test	...	14 (26)	...
Abnormal serum ACE level	...	9 (17)	...
Time since the diagnosis (y)*	...	6 (3–12)	...
Primary presentation			
Pulmonary sarcoid	...	35 (66)	...
Cutaneous sarcoid	...	16 (30)	...
Other	...	2 (4)	...
Symptoms present			
Dyspnea	...	19 (36)	...
Chest pain	...	7 (13)	...
Syncope	...	2 (4)	...
Other	...	8 (16)	...
JMHW criteria			
Electrocardiographic abnormalities	...	13 (25)	...
Echocardiographic abnormalities	...	11 (21)	...
Nuclear imaging abnormalities	...	1 (0.1)	...
Catheterization abnormalities	...	5 (9)	...
HRS criteria			
...	...	19 (36)	...
Cardiac medications			
RAS inhibitors	...	17 (55)	...
β-blockers	...	12 (39)	...
Calcium channel blockers	...	6 (19)	...
Diuretics	...	7 (23)	...
Anti-inflammatory treatment†			
Steroids	...	9 (29)	...
Immunosuppressive therapy	...	3 (10)	...
Anti-TNF	...	8 (26)	...

Note.—Unless otherwise indicated, data are the number of control subjects or patients, with the percentage in parentheses. JMHW and HRS criteria are the same as those described previously (7,8). Comparisons between the groups were made by using the Mann-Whitney U test or the Fisher exact test, as appropriate. *P* < .05 indicates a significant difference. ACE = angiotensin-converting enzyme, eGFR = estimated glomerular filtration rate, ESR = erythrocyte sedimentation rate, RAS = renin-angiotensin system, TNF = tumor necrosis factor.

* Data are the median, with the interquartile range in parentheses.

† Initiated after baseline cardiovascular MR imaging.

Follow-up and Response to Anti-Inflammatory Treatment

Baseline characteristics of the patients who underwent treatment (*n* = 18) and those who did not (*n* = 22) were similar (Table 4). There was a significant reduction in native T1 and T2, as well as longitudinal strain, in the treated group but not in the untreated group (*P* < .05 for all); this was paralleled by a reduction in C-reactive protein level in the treated group.

In the present cohort, intra- and interobserver agreement for native T1 (*r* = 0.98 and *r* = 0.97, respectively; *P* < .001) and native T2 (*r* = 0.97; mean difference, -0.05 ± 1.85 ; *r* = 0.95, mean difference, 0.01 ± 2.5 ; *P* < .001) values across the whole cohort was high. Similarly, intra- and interobserver coefficients of variation for T1 (0.66% and 1.19%, respectively) and T2 (1.85% and 2.5%, respectively) values were low. For strain analysis, intra- and interobserver agreement was 0.81 and 0.74, respectively (*P* < .001 for both), with mean differences of 0.05 ± 1.9 and 0.09 ± 2.8 , respectively.

Discussion

We have shown that in patients with an established diagnosis of systemic sarcoidosis, quantitative tissue characterization techniques with T1 and T2 mapping may enable detection of cardiac involvement in the presence of systemic disease. Native T1 and T2 indexes were significantly and prevalently higher in patients than in control subjects, irrespective of the presence of symptoms, age, or disease duration. Also, native T1 and T2 had considerably higher discriminatory accuracy when compared with traditional diagnostic criteria provided by JMHW and HRS. Native T1 was the strongest discriminator and was an independent discriminator between health and disease, which was only marginally improved by LGE. Furthermore, T1 and T2 mapping indexes showed a response to anti-inflammatory treatment; this was paralleled by a reduction in C-reactive protein level that enabled us to substantiate the role of

Table 2

Variable	Control Group (n = 36)	Patient Group (n = 53)	P Value
Baseline Cardiovascular MR Imaging Findings			
Cardiac structure and function			
LV EDV index (mL/m ²)	69 (19)	79 (28)	.019
LV ejection fraction (%)	63 (7)	56 (14)	.034
LV mass index (g/m ²)	54 (18)	57 (25)	.668
LA area (cm ²)	19 (2)	27 (4)	<.001
RV ejection fraction (%)	52 (11)	47 (17)	.028
Longitudinal strain (%) [*]	25 (3)	19 (5)	<.001
Tissue characterization			
Native T1 (msec)	1052 (34)	1139 (65)	<.001
Abnormal native T1 (≥ 2 SD) ^{†‡}	0 (0)	38 (72)	<.001
Acute myocarditis (native T1 ≥ 5 SD) ^{†§}	0 (0)	18 (34)	<.001
ECV (%)	25 (8)	28 (8)	.015
Native T2 (msec)	45 (7)	54 (8)	<.001
T2 hyperintensity [†]	0 (0)	12 (23)	<.001
Myocardial LGE			
Present [†]	0 (0)	18 (34)	<.001
Diffuse [†]	...	3 (6)	...
Intramycardial [†]	...	11 (21)	...
Epicardial [†]	...	5 (9)	...
Subendocardial [†]	...	5 (9)	...
Pericardial LGE [†]	0 (0)	2 (4)	.021
Myocardial extent [†]	0	5.0 (4.9)	<.001
Pericardial effusion (>5 mm) [†]	0 (0)	8 (15)	.009

Note.—Data are the median, with the interquartile range in parentheses. Comparisons between the groups were made by using Man-Whitney *U* test or the Fisher exact test, as appropriate. *P* < .05 indicates a significant difference. ECV = extracellular volume, EDV = end-diastolic volume LA = left atrium, RV = right ventricular, SD = standard deviations.

^{*} Expressed as an absolute global peak longitudinal systolic strain.

[†] Data are the number of control subjects or patients, with the percentage in parentheses.

[‡] Reference 30.

[§] Reference 16.

[¶] Data are percentage of total LV volume. Data in parentheses are the interquartile range.

myocardial inflammation. Our results yield a proof of concept for the role of T1 and T2 mapping in recognition of disease and myocardial inflammation, and thus, of cardiac involvement in systemic sarcoidosis.

Native T1 and T2 values are established markers of diffusely abnormal myocardium due to interstitial myocardial fibrosis, edema, and inflammation, which are the paramount pathophysiologic processes in patients with nonischemic inflammatory cardiomyopathy (4). Native T1 is also predictive of survival and heart failure in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy (27), which is an important adverse outcome of inflammatory cardiomyopathy, including sarcoidosis (4). Whereas native

T1 is strongly sensitive to abnormal myocardium, it is nonspecific in terms of the underlying pathophysiologic substrate, as it may react to the presence of myocardial fibrosis or edema, as summarized elsewhere (13). Because T2 mapping is more specifically water sensitive, a combination of these two imaging methods helps decipher the predominant driver of signal change as either inflammatory (raised native T2) or fibrotic (normal native T2) (32).

In the present study, the finding of significantly and prevalently higher native T1 and T2 values communicates several important points. First, it indicates the high prevalence of myocardial involvement in the presence of systemic disease, outlining the limitations of

existing diagnostic methods in excluding disease by relying solely on the demonstration of advanced structural and functional changes or regional myocardial scarring. Next, these findings corroborate a high burden of subclinical cardiac involvement. Also, they reiterate that symptoms are a poor guide to the diagnosis and severity of cardiac involvement: Abnormal T1 and T2 indexes were found irrespective of the presence of symptoms, patient age, or disease duration (19). Our findings suggest that cardiovascular MR imaging together with T1 and T2 mapping enables an ideal investigation of choice for screening of cardiac involvement in patients with systemic sarcoidosis as opposed to the cascade-like diagnostic approach to cardiovascular MR imaging based on the findings of less sensitive diagnostic tests (19). Structural heart disease, systolic impairment, and even longitudinal strain appear to be insensitive markers of cardiac involvement. The changes in the aforementioned parameters are mandated by impairment of subendocardial myocardial fibers, which tend to be sensitive to myocardial ischemia or ischemic scarring (25,29). On the contrary, in patients with cardiac sarcoid, there is accumulation of sufficiently large myocardial damage to eventually lead to structural manifestations (33), which are predated by years of the subclinical pathologic process underscored by myocardial inflammation.

The difficulty in recognition of the myocardial inflammation thus far precluded a targeted intervention for cardiac involvement. Our findings of increased native T1 and T2 indexes and their response to anti-inflammatory therapy, which is paralleled by a decreased C-reactive protein level, indicate inflammation plays a pivotal role in myocardial injury. Means of recognition and monitoring of cardiac involvement in patients with sarcoidosis may help guide treatment and improve outcome. Future studies are required to confirm the role of T1 and T2 mapping in guiding treatment.

A few limitations apply. This is a proof-of-concept study with a relatively

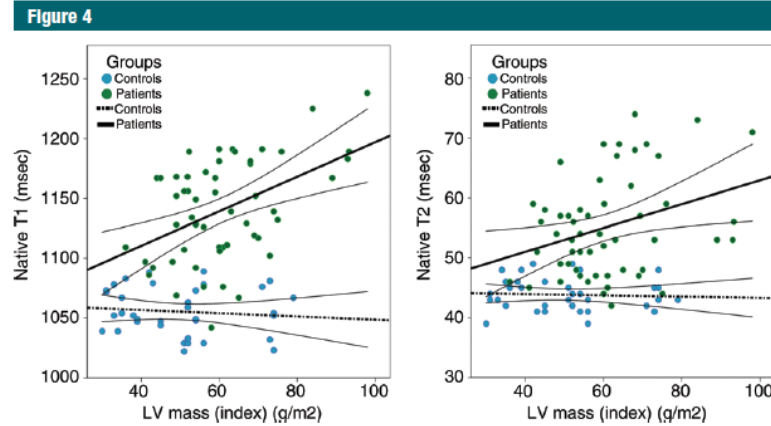


Figure 4: Scatterplots show associations of native T1 and T2 with LV mass, with regression lines (95% confidence intervals) for control subjects and patients.

Table 3

Discrimination between Health and Disease for Imaging Parameters Using Binary Logistic Regression and Receiver Operating Characteristic Curve Analysis

Variable	AUC	Cutoff Value	Sensitivity	Specificity	Diagnostic Accuracy	Positive Predictive Value	Negative Predictive Value
Native T1 (msec)	0.96 (0.93, 1.00) [P < .001]	1070	96 (89, 99)	88 (78, 92)	92 (85, 96)	91 (85, 96)	95 (83, 99)
Native T2 (msec)	0.89 (0.87, 0.95) [P < .001]	47	85 (77, 91)	83 (71, 91)	84 (79, 91)	89 (80, 94)	79 (67, 87)
ECV (%)	0.69 (0.57, 0.80) [P = .002]	24	78 (69, 85)	44 (32, 56)	64 (54, 74)	68 (60, 75)	57 (40, 73)
LGE	0.66 (0.56, 0.78) [P = .008]	Present	34 (27, 36)	100 (91, 100)	61 (52, 61)	100 (80, 100)	51 (46, 51)
HRS criteria (LGE)	0.67 (0.55, 0.80) [P = .006]	Positive	36 (29, 36)	100 (90, 100)	62 (45, 55)	100 (81, 100)	41 (46, 51)
JMHW criteria	0.61 (0.48, 0.74) [P = .014]	Positive	26 (20, 26)	100 (90, 100)	56 (48, 56)	100 (79, 100)	48 (43, 48)
Longitudinal strain (%)	0.85 (0.77, 0.93) [P < .001]	-21	83 (75, 99)	70 (56, 82)	79 (68, 87)	85 (77, 91)	69 (53, 80)
LV EDV (mL)	0.52 (0.41, 0.63) [P = .65]	NA
LV EF (%)	0.61 (0.50, 0.72) [P = .09]	NA
RV EF (%)	0.61 (0.49, 0.73) [P = .08]	NA

Note.—Data in parentheses are the 95% confidence interval. Data in brackets are P values. JMHW and HRS criteria are as previously described (7,8). Longitudinal strain relates to myocardial shortening in systole (Ls), relative to the original diastolic length (Ld) and is expressed as a percentage (Ld - Ls/Ld-100). Ejection fraction is calculated by dividing stroke volume by end-diastolic volume and then multiplying this quotient by 100 and is expressed as a percentage. AUC = area under the receiver operating characteristic curve, ECV = extracellular volume, EDV = end-diastolic volume, EF = ejection fraction, NA = not applicable, RV = right ventricular.

small sample size; however, owing to the inherently higher diagnostic sensitivity of T1 and T2 mapping, we could achieve statistical significance and convey important relationships. Although this study was purely observational and was not a clinical trial by design, the anti-inflammatory therapy was guided by systemic symptoms, and observers were blinded to T1 and T2 measurements, thereby enabling random group allocation. The results of T1 mapping

indexes are sequence dependent (13): The T1 mapping sequence used in this study is known to be sensitive to influences of transverse relaxation; thus, it is more sensitive in the detection of inflammatory changes. A minority of patients had arterial hypertension: We have previously shown that the presence of hypertension only marginally influences the native T1 values, owing to a primarily hypertrophic and less fibrotic remodeling response

to the increased LV wall stress (34). Sequence parameters and details of its validation have been previously published in several multicenter studies (17,22,27), verifying its reproducibility, transferability, and suitability for use beyond an expert center.

In summary, quantitative approaches to myocardial tissue characterization with native T1 and T2 mapping may be instrumental in the detection of cardiac involvement in patients with

Figure 5

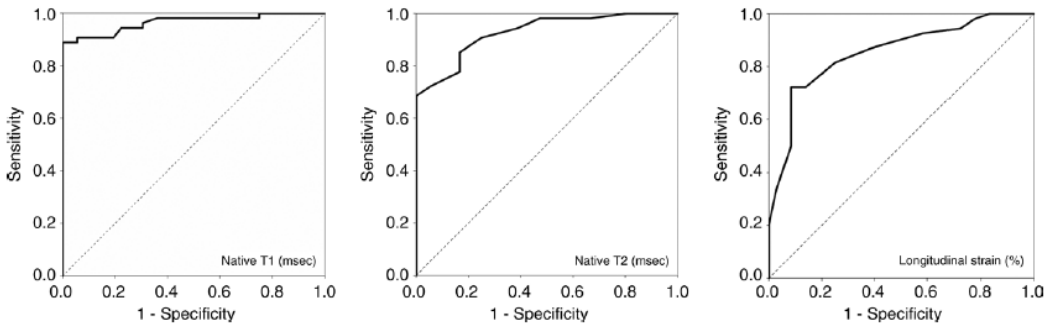


Figure 5: Receiver operating characteristic curves. Analysis for discrimination between control subjects and patients based on myocardial measurements with native T1 and T2 and longitudinal strain.

Table 4

Follow-up Measurements in the Subgroups

Variable	Treatment Group (n = 18)			No Treatment Group (n = 22)		
	Baseline	Z Score	P Value	Baseline	Z Score	P Value
Native T1 (msec)	1162 (48)	-3.73	<.001	1161 (54)	-1.42	.148
Native T2 (msec)	58.5 (14)	-2.88	.004	56.0 (8)	-1.38	.167
LV EDV index (mL/m ²)	78 (21)	-1.98	.032	79 (19)	-0.95	.355
LV EF (%)	56 (18)	-1.52	.07	54 (13)	-0.76	.445
LV mass index (g/m ²)	68 (16)	-1.66	.09	62 (22.4)	-0.67	.506
Longitudinal strain (%)	-16.8 (5.9)	-3.43	<.001	-17.5 (4.3)	-1.27	.361
Hs CRP level (mg/L)	9.4 (5.9)	-2.98	.003	9.4 (6.1)	-0.47	.638
LGE extent (%)	2.7 (0.3, 4.1)*	-0.03 (0.38)	.84	3.4 (0.9, 10.1)*	0.1 (0.3)	.54

Note.—Unless otherwise indicated, data are median, with interquartile range in parentheses, from the baseline examination (mean follow-up, 144 days ± 35). Comparisons are made between the treated group and the untreated group. *P* < .05 indicates a significant difference (Wilcoxon signed-rank test). Longitudinal strain is expressed as an absolute global peak longitudinal systolic strain. EDV = end-diastolic volume, EF = ejection fraction, hs-CRP = high sensitive C-reactive protein.

* Data in parentheses are 95% confidence interval.

systemic sarcoidosis, with respect to disease recognition and activity of myocardial inflammation. Future studies are required to confirm the role of T1 and T2 mapping in guiding treatment and risk stratification.

Disclosures of Conflicts of Interest: V.O.P. Activities related to the present article: disclosed no relevant relationships. Activities not related to the present article: holds patents MS 33.297, PR-MS 33.837, and PR-MS 33.654. Other relationships: disclosed no relevant relationships. A.I. disclosed no relevant relationships. R.H. disclosed no relevant relationships. L.F. disclosed no relevant relationships. G.C. disclosed no relevant relationships. E.N. Activities related to the present article: received research support from Siemens Healthcare, Bayer Healthcare, Philips Healthcare, TomTec, and Medis; received educational support

from Circle Cardiovascular Imaging and Medis. Activities not related to the present article: received speaker honoraria from Bayer Healthcare and Siemens Healthcare. Other relationships: disclosed no relevant relationships.

References

- Baughman RP, Culver DA, Judson MA. A concise review of pulmonary sarcoidosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(5): 573–581.
- Iannuzzi MC, Fontana JR. Sarcoidosis: clinical presentation, immunopathogenesis, and therapeutics. *JAMA* 2011;305(4):391–399.
- Birnie DH, Kandolin R, Nery PB, Kupari M. Cardiac manifestations of sarcoidosis: diagnosis and management. *Eur Heart J* 2016 Jul 28. pii: ehw328. [Epub ahead of print]
- Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34(33):2636–2648, 2648a–2648d.
- Birnie DH, Sauer WH, Judson MA. Consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart* 2016;102(6):411–414.
- Silverman KJ, Hutchins GM, Bulkley BH. Cardiac sarcoid: a clinicopathologic study of 84 unselected patients with systemic sarcoidosis. *Circulation* 1978;58(6):1204–1211.
- Birnie DH, Sauer WH, Bogun F, et al. HRS expert consensus statement on the diagno-

- sis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart Rhythm* 2014;11(7):1305–1323.
8. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of myocardial damage in patients with sarcoidosis. *Circulation* 2009;120(20):1969–1977.
 9. Nagel E, Puntmann VO. Is myocardial native T1 the one answer for all? *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):37–39.
 10. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S, et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):501–511.
 11. Nagai T, Kohsaka S, Okuda S, Anzai T, Asano K, Fukuda K. Incidence and prognostic significance of myocardial late gadolinium enhancement in patients with sarcoidosis without cardiac manifestation. *Chest* 2014;146(4):1064–1072.
 12. Ise T, Hasegawa T, Morita Y, et al. Extensive late gadolinium enhancement on cardiovascular magnetic resonance predicts adverse outcomes and lack of improvement in LV function after steroid therapy in cardiac sarcoidosis. *Heart* 2014;100(15):1165–1172.
 13. Puntmann VO, Pekar E, Chandrasekhar Y, Nagel E. T1 mapping in characterizing myocardial disease: a comprehensive review. *Circ Res* 2016;119(2):277–299.
 14. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6(2):295–301.
 15. Hinojar R, Foote L, Sangle S, et al. Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: disease recognition and response to treatment. *Int J Cardiol* 2016;222:717–726.
 16. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Diffuse myocardial fibrosis and inflammation in rheumatoid arthritis: insights from CMR T1 mapping. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(5):526–536.
 17. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *JACC Cardiovasc Imaging* 2015;8(1):37–46.
 18. Lurz P, Luecke C, Eitel I, et al. Comprehensive cardiac magnetic resonance imaging in patients with suspected myocarditis: the MyoRacer-Trial. *J Am Coll Cardiol* 2016;67(15):1800–1811.
 19. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RS. Cardiac sarcoidosis. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(4):411–421.
 20. Bradley B, Branley HM, Egan JJ, et al. Interstitial lung disease guideline: the British Thoracic Society in collaboration with the Thoracic Society of Australia and New Zealand and the Irish Thoracic Society. *Thorax* 2008;63(Suppl 5):v1–v58.
 21. Hinojar R, Botnar R, Kaski JC, Prasad S, Nagel E, Puntmann VO. Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Future Cardiol* 2014;10(2):273–289.
 22. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69.
 23. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91.
 24. Messroghli DR, Radjenovic A, Kozerke S, Higgins DM, Sivananthan MU, Ridgway JP. Modified Look-Locker inversion recovery (MOLLI) for high-resolution T1 mapping of the heart. *Magn Reson Med* 2004;52(1):141–146.
 25. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging* 2013;6(4):475–484.
 26. Hinojar R, Foote L, Cummins C, Higgins DM, Nagel E, Puntmann V. Standardised postprocessing of native T2 in detection and discrimination of myocarditis: comparison with native T1 mapping. *J Cardiovasc Magn Reson* 2016;18(Suppl 1):O14.
 27. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, et al. T1-mapping and outcome in nonischemic cardiomyopathy: all-cause mortality and heart failure. *JACC Cardiovasc Imaging* 2016;9(1):40–50.
 28. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35.
 29. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease: the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:78.
 30. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, et al. Comparison of magnetic resonance feature tracking for strain calculation with harmonic phase imaging analysis. *JACC Cardiovasc Imaging* 2010;3(2):144–151.
 31. Saketkoo LA, Baughman RP. Biologic therapies in the treatment of sarcoidosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2016;12(8):817–825.
 32. Puntmann VO, Nagel E. T1 and T2 mapping in nonischemic cardiomyopathies and agreement with endomyocardial biopsy. *J Am Coll Cardiol* 2016;68(17):1923–1924.
 33. Isted A, Grigoratos C, Bratis K, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. Native T1 in deciphering the reversible myocardial inflammation in cardiac sarcoidosis with anti-inflammatory treatment. *Int J Cardiol* 2016;203:459–462.
 34. Hinojar R, Varma N, Child N, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes: hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy—findings from the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015;8(12):e003285.

INTRODUCCION

La sarcoidosis sistémica es una enfermedad inflamatoria crónica, histológicamente caracterizada por infiltración por granulomas no caseificantes en los órganos afectados (pulmones, ganglios linfáticos, piel, ojos, corazón y sistema nervioso) [90]. Aunque la mayoría de los pacientes presentan afectación pulmonar o dermatológica, la manifestación cardíaca (sarcoidosis cardíaca (SC)) tiene implicaciones pronósticas importantes, produciendo una tasa de mortalidad a los 5 años entre el 25% y el 66% a pesar del tratamiento inmunosupresor [91-94].

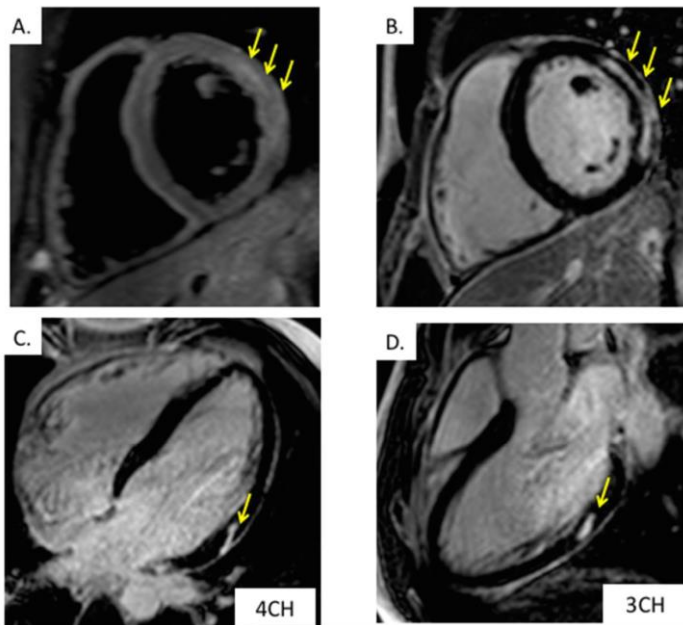
Las consecuencias clínicas de la afectación cardíaca se relacionan con la inflamación miocárdica, la infiltración granulomatosa y consecuente disfunción miocárdica y cicatrización. Las manifestaciones cardíacas incluyen la insuficiencia cardíaca por miocardiopatía dilatada y los eventos arrítmicos, que son responsables de hasta un 67% de la mortalidad en pacientes con sarcoidosis sistémica; estas manifestaciones implican una estadio de enfermedad avanzada aunque con frecuencia son la presentación inicial de la afectación cardíaca [91]. A pesar de la evidencia de la alta prevalencia de la afectación cardíaca en la sarcoidosis en los estudios post mortem (en el 27-50% de los casos) [95], su diagnóstico y tratamiento eficaz supone un reto clínico (observados únicamente en 2-5% de los pacientes con sarcoidosis sistémica) [96,97].

Desde un punto de vista histológico, los mecanismos de disfunción miocárdica y los eventos arrítmicos se relacionan con la inflamación, con posterior acumulación de fibrosis miocárdica y cicatrización, que responde en parte al tratamiento con esteroides reduciendo el remodelado ventricular y mejorando la supervivencia [92,96].

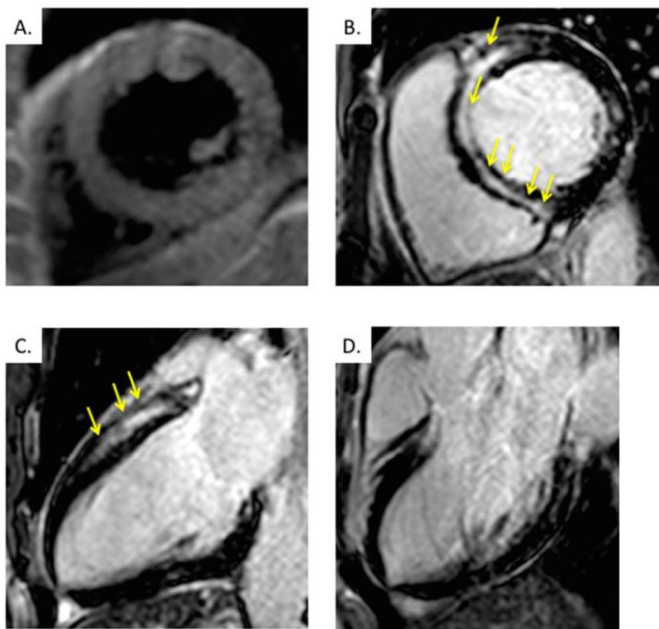
La existencia de métodos que permitiesen el diagnóstico precoz de la afectación miocárdica inflamatoria, ayudaría a monitorizar la actividad de la enfermedad y por consecuente, a individualizar el tratamiento y mejorar el pronóstico.

Se han propuesto dos series de criterios diagnósticos para proporcionar una herramienta que facilite el reconocimiento de la afectación cardíaca en presencia de un diagnóstico establecido de sarcoidosis [98]. Las guías del Ministerio de Salud y Bienestar del Japón de 1993 [97,98] integran hallazgos de múltiples pruebas diagnósticas cardíacas, incluyendo el ECG y técnicas de imagen cardíaca (ecocardiograma, gammagrafía con radionúclidos o cateterismo cardíaco) . Estos criterios evolucionaron a los criterios de consenso de expertos de la Sociedad de Arritmología (Heart Rhythm Society: HRS) de

2014 incluyendo la visualización de la fibrosis miocárdica regional por realce tardío de gadolinio (RTG) en el estudio de RMC (**Figuras 1 y 2**)



Figuras 1A - D. *Imágenes representativas de inflamación activa y cicatrización en la afectación cardíaca por sarcoidosis sistémica (paciente varón de 27 años). A- Imagen T2 -STIR revela aumento de la señal T2 en los segmentos laterales, que corresponde a la zona de RTG intramiocárdica no isquémica (B). Imágenes de RTG en 3 y 4 cámaras (C y D).*



Figuras 2A - D. *Imágenes representativas de inflamación inactiva y cicatrización en la afectación cardíaca por sarcoidosis sistémica (paciente varón de 55 años). A- No hay aumento de la señal en imágenes potenciadas en T2. (B) Áreas de RTG intramiocárdico no isquémica- (C y D) Imágenes de RTG en 3 y 4 cámaras.*

El RTG en la sarcoidosis puede aparecer en cualquier segmento miocárdico y con diferentes patrones (subendocárdico, epicárdico, intramiocárdico o transmural). Sin embargo, la presencia de RTG en el septo basal ayuda a orientar el diagnóstico más específicamente a la SC [99]. La presencia de RTG es un factor pronóstico independiente de morbi-mortalidad en la SC [93], especialmente como predictor de arritmias ventriculares, insuficiencia cardíaca descompensada y mortalidad CV [100]. Resultados previos de nuestro grupo de trabajo en miocarditis de origen viral como autoinmune previamente presentados como los trabajos de otros grupos apoyan el uso de los mapas de T1 y T2 en lugar de los criterios de Lake Louise para la detección de la inflamación miocárdica activa [43,53,65]. Previamente hemos demostrado que los índices de T1 reflejan la actividad inflamatoria en la miocarditis viral con valores muy altos en la fase aguda, y con una progresiva reducción de dichos índices en la fase crónica y de convalecencia clínica. A través de un algoritmo combinado entre el RTG y el T1 nativo, y por tanto detectando tanto la afectación miocárdica regional como la difusa, la RMC aporta información sobre la actividad de la enfermedad, diferenciando entre inflamación activa y cicatriz residual .

En este estudio se investigó el papel de las nuevas técnicas de caracterización tisular (a través de los mapas de T1 y T2) en el reconocimiento, el seguimiento de la actividad y la respuesta al tratamiento en pacientes con sarcoidosis sistémica.

MÉTODOS

Sujetos de estudio:

Esta parte del trabajo se realizó como parte de un estudio multicéntrico prospectivo observacional longitudinal (*International T1 multicentre CMR study*) [15]. La cohorte actual incluyó pacientes consecutivos con sarcoidosis sistémica conocida (diagnosticada por biopsia y / o criterios clínicos) remitidos para la realización de un estudio de RMC para descartar la afectación cardíaca de la enfermedad .

Los pacientes fueron excluidos si existía alguna evidencia de (según sus antecedentes médicos previos, otros métodos diagnósticos o hallazgos del propio estudio de RMC):

1. Enfermedad coronaria significativa;
2. Cardiopatía congénita;
3. Valvulopatía primaria significativa (\geq grado II).

Se incluyeron un total de 53 sujetos en el estudio. Se realizó un subestudio observacional abierto de los efectos del tratamiento antiinflamatorio en un total de 40

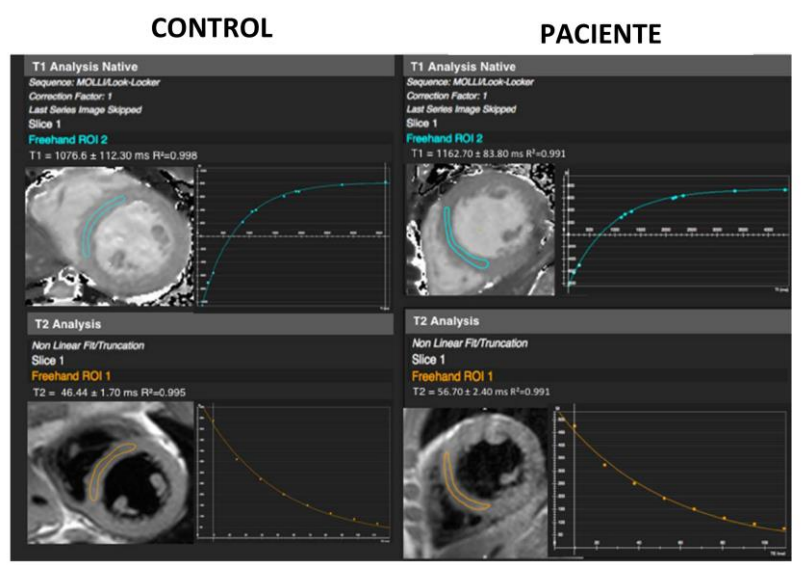
pacientes que se sometieron a una RMC de control después de una media de 144 días (\pm 35), de los cuales 18 iniciaron tratamiento antiinflamatorio- (en base a los síntomas, los marcadores serológicos y radiológicos de la inflamación sistémica y ciego a los valores de T1 y T2) [90]. Los resultados del estudio de RMC no se utilizaron en la decisión del tratamiento anti-inflamatorio.

Un grupo de sujetos sanos (n = 36), sin antecedentes médicos previos de interés y sin evidencia clínica o serológica de inflamación sistémica, en ausencia de medicación antiinflamatoria permanente (AAS, AINE, corticoides, antihistamínicos, etc.) y, en consecuencia, con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío, sirvieron como controles.

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR, RTG y mapeo de T1 y T2) (**figura 3**). Los estudios se realizaron en escáneres de 3 - Tesla (Achieva, Philips Healthcare, Best, Países Bajos).

Los detalles de las secuencias específicas y post-procesado han sido ya descritas en el apartado de metodología general.



Figuras 3. Imágenes representativas del post-procesado de los mapas de T1 y T2 en un sujeto control y en un paciente con sarcoidosis. La región de interés (ROI) se dibuja en el septo medial.

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

RESULTADOS

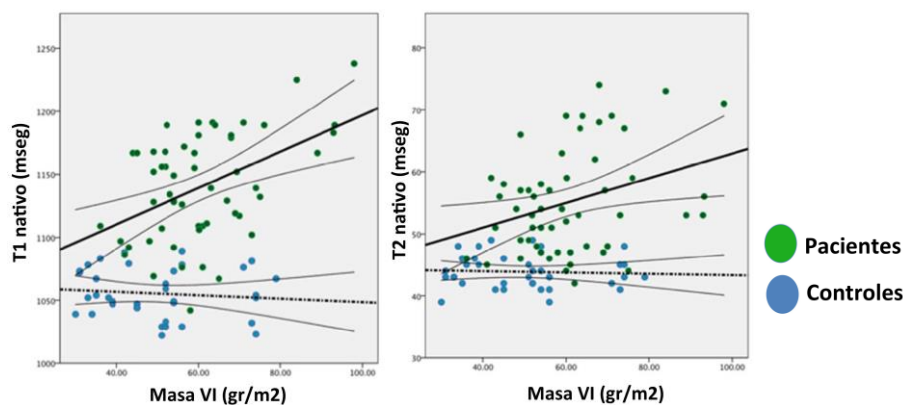
Las características basales de los pacientes se presentan en la **Tabla 1**. La sarcoidosis pulmonar fue la presentación predominante (n=35, 66%) y la disnea el síntoma clínico más prevalente (n=19, 36%). 11 pacientes presentaron dolor torácico atípico. 13 pacientes tuvieron alteraciones ECG y 4 evidencia de taquicardias ventriculares no sostenidas en el Holter de 24 horas. Ningún paciente presentó bloqueo auriculo-ventricular de alto grado.

Tabla 1: Características basales de los sujetos de estudio.

	Controles (n=36)	Pacientes (n=53)	Valor de p
Variables demográficas			
Edad, años	43(18)	45(22)	0.751
Varones, n (%)	14 (39)	21 (40)	0.692
Índice masa corporal	25(5)	27(8)	0.186
Frecuencia cardíaca (lpm)	67(10)	7(13)	0.134
PA sistólica (mmHg)	121(13)	127(20)	0.103
PA diastólica (mmHg)	77(9)	78(16)	0.735
Hipertensión arterial, n (%)	0(0)	18 (34)	0.04
Diabetes, n (%)	0(0)	4 (8)	0.29
Tabaquismo, n (%)	6(17)	10 (19)	0.84
Hematocrito (%)	44(4)	39(7)	<0.001
Aclaramiento de creatinina (mL/min/m2)	90(12)	84(11)	0.112
VSG (mm/h)	<7	21±17	<0.001
PCR, mg/l	2.6(2.1)	8.8(2.3)	<0.001
Aumento Troponina T, n (%)	/	14(26)	/
Valor anormal de ECA, n(%)	/	9(17)	/
Tiempo desde el diagnóstico (años)	/	6(3-12)	/
Presentación inicial			
Afectación pulmonar, n (%)	/	35(66)	/
Afectación cutánea, n (%)	/	16(30)	/
Otros, n (%)	/	2(4)	/
Síntomas, n (%)	/	27(51)	/
Disnea, n (%)	/	19(36)	/
Dolor torácico, n (%)	/	7(13)	/
Síncope, n (%)	/	2(4)	/
Otros, n (%)	/	8(16)	/
Criterios JMHW, n(%)	/	14 (26)	/
Alteraciones ECG, n (%)	/	13 (25)	/
Alteraciones ecocardiográficas, n (%)	/	11 (21)	/
Alteraciones en estudio nuclear, n (%)	/	1(0.1)	/
Alteraciones en el cateterismo, n (%)	/	5(9)	/
Criterios HRS, n (%)	/	19(36)	/
Tratamiento cardioactivo			
IECAs, n (%)	/	17(55)	/
Beta-bloqueantes, n (%)	/	12(39)	/
Calcio antagonistas, n (%)	/	6(19)	/
Diuréticos, n (%)	/	7(23)	/
Tratamiento antiinflamatorio* (iniciado tras la RMC) n (%)			
Esteroides, n (%)	/	9(29)	/
Inmunosupresor t, n (%)	/	3(10)	/
Anti-TNF, n (%)	/	8(26)	/

Los pacientes con sarcoidosis presentaban datos de remodelado ventricular, con mayores volúmenes ventriculares y peor función sistólica biventricular (**Tabla 2**) así como reducción de los valores de strain longitudinal ($p < 0,01$) en comparación con los controles. Los pacientes con sarcoidosis sistémica presentaban valores de T1 y T2 nativos significativamente mayores ($p < 0,001$). El 72% de todos los pacientes presentaron un T1 nativo anormal [15], mientras que el 34% mostraron valores de T1 nativos suficientemente elevados para corresponder a una miocarditis aguda. El 38% de los pacientes mostraron áreas de RTG miocárdico, siendo el patrón predominante el intramiocárdico a nivel de la cara anterior y anterolateral basal. 11 pacientes (21%) tenían más de un tipo de patrón de RTG. 12 pacientes mostraron áreas de hiperintensidad en las secuencias de T2-STIR. Los pacientes con/sin RTG presentaron valores de T1 y T2 y valores de deformación longitudinal similares ($p > 0,05$ para todos). Un total de 14 (26%) y 18 (34%) pacientes cumplieron los criterios JMHW y HRS de afectación cardíaca respectivamente.

En los pacientes, los valores de T1 y T2 se correlacionaron linealmente con la masa del VI (Tau-b = 0,28 y 0,23, $p < 0,001$) (**Figura 4**), e inversamente con la deformación longitudinal (Tau-b = -0,41 y $r = -0,37$, $p < 0,001$). Hubo una débil asociación entre la edad y los volúmenes del VI ($r = 0,27$, $p = 0,02$) y masa VI ($r = 0,23$, $p = 0,04$), pero no con los valores de T1 o T2. No hubo asociaciones con la presencia de síntomas, edad, medicación o duración de la enfermedad.



Figuras 4. Gráficos de dispersión. Asociaciones entre T1 nativo y T2 con la masa VI para controles (puntos azules) y pacientes (puntos verdes).

Tabla 2: Resultados de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular así como los valores de T1, T2 por RMC en los grupos de estudio.

Variable	Controles (n=36)	Pacientes (n=53)	Valor de p
Estructura y función			
iVTD-VI, ml/m ²	69(19)	79(28)	0.019
FEVI %	63(7)	56(14)	0.034
I Masa VI, ml/m ²	54(18)	57(25)	0.668
Área de la AI, cm ²	19(2)	27(4)	<0.001
FEVD, %	52(11)	47(17)	0.028
Strain longitudinal, %	25(3)	19(5)	<0.001
Caracterización tisular			
T1 nativo (mseg)	1052(34)	1139(65)	<0.001
T1 nativo anormal n,% (T1 nativo≥2DE),	0(0)	38(72)	<0.001
Miocarditis aguda (T1 nativo≥5DE), n(%)	0(0)	18(34)	<0.001
VEC, %	25(8)	28(8)	0.015
T2 nativo (mseg)	45(7)	54(8)	<0.001
Hiperintensidad en T2, n(%)	0(0)	12(23)	<0.001
RTG miocárdico			
Presente, n, %	0(0)	18(34)	<0.001
Difuso, n (%)	/	3(6)	
Intramiocárdico, n (%)	/	11(21)	
Epicardiaco, n (%)	/	5(9)	
Subendocárdico, n (%)	/	5 (9)	
RTG pericárdico, n (%)	0(0)	2(4)	0.021
Extensión del RTG miocárdico (% de la masa VI total)	0	5.0(4.9)	<0.001
Derrame pericárdico (>5mm), n (%)	0(0)	8(15)	0.009

Un total de 13 pacientes se sometieron a una biopsia endomiocárdica independientemente de los hallazgos de la RMC: 11 sujetos mostraron infiltrado inflamatorio crónico inespecífico y 8 mostraron inflamación crónica con granulomas no caseificantes. Los 13 pacientes con biopsia endomiocárdica tenían T1 nativo anormal [15] y evidencia de RTG.

Se estudió la capacidad de los valores de T1 y T2 en el reconocimiento de afectación cardíaca en presencia de enfermedad sistémica (Tabla 3, Figuras 5). Los valores nativos de T1 y T2 mostraron un excelente capacidad discriminatória entre salud y

enfermedad (área bajo la curva (ABC): 0,96 y 0,89, respectivamente). Los criterios JMHW y HRS presentaron menores valores discriminatorios (ABC: 0,61 y 0,67, respectivamente), detectando sólo aquellos pacientes con alteraciones severas.

En el análisis multivariado de regresión logística binaria, incluyendo todas las medidas continuas y criterios diagnósticos (como variables categóricas), el valor de T1 nativo fue identificado como el discriminador más fuerte (e independiente) (Chi^2 82,6, $p < 0,001$, especificidad: 90% sensibilidad: 96%, precisión diagnóstica 94%). Esta capacidad discriminatoria mejoró solo discretamente al añadir la presencia de RTG al modelo (Chi^2 92,3, $p < 0,001$, $p < 0,001$, especificidad: 92%, sensibilidad: 96%, precisión diagnóstica 94%).

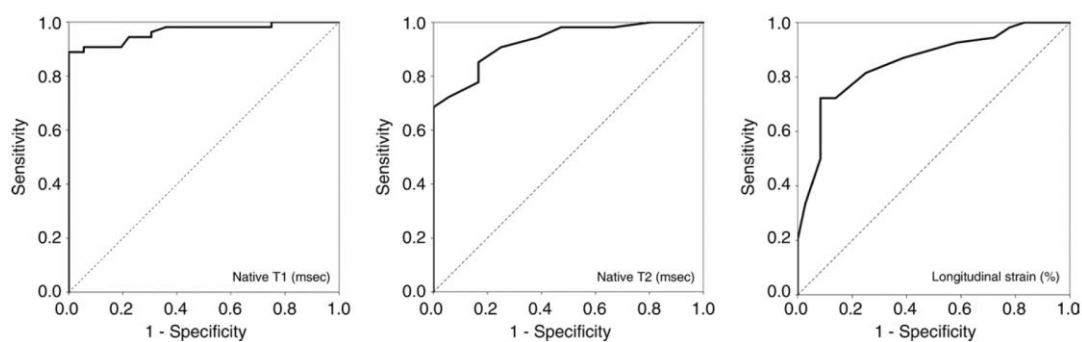


Figura 5. Curvas ROC en la discriminación entre los controles y los pacientes basados en las mediciones de (de izquierda a derecha): valores T1, valores de T2 y el strain longitudinal.

Seguimiento y respuesta al tratamiento antiinflamatorio

Las características basales del subgrupo que recibió tratamiento anti-inflamatorio ($n = 18$) y el que no lo recibió ($n = 22$) fueron similares. Los valores de T1 y T2 mostraron una significativa reducción y el strain longitudinal mejoró en los pacientes que recibieron tratamiento ($p < 0,05$ para todos), que fue paralela a una reducción de los valores de PCR.

Reproducibilidad

En la presente cohorte, la concordancia intra e interobservador para el T1 nativo ($r = 0,98$, $r = 0,97$, $p < 0,001$) y el T2 nativo ($r = 0,97$, $r = 0,95$, $p < 0,001$) fue alta. Del mismo modo, los coeficientes de variación intra-e interobservador (CoV) para T1 (0,66%, 1,19%) y T2 (1,85%, 2,5%) fueron bajos. Para el strain longitudinal, la reproducibilidad intra e interobservadores fueron $r = 0,81$; $r = 0,74$ ($p < 0,001$ para ambos)

Tabla 3. Discriminación entre salud y la enfermedad para los parámetros de imagen. Área bajo la curva (ABC), Ministerio de Salud y Bienestar de Japón (JMHW) y los criterios de Heart Rhythm Society (HRS)]. VPP - valor predictivo positivo, VPN = valor predictivo negativo.

Variable	ABC (95%IC), Valor de p	Valor de corte	Sensibilidad (95%CI)	Especificidad (95%CI)	Precisión diagnóstica (95%CI)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)
T1 nativo (mseg)	0.96 (0.93-1.00), <0.001	1070	96(89-99)	88(78-92)	92(85-96)	91(85-96)	95(83-99)
T2 nativo (mseg)	0.89 (0.87-0.95), <0.001	47	85(77-91)	83(71-91)	84(79-91)	89(80-94)	79(67-87)
Fracción de VEC (%)	0.69 (0.57-0.80), 0.002	24	78(69-85)	44(32-56)	64(54-74)	68(60-75)	57(40-73)
RTG (presente)	0.66 (0.56-0.78), 0.008	presente	34(27-36)	100(91-100)	61(52-61)	100(80-100)	51(46-51)
Criterios HRS (RTG)	0.67 (0.55-0.80), 0.006	positivo	36(29-36)	100(90-100)	62(45-55)	100(81-100)	41(46-51)
Criterios JMHW	0.61 (0.48-0.74), 0.014	positivo	26(20-26)	100(90-100)	56(48-56)	100(79-100)	48(43-48)
Strain longitudinal (%)	0.85(0.77-0.93), <0.001	-21	83(75-99)	70(56-82)	79(68-87)	85(77-91)	69(53-80)
VTD-VI (ml)	0.52 (0.41-0.63), 0.65		/	/	/		
FEVI (%)	0.61 (0.50-0.72), 0.09		/	/	/		
FEVD (%)	0.61 (0.49-0.73), 0.08		/	/	/		

Tabla 4. Medidas de seguimiento de las variables de estudio en los subgrupos. Mediciones expresadas como medianas (rango) del estudio basal (seguimiento de 144 ± 35 días).

Variables	Grupo de tratamiento (n=18)			Grupo sin tratamiento (n=22)		
	Basal	Z	Valor de p	Basal	Z	Valor de p
T1 nativo (mseg)	1162(48)	-3.73	<0.0001	1161(54)	-1.42	0.148
T2 nativo (mseg)	58.5(14)	-2.88	0.004	56.0(8)	-1.38	0.167
VTD-VI, mL/m2	78(21)	-1.98	0.032	79(19)	-0.95	0.355
FEVI, %	56(18)	-1.52	0.07	54(13)	-0.76	0.445
Masa VI, g/m2	68±16	-1.66	0.09	62(22.4)	-0.67	0.506
Strain longitudinal, %	-16.8(5.9)	-3.43	<0.001	-17.5(4.3)	-1.27	0.361
PCR	9.4(5.9)	-2.98	0.003	9.4(6.1)	-0.47	0.638
Extensión de RTG (%)	2.7(0.3-4.1)	-0.03(0.38)	0.84	3.4(0.9-10.1)	0.1(0.3)	0.54

DISCUSIÓN

Nuestros resultados ponen de manifiesto que en pacientes con diagnóstico establecido de sarcoidosis sistémica, las técnicas cuantitativas de caracterización tisular por mapeo de T1 y T2 permiten la detección de la afectación cardíaca. Los índices T1 y T2 nativos fueron significativamente más altos en los pacientes en comparación con los controles, independientemente de la presencia de síntomas, edad o duración de la enfermedad. Además, el tiempo de T1 y T2 nativo mostró una precisión discriminatoria considerablemente mayor en comparación con los criterios de diagnóstico tradicionales proporcionados por el JMHW y HRS. El valor de T1 nativo fue el mejor discriminador independiente para diferenciar entre salud y enfermedad, que sólo fue ligeramente mejorado al incluir la presencia de RTG. Además, los índices de mapeo de T1 y T2 mostraron una disminución tras tratamiento antiinflamatorio, paralelamente a la reducción de los parámetros inflamatorios (la PCR), lo que confirma el papel de la inflamación miocárdica en estos valores. Estos resultados apoyan el papel de los índices de T1/T2 en el reconocimiento de la inflamación miocárdica y, por tanto, de la afectación cardíaca en la sarcoidosis sistémica.

La afectación cardíaca en la sarcoidosis tiene importantes implicaciones pronósticas, sin embargo, las herramientas actuales de diagnóstico y tratamiento siguen siendo insuficientes. Los criterios diagnósticos tradicionales (JMHW y HRS) reconocen en primer lugar la dificultad de confiar en la confirmación histológica del diagnóstico y, en segundo lugar, introducen el concepto de diagnóstico clínico de la afectación cardíaca en la sarcoidosis sistémica. El uso de la biopsia cardíaca en el sarcoidosis cardiaca tiene una sensibilidad limitada debido a la dificultad para biopsiar en la localización de los granulomas, verificada por varios estudios [93,97,98]. Por otra parte el rendimiento del diagnóstico clínico depende de la capacidad de los métodos de diagnóstico utilizados para detectar anomalías funcionales y estructurales. Con un mayor acceso, experiencia y evidencia de su utilidad, la RMC ha surgido como una modalidad clave que facilita el reconocimiento de la afectación cardíaca. En la práctica rutinaria, se utiliza principalmente en aquellos pacientes en los que la situación clínica no se corresponde a los hallazgos en las pruebas convencionales. Sin embargo, este enfoque solo ayudará a detectar anomalías en aquellos pacientes con estadios avanzados de la enfermedad, ya que los mecanismos fisiopatológicos causales ocurren durante una fase subclínica de la

misma. Un bajo umbral de sospecha y un diagnóstico precoz son cruciales para mejorar la morbilidad y la mortalidad de los pacientes con SC.

Los valores nativos de T1 y T2 son marcadores establecidos de afectación miocárdica difusa debido a la fibrosis miocárdica intersticial, edema e inflamación, sustratos fisiopatológicos fundamentales en las miocardiopatías inflamatorias no isquémicas [53]. Aunque el valor de T1 nativo es muy sensible para detectar la afectación miocárdica, no es específico de un único sustrato fisiopatológico, ya que reacciona a la presencia de fibrosis miocárdica y/o edema. Dado que los valores de T2 son más específicamente sensibles a la presencia de agua, una combinación de estas dos herramientas de imagen ayuda a descifrar el factor predominante de cambio de señal, ya sea inflamación aguda (T2 elevado) o fibrosis residual (T2 normal) [101]. Ambos reflejan el componente intracelular e intersticial de la inflamación. Como se ha descrito también en la miocarditis viral o lúpica, los valores de T1 y T2 nativos se pueden usar para determinar las evolución de la inflamación miocárdica. Los valores de T1 nativos se encuentran muy elevados en la inflamación aguda (y activa), mientras que cuando la respuesta inflamatoria (edema e hiperemia) disminuye ya sea espontáneamente (en el curso de una miocarditis viral) o bajo tratamiento, los valores de T1 y T2 nativos muestran una reducción progresiva en el tiempo.

Mientras que los valores T2 nativos pueden normalizarse completamente con la resolución de la inflamación, la persistencia de un valor de T1 nativo anormal traduce la transición al remodelado ventricular patológico con acumulación de fibrosis difusa y posterior evolución de miocardiopatía dilatada (**figura 6**).

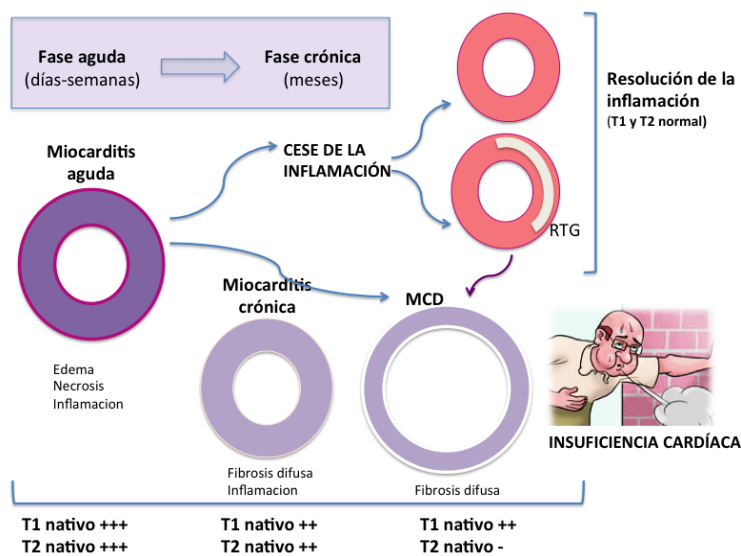


Figura 6:
Adaptada de Hinojar et al. *Advances in Cardiovascular MRI using Quantitative Tissue Characterisation Techniques: Focus on Myocarditis.. European Cardiology review - Volume 11 Issue 1 Summer 2016*

En el presente estudio, el hallazgo de valores elevados de T1 y T2 demuestra varios conceptos. En primer lugar, indica la alta prevalencia de la afectación miocárdica en la presencia de enfermedad sistémica, poniendo de manifiesto las limitaciones de los métodos diagnósticos existentes en la exclusión de la enfermedad basándose únicamente en la demostración de cambios estructurales y funcionales o en la presencia de cicatrización regional. La afectación cardíaca en la sarcoidosis sistémica se ha descrito previamente como un proceso predominantemente irregular y regional del miocardio; sin embargo, varias observaciones contrarrestan esta opinión. En primer lugar, la afectación irregular se debe a la visualización de la fibrosis de reemplazo con RTG, que representa una lesión miocárdica fija, irreversible. En cambio, los cambios inflamatorios miocárdicos que preceden dicha lesión son difusos y generalizados, y representan el componente activo de la enfermedad. Debido al carácter difuso, estos cambios no pueden ser visualizados con RTG, sin embargo, pueden detectarse mediante la cuantificación de los valores de T1/T2 por RMC.

Por otra parte, estos hallazgos confirman una alta carga de afectación cardíaca subclínica. Además, reiteran que los síntomas son una guía pobre para el orientar el diagnóstico y la gravedad de la afectación cardíaca: en nuestro trabajo encontramos valores anormales de T1 y T2 independientemente de la presencia de síntomas, edad o duración de la enfermedad [102]. Nuestros hallazgos sugieren que la RMC incluyendo secuencias de mapeo de T1 y T2 proporciona el método no invasivo de elección para la detección de la afectación cardíaca en la sarcoidosis sistémica en lugar de la cascada de técnicas diagnósticas menos sensibles. La cardiopatía estructural, el deterioro de la función sistólica o incluso el strain longitudinal parecen ser marcadores insuficientemente sensibles de la afectación cardíaca. El desarrollo de estas nuevas herramientas para la detección precoz de la afectación miocárdica difusa es un paso muy importante, ya que permitirá estudios longitudinales que profundicen en la fisiopatología exacta de la afectación cardíaca, así como plantear nuevas opciones de tratamiento precoz.

La dificultad en el reconocimiento de la inflamación miocárdica impide por tanto el inicio de tratamiento dirigido para la afectación cardíaca. El hallazgo de índices T1 y T2 nativos elevados y su respuesta a la terapia antiinflamatoria (paralela a una reducción de la PCR) indican un papel central de la inflamación en la lesión miocárdica por la sarcoidosis sistémica. Estas nuevas herramientas de reconocimiento y seguimiento de la

afectación cardíaca pueden ayudar a guiar el tratamiento y mejorar el pronóstico. Estudios futuros son necesarios para confirmar el papel de los mapas de T1 y T2 en la individualización del tratamiento.

LIMITACIONES

Este es un estudio de prueba de concepto en un tamaño de muestra relativamente pequeño; sin embargo, debido a la mayor sensibilidad diagnóstica de los índices de T1 y T2, los resultados expuestos han alcanzado la significación estadística. Aunque se trata de un estudio puramente observacional y no un ensayo clínico, el tratamiento anti-inflamatorio estuvo determinado por los síntomas sistémicos de una manera independiente a los valores T1 / T2, lo que permitió la asignación al azar de grupos.

En resumen, los nuevos métodos cuantitativos para la caracterización tisular del miocardio por T1 y T2 nativos permiten la detección de la afectación cardíaca en pacientes con sarcoidosis sistémica, así como determinar la actividad de la inflamación miocárdica. Se requieren estudios futuros para confirmar su papel en la individualización del tratamiento y la estratificación del riesgo.

OBJETIVO 1

1.B Índices de T1 en el diagnóstico diferencial entre miocardiopatía hipertrófica y cardiopatía hipertensiva.

T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study

Rocio Hinojar, Niharika Varma, Nick Child, Benjamin Goodman, Andrew Jabbour, Chung-Yao Yu, Rolf Gebker, Adelina Doltra, Sebastian Kelle, Sitara Khan, Toby Rogers, Eduardo Arroyo Ucar, Ciara Cummins, Gerald Carr-White, Eike Nagel and Valentina O. Puntmann

Circ Cardiovasc Imaging. 2015;8:

doi: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003285

Circulation: Cardiovascular Imaging is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2015 American Heart Association, Inc. All rights reserved.
Print ISSN: 1941-9651. Online ISSN: 1942-0080

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the World Wide Web at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/8/12/e003285>

Data Supplement (unedited) at:

<http://circimaging.ahajournals.org/content/suppl/2015/12/11/CIRCIMAGING.115.003285.DC1.html>

T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy

Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study

Rocio Hinojar, MD, MRes; Niharika Varma, MBBS, BSc; Nick Child, BM, MRCP; Benjamin Goodman, MSc; Andrew Jabbour, MD, PhD; Chung-Yao Yu; MBBS, MD; Rolf Gebker, MD, PhD; Adelina Doltra, MD, PhD; Sebastian Kelle, MD, PhD; Sitara Khan, MD, PhD; Toby Rogers, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Ciara Cummins, MSc; Gerald Carr-White, MBBS, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD

Background—The differential diagnosis of left ventricular (LV) hypertrophy remains challenging in clinical practice, in particular, between hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and increased LV wall thickness because of systemic hypertension. Diffuse myocardial disease is a characteristic feature in HCM, and an early manifestation of sarcomere–gene mutations in subexpressed family members (G+P– subjects). This study aimed to investigate whether detecting diffuse myocardial disease by T1 mapping can discriminate between HCM versus hypertensive heart disease as well as to detect genetically driven interstitial changes in the G+P– subjects.

Methods and Results—Patients with diagnoses of HCM or hypertension (HCM, n=95; hypertension, n=69) and G+P– subjects (n=23) underwent a clinical cardiovascular magnetic resonance protocol (3 tesla) for cardiac volumes, function, and scar imaging. T1 mapping was performed before and >20 minutes after administration of 0.2 mmol/kg of gadobutrol. Native T1 and extracellular volume fraction were significantly higher in HCM compared with patients with hypertension ($P<0.0001$), including in subgroup comparisons of HCM subjects without evidence of late gadolinium enhancement, as well as of hypertensive patients LV wall thickness of >15 mm ($P<0.0001$). Compared with controls, native T1 was significantly higher in G+P– subjects ($P<0.0001$) and 65% of G+P– subjects had a native T1 value >2 SD above the mean of the normal range. Native T1 was an independent discriminator between HCM and hypertension, over and above extracellular volume fraction, LV wall thickness and indexed LV mass. Native T1 was also useful in separating G+P– subjects from controls.

Conclusions—Native T1 may be applied to discriminate between HCM and hypertensive heart disease and detect early changes in G+P– subjects. (*Circ Cardiovasc Imaging*. 2015;8:e003285. DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003285.)

Key Words: cardiac magnetic resonance ■ hypertension ■ hypertrophic cardiomyopathy ■ left ventricular hypertrophy ■ T1 mapping

Differential diagnosis of left ventricular (LV) hypertrophy (LVH) remains challenging in clinical practice, in particular between hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and increased LV wall thickness (LVWT) because of systemic hypertension. Reactive LVH that develops in response to an extrinsic increase

in cardiac work, such as in hypertension, is distinguished from LVH because of familial HCM, in which the stimulus for increase in LVWT is intrinsic to the genetically altered cardiomyocyte.¹ HCM is characterized by diffuse myocardial disease, defined by structurally dysmorphic myocytes, architectural loss of parallel arrangement, and disarray of fibers and fascicles, as well as genetically driven alterations of extracellular matrix with accumulation of interstitial fibrosis.^{1–9} Cardiovascular magnetic resonance (CMR) provides means of phenotyping the complex

See Editorial by Schelbert and Moon
See Clinical Perspective

Received February 23, 2015; accepted October 27, 2015.

From the Department of Cardiovascular Imaging (R.H., N.V., N.C., B.G., T.R., E.A.U., C.C., G.C.-W., E.N., V.O.P.) and Division of Cardiovascular Sciences (S.K.), King's College London, London, United Kingdom; Cardiovascular Department, University Hospital Ramón y Cajal, Madrid, Spain (R.H.); Department of Cardiology, St. Vincent's Hospital and The Victor Chang Cardiac Research Institute, Sydney, New South Wales, Australia (A.J., C.-Y.Y.); German Heart Institute Berlin, Berlin, Germany (R.G., A.D., S.K.); and Division of Internal Medicine III, Department of Cardiology (V.O.P.) and Institute for Experimental and Translational Cardiovascular Imaging, DZHK Centre for Cardiovascular Imaging (E.N.), Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany.

The Data Supplement is available at <http://circimaging.ahajournals.org/lookup/suppl/doi:10.1161/CIRCIMAGING.115.003285/-/DC1>.

Correspondence to Valentina O. Puntmann, MD, PhD, Division of Internal Medicine III, Department of Cardiology, University Hospital Frankfurt, Goethe University Frankfurt, Frankfurt, Germany. E-mail vppapers@icloud.com

© 2015 American Heart Association, Inc.

Circ Cardiovasc Imaging is available at <http://circimaging.ahajournals.org>

DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.115.003285

underlying pathophysiology and may be able to discern the fundamentally different substrates based on the different pathophysiological pathways in these 2 conditions (Figure 1).^{8–12} Although T1 mapping supports detection of diffuse myocardial disease, late gadolinium enhancement (LGE) helps with visualizing regional changes, such as replacement fibrosis in phenotypically subexpressed HCM gene carriers (G+P– subjects) and overt HCM disease. In compensated LVH because of hypertension—that is before extensive structural and metabolic remodeling with cavity dilatation and functional impairment (eccentric remodeling)—findings reflect physiological adaptations with an increased cellular size because of addition of new, but functional myofibrils in-parallel and in-series, enabling the ventricle to generate greater forces and to outweigh the increased wall stress.^{11,13–17} Interstitial fibrosis and the expansion of extracellular space in hypertension herald decompensation with eccentric remodeling and heart failure.^{12–15,18–22} In this study, we investigated the ability of CMR to discern hypertrophic phenotypes based on detection of diffuse myocardial disease and regional fibrosis by myocardial T1 mapping and LGE, respectively, first, in overt LVH, and second, in phenotypically subexpressed HCM gene carriers.

Methods

Consecutive subjects enrolled in the International T1 multicentre CMR study and meeting inclusion criteria below were included in this study. The multicenter-imaging consortium has been described previously (details in the Data Supplement).²³ The study protocol was reviewed and approved by the respective institutional ethics committees and written informed consent was obtained from all participants. All procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2000). Inclusion criteria for respective patients groups were based on accepted diagnostic criteria^{1,24–26} using CMR measurements:

Group 1

Patients with HCM (n=95), by demonstration of an LVH (>15 mm) associated with a nondilated LV in the absence of increased LV wall stress or another cardiac or systemic disease that could result in a similar magnitude of hypertrophy.^{1,24} All patients with HCM had an

expressed phenotype with typically asymmetrical septal hypertrophy of increased LVWT, permitting unequivocal clinical diagnoses. HCM patients with previous septal ablation or myectomy were not included.

Group 2

Patients With Hypertension and Compensated LVH

Evidence of treated essential hypertension (n=69; systolic blood pressure of >140 mmHg; diastolic blood pressure of >95 mmHg) and the presence of concentric LVH defined as >12 mm in the basal septal and inferolateral segments²⁵ and without evidence of dilated LV cavity (end-diastolic diameters ≤5.4 cm for women and ≤5.9 cm for men)^{26,27} on transthoracic echocardiography.

Group 3

G+P– first-degree relatives of patients with HCM, identified carriers of the relevant sarcomere–gene mutations, but had no evidence of LVH (LVWT ≤13 mm; n=23).^{17–9}

Group 4

Twenty-three normotensive age- and sex-matched healthy subjects, not taking any regular medications and normal CMR findings including normal LV mass indices, served as the control group to group 3. The datasets of control subjects were included in a previously published article.²³

Exclusion criteria for all subjects were history of athletic activity, known diagnosis of amyloidosis or Anderson–Fabry disease, known history of coronary artery disease or previous coronary intervention, as well as the generally accepted contraindications to CMR (implantable devices, cerebral aneurysm clips, cochlear implants, and severe claustrophobia), or a history of renal disease with a current epidermal growth factor receptor of <30 mL/min per 1.73 m².

Cardiovascular Magnetic Resonance

All subjects underwent a routine clinical protocol for volumes and mass and tissue characterization using a 3-tesla MR scanner equipped with advanced cardiac package and multitransmit technology (Achieva, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) after professional recommendation for standardized acquisition²⁸ and as previously described.^{23,29} Details of imaging acquisition and post-processing are provided in the Data Supplement. Cine imaging was used for complete coverage of gapless short-axis slices as well as

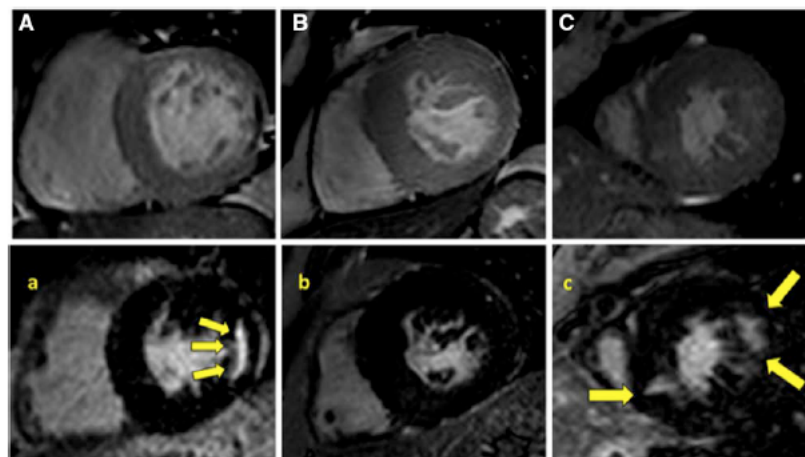


Figure 1. Representative images of hypertensive LVH (HTN) and hypertrophic cardiomyopathy (HCM). **Top,** End-diastolic cine images. **Bottom,** Late gadolinium enhancement (LGE) imaging. **A,** HTN. Arrows highlight an ischemic scar in the lateral wall. **B,** Concentric HCM with no areas of LGE. **C,** HCM with areas of LGE. Arrows highlight the areas of LGE in the superior and inferior right ventricular insertion points.

Table 1. Patient Characteristics, Global Morphological, and Functional Measures Based on Cardiovascular Magnetic Resonance Measurements

	Controls (n=23)	G+P- subjects (n=23)	HCM (n=95)	HTN (n=69)	Significance (P value)
Age, y	44±15	41±18	55±14	54±13	<0.0001
Sex, male n (%)	14 (61)	16 (69)	64 (68)	45 (65)	0.6
BSA, m ²	1.6±0.1	1.8±0.1	1.96±0.2	2.01±0.2	0.03
Systolic BP, mm Hg	119±10	120±15	120±20*	147±20	0.003
Diastolic BP, mm Hg	79±7	77±9	78±12	83±10	0.24
Heart rate, bpm	65±11	67±17	70±12	74±15	0.05
NYHA, stage					
Stage I (n, %)	23(100)	19 (83)	62 (65)	39 (57)	<0.001
Stage II (n, %)	...	4 (17)	21 (22)	27 (39)	
Stage III (n, %)	12 (13)	3 (4)	
Diastolic dysfunction, grade					
Normal (n, %)	23(100)	17 (74)†	19 (20)	15 (22)	<0.001
Grade I (inverted E/A ratio) (n, %)	...	6 (26)	58 (61)	50 (72)	
Grade II (pseudonormalization) (n, %)	18 (19)*	4 (6)	
E/E' (septal)	5±2	7±4	13±4	11±6	0.007
Deceleration time (ms)	153±13	161±12	212±16	199±10	<0.001
LV-EDV index, mL/m ²	77±12	80±17	75±17	74±22	0.22
LV ejection fraction %	63±8	62±8	64±10	62±11	0.7
RV ejection fraction %	61±10	60±9	66±9	63±9	0.001
LV mass index, mg/m ²	58±16	56±14	97±29*	70±19	<0.0001
Maximal LVWT, mm	8±1	9±2	19±4*	14±5	<0.0001
LGE					
Present (n, %)	0	2 (9)	65 (68)*	16 (23)	<0.0001
LGE extent (FWHM)	...	1.1±0.9	5.5±4.8*	2.6±2.0	<0.001
RV insertion points (n, %)	0	0	30 (46)*	1 (1)	<0.0001
Ischemic pattern (n, %)	0	0	3 (3)*	7 (10)	<0.0001
T1 mapping					
Septal native T1 (ms)	1044±18	1105±17†	1169±41*	1058±29	<0.0001
SAX native T1 (ms)	1023±44	1055±55	1102±58*	1033±68	0.001
Septal postcontrast T1 (ms)	446±70	434±67	379±47*	429±60	<0.001
SAX postcontrast T1 (ms)	466±37	424±79	390±44	422±66	0.07
Septal λ	0.43±0.1	0.45±0.08	0.52±0.09*	0.44±0.07	<0.0001
Septal ECV	0.24±0.06	0.25±0.04	0.31±0.06*	0.24±0.04	<0.0001
SAX λ	0.44±0.1	0.46±0.1	0.51±0.1	0.46±0.1	0.25
SAX ECV	0.23±0.07	0.24±0.06	0.30±0.09	0.24±0.06	0.31
Abnormal native T1 ²³ (n, %)	0 (0)	15 (65)†	92 (98)*	3 (4)	<0.0001
Abnormal native T1 ²³ (n, %)	0 (0)	15 (65)†	92 (98)*	3 (4)	<0.0001

One-way ANOVA or χ^2 tests, as appropriate for the type of the data, $P < 0.05$ is considered significant. BP indicates blood pressure; BSA, body surface area; ECV, extracellular volume; EDV, end-diastolic volume; FWHM, full width at half maximum; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HTN, hypertensive LVH; LV, left ventricular; NYHA, New York Heart Association; LGE, late gadolinium enhancement; LVWT, LV wall thickness; RV, right ventricular; and SAX, short-axis slice.

Post-hoc tests for significant differences between *HCM vs HTN and †for G+P- subjects vs controls, respectively.

long-axis views. LGE imaging was performed in identical geometries ≈ 20 minutes after administration of 0.2 mmol/kg body weight gadobutrol (Gadovist, Bayer Healthcare, Leverkusen, Germany) T1 mapping was performed by using modified Look-Locker imaging ((3(3)3(3)5)) acquisition in a single midventricular short-axis slice, before contrast administration and to scar imaging, respectively.

Image Analysis

Assessment of cardiac volumes and LV mass was performed after recommendations for standardized postprocessing³⁰ using

commercially available software (CircleCVI 42, Calgary, Canada; for details see Data Supplement). LGE images were visually examined for the presence of regional fibrosis showing as bright areas within the myocardium in corresponding longitudinal views and by exclusion of potential artifacts.³¹ LGE was quantified using regions defined as $>50\%$ of maximal signal intensity of the enhanced area (full width at half maximum).^{30,31} Myocardial crypts were considered present as visually as structural abnormalities consisting of narrow, deep blood-filled invaginations considered on cine viewing to penetrate $>50\%$ of the thickness of adjoining myocardium during diastole, perpendicular

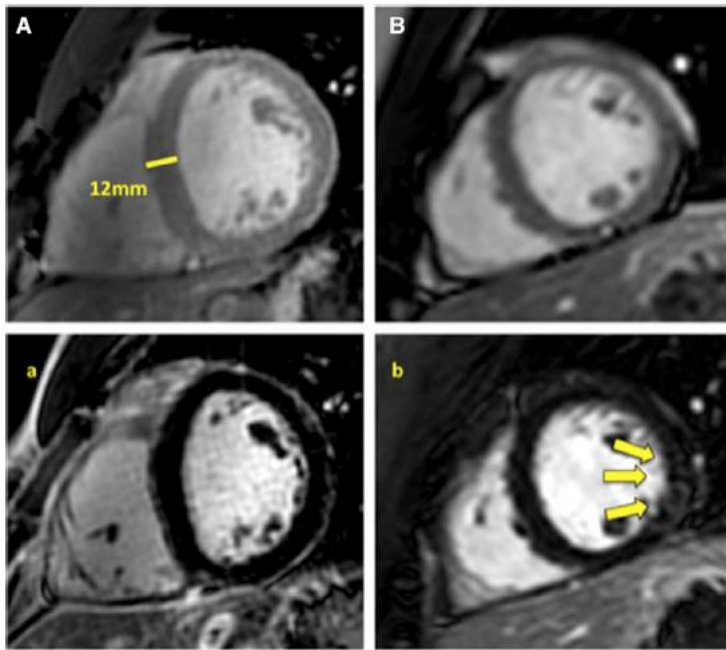


Figure 2. Representative images of hypertrophic cardiomyopathy (HCM) relatives (G+P- subjects). **Top,** End-diastolic cine. **Bottom,** Late gadolinium enhancement (LGE) imaging. **A,** HCM relative with 12-mm left ventricular wall thickness (LVWT) at the septum (line) and no areas of LGE. **B,** HCM relative with normal LVWT and areas of subtle and diffuse LGE in the lateral wall (arrows).

(45–135°) to the endocardial border of otherwise normal compacted myocardium and evidence of subtotal or total obliteration during systole by surrounding tissue, as previously described.³²

T1-mapping analysis was performed blinded to the underlying diagnosis (including the cine and LGE imaging) by measuring myocardial T1 relaxation in a midventricular short-axis slice using conservative septal sampling, as previously described and validated (details in the Data Supplement).^{23,29,33} T1 values were also reported for the complete midventricular short-axis slice. A total of 4 HCM subjects, where LGE overlapped with the septal region of interest for T1 mapping, were excluded. In addition to native T1, the hematocrit-corrected extracellular volume fraction (ECV), a marker of extracellular contrast agent accumulation, was also calculated.^{23,34}

Statistical Analysis

Descriptive analysis, comparisons of the groups and assessment of associations have been performed using standard approaches (details in the Data Supplement). Categorical data are expressed as percentages, and continuous variables as mean±SD or median (interquartile range). All tests were 2-tailed and a *P* value of <0.05 was considered significant. Univariate and multivariate logistic regression was used to test the ability of CMR measures to discriminate between the HCM and hypertensive groups, as well as controls versus G+P- subjects. Sensitivity, specificity and discriminatory accuracy, cut-off values and area under the curve, were derived using receiver-operating characteristics curve analysis. Results of further subgroup analyses are presented in the Data Supplement.

Results

Subject characteristics are presented in Table 1. Compared with patients with hypertension, those with HCM had higher LV mass and LVWT (*P*<0.0001). Both LVH groups had diastolic impairment; more patients with HCM had grade II. G+P- subjects were similar to controls in functional and morphological measures. LGE was present in 68% of patients with HCM, 46% of which showed areas of LGE at one or both

right ventricular insertion points. In the hypertensive group, 16 patients demonstrated LGE of which 10 were demonstrating an ischemic pattern. Two G+P- subjects of patients with HCM showed a nonischemic patch of LGE (Figure 2).

Comparisons of the Groups for T1 Mapping Indices

Native T1 and ECV were significantly higher in HCM compared with hypertensive patients (Table 1; Figure 3; *P*<0.0001), including in subanalysis of subjects without visible LGE (HCM_{LGE-} versus hypertension_{LGE-}, native T1 [ms]: 1165±36 versus 1059±29; ECV: 0.31±0.06 versus 0.26±0.04; *P*<0.0001 for all; Figures in the Data Supplement). There was no difference in T1-mapping indices in HCM patients with or without LGE (HCM_{LGE+} versus HCM_{LGE-}, native T1 [ms]: 1170±44 versus 1165±36; ECV: (%) 0.32±0.06 versus 0.31±0.06; *P*>0.05 for all). Various morphological types of HCM (concentric, septal, apical, or mid-LVH) were similar in T1 values (*P*>0.05 for all). Ninety-three patients with HCM (98%) had abnormal T1 values.²³ Controlling for the magnitude of LVWT (≥15 mm),^{1,24} Patients with HCM had significantly higher T1-mapping indices compared with hypertension_{15mm} subgroup (HCM versus hypertension_{15mm} [n=19]; native T1 [ms]: 1169±41 versus 1059±38; ECV: 0.32±0.04 versus 0.26±0.04; *P*<0.001 for all).

Comparisons Between G+P- Subjects versus Controls

Compared with controls, native T1 was significantly higher in G+P- subjects (*P*<0.0001), whereas ECV values were similar (*P*=0.49). A total of 15 G+P- subjects (65%) had an abnormal native T1 value.²³

Compared with hypertension_{13mm} subgroup (n=24, age, years: 49±9), G+P- subjects had significantly raised native T1 (native T1 [ms], G+P- subjects versus hypertension_{13mm}:

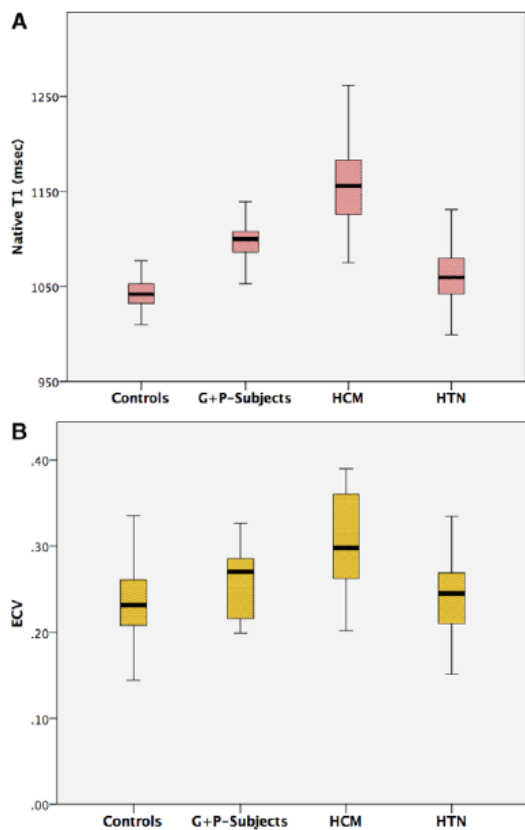


Figure 3. Box plots for native T1 (A) and extracellular volume fraction (ECV; B) in controls, G+P- subjects, hypertrophic cardiomyopathy (HCM) and hypertensive (HTN) patients.

1105±17 versus 1056±31; $P<0.0001$), whereas ECV values were similar between the groups ($P=0.62$). T1 values were similar in the hypertension_{13mm} and hypertension_{15mm} subgroups (native T1 [ms]: 1056±31 versus 1059±18; $P=0.51$; ECV: 0.24±3 versus 0.24±4; $P=0.79$). Reproducibility results are provided in the Data Supplement.

Analysis of Relationships

In HCM subjects, there was positive association between native T1 and indexed LV mass ($r=0.47$, $P<0.001$), maximal LVWT ($r=0.44$, $P<0.001$), and E/E' ($r=0.33$, $P=0.034$), whereas patients with hypertension showed no significant associations between these variables ($r=0.19$, $r=0.13$, $r=0.01$, $P>0.05$, respectively; Figure 4). New York Heart Association showed no association with native T1 in any group.

Discrimination Between Hypertrophic Phenotypes

In multivariate binary logistic regression analysis including ECV, the presence of LGE, maximal LVWT, and LV mass index (Tables 2 and 3), native T1 was identified as the independent parameter in discrimination between HCM and hypertension with sensitivity 96%, specificity 98%, and discriminatory accuracy 97%. In discrimination between G+P- subjects and controls native T1 was the only significant variable (Tables 2

and 3; Figures 5). Results of further subgroup analyses are included in the Data Supplement.

Discussion

In selected patient populations with hypertrophic phenotypes, we provide a proof-of-concept that myocardial T1 mapping can be instrumental in discrimination between HCM and hypertension: first, T1-mapping indices are significantly different, and second, native T1 was identified as the strongest independent discriminator, also when controlling for LGE and similar magnitudes of LVWT. We further show that G+P- subjects have significantly raised native T1 compared with controls, as well as patients with mild hypertension. This important finding may support detection of subexpressed disease as well as separation of these subjects from borderline cases with mild hypertension. Our findings propose a novel systematic approach toward discrimination of common conditions presenting with overt or borderline hypertrophic phenotypes and potentially supporting differential management pathways, in terms of screening and treatment, respectively.

Difficulties in discrimination of overt hypertrophic phenotypes preclude the appropriate diagnosis, risk assessment, and clinical management. Currently, the diagnosis of HCM is based on the finding of LVH with LVWT≥15 mm in the absence of increase in LV wall stress. This approach commonly fails to support unequivocal confirmation of disease, or alternatively, its exclusion.^{1,24} The complex underlying histopathology¹⁻⁶ and the consequent functional changes in HCM provide a conundrum of myocardial abnormalities, including replacement fibrosis, reduced ventricular deformation, and increased diastolic stiffness.⁷⁻¹² Detecting these abnormalities have all been shown to help with disease confirmation in overt LVH.^{1,24} Visualization of replacement fibrosis by LGE, most commonly located in right ventricular insertion points, is particularly helpful in differential diagnosis,^{1,11} as well as risk stratification.³⁵⁻³⁷ However, ≈40% of patients with HCM show no evidence of LGE. Although the LGE relates to the regionally separated myocardial abnormality, T1-mapping techniques support noninvasively detection of diffuse myocardial involvement.^{7-9,12,18,19} We and others have previously shown that patients with HCM have abnormal T1 indices concordant with diffuse myocardial disease, even in the absence of LGE, as well as in the areas outside overt LGE.^{7-9,12} We now provide a further evidence that T1 mapping can support clinically relevant discrimination between HCM and hypertension, also in the subset of subjects without overt LGE and when controlling for similar magnitudes of LVWT. Of note, HCM patients group exhibited increased native T1 between 2 and 5 SD above the mean of the reference range, whereas in patients with hypertension native T1 were concentrated within the 2 SD.²³ Our findings further resonate with a recent study in patients with hypertension, which demonstrated native T1 values were higher compared with their respective normotensive reference group, however, within 2 SD of the respective reference range.³⁸ In summary, these findings accord with existing knowledge on the respective underlying pathophysiology.^{4-6,13}

Previous studies revealed that the genetically driven diffuse myocardial process is fundamental in development of HCM and an early consequence of sarcomere mutations rather

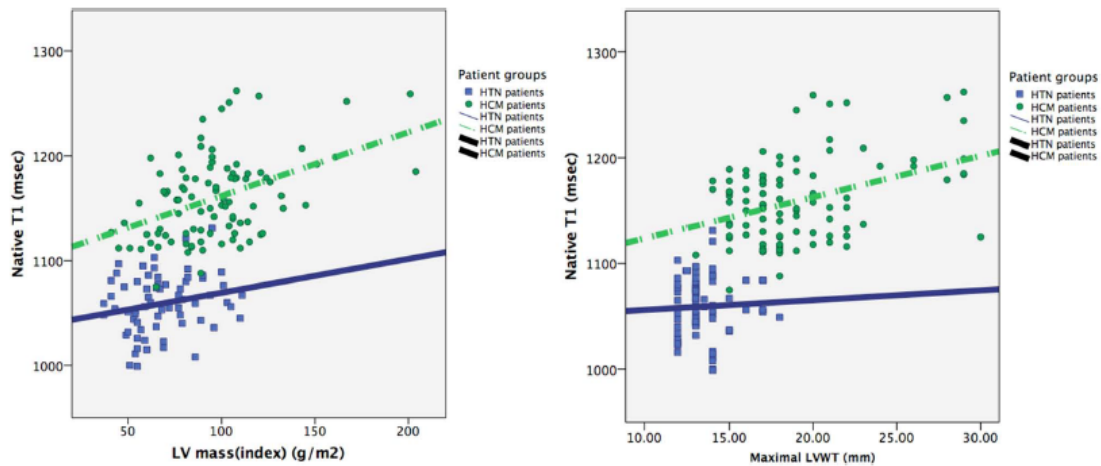


Figure 4. Bivariate correlation between native T1 and left ventricle (LV) mass and LV wall thickness. Hypertrophic cardiomyopathy (HCM) subjects showed a positive correlation between native T1 and indexed LV mass ($r=0.47$, $P<0.01$) and maximal left ventricular wall thickness (LVWT; $r=0.44$, $P<0.01$). Patients with hypertensive LVH (HTN) showed no significant associations between native T1 and indexed LV mass and LVWT.

than a downstream response to the LVH, outflow obstruction, or sequel to microvascular disease.⁷⁻⁹ Our findings corroborate the observations of previous reports by showing the relationship between native T1 and LVWT and LV mass, indicating association between diffuse myocardial involvement and phenotypic expression of disease.^{12,20,39} In this study, diffuse myocardial abnormalities, evidenced by abnormally high native T1,²³ were found in nearly all patients with HCM (98%), indicating that overt HCM with native T1 within the normal range is exceedingly rare. Two thirds of G+P- subjects in our study exhibited abnormal native T1, suggesting that diffuse disease is present and detectable in the absence of an overt phenotype.⁷⁻⁹ As more families undergo genetic testing and

phenotypic assessment for HCM, a new preclinical population is growing.^{1,24} Genetic diagnosis aids to identify the relevant sarcomere mutations in subexpressed relatives, potentially at risk for development of future disease. Native T1 may serve to identify those with subclinical myocardial abnormalities, complementary to genetic testing in identifying the subclinical expression of disease. Given that diffuse myocardial remodeling may be a dynamic process, monitoring native T1 as oppose to LVWT might provide a more reliable means of monitoring disease progression.

Previous observations revealed higher prevalence of myocardial crypts in patients with HCM and G+P- subjects, suggesting that they represent markers of HCM disease.^{32,40,41} Although

Table 2. Results of ROC and Binary Logistic Regression Analysis of CMR Parameters for Discrimination in HCM vs HTN Subjects

Biomarkers	AUC (95% CI)	Cut-Off Values	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Diagnostic Accuracy (95% CI)
HCM vs HTN							
Univariate analysis							
Septal native T1, ms	0.97 (0.94–1.00)**	1110	98 (94–99)	96 (90–98)	97 (93–98)	98 (91–99)	97 (92–99)
SAX native, ms	0.79 (0.70–0.89)**	1067	77 (67–89)	71 (58–82)	71 (58–82)	73 (63–81)	71 (61–81)
Septal ECV	0.76 (0.67–0.84)**	0.29	71 (63–81)	76 (67–84)	74 (65–81)	71 (61–81)	73 (63–82)
SAX ECV	0.66 (0.54–0.75)	0.30	63 (49–70)	70 (58–78)	72 (59–73)	61 (54–67)	63 (51–73)
LGE (present)	0.76 (0.64–0.82)**	...	68 (61–74)	76 (67–84)	80 (72–87)	63 (56–70)	71 (64–78)
Maximal LVWT, mm	0.93 (0.92–0.99)**	16	84 (78–88)	91 (81–95)	92 (85–96)	81 (73–85)	87 (79–90)
LV mass (Index), g/m ²	0.82(0.73–0.87)**	0.84	64 (54–71)	80 (73–86)	75 (68–80)	71 (60–78)	73 (65–79)
Multivariate analysis							
	Wald	Exp(B) (95% CI)					
Native T1, ms	26.1	1.121 (1.057–1.217)**	98 (94–99)	96 (90–99)	96 (90–99)	98 (94–99)	97 (93–99)

For further subgroup analyses see Data Supplement. Variables not included (significance [P value]): ECV (0.173); LGE (present; 0.01); Maximal LVWT (0.003); LV mass (Index; 0.60). For the model: χ^2 : 127, $P<0.001$; -2Log LH : 47.9, Cox and Snell R^2 : 0.63, Nagelkerke R^2 : 0.85. AUC indicates area under the curve; CI, confidence interval; CMR, cardiovascular magnetic resonance; ECV, extracellular volume fraction; HCM, hypertrophic cardiomyopathy; HTN, hypertensive LVH; LGE, late gadolinium enhancement; LH, likelihood; LV, left ventricle; LVWT, LV wall thickness; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; ROC, receiver-operating characteristics; and SAX, short-axis slice.

P value of <0.05 was considered significant. * $P<0.05$, ** $P<0.01$.

Table 3. Results of ROC and Binary Logistic Regression Analysis of CMR Parameters for Discrimination in Controls vs G+P- Subjects

Biomarkers	AUC (95% CI)	Cut-Off Values	Specificity (95% CI)	Sensitivity (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)	Diagnostic Accuracy (95% CI)
Controls vs G+P- subjects							
Septal native T1, ms	0.97 (0.94–1.00)**	1089	96 (91–99)	87 (79–91)	92 (79–97)	97 (92–99)	92 (81–98)
SAX native T1, ms	0.78 (0.69–0.87)**	1056	76 (64–88)	69 (56–77)	67 (54–75)	70 (61–78)	68 (56–78)
Septal ECV	0.65 (0.48–0.82)	
SAX ECV							
Native T1, ms	0.97 (0.94–1.00)**	1089	96 (91–99)	87 (79–91)	92 (79–97)	97 (92–99)	92 (81–98)
ECV	0.65 (0.48–0.82), NS	
LGE (present)	0.54 (0.38–0.71), NS	
Maximal LVWT, mm	0.75 (0.61–0.89)NS	
LV mass (index), g/m ²	0.49 (0.31–0.65), NS	
Multivariate analysis							
	Wald	Exp(B) (95% CI)					
Native T1, ms	11.2	1.139 (1.055–1.230)**	91 (78–96)	91 (79–98)	92 (79–98)	91 (77–98)	92 (77–98)

For further subgroup analyses see Data Supplement. Variables not included (significance [*P* value]): ECV (0.51); LGE (present; 0.87); Maximal LVWT (0.004); LV mass (index; 0.32). For the model: χ^2 : 45.5, $P < 0.001$; $-2\log$ LH: 18.3, Cox and Snell *R*²: 0.63, Nagelkerke *R*²: 0.84. AUC indicates area under the curve; CI, confidence interval; CMR, cardiovascular magnetic resonance; ECV, extracellular volume fraction; LGE, late gadolinium enhancement; LH, likelihood; LV, left ventricle; LVWT, LV wall thickness; NPV, negative predictive value; PPV, positive predictive value; ROC, receiver-operating characteristics; and SAX, short-axis slice.

P value of < 0.05 was considered significant. * $P < 0.05$, ** $P < 0.01$.

not reproduced in larger and broader cohorts,^{32,40} none of G+P- subjects in the present cohort showed crypts, and the proportion of these were similar between hypertensive and HCM groups, indicating that crypts are more visible with increased LVWT as well as preserved global systolic function.^{32,40}

A few limitations apply to this study. Prospective studies in large and broad populations are required to validate our findings for widespread use. We strived to exclude patients with overt LVH phenocopies including subjects with history of substantial athletic activity,⁴² as well as known cardiac amyloidosis or known Anderson-Fabry disease.^{1,24} A small number of patients excluded because of overlap of LGE with septal region of interest is unlikely to have caused a significant bias; on the contrary,

this approach permitted a blinded read to the underlying diagnosis and the proof-of-concept, that the effects found are not because of the LGE type of scar. The chosen LVWT cut-offs, although based on the diagnostic criteria, may seem arbitrary against the increasingly apparent recognition that HCM represents a continuum of disease across the spectrum of LVWT.^{8–10} Superior discrimination based on native T1 compared with ECV may relate to the T1-mapping methodology based on modified Look-Locker imaging and its greater precision of native myocardial measurements, concordant with the previous results in discrimination between normal and diffusely diseased myocardium of us and others.^{12,20,29,33,38,39} We recognize that native T1 and ECV are complementary measures of different, but related

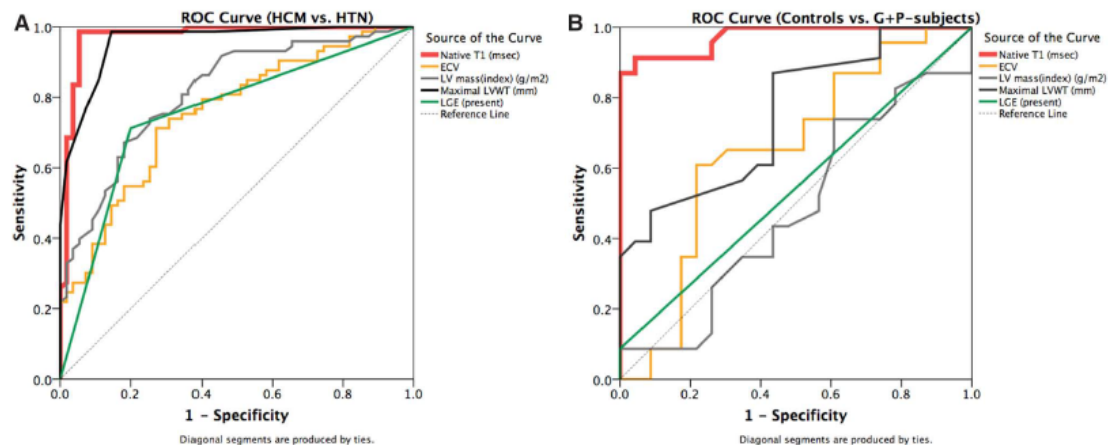


Figure 5. Receiver-operating characteristics (ROC) curves in discrimination between hypertrophic cardiomyopathy (HCM) vs hypertensive LVH (HTN; A) and controls vs G+P- subjects (B). ECV, extracellular volume fraction; LGE, late gadolinium enhancement; and LVWT, left ventricular wall thickness.

aspects of the myocardium. Our demonstration that native T1 can detect the earliest changes in HCM myocardium endorses the importance of considering both parameters in defining the natural history of myocardial changes in genopositive individuals. Such an integrated approach is essential to develop timely interventions targeting underlying molecular and structural events to halt or reverse disease progression and improve outcomes.

In conclusion, our study demonstrates that T1-mapping indices may discriminate between overt LVH because of HCM or hypertension with high accuracy. We further show that native T1 value may serve as a novel, noninvasive, and clinically robust biomarker to detect early expression of diffuse myocardial involvement in subexpressed G+P- subjects.

Sources of Funding

This study was supported by Department of Health via the National Institute for Health Research comprehensive Biomedical Research Centre award to Guy's & St. Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital National Health Service Foundation Trust. This study was also supported by the King's BHF Centre of Research Excellence. Dr Hinojar was supported by the Spanish Cardiology Society. Dr Yu is supported by Victor Chang Cardiac Research Institute. Dr Child is supported by Saint Jude Medical. Dr Nagel is supported by the German Centre for Cardiovascular Research (DZHK) and the German Federal Ministry for Education and Research (BMBF).

Disclosures

Drs Puntmann and Nagel hold a patent of invention for a method for differentiation of normal myocardium from diffuse disease using T1 mapping in nonischemic cardiomyopathies and others (based on PR-MS 33.297, PR-MS 33.837, PR-MS 33.654; with no financial interest). The other authors report no conflicts.

References

- Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggreve M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H; Authors/Task Force Members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014;35:2733–2779.
- Nourelidin RA, Liu S, Nacif MS, Judge DP, Halushka MK, Abraham TP, Ho C, Bluemke DA. The diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:17. doi: 10.1186/1532-429X-14-17.
- Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, Wintersperger BJ, Crean A. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:587–596. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.09.018.
- Teare D. Asymmetrical hypertrophy of the heart in young adults. *Br Heart J*. 1958;20:1–8.
- Wigle ED, Silver MD. Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation*. 1978;58(3 pt 1):398–402.
- Varnava AM, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000;84:476–482.
- Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, Kwong R, González A, Colan SD, Seidman JG, Díez J, Seidman CE. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010;363:552–563. doi: 10.1056/NEJMoa1002659.
- Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, Cirino AL, Lakdawala NK, Orav EJ, González A, López B, Díez J, Jerosch-Herold M, Kwong RY. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:415–422. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.000333.
- Ellims AH, Iles LM, Ling LH, Chong B, Macciocia I, Slavin GS, Hare JL, Kaye DM, Marasco SF, McLean CA, James PA, du Sart D, Taylor AJ. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype with fibrotic phenotype. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1108–1116. doi: 10.1093/ehjci/jeu077.
- Hinojar R, Botnar R, Kaski JC, Prasad S, Nagel E, Puntmann VO. Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Future Cardiol*. 2014;10:273–289. doi: 10.2217/fca.13.102.
- Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Fox KF, Fleck E, Paetsch I. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010;106:1016–1022. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.05.036.
- Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:475–484. doi: 10.1016/j.jcmg.2012.08.019.
- Dorn GW II. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2007;49:962–970. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.106.079426.
- Hill JA, Olson EN. Cardiac plasticity. *N Engl J Med*. 2008;358:1370–1380. doi: 10.1056/NEJMra072139.
- Coelho-Filho OR, Shah RV, Mitchell R, Neilan TG, Moreno H Jr, Simonson B, Kwong R, Rosenzweig A, Das S, Jerosch-Herold M. Quantification of cardiomyocyte hypertrophy by cardiac magnetic resonance: implications for early cardiac remodeling. *Circulation*. 2013;128:1225–1233. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.112.000438.
- Lorell BH, Carabello BA. Left ventricular hypertrophy: pathogenesis, detection, and prognosis. *Circulation*. 2000;102:470–479.
- Rossi MA, Carillo SV. Cardiac hypertrophy due to pressure and volume overload: distinctly different biological phenomena? *Int J Cardiol*. 1991;31:133–141.
- Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, Hare JL, Kaye DM, McLean CA, Taylor AJ. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16:14–22. doi: 10.1093/ehjci/jeu182.
- Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891–903. doi: 10.1016/j.jacc.2010.11.013.
- Ellims AH, Shaw JA, Stub D, Iles LM, Hare JL, Slavin GS, Kaye DM, Taylor AJ. Diffuse myocardial fibrosis evaluated by post-contrast T1 mapping correlates with left ventricular stiffness. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63:1112–1118. doi: 10.1016/j.jacc.2013.10.084.
- Rudolph A, Abdel-Aty H, Bohl S, Boyé P, Zagrosek A, Dietz R, Schulz-Menger J. Noninvasive detection of fibrosis applying contrast-enhanced cardiac magnetic resonance in different forms of left ventricular hypertrophy relation to remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53:284–291. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.064.
- Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:28. doi: 10.1186/1532-429X-14-28.
- Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:69. doi: 10.1186/s12968-014-0069-x.
- Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2008;29:270–276. doi: 10.1093/eurheartj/ehm342.
- Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL,

- Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitič JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsoufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159–2219. doi: 10.1093/eurheartj/ehf151.
26. Bonow RO, Carabello BA, Chatterjee K, de Leon AC Jr, Faxon DP, Freed MD, Gaasch WH, Lytle BW, Nishimura RA, O’Gara PT, O’Rourke RA, Otto CM, Shah PM, Shanewise JS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Fuster V, Halperin JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Lytle BW, Nishimura R, Page RL, Riegel B; American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1998 guidelines for the management of patients with valvular heart disease); Society of Cardiovascular Anesthesiologists. ACC/AHA 2006 guidelines for the management of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1–148.
 27. Puntmann VO, Gebker R, Duckett S, Mirelis J, Schnackenburg B, Graefe M, Razavi R, Fleck E, Nagel E. Left ventricular chamber dimensions and wall thickness by cardiovascular magnetic resonance: comparison with transthoracic echocardiography. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2013;14:240–246. doi: 10.1093/ehjci/efj145.
 28. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:91. doi: 10.1186/1532-429X-15-91.
 29. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:78. doi: 10.1186/1532-429X-15-78.
 30. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35. doi: 10.1186/1532-429X-15-35.
 31. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ, Tokuda M, Daly CA, Tedrow UB, Stevenson WG, Jerosch-Herold M, Ghoshhajra BB, Kwong RY. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:944–954. doi: 10.1016/j.jcmg.2013.05.013.
 32. Child N, Muhr T, Sammut E, Dabir D, Ucar EA, Bueser T, Gill J, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. Prevalence of myocardial crypts in a large retrospective cohort study by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2014;16:66. doi: 10.1186/s12968-014-0066-0.
 33. Child N, Yap ML, Dabir D, Rogers T, Suna G, Sandhu B, Higgins DM, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. T1 values by conservative septal post-processing approach are superior in relating to the interstitial myocardial fibrosis: findings from patients with severe aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17(S1):49.
 34. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, Nauman D, Burgess D, Dutton D, Alharethi R, Li D, Hershberger RE. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2008;295:H1234–H1242. doi: 10.1152/ajpheart.00429.2008.
 35. Bruder O, Wagner A, Jensen CJ, Schneider S, Ong P, Kispert EM, Nassenstein K, Schlosser T, Sabin GV, Sechtem U, Mahrholdt H. Myocardial scar visualized by cardiovascular magnetic resonance imaging predicts major adverse events in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:875–887. doi: 10.1016/j.jacc.2010.05.007.
 36. Green JJ, Berger JS, Kramer CM, Salerno M. Prognostic value of late gadolinium enhancement in clinical outcomes for hypertrophic cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:370–377. doi: 10.1016/j.jcmg.2011.11.021.
 37. Chan RH, Maron BJ, Olivetto I, Pencina MJ, Assenza GE, Haas T, Lesser JR, Gruner C, Crean AM, Rakowski H, Udelson JE, Rowin E, Lombardi M, Cecchi F, Tomberli B, Spirito P, Formisano F, Biagini E, Rapezzi C, De Cecco CN, Autore C, Cook EF, Hong SN, Gibson CM, Manning WJ, Appelbaum E, Maron MS. Prognostic value of quantitative contrast-enhanced cardiovascular magnetic resonance for the evaluation of sudden death risk in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation*. 2014;130:484–495. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.007094.
 38. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, Epstein FH, Kramer CM, Salerno M. Increased extracellular volume and altered mechanics are associated with LVH in hypertensive heart disease, not hypertension alone. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:172–180. doi: 10.1016/j.jcmg.2014.09.020.
 39. Puntmann VO, Arroyo Ucar E, Hinojar Baydes R, Ngh NB, Kuo YS, Dabir D, Macmillan A, Cummins C, Higgins DM, Gaddum N, Chowieńczyk P, Plein S, Carr-White G, Nagel E. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension*. 2014;64:762–768. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03928.
 40. Petryka J, Baksi AJ, Prasad SK, Pennell DJ, Kilner PJ. Prevalence of inferobasal myocardial crypts among patients referred for cardiovascular magnetic resonance. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2014;7:259–264. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.113.001241.
 41. Maron MS, Rowin EJ, Lin D, Appelbaum E, Chan RH, Gibson CM, Lesser JR, Lindberg J, Haas TS, Udelson JE, Manning WJ, Maron BJ. Prevalence and clinical profile of myocardial crypts in hypertrophic cardiomyopathy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2012;5:441–447. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.972760.
 42. Caselli S, Maron MS, Urbano-Moral JA, Pandian NG, Maron BJ, Pelliccia A. Differentiating left ventricular hypertrophy in athletes from that in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2014;114:1383–1389. doi: 10.1016/j.amjcard.2014.07.070.

CLINICAL PERSPECTIVE

Using selected patient populations with hypertrophic phenotypes, we provide a proof-of-concept that myocardial T1 mapping may be instrumental in discrimination between HCM and hypertension. T1-mapping indices are significantly higher in HCM in comparison with hypertension also when controlling for LGE and similar magnitudes of LVWT. Native T1 was the strongest independent discriminator between these 2 conditions. We further show that a majority of gene positive subjects have raised native T1 in the absence of phenotypically expressed disease (G+P–). Our findings propose a novel systematic approach toward discrimination of common conditions presenting with overt or borderline hypertrophic phenotypes, potentially supporting differential treatment pathways, as well as a screening tool for subclinical cardiomyopathy in G+P– subjects.

INTRODUCCIÓN

El diagnóstico diferencial de los pacientes con hipertrofia ventricular izquierda (HVI) sigue siendo un reto en la práctica clínica, en particular para diferenciar dos de las cardiopatías más frecuentes con esta expresión fenotípica: la miocardiopatía hipertrófica (MCH) y la cardiopatía hipertensiva (CHTA). La RMC es capaz de estudiar las características morfológicas, funcionales y tisulares de ambas cardiopatías, ayudando al diagnóstico diferencial entre estas dos entidades (**Figura 1**).

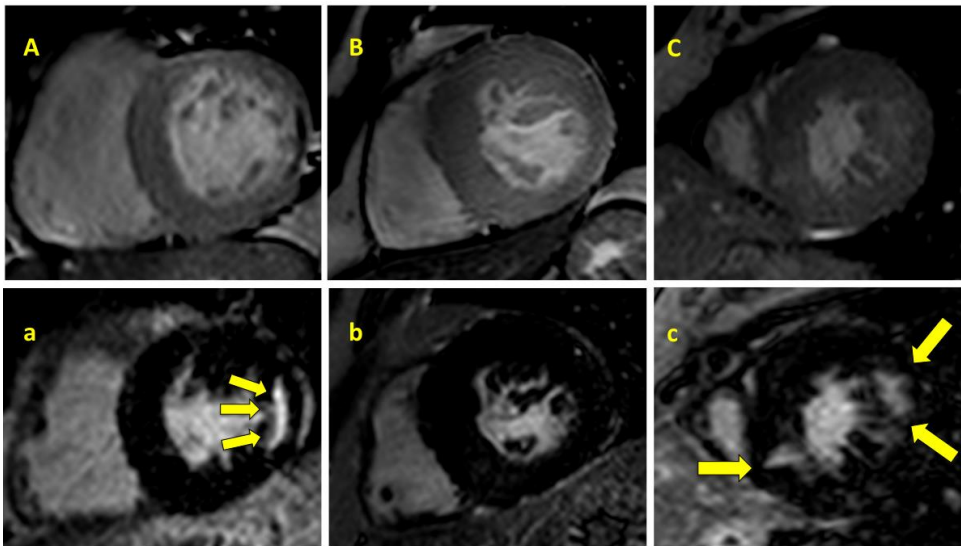


Figura 1: Imágenes representativas de cardiopatía hipertensiva (CHTA) (A) y miocardiopatía hipertrófica (MCH) (B y C). Fila superior: imágenes de cine. Fila inferior: imágenes de realce tardío. A, CHTA. Las flechas señalan una cicatriz isquémica en la pared lateral. B, MCH concéntrica sin RTG. C, MCH con áreas de RTG en los puntos de inserción superior e inferior del ventrículo derecho (flechas).

Aunque la definición de MCH (y el diagnóstico en la mayoría de los casos) se basa fundamentalmente en la sola presencia de HVI [103] (en ausencia de otra cardiopatía o afectación sistémica que justifique por sí sola tal magnitud de HVI), el fenotipo de la enfermedad es mucho más diversa. Dichas alteraciones incluyen principalmente: alteraciones morfológicas del aparato valvular mitral, disfunción de la microcirculación coronaria y alteraciones electrocardiográficas. A nivel histológico se caracteriza por hipertrofia de las fibras miocárdicas, miocitos dismórficos, desorganización de los haces musculares así como la presencia de fibrosis miocárdica (**figura 2**) [103-108]. La

acumulación de dicha fibrosis es un sustrato histológico fundamental en la fisiopatología de la MCH y está presente a lo largo de su desarrollo. La fibrosis miocárdica puede estar presente como fibrosis difusa intersticial y también como áreas o islotes de fibrosis de reemplazo, que se detectan habitualmente como zonas regionales de RTG [104]. La ausencia de dilatación del VI en contexto de HVI severa “oculta” la presencia de disfunción miocárdica global, cuantificada como fracción de eyección (FEVI) aunque la parámetros más sensibles de deformación miocárdica si se encuentran alterados [109].

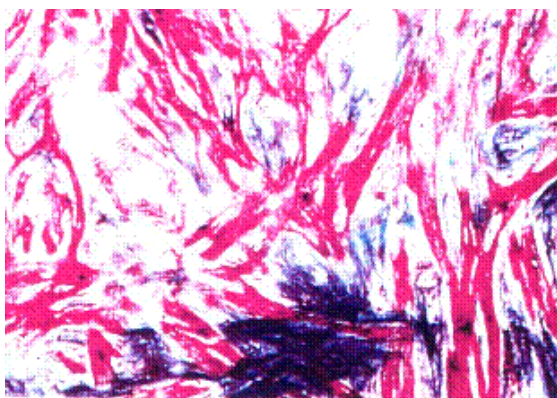


Figura 2: Muestra histológica en un paciente con MCH en el que se observa desorganización, hipertrofia extrema y ramificaciones peculiares de los miocitos, así como la fibrosis intersticial característica.

Por el contrario, la HVI en la CHTA se desarrolla en respuesta a la sobrecarga crónica de presión y al estrés de la pared del VI con la adición de miofibrillas, por otro lado, funcional y estructuralmente normales [110-113]. La fibrosis intersticial es infrecuente en la HVI secundaria a la hipertensión arterial; en la mayoría de los casos, la CHTA se manifiesta en una fase “compensada” - es decir antes de que ocurran los cambios geométricos y metabólicos en la que la expansión del espacio extracelular es poco marcada [113]. Sin embargo la fibrosis miocárdica puede aparecer en las fases avanzadas de la enfermedad, junto con la dilatación y disfunción del VI (remodelación excéntrica del VI) [18,113,114]. Por otro lado, la fibrosis de reemplazo, si está presente, es predominantemente subendocárdica y se relaciona con la presencia de enfermedad coronaria concomitante [18,28,105, 114] (**Figura 1**).

Los principales dilemas en el diagnóstico diferencial de estas dos entidades incluye el hallazgo de HVI muy severa principalmente concéntrica sin un patrón patognomónico de RTG en contexto de antecedentes de HTA así como la presencia de HVI “límite o

ligera” en portadores de mutaciones sarcoméricas en ausencia de una expresión fenotípica completa.

Como ya se ha descrito a lo largo de este trabajo, los índices de T1 permiten la detección de la afectación miocárdica difusa, mientras que el RTG visualiza las áreas de fibrosis regional, como es la fibrosis de reemplazo [3,18,107-110,115]. En esta parte del trabajo, hemos estudiado si la detección de la afectación miocárdica difusa y de fibrosis regional por los mapas de T1 y RTG respectivamente permite discriminar entre la MCH y la CHTA; en segundo lugar hemos evaluado si los índices de T1 son capaces de detectar la afectación subclínica en familiares de primer grado de MCH portadores de mutaciones sarcoméricas, pero sin evidencia de HVI (G+/HVI-).

MÉTODOS:

Sujetos de estudio:

Sujetos consecutivos incluidos en el estudio multicéntrico prospectivo observacional longitudinal (*International T1 multicentre CMR study*) y con los criterios de inclusión que se detallan a continuación fueron incluidos en este estudio [15].

Los criterios de inclusión para los diferentes grupos de sujetos se basaron en los criterios diagnósticos previamente aceptados [10,103,116] utilizando mediciones de RMC:

- **Grupo 1, MCH:** pacientes con MCH (n = 95), mediante la demostración de una HVI severa (≥ 15 mm) asociado con un VI no dilatado en ausencia de aumento de la tensión de la pared VI u otra enfermedad cardíaca o sistémica que pudiera resultar en una hipertrofia de similar magnitud [10,103]. Todos los pacientes con MCH mostraban un fenotipo típico, permitiendo un diagnóstico inequívoco. No se incluyeron a pacientes sometidos a ablación septal o miectomía.
- **Grupo 2, CHTA:** pacientes con HTA esencial en tratamiento antihipertensivo (n = 69) (presión arterial sistólica de > 140 mm Hg, presión arterial diastólica > 95 mm Hg), evidencia de HVI concéntrica definida como > 12 mm en el septo basal y segmentos inferolaterales [25,116] y sin dilatación VI.
- **Grupo 3, G+/HVI- :** familiares de primer grado de pacientes con MCH, portadores de mutaciones sarcoméricas clínicamente relevantes, pero sin evidencia de HVI (máximo espesor de pared ≤ 13 mm) (n = 23) [103,107,108,115] .

- **Grupo 4, controles:** 23 sujetos normotensos, apareados por edad y sexo, sin medicación habitual y con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío.

Los criterios de exclusión para todos los sujetos fueron historia de la actividad atlética, diagnóstico previo de amiloidosis o enfermedad conocida de Anderson-Fabry, enfermedad coronaria significativa, así como las contraindicaciones clásicas para un estudio de RMC.

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (RTG y mapeo de T1). Los estudios se realizaron en escáneres de 1,5 o 3 - Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos).

Los detalles de las secuencias específicas y post-procesado han sido ya descritas en el apartado de metodología general.

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

De manera particular en esta parte del trabajo, se utilizó la regresión logística uni y multivariante para comparar las distintas variables adquiridas por RMC para discriminar entre los distintos fenotipos que pueden suponer un reto diagnóstico en la práctica clínica:

- MCH vs. CHTA
- G+/HVI- vs. controles
- MCH_{sin RTG} vs. CHTA_{sin RTG}
- MCH vs. CHTA severa (HVI \geq 15mm)
- G+/HVI- vs. CHTA ligera (HVI \leq 13mm (que coinciden con los criterios de diagnóstico de espesor de pared \leq 13 mm para los familiares de primer grado de pacientes con MCH)) [10,103,115,116].

RESULTADOS

Las principales características demográficas de los sujetos se presentan en la **Tabla 1**. Los pacientes con CHTA presentaban cifras de presión arterial sistólica más alta (p

<0,05). Cinco sujetos con CHTA presentaban diabetes mellitus tipo II controlada con dieta.

Entre los sujetos G+/HVI-, las anomalías genéticas encontradas fueron las siguientes: obtuMYBPC3 (n = 11, 49%), MYH7 (n = 9, 39%) y TNNT2 (n = 3, 13%).

Tabla 1. Características de los grupos de estudio. ASC: área superficie corporal. PA: presión arterial.

	Controles (n=23)	Sujetos G+/LVH (n=23)	MCH (n=95)	CHTA (n=69)	Sig. (valor de p)
Edad, años	44±15	41±18	55±14	54±13	<0.0001
Sexo (varón, n/%)	14(61)	16(69)	64(68)	45(65)	0.6
ASC (m ²)	1.6±0.1	1.8±0.1	1.96±0.2	2.01±0.2	0.03
PA sistólica (mmHg)	119±10	120±15	120±20 *	147±20	0.003
PA diastólica (mmHg)	79±7	77±9	78±12	83±10	0.24
Frecuencia cardíaca (lpm)	65±11	67±17	70±12	74±15	0.05
Clase NYHA					<0.001
NYHA I (n,%)	23(100)	19(83)	62(65)	39(57)	
NYHA II (n,%)	/	4(17)	21(22)	27(39)	
NYHA III (n,%)	/	/	12(13)	3(4)	

Los pacientes con MCH presentaron mayor masa del VI y mayor espesor de pared (**tabla 2**) (p<0,0001). Ambos grupos mostraron disfunción diastólica; un mayor porcentaje de pacientes con MCH mostraron disfunción diastólica grado II. Los sujetos G+/HVI- mostraron valores similares en las variables morfológicas y funcionales en comparación con los controles. Se observaron la presencia de criptas miocárdicas en el 5% de los sujetos con MCH y en el 6% de la CHTA.

El 68% de los pacientes con MCH mostraron áreas de RTG, de los cuales el 46% se encontraban localizadas en uno o en ambos puntos de inserción del VD. 16 pacientes con CHTA mostraron áreas de RTG, 10 de los cuales tenían un patrón isquémico. Dos sujetos G+/HVI- mostraron una zona de RTG, con patrón no isquémico.

Comparaciones de los índices de T1 entre grupos

El valor de T1 nativo y la fracción de VEC fue significativamente mayor en los pacientes con MCH que en CHTA (**Tabla 2, Figura 3**; p <0,0001), incluso en el subgrupo de pacientes sin evidencia de RTG (MCH_{sin RTG} vs. CHTA_{sin RTG}, T1 nativo (ms): 1165 ± 36 vs. 1059 ± 29; VCE (%) 31 ± 4 vs. a 26 ± 4; p <0,0001) (**Figura 4**).

Los pacientes con MCH con y sin áreas de RTG mostraron valores similares de los diferentes índices de T1 (MCH_{con RTG} vs. MCH_{sin RTG}, T1 nativo (mseg): 1170 ± 44 vs. 1165 ± 36; VEC (%) 32 ± 4 vs. a 32 ± 3; p> 0,05).

Tabla 2: Resultados de función diastólica por ecocardiografía así como de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular (incluido los valores de T1 y λ) por RMC en los diferentes grupos de estudio.

*significativo MCH vs. CHTA, § controles vs. Sujetos G+/LVH

	Controles (n=23)	Sujetos G+/HVI- (n=23)	MCH (n=95)	CHTA (n=69)	Sig. (valor de p)
Grado de disfunción diastólica					
Normal (n, %)	23(100)	17(74)§	19 (20)	15 (22)	<0.001
Grado I (n, %)	/	6(26)	58(61)	50(72)	
Grado II (n, %)	/	/	18(19)*	4(6)	
E/E' (septal)	5±2	7±4	13±4	11±6	0.007
Tiempo de deceleración (mseg)	153±13	161±12	212±16	199±10	<0.001
Variables funcionales y estructurales					
VTD, ml/m ²	77±12	80±17	75±17	74±22	0.22
FEVI %	63±8	62±8	64±10	62±11	0.7
FEVD %	61±10	60±9	66±9	63±9	0.001
Masa VI, ml/m ²	58±16	56±14	97±29*	70±19	<0.000 1
Máximo espesor de pared (mm)	8±1	9±2	19±4*	14±5	<0.001
RTG:					
Presente (n, %)	0	2(9)	65(68)*	16(23)	<0.001
Extensión de RTG (% masa total)	/	1.1±0.9	5.5±4.8*	2.6±2.0	<0.001
RTG en las zonas de inserción de VD (n, %)	0	0	30(46)*	1(1)	<0.001
Patrón isquémico (n, %)	0	0	3(3)*	7(10)	<0.001
Índices de T1					
T1 nativo septal (mseg)	1044±18	1105±17§	1169±41*	1058±29	<0.001
T1 nativo en eje corto (mseg)	1023±44	1055±55	1102±58*	1033±68	<0.001
T1 septal postcontraste (mseg)	446±70	434±67	379±47*	429±60	<0.001
T1 en eje corto postcontraste (mseg)	438±37	424±70	390±44	422±66	0.06
λ	0.43±0.1	0.45±0.08	0.52±0.09*	0.44±0.07	<0.001
Fracción de VCE	0.24±0.06	0.25±0.04	0.31±0.06*	0.24±0.04	<0.001
T1 nativo anormal [23] (n,%)	0(0)	15(65)§	92(98)*	3(4)	<0.001

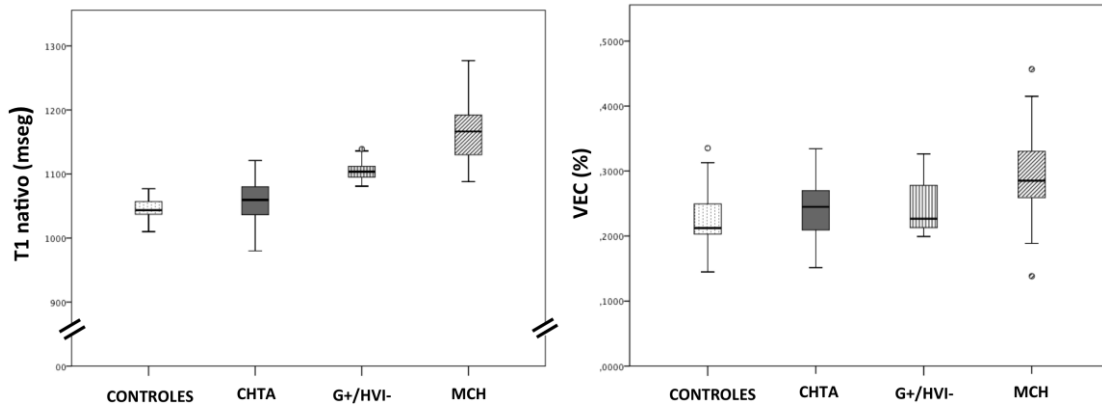


Figura 3: Diagramas de caja para los valores de T1 (A) nativo y (B) fracción de volumen extracelular (VEC) en controles, cardiopatía hipertensiva (CHTA), sujetos con G+/HVI-, y miocardiopatía hipertrófica (MCH).

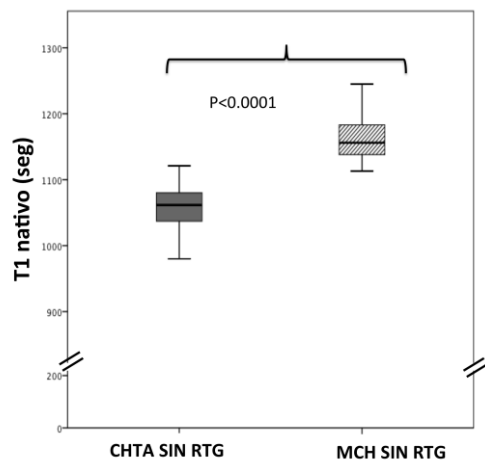


Figura 4: Diagramas de caja para los valores de T1 nativo en los subgrupos de cardiopatía hipertensiva (CHTA) y miocardiopatía hipertrófica (MCH) sin áreas de realce tardío (RTG).

Los distintos tipos morfológicos de MCH (concéntrica, septal, apical o mesoventricular) presentaron similares valores de T1 ($p > 0,05$ para todos). Noventa y tres pacientes con MCH (98%) tuvieron valores patológicos de T1 [15]. En el estudio por subgrupos, controlando por el espesor máximo de pared (≥ 15 mm) [10,103], los pacientes con MCH tenían índices de T1 significativamente más altos en comparación con el subgrupo de pacientes con CHTA (MCH vs. $\text{CHTA}_{\geq 15\text{mm}}$ ($n = 19$); T1 nativo (ms) 1169 ± 41 vs. 1059 ± 38 ; fracción de VEC (%) 32 ± 4 vs 26 ± 4 ; $p < 0,001$ para todos).

En comparación con los controles, el valor de T1 nativo fue significativamente mayor en los sujetos G+/HVI- ($p < 0,0001$), mientras que no se detectó diferencias significativas en la fracción de VEC ($p = 0,49$). Un total de 15 sujetos G+/HVI- (65%) presentaron un valor de T1 nativo anormal [15].

En comparación con el subgrupo de pacientes con CHTA con espesor de pared de 13 mm ($\text{CHTA}_{\leq 13\text{mm}}$, $n = 24$, edad: 49 ± 9 años), los sujetos G+/HVI- mostraban valores elevados de T1 nativo, (G+/HVI- vs. $\text{CHTA}_{\leq 13\text{mm}}$: 1105 ± 17 vs 1056 ± 31 , $p < 0,0001$), mientras que la fracción de VEC fue similar entre los grupos ($p = 0,62$). Los valores T1 fueron similares en los subgrupos de CHTA con distintos espesores de pared ($\text{CHTA}_{\leq 13\text{mm}}$ y $\text{CHTA}_{\geq 15\text{mm}}$, T1 nativo (mseg), 1056 ± 31 vs. 1059 ± 18 , $p = 0,51$; VEC, %, $0,23 \pm 3$ vs. $0,23 \pm 4$, $p = 0,79$).

Análisis de las relaciones

En los pacientes con MCH se observó una correlación positiva entre el valor de T1 nativo y la masa del VI ($r = 0,47$, $p < 0,001$), con el espesor máximo de pared ($r = 0,44$, $p < 0,001$) y con el ratio E/é' ($r = 0,33$, $p = 0,034$), mientras que aquellos con CHTA no mostraron asociaciones significativas entre estas variables ($r = 0,19$, $r = 0,13$, $r = 0,01$, $p > 0,5$, respectivamente) (**Figura 5**). El grado de la NYHA no mostró ninguna asociación con el T1 nativo en ninguno de los grupos.

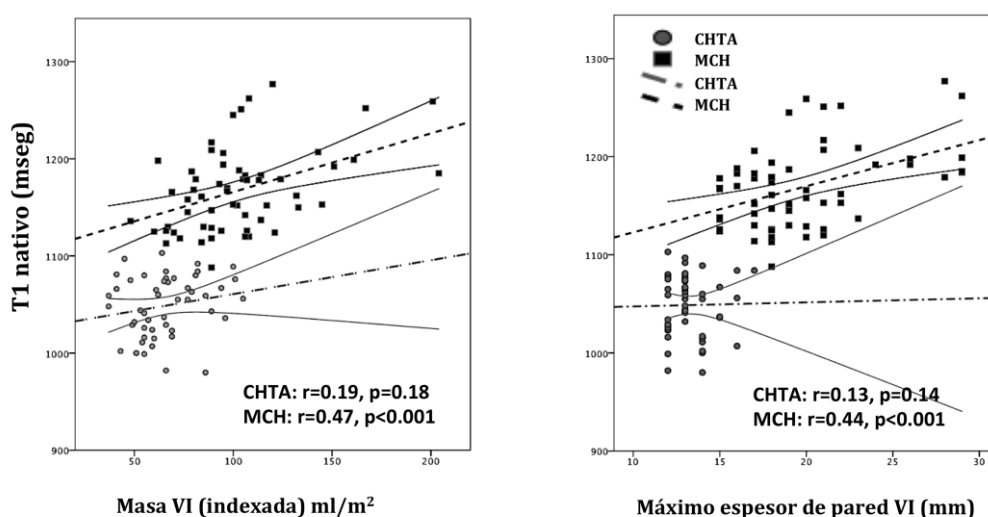


Figura 5: Correlación bivariada entre el valor de T1 nativo y la masa y el máximo espesor de pared del VI. Los pacientes con MCH mostraron una correlación positiva entre el T1 nativo y la masa del VI indexada ($r = 0,47$, $P < 0,01$) y el espesor máximo de pared del VI ($r = 0,44$, $p < 0,01$). Los pacientes con CHTA no mostraron asociación significativa entre estas variables.

Discriminación entre los diferentes grupos

En el análisis multivariado de regresión logística binaria, incluyendo la fracción de VEC, la presencia de RTG, el espesor máximo de pared y la masa miocárdica del VI, el valor de T1 nativo fue identificado como el parámetro independiente de discriminación entre los pacientes con MCH y CHTA con una sensibilidad del 96%, especificidad del 98% y precisión diagnóstica del 97% (**tabla 3, A**).

Del mismo modo, el tiempo de T1 nativo fue la única variable capaz de diferenciar entre los portadores de mutaciones sarcoméricas (G+/HVI-) de los controles (**tabla 3B y figura 6**).

La **tabla 3 C-E** muestra los resultados en la discriminación de los distintos subgrupos (MCH vs. CHTA severa (con máximo espesor de pared $\geq 15\text{mm}$); sujetos G+/HVI- vs. CHTA (con espesor de pared de 11-13mm); MCH sin RTG vs. CHTA sin RTG. El valor de T1 nativo demostró ser un parámetro independiente capaz de discriminar entre la MCH y la CHTA severa (espesor de pared $\geq 15\text{ mm}$), así como entre ambas cardiopatías en aquellos pacientes sin evidencia de RTG y por último entre los pacientes con CHTA con espesor límite de pared (11-13 mm) y los parientes de MCH portadores de alteraciones genéticas.

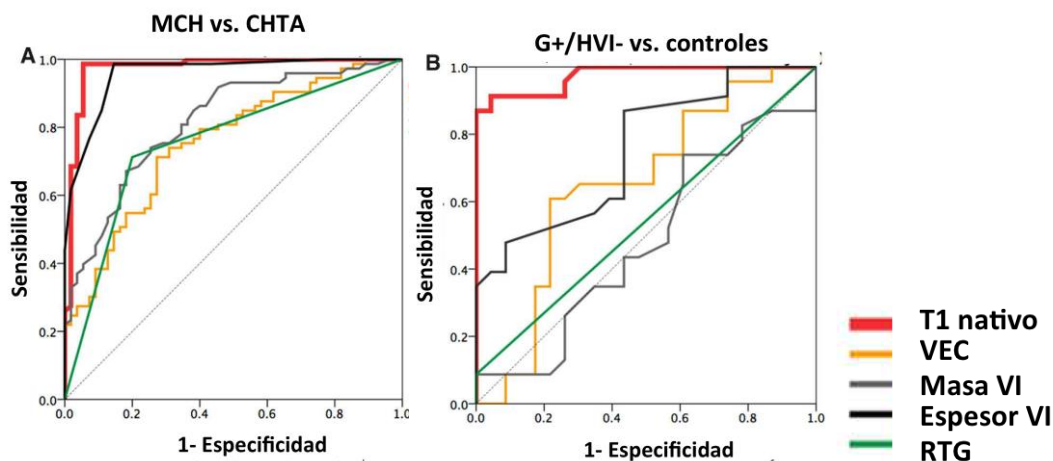


Figura 6: Curvas ROC en la discriminación entre la miocardiopatía hipertrófica (HCM) y la cardiopatía hipertensiva (A) y en la discriminación entre G+/HVI- y controles (B).

Tabla 3. Resultado del análisis de regresión logística binaria y curvas ROC para valorar distintas variables de RMC en la discriminación entre: A- MCH Y CHTA ; B-Controles y sujetos G+/LVH-; C-MCH vs. CHTA severa (con máximo espesor de pared $\geq 15\text{mm}$); D- Sujetos G+/HVI- vs. CHTA (con espesor de pared de 11-13mm); E- MCH sin RTG vs. CHTA sin RTG
 ABC – área bajo la curva, VPP valor predictivo positivo, VPN – valor predictivo negativo, * $p < 0.01$, ** $p < 0.001$, NS $p > 0.05$.

A.

Biomarcadores	ABC (95%CI)	Valores de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Precisión diagnóstica (95%IC)
MCH VS CHTA							
Análisis univariado							
T1 nativo septal (mseg)	0.97(0.94-1.00)**	1110	98(94-99)	96(90-98)	97(93-98)	98(91-99)	97(92-99)
T1 nativo eje corto (mseg)	0.79 (0.70–0.89)**	1067	77 (67–89)	71 (58–82)	71 (58–82)	73 (63–81)	71 (61–81)
VEC septal, %	0.76(0.67-0.84)**	0.29	71(63-81)	76(67-84)	74(65-81)	71(61-81)	73(63-82)
VEC eje corto, %	NS	0.30	63 (49–70)	70 (58–78)	72 (59–73)	61 (54–67)	63 (51–73)
RTG (presente)	0.76(0.64-0.82)**	/	68(61-74)	76(67-84)	80(72-87)	63(56-70)	71(64-78)
Espesor máximo de pared (mm)	0.93(0.92-0.99)**	16	84(78-88)	91(81-95)	92(85-96)	81(73-85)	87 (79-90)
Masa VI (indexada) (g/m^2)	0.82(0.73-0.87)**	84	64(54-71)	80(73-86)	75(68-80)	71(60-78)	73(65-79)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%CI)					
T1 nativo septal (mseg)	26.1	1.121(1.057-1.217)**	98(94-99)	96(90-99)	96(90-99)	98(94-99)	97(93-99)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): VCE (0.173); RTG (presente) (0.01); Espesor máximo de pared (0.003); Masa VI (indexada) (0.60)							
Para el modelo: Chi^2 : 127, $p < 0.001$; -2Log LH: 47.9, Cox&Snell R^2 : 0.63, Nagelkerke R^2 : 0.85							

B.

Biomarcadores	ABC (95%CI)	Valores de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Precisión diagnóstica (95%IC)
CONTROLES vs. SUJETOS G+/LVH-							
Análisis univariado							
T1 nativo septal (mseg)	0.97(0.94-1.00)**	1089	96(91-99)	87(79-91)	92(79-97)	97(92-99)	92(81-98)
T1 nativo eje corto (mseg)	0.78 (0.69–0.87)**	1056	76 (64–88)	69 (56–77)	67 (54–75)	70 (61–78)	68 (56–78)
VEC septal, %	NS		/	/	/	/	/
VEC eje corto, %	NS						
RTG (presente)	NS		/	/	/	/	/
Espesor máximo de pared (mm)	NS						
Masa VI (indexada) (g/m ²)	NS		/	/	/	/	/
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%CI)					
T1 nativo (mseg)	11.2	1.139(1.055-1.230)**	91(78-96)	91(79-98)	92(79-98)	91(77-98)	92(77-98)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): ECV (0.51); RTG (presente) (0.87); Máximo espesor de pared (0.004); Masa VI (indexado) (0.32)							
Para el modelo: Chi ² : 45.5, p<0.001; -2Log LH: 18.3, Cox&Snell R ² : 0.63, Nagelkerke R ² : 0.84							

C.

Biomarcadores	ABC (95%CI)	Valores de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Precisión diagnóstica (95%IC)
MCH vs. CHTA $\geq 15\text{mm}$							
Análisis univariado							
T1 nativo septal (mseg)	0.98 (0.97-1.00) **	1102	97 (91-99)	98 (93-99)	99 (92-99)	91 (86-97)	98 (91-99)
VCE septal, %	0.78 (0.67-0.89)**	0.26	69 (68-73)	73 (59-76)	72 (66-72)	58 (30-62)	71 (59-76)
RTG (presente)	0.69 (0.55-0.91)*	/	70 (37-91)	68 (65-70)	95 (90-99)	19 (9-25)	69 (62-73)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%CI)					
T1 nativo septal (mseg)	12.7	1.092(1.051-1.131)**	96 (89-99)	98 (92-99)	99 (91-99)	91 (85-98)	98 (91-99)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): VEC (0.175); RTG (presente) (0.04)							
Para el modelo: Chi2: 31, p<0.001; -2Log LH: 25.2, Cox&Snell R2: 0.29, Nagelkerke R2: 0.61							

D.

Biomarcadores	ABC (95%CI)	Valores de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Precisión diagnóstica (95%IC)
SUJETOS G+/HVI- vs. CHTA_{13mm}							
Análisis univariado							
T1 nativo septal (mseg)	0.86(0.78-0.95)**	1095	95 (88-98)	65 (48-75)	83 (62-95)	87 (81-91)	86 (77-92)
VCE septal, %	NS	/	/	/	/	/	/
RTG (presente)	NS	/	/	/	/	/	/
Espesor máximo de pared (mm)	NS	/	/	/	/	/	/
Masa VI (indexada) (g/m ²)	NS	/	/	/	/	/	/
Análisis multivariado no realizado, al ser el valor de T1 la única variable significativa							

E.

Biomarcadores	ABC (95%CI)	Valores de corte	Especificidad (95%IC)	Sensibilidad (95%IC)	VPP (95%IC)	VPN (95%IC)	Precisión diagnóstica (95%IC)
MCH_{RTG}. vs. CHTA_{RTG}.							
Análisis univariado							
T1 nativo septal (mseg)	0.98 (0.94-1.00)**	1106	96(85-99)	98(92-99)	98(91-99))	96(85-99)	98(89-99)
VCE septal, %	0.78 (0.65-0.87)**	0.26	59(40-76)	67(59-75)	80(70-88)	43(29-56)	67(53-75)
Masa VI (indexada) (g/m ²)	0.85 (0.75-0.94)**	84	76(61-87)	86(78-92)	86(78-92)	76(61-87)	83(78-92)
Espesor máximo de pared (mm)	0.91 (0.86-0.98)**	16	86(73-95)	90(83-95)	92(84-97)	83(70-91)	89(79-95)
Análisis multivariado							
	Wald	Exp(B) (95%CI)					
T1 nativo septal (mseg)	16.1	11.079 (1.040-1.120)**	96(84-99)	98(90-99)	98(90-99)	96(84-99)	97(88-99)
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): VEC (0.62); Máximo espesor de pared (0.009); Masa VI(indexada): (0.31)							
Para el modelo: Chi2: 61, p<0.001; -2Log LH: 39, Cox&Snell R2: 0.61, Nagelkerke R2: 0.82							

DISCUSIÓN

En esta parte del estudio, nuestros resultados demuestran que en nuestra cohorte de pacientes preseleccionados, los índices de T1 son una herramienta útil en el diagnóstico diferencial entre pacientes con MCH y CHTA; en primer lugar porque dichos valores son diferentes en ambas cardiopatías y en segundo lugar porque hemos demostrado que el valor de T1 nativo es el discriminador más potente incluso en los subgrupos de pacientes sin evidencia de RTG o cuando se incluyeron los pacientes con CHTA más severas (espesor de pared ≥ 15 mm). Además hemos demostrado que los familiares de pacientes con MCH con alteraciones genéticas relevantes tienen valores de T1 significativamente más altos que los controles o que los pacientes con CHTA “ligera” (espesor de pared 11-13mm). Este es un hallazgo clínicamente importante puesto que puede ayudar a diferenciar aquellos pacientes con enfermedad pero sin expresión fenotípica de aquellos con HTA que pese a tener una genética positiva, la HVI ligera es secundaria principalmente a su HTA. Nuestros resultados podrían plantear un nuevo enfoque para el screening y el diagnóstico de aquellos casos que se presentan con fenotipos límites para una u otra cardiopatía.

Las dificultades en el correcto diagnóstico de los distintos fenotipos con HVI limitan un correcto manejo, tratamiento y estratificación de riesgo de los pacientes. A pesar de que el diagnóstico actual de la MCH se basa en el hallazgo de HVI severa con espesor de pared ≥ 15 mm (en ausencia de otras causas que lo justifiquen) este enfoque es frecuentemente insuficiente para establecer un diagnóstico definitivo [10,103]. Las complejas alteraciones histológicas que caracterizan la MCH [103-106] y los consiguientes cambios funcionales a nivel del miocardio [18,108,109,115] (incluyendo la fibrosis de reemplazo, alteración de la deformación miocárdica y la presencia de disfunción diastólica) ayudan a orientar el diagnóstico en presencia de HVI. La presencia de RTG, mas frecuentemente localizado en las zonas de inserción del VD es particularmente útil en el diagnóstico diferencial, así como en la estratificación de riesgo [103,110]. Sin embargo hasta el 40% de los pacientes con MCH no muestran evidencia de RTG. Mientras que la ausencia de RTG implica la ausencia de anomalías regionales del miocardio, no excluye la afectación difusa del mismo. Las técnicas de mapeo de T1 proporcionan la capacidad detectar de manera no invasiva la afectación miocárdica difusa [11,28,107,108,115]. Tanto nuestro grupo como otros grupos de investigación han demostrado que los pacientes con MCH tienen índices de T1 anormales compatibles con afectación miocárdica difusa, incluso en ausencia de RTG

[18,107,108]. En este trabajo, demostramos que los índices de T1 son una herramienta clínicamente útil para diferenciar la MCH y la CHTA, incluso en pacientes sin RTG, o cuando se ajusta el análisis para grados similares de espesor de pared. Cabe destacar que en nuestra cohorte, los pacientes con MCH presentaron valores de T1 nativo entre 2 y 5 desviaciones estándar (DE) por encima de la media del rango de referencia, mientras que en los pacientes con HTA “compensada” el valor de T1 nativo se encontró por debajo de 2 DE [15]. Esta observación concuerda con un estudio previo en pacientes con HTA mostrando que los valores T1 nativos fueron mayores en comparación con el grupo control (normotensos), aunque también dentro 2DE del rango de referencia correspondiente [117].

Otros trabajos han demostrado que la fibrosis miocárdica difusa, condicionada genéticamente, es fundamental en el desarrollo de la MCH y ocurre de manera precoz en los portadores de mutaciones sarcoméricas, incluso antes del desarrollo de HVI. Nuestros resultados corroboran estas observaciones mostrando valores elevados de T1 en la fase subclínica de los familiares de pacientes con MCH (portadores de anomalías genéticas), apoyando la hipótesis de que la fibrosis difusa no es una consecuencia de la HVI severa, de la presencia de obstrucción dinámica del tracto de salida o de la enfermedad microvascular [107,108,115]. En nuestra cohorte, la gran mayoría de los pacientes con MCH mostraron un T1 nativo anormal (un 98%), lo que indica que en la MCH fenotípicamente manifiesta un valor de T1 dentro de los límites normales es un hallazgo extremadamente raro [10]. Dos tercios de los sujetos G+/HVI- mostraron T1 nativo anormal, lo que sugiere que la enfermedad difusa (fibrosis difusa) está presente y es detectable aun en ausencia de una expresión fenotípica manifiesta [107,108,115]. A medida que más familias se someten a pruebas genéticas y al screening de la MCH, una nueva población de sujetos con posible afectación subclínica está en auge [10,103]. El diagnóstico genético ayuda a identificar aquellas mutaciones sarcómericas relevantes en familias afectas, identificando sujetos en riesgo de desarrollar la enfermedad. El valor de T1 nativo aparece como una herramienta complementaria al estudio genético para identificar a aquellos con anomalías miocárdicas en la fase subclínica de la enfermedad. Dado que el remodelado miocárdico difuso puede ser un proceso dinámico, la posibilidad de monitorizar el valor de T1 nativo podría proporcionar una nueva manera de valorar la progresión de la enfermedad.

LIMITACIONES

Dado la naturaleza del estudio con un número relativamente pequeño de pacientes, nuestros resultados deben ser validados en futuros estudios prospectivos con mayor número de sujetos que permitan la generalización de su aplicación clínica.

Cabe señalar que otras cardiopatías que cursan con HVI fueron explícitamente excluidas (el corazón del deportista, amiloidosis cardíaca o enfermedad de Fabry disease conocida).

En conclusión, nuestro estudio demuestra que la detección de la afectación miocárdica difusa intersticial por los índices de T1 permite diferenciar con gran precisión entre la HVI en relación a una MCH o secundaria a HTA. Además, demuestra que el valor T1 nativo puede servir como un nuevo marcador no invasivo capaz de detectar la afectación miocárdica precoz en familiares de pacientes con MCH portadores de anomalías genéticas.

OBJETIVO 2 (marcador de remodelado):

La rigidez Aórtica y la fibrosis miocárdica intersticial por mapeo de T1 se asocian independientemente a los parámetros de remodelado en pacientes con miocardiopatía dilatada.

Aortic Stiffness and Interstitial Myocardial Fibrosis by Native T1 Are Independently Associated With Left Ventricular Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy

Valentina O. Puntmann, Eduardo Arroyo Ucar, Rocio Hinojar Baydes, Ning Binti Ngah, Yen-Shu Kuo, Darius Dabir, Alexandra Macmillan, Ciara Cummins, David M. Higgins, Nicholas Gaddum, Phil Chowienczyk, Sven Plein, Gerry Carr-White and Eike Nagel

Hypertension. 2014;64:762-768; originally published online July 14, 2014;

doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.114.03928

Hypertension is published by the American Heart Association, 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75231

Copyright © 2014 American Heart Association, Inc. All rights reserved.

Print ISSN: 0194-911X. Online ISSN: 1524-4563

The online version of this article, along with updated information and services, is located on the
World Wide Web at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/64/4/762>

Data Supplement (unedited) at:

<http://hyper.ahajournals.org/content/suppl/2014/07/14/HYPERTENSIONAHA.114.03928.DC1>

Aortic Stiffness and Interstitial Myocardial Fibrosis by Native T1 Are Independently Associated With Left Ventricular Remodeling in Patients With Dilated Cardiomyopathy

Valentina O. Puntmann, Eduardo Arroyo Ucar, Rocio Hinojar Baydes, Ning Binti Ngah, Yen-Shu Kuo, Darius Dabir, Alexandra Macmillan, Ciara Cummins, David M. Higgins, Nicholas Gaddum, Phil Chowienczyk, Sven Plein, Gerry Carr-White, Eike Nagel

Abstract—Increased aortic stiffness is related to increased ventricular stiffness and remodeling. Myocardial fibrosis is the pathophysiological hallmark of failing heart. We investigated the relationship between noninvasive imaging markers of myocardial fibrosis, native T1, and late gadolinium enhancement, respectively, and aortic stiffness in ventricular remodeling. Consecutive patients with known dilated cardiomyopathy (n=173) underwent assessment of cardiac volumes and function, T1 mapping, scar imaging, and pulse wave velocity, a measure of aortic stiffness. Asymptomatic healthy volunteers served as controls (n=47). Controls and patients showed an increase in pulse wave velocity with age, which was accelerated in the presence of cardiovascular disease. On the contrary, native T1 increased with age in patients, but not in controls. Pulse wave velocity was associated with native T1 in the presence of disease, but not in health. Native T1 showed a strong relationship with markers of structural and functional left ventricular remodeling and diastolic impairment. Ischemic and nonischemic pathophysiology of ventricular remodeling showed a similar slope of relationship between pulse wave velocity and native T1. However, in nonischemic patients, increase in pulse wave velocity was associated with greater increase in native T1. Aortic stiffness is related to age, and this process is accelerated in the presence of disease. On the contrary, increase in interstitial myocardial fibrosis is associated with age in the presence of disease. Patients with ischemic and nonischemic dilated cardiomyopathy have a similar relationship between native T1 and pulse wave velocity, which is stronger in the latter group. (*Hypertension*. 2014;64:762-768.) • [Online Data Supplement](#)

Key Words: cardiomyopathy, dilated ■ endomyocardial fibrosis ■ vascular stiffness

Aging influences the structural and functional properties of the arterial and ventricular system: the central arteries dilate and their walls become thicker and stiffer, adding onto the cardiac workload.¹ Increased aortic stiffness impedes forward displacement of left ventricular (LV) stroke volume as well as efficient diastolic filling, leading to LV dysfunction and stiffness, remodeling, and heart failure.¹⁻³ Pulse wave velocity (PWV), a measure of aortic stiffness, is a marker of aortic characteristic impedance and LV afterload. Increase in aortic stiffness is associated with traditional cardiovascular risk factors and independently predictive of adverse cardiovascular events.⁴⁻⁸ Evidence suggests that increased aortic stiffness relates to adverse extracellular matrix turnover and LV remodeling in dilated cardiomyopathies and relates to poorer prognosis.⁸⁻¹⁰

Myocardial dysfunction and remodeling is associated with its pathophysiological hallmark—myocardial

fibrosis.¹¹⁻¹⁴ Diffuse interstitial or replacement myocardial fibrosis has been demonstrated as a common feature in a broad variety of heart conditions, leading to ventricular remodeling and dilated cardiomyopathy (DCM).^{15,16} Cardiovascular magnetic resonance (CMR) can uniquely characterize the extent of replacement fibrosis by late gadolinium enhancement (LGE; Figure 1). Myocardial T1 mapping is an emerging technique for assessment of interstitial diffuse myocardial fibrosis. Both markers have been associated with adverse outcome in patients with heart failure.^{17,18} In this study, we examined whether noninvasive measures of myocardial fibrosis by T1 mapping and LGE, respectively, relate to the increase in aortic stiffness in DCM and whether this relationship differs by the cause of underlying DCM, because of ischemic and nonischemic pathophysiology.

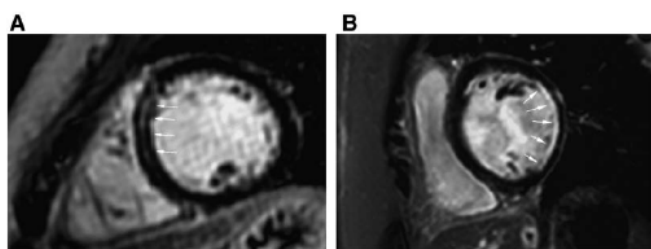


Figure 1. Ischemic and nonischemic cardiomyopathies and their phenotypic equivalents by cardiovascular magnetic resonance.

Methods

Consecutive patients with established DCM in accordance with the criteria of the World Health Organization/ International Society and Federation of Cardiology of ≤ 6 months' duration were eligible for inclusion. Patients were classified as ischemic heart disease (IHD) if they had at least 1 of the following: (1) significant documented coronary artery disease, (2) previous coronary revascularization, (3) previous history of myocardial infarction, (4) evidence of ischemic-type LGE or significant inducible ischemia on CMR.¹⁹ Diagnosis of nonischemic DCM (NICM) was based on the evidence of (1) increased LV end-diastolic volume indexed to body surface area, (2) reduced LV ejection fraction compared with published reference ranges normalized for age and sex, (3) absence of subendocardial LGE indicative of previous myocardial infarction, and (4) absence of any specific identifiable underlying cause (eg, aortic or valvular disease, myocarditis, amyloid, hypertrophic cardiomyopathy).^{17,20}

Asymptomatic and normotensive subjects taking no regular medication and with no significant medical history (and consequently normal CMR findings, including volumes and mass) served as controls.²¹ Age,

sex, systolic/diastolic blood pressure, body mass index, presence of cardiovascular risk factors (age, family history, hypertension, diabetes mellitus, dyslipidemia, history of smoking), New York Heart Association class, symptoms, medication, and findings of transthoracic echocardiography < 3 months preceding the CMR were recorded. Exclusion criteria for all subjects were the generally accepted contraindications to CMR (implantable devices, cerebral aneurysm clips, cochlear implants, severe claustrophobia) or a history of renal disease with a current estimated glomerular filtration rate < 30 mL/min per 1.73 m². All procedures were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The study protocol was reviewed and approved by the institutional ethics committee, and written informed consent was obtained from all participants. All procedures followed were in accordance with institutional guidelines.

CMR Image Acquisition

CMR imaging was performed using a clinical 3-T scanner equipped with advanced cardiac software, multitransmit technology, and a 32-channel receiver coil (Achieva; Philips Healthcare, Best, The Netherlands). Details of all sequence parameters (cines, LGE

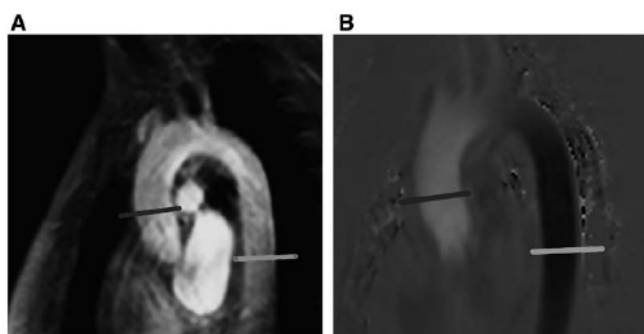


Figure 2. Measurement of proximal pulse wave velocity using an inplane gradient echo sequence (A, cine; B, phase contrast readout) by dividing the distance between the 2 locations with a measurement of the time delay required for the arrival of the pulse wave between the 2 locations. Transit time was defined as the temporal shift of the wave foot (C) and required the location of both the local velocity minima at end diastole and the highest blood acceleration during the systolic upslope.

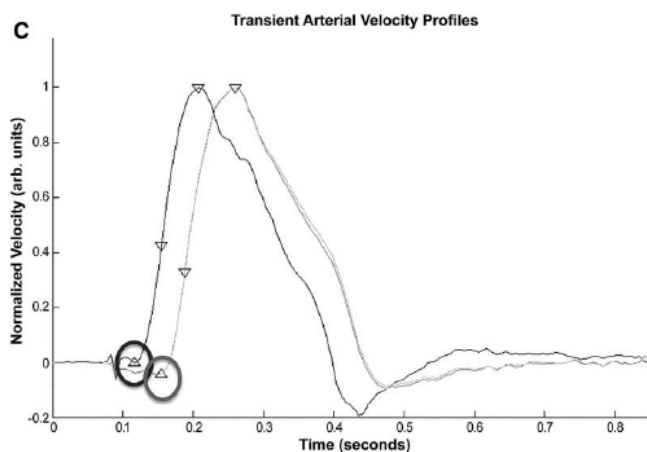


Table 1. Results of Cardiac Function and Structure and Tissue Characterization by Cardiovascular Magnetic Resonance and Diastolic Parameters by Echocardiography

Variables	Ischemic			Significance (P Value)
	Controls (n=47)	Heart Disease (n=91)	NICM (n=82)	
LVED index, mL/m ²	76±13	125±35*	123±26*	<0.001
LVES index, mL/m ²	46±8	85±23*	92±30*	<0.001
LV mass index, g/m ²	56±10	89±28*	87±19*	<0.001
LV ejection fraction, %	61±6	33±15*	39±18*	<0.001
RV ejection fraction, %	57±9	56±11	56±26	0.83
LA area, cm ²	19±3	28±4*	31±6*	<0.001
Aortic PWV, m/s	5.4±1.3	8.1±2.5*	7.9±2.3*	<0.001
LGE (present), n (%)	0 (0)	62 (68)*	27 (23)*,†	<0.001
LGE FWHM, %	...	6.1±1.9	5.6±2.1	...
Native T1 _{septal} , ms	1055±22	1114±48*	1145±37*,†	<0.01
Native T1 _{sax} , ms	1035±47	1091±84	1102±72	0.05
λ _{septal}	0.42±0.06	0.49±0.10*	0.52±0.09*	0.002
λ _{sax}	0.42±0.06	0.45±0.12*	0.48±0.11*	0.07
E/e'	6.9±1.4	9.2±1.6*	9.8±2.0*	<0.001
Deceleration time, ms	222±19	192±29*	192±74*	0.025

FWHM indicates full-width half-maximum; LA, left atrial; LGE, late gadolinium enhancement; LVED, left ventricular (LV) end diastolic; LVES, LV end-systolic; NICM, nonischemic dilated cardiomyopathy; PWV, pulse wave velocity; RV, right ventricular; and SAX, short axis.

P<0.05 is considered statistically significant. One-way ANOVA with Bonferroni post hoc tests or Kruskal–Wallis for the differences from controls (*) and for differences between patient groups (†).

imaging, T1 mapping,^{22,23} and PWV measurements; Figure 2)^{24–26} are reported in the online-only Data Supplement. Eighty-four patients (49%) underwent myocardial perfusion stress testing to test for the presence of significant inducible ischemia.¹⁹

Image Analysis

Assessment of cardiac volumes, function, and mass has been described previously (see the online-only Data Supplement).²⁷ The LGE images were visually examined for the presence of regional scar tissue in 2 phase-encoding directions. LGE was defined as present when regions of brightness with signal intensity >6 SDs from normal regions.²⁷ The extent of myocardial fibrosis was quantified as a percentage of

LV mass using the full-width half-maximum technique and semiautomated software (CVI42; Circle Cardiovascular Imaging Inc).²⁹ T1 mapping analysis was performed using the PRIDE Relaxation Maps Tool (version 2.1.1; Philips Healthcare) as previously described.^{22,23,28} In addition to T1 values of native and postcontrast myocardium, we also report partition coefficient λ, a marker of interstitial contrast agent accumulation¹⁸ (details in the online-only Data Supplement). PWV was calculated by dividing the length of the aorta between the locations used for aortic flow measurements with the time difference between the arrival of the pulse wave at these locations (Figure 2) as described previously³⁰ (details in the online-only Data Supplement).

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed using SPSS software (SPSS Inc, Chicago, IL; version 21.0). Departures from normality were detected using Kolmogorov–Smirnov test. Results for normally distributed continuous variables are expressed as mean±SD and categorical data are expressed as counts (%). Comparisons of means were performed using Student *t* test for continuous variables and χ² test for categorical variables. The associations were analyzed using uni- and multivariate linear regression analyses and compared by Fisher *r*-to-*z* transformation. Multivariate binary logistic regression was used to determine whether the variables independently discriminate between health and disease. Collinearity diagnostics was used to examine the variance inflation factor analysis. Inter- and intraobserver reproducibility and agreement of postprocessing approaches has been determined using Bland–Altman procedures. All tests were 2-tailed, and *P* value <0.05 was considered statistically significant.

Results

Table with details on subject characteristics is provided in the online-only Data Supplement. All patients took a variety of cardiac medication, including aspirin (n=148; 86%), clopidogrel (n=38; 22%), renin–angiotensin system blockers (n=163; 94%), aldosterone inhibitors (n=114; 66%), β-blockers (n=159; 92%), lipid-lowering treatment (n=123; 71%), and anticoagulant therapy (n=42; 24%).

The results of imaging parameters are listed in Table 1. Compared with controls, patients had larger indexed LV volumes and mass and reduced global systolic function by CMR. Compared with controls, patients also had higher PWV (Figure 3A) and abnormal parameters of diastolic function by echocardiography (*P*<0.01), with no significant difference between the patient groups. Results of reproducibility assessments are provided in the online-only Data Supplement.

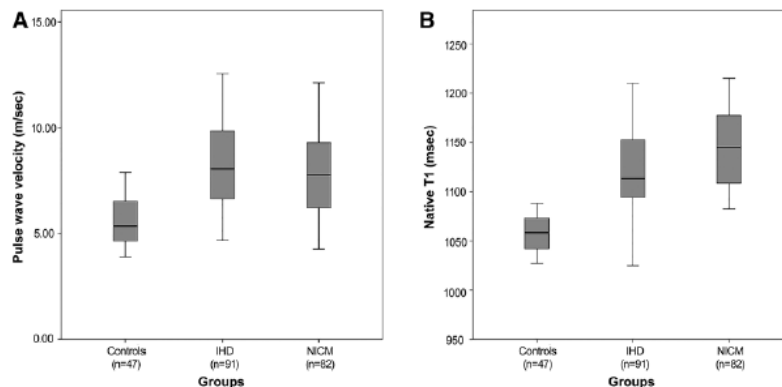


Figure 3. Box-and-whisker plots for pulse wave velocity (A) and native T1 (B) values in subgroups. IHD indicates Ischemic heart disease; and NICM, nonischemic dilated cardiomyopathy.

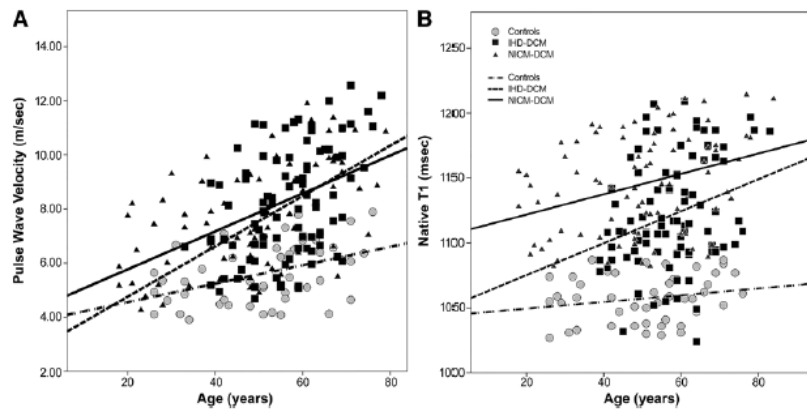


Figure 4. Association between pulse wave velocity (A) and native T1 (B) with aging with fit-lines for subgroups and 95% confidence intervals for means. DCM indicates dilated cardiomyopathy; IHD, ischemic heart disease; and NICM, nonischemic dilated cardiomyopathy.

Native T1 was raised in both patient groups compared with controls (Figure 3B). Native T1 was significantly higher in NICM group compared with patients with IHD ($P<0.001$). λ was higher in patients compared with controls ($P=0.002$), but did not differ between the patient groups ($P=0.51$).

Sixty-two patients with IHD had ischemic-type LGE (68%), whereas 27 (33%) patients with NICM showed nonischemic-type LGE ($P<0.01$), predominantly as midmyocardial septal stria ($n=18$) followed by patchy diffuse intramyocardial LGE ($n=9$). The mean extent of LGE (%) when present was not different between the groups, irrespectively of the LGE type.

In the IHD group, patients with LGE were older and predominantly men (age $P=0.04$; sex $P=0.04$). In the NICM group, patients with LGE were older ($P=0.01$) and had a higher PWV ($P=0.03$). All other parameters did not differ significantly between patients with and without LGE.

Analysis of Relationships

There was a positive association between PWV and age in all groups ($r=0.51$; $P<0.001$; Figure 4A; Table 2). This relationship was accelerated in the presence of cardiovascular disease as indicated by steeper slopes in DCM group. Contrasting PWV, increase in native T1 was age-independent in controls ($r=0.21$; $P=0.17$), but associated with age in patient groups (Table 2; Figure 4B). In patients, native T1 ($r=0.53$; $P<0.01$) and λ ($r=0.34$; $P<0.01$), extent of LGE by full-width half-maximum ($r=0.36$; $P<0.01$) and E/e' ($r=0.67$; $P<0.001$) were positively associated with PWV. In contrast, controls showed no relationship between native T1 or global LV parameters and PWV.

Controlling for age, sex, body surface area, systolic blood pressure, presence of hypertension, and diabetes mellitus, native T1 showed a stronger relationship with markers of structural and functional LV remodeling and diastolic impairment compared with PWV. Group-specific associations are shown in Table 2 and Figure 5. Dichotomizing for the presence of LGE, the association between PWV and native T1 was not significantly different in the presence of LGE (LGE-negative versus LGE-positive: $r=0.36$; $P<0.01$ versus $r=0.57$; $P<0.001$ for all subjects; $z=-1.33$; $P=0.18$) as well as in the IHD group (IHD: $z=-0.24$;

$P=0.81$; NICM: $z=-0.49$; $P=0.62$). Associations between PWV and native T1 showed a trend in the presence of hypertension and diabetes mellitus in IHD group (hypertension—IHD: $z=1.79$; $P=0.08$; NICM: $z=0.20$; $P=0.84$; diabetes mellitus—IHD: $z=0.93$; $P=0.18$; NICM: $z=0.81$; $P=0.42$).

Table 2. Bivariate Correlations of PWV With Subject Characteristics, LV Geometry and Function, and Tissue Characterization

Variable	Ischemic Heart Disease		NICM	
	PWV	Native T1 _{septal}	PWV	Native T1 _{septal}
Bivariate correlations, r/ρ				
PWV, m/s	1	0.52*	1	0.59*
Age, y	0.49*	0.29*	0.52*	0.33*
Sex	-0.06		0.26†	0.29†
Hypertension	0.37*	0.22†	0.11	0.12
Systolic blood pressure	0.29*	0.26†	0.10	0.11
Hypercholesterolemia	0.23†	0.12	0.18	0.20
Diabetes mellitus	0.31†	0.21†	0.12	0.09
NYHA	0.29†	0.34*	0.36*	0.41*
E/e'	0.41*	0.39*	0.45*	0.64*
Deceleration time, ms	-0.29*	-0.42*	0.21†	0.42*
Heart rate, bpm	0.11	0.18	0.11	0.12
LV EDV index, mL/m ²	0.49*	0.56*	0.42*	0.39*
LV ESV index, mL/m ²	0.39*	0.29†	0.34*	0.26*
LV mass index, g/m ²	0.36*	0.54*	0.40†	0.52*
LV ejection fraction, %	-0.32*	-0.36*	-0.37*	-0.29†
Native T1 _{max}	0.29†	0.69*	0.21	0.65*
λ	0.22†	0.55†	0.29*	0.49*
LGE (presence)	0.14	0.19	0.19	0.29†
LGE FWHM	0.29†	0.49*	0.13	0.32†

Pearsons (r) and Spearman (ρ) coefficient, as appropriate for the type of the data. FWHM indicates full-width half-maximum; LGE, late gadolinium enhancement; LV, left ventricular; LV EDV, left ventricular end-diastolic volume; LV ESV, LV end-systolic volume; NICM, nonischemic dilated cardiomyopathy; NYHA, New York Heart Association; and PWV, pulse wave velocity. * $P<0.01$; † $P<0.05$.

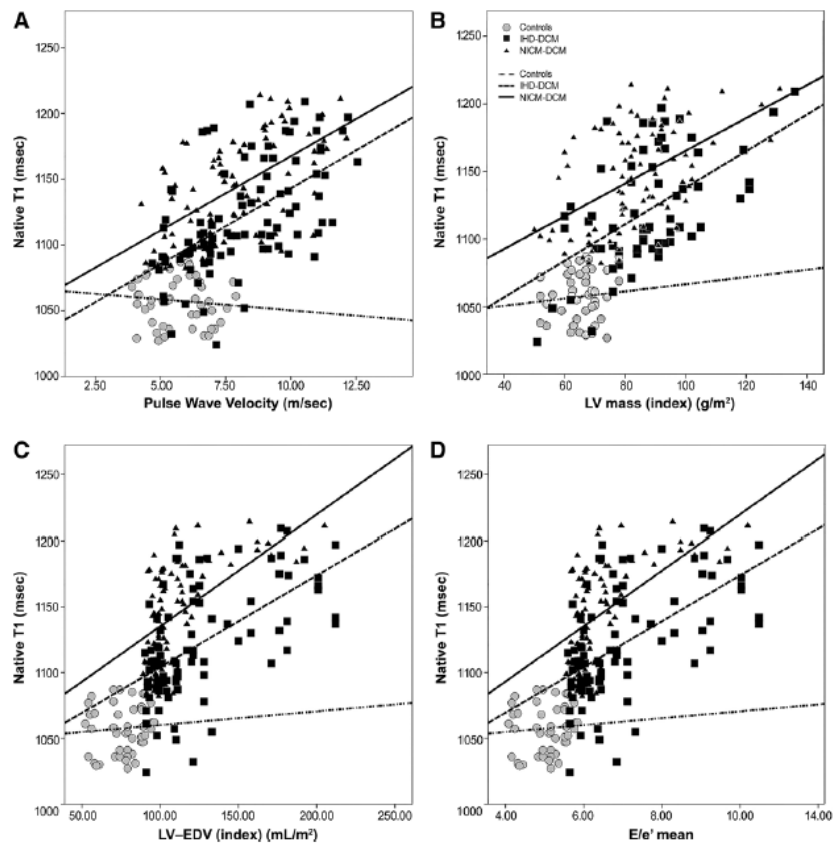


Figure 5. Associations between native T1 and pulse wave velocity (A) and markers of left ventricular (LV) remodeling, LV mass (B) and LV end-diastolic volume (EDV) (C) and echocardiographic parameter of diastolic impairment (D) with fit-lines for subgroups. DCM indicates dilated cardiomyopathy; IHD, ischemic heart disease; and NICM, nonischemic dilated cardiomyopathy.

In multivariate stepwise linear regression analysis, native T1 was independently associated with E/e' (adjusted $R^2=0.32$; $F=83.5$), followed by the models that also included PWV (adjusted $R^2=0.42$; $F=61.6$), LV end-diastolic volume (adjusted $R^2=0.45$; $F=47.9$), and LGE full-width half-maximum ($R^2=0.48$; $F=32.8$; $P<0.001$ for all models). Subgroup analyses for underlying cardiomyopathy, presence of hypertension, or diabetes mellitus revealed no significant differences in above predictive associations. Age was not an independent predictor of native T1 in any group.

Discussion

Our findings provide novel mechanistic insights by showing that in health ventricular tissue characteristics as determined by native T1 measurements with CMR are not associated with aging and afterload, as measured by PWV. In contrast, in the presence of disease, native T1 follows an increase in PWV and aging. Furthermore, native T1 shows a stronger relationship with markers of structural and functional LV remodeling and diastolic impairment compared with PWV, suggesting that increase in interstitial fibrosis in LV remodeling is partially afterload-independent.

These observations are important because they expand on the current understanding of the concept of aortoventricular interdependence, which postulates ventricular dependence and

injury as a consequence of the increased afterload caused by increased aortic stiffness. Our findings confirm this concept in the presence of disease, as evidenced by relationship between parameters of LV remodeling and aortic stiffness in patients with ischemic and nonischemic DCM; however, this is not evident in healthy volunteers. As such, it is much more likely that the observed abnormalities in aortic stiffness, ventricular myocardium, and myocardial function are a pathophysiological commonality shared by a similar underlying disease process. The accelerated deterioration of vascular and ventricular function with age would thus be a function of the accumulated damage of both systems. Of note, in patients with DCM, the myocardial damage is more pronounced than in patients with IHD, resulting in a higher native T1 at a given PWV. However, the relationship between both parameters remains similar, that is, the same amount of change in PWV is related to the same amount of change of native T1 in both disease entities.

Interestingly, the presence of replacement fibrosis by LGE shows no association to vascular stiffening in DCM in any of the groups, whereas the extent of replacement fibrosis by LGE full-width half-maximum relates to an increase in PWV. Similarly, the extent of replacement fibrosis relates to increased diffuse fibrosis, whereas the presence of fibrosis does not.

This finding suggests that the pure presence of replacement fibrosis may be a more random and sporadic finding, whereas the extent is more directly related to the overall disease burden and accumulated myocardial damage.

Increased central arterial stiffness is the hallmark of age-related vascular remodeling. We demonstrate that this process is accelerated in the presence of cardiovascular disease, such as in DCM, compared with controls, as shown by the steeper slope of relationship between aortic stiffness and age. Results of our study concord with previous knowledge on the associations between aortic PWV and age in previous reports (current study in overall cohort; $r=0.51$; $P<0.001$ versus Rogers et al²⁴ $r=0.57$ versus Vaitkevicius et al³¹ $r=0.55$). A previous study determined that the best markers of subclinical large artery stiffening were ascending aortic distensibility in younger and proximal PWV in older individuals,³² corroborating our choice for PWV as the better measure of vascular aging in the current population.

We demonstrate that increase in native T1 is independent of aging: controls show no relationship between age and native T1. This result concurs with our own findings in a larger and multi-center cohort of healthy subjects,³³ as well accords with the sub-analysis in subjects with low prevalence of cardiovascular risk factors in Multiethnic Study of Atherosclerosis (MESA) study (albeit reporting on extracellular volume fraction).³⁴ Piechnik et al³⁵ showed a mild inverse relationship between native T1 and age. Contrary to controls, native T1 increases with age in the presence of disease, suggesting a cumulative effect of disease process with time. Again, this finding is concordant with our own previous results in DCM²² and those of others.³⁶ This finding may be explained by composite information reflected in native T1, which relates to the components of intra- and extracellular space, as well as the water content in addition to the myocardial fibrosis. In-depth characterization of extracellular matrix in health and disease and cross-correlation with the imaging is required to separate these signals by the tissue influences.³⁷

Limitations

This is a hypothesis-generating proof-of-concept study and a few limitations apply. T1 mapping in a midventricular short axis slice is based on the assumption that it is representative of diffuse interstitial involvement of the whole myocardium. Because both potential mechanisms of myocardial damage (effects of vascular afterload because of increased aortic stiffness or primary myocardial remodeling) likely affect the myocardium globally, the effect of sampling in a single slice compared with complete myocardial coverage is likely to be negligible. Because we intended to separately inform on the interstitial and replacement fibrosis, areas of visualized LGE within the corresponding midventricular slice (see the online-only Data Supplement for details) were excluded from the T1 mapping regions of interest.²⁹ Because stress perfusion testing has only been performed in symptomatic patients, a small number of patients with silent inducible ischemia may have not been included. Whereas it is recognized that gadolinium partition coefficients reflect extracellular space with higher fidelity compared with native T1, they are also influenced by the variability of T1 measurements of native and postcontrast blood T1,²⁸ which can explain the reduced ability of λ to detect the separation between disease groups, as well as the weaker associations.

Perspectives

We demonstrate that in patients with DCM increase in PWV is primarily associated with age, and this process is accelerated in the presence of cardiovascular disease. On the contrary, increase in markers of interstitial myocardial fibrosis by native T1 is associated with the presence of disease and paralleled by structural and functional markers of LV remodeling and diastolic impairment. PWV is associated with markers of diffuse interstitial myocardial fibrosis in the presence of disease, but not health. This association has a similar course, but is stronger in NICM compared with IHD, suggesting a common disease pathway, which is more noxious in NICM.

Sources of Funding

Supported by Department of Health via the National Institute for Health Research comprehensive Biomedical Research Centre award to Guy's & St Thomas' NHS Foundation Trust in partnership with King's College London and King's College Hospital National Health Service Foundation Trust and King's British Heart Foundation Centre of Research Excellence and King's College London Medical Engineering Centre. Dr Hinojar Baydes was supported by the Spanish Society of Cardiology.

Disclosures

None.

References

- Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239–1245.
- Chemla D, Hébert JL, Coirault C, Zamani K, Suard I, Colin P, Lecarpentier Y. Total arterial compliance estimated by stroke volume-to-aortic pulse pressure ratio in humans. *Am J Physiol*. 1998;274:500–505.
- Redheuil A, Yu WC, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO, Bluemke D, Lima JA. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1262–1270.
- Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, Bluemke DA, Townsend RR, Vermeersch S, Segers P. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2170–2177.
- Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M; Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60:1451–1457.
- Laurent S, Katsahian S, Fassot C, Tropeano AI, Gautier I, Laloux B, Boutouyrie P. Aortic stiffness is an independent predictor of fatal stroke in essential hypertension. *Stroke*. 2003;34:1203–1206.
- Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318–1327.
- Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M, Golia G, Zanolta L, Franceschini L, Conte L, Marino P, Zardini P, Vassanelli C. Aortic stiffness correlates with an increased extracellular matrix turnover in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2006;152:93.e1–93.e6.
- Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5:710–719.
- Westermann D, Lindner D, Kasner M, Zietsch C, Savvatis K, Escher F, von Schlippenbach J, Skurk C, Steendijk P, Riad A, Poller W, Schultheiss HP, Tschöpe C. Cardiac inflammation contributes to changes in the extracellular matrix in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Circ Heart Fail*. 2011;4:44–52.
- Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:15–26.

12. Abonenn M, Nabeebaccus AA, Mayr U, et al. Extracellular matrix secretion by cardiac fibroblasts: role of microRNA-29b and microRNA-30c. *Circ Res*. 2013;113:1138–1147.
13. Hutchinson KR, Lord CK, West TA, Stewart JA Jr. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e72080.
14. Paulus WJ, Tschöpe C. A novel paradigm for heart failure with preserved ejection fraction: comorbidities drive myocardial dysfunction and remodeling through coronary microvascular endothelial inflammation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:263–271.
15. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891–903.
16. Pastor A, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann V. Usefulness of cardiac magnetic resonance in early assessment of cardiomyopathies: myocardial fibrosis is a common denominator. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012;5:77–82.
17. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA*. 2013;309:896–908.
18. Wong TC, Piehler K, Puntli KS, Moguillansky D, Meier CG, Lacomis JM, Kellman P, Cook SC, Schwartzman DS, Simon MA, Mulukutla SR, Schelbert EB. Effectiveness of late gadolinium enhancement to improve outcomes prediction in patients referred for cardiovascular magnetic resonance after echocardiography. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:6.
19. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949–3003.
20. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810–1852.
21. Natori S, Lai S, Finn JP, Gomes AS, Hundley WG, Jerosch-Herold M, Pearson G, Sinha S, Arai A, Lima JA, Bluemke DA. Cardiovascular function in multi-ethnic study of atherosclerosis: normal values by age, sex, and ethnicity. *AJR Am J Roentgenol*. 2006;186(6 suppl 2):S357–S365.
22. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2013;6:475–484.
23. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, Carr-White G, Sangle S, Schaeffter T, Nagel E. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:295–301.
24. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido DA, Kramer CM, Pyeritz RE, Reichek N. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1123–1129.
25. Grotenhuis HB, Westenberg JJ, Steendijk P, van der Geest RJ, Ottenkamp J, Bax JJ, Jukema JW, de Roos A. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:521–526.
26. Westenberg JJ, de Roos A, Grotenhuis HB, Steendijk P, Hendriksen D, van den Boogaard PJ, van der Geest RJ, Bax JJ, Jukema JW, Reiber JH. Improved aortic pulse wave velocity assessment from multislice two-directional in-plane velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1086–1094.
27. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, Flamm SD, Fogel MA, Friedrich MG, Kim RJ, von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Kramer CM, Pennell DJ, Plein S, Nagel E. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:35.
28. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:78.
29. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, Shah RV, Dodson JA, Verdini DJ, Tokuda M, Daly CA, Tedrow UB, Stevenson WG, Jerosch-Herold M, Ghoshhajra BB, Kwong RY. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Cardiovasc Imaging*. 2013;6:944–954.
30. Puntmann VO, Nagel E, Hughes AD, Gebker R, Gaddum N, Chowienczyk P, Jahnke C, Mirelis J, Schnackenburg B, Paetsch I, Fleck E. Gender-specific differences in myocardial deformation and aortic stiffness at rest and dobutamine stress. *Hypertension*. 2012;59:712–718.
31. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1456–1462.
32. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55:319–326.
33. Dabir D, Child N, Kalra A, Mahmoud IZ, Rogers T, Gebker R, Kidambi A, Plein S, Jabbour A, Higgins DM, Schnackenburg B, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Age-gender normal values of native and post-contrast myocardial T1 relaxation times (lambda) on 1.5T and 3T using MOLLI: a multicenter, single vendor cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;6:23–24.
34. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, Liu Y, Hundley WG, Gomes AS, Liu S, Nacif M, Bluemke DA, Lima JA. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1280–1287.
35. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:13.
36. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33:1268–1278.
37. Barallobre-Barreiro J, Didangelos A, Schoendube FA, Drozdov I, Yin X, Fernández-Caggiano M, Willeit P, Puntmann VO, Aldama-López G, Shah AM, Doménech N, Mayr M. Proteomics analysis of cardiac extracellular matrix remodeling in a porcine model of ischemia/reperfusion injury. *Circulation*. 2012;125:789–802.

Novelty and Significance

What Is New?

- We provide a novel concept by showing that increase in pulse wave velocity relates to myocardial remodeling via accumulation of myocardial fibrosis in the presence of cardiovascular disease, but not health. We also show that this relationship is potentiated in the presence of nonischemic heart disease.

What Is Relevant?

- Means of noninvasive phenotyping by cardiovascular magnetic resonance provide an imaging biosignature, which can serve to determine whether the effects of anti remodeling medications would alter this relationship and reduce the interrelated pathophysiology.

Summary

We demonstrate that increase in pulse wave velocity is primarily related to aging and this process is accelerated in the presence of cardiovascular disease. On the contrary, increase in markers of interstitial myocardial fibrosis by native T1 is associated with age in the presence of disease and paralleled by markers of structural and functional markers of left ventricular remodeling and diastolic impairment. Pulse wave velocity is associated with markers of diffuse interstitial myocardial fibrosis in the presence of disease, but not health. This association has a similar course, but is stronger in nonischemic dilated cardiomyopathies compared with ischemic heart disease, suggesting a common disease pathway, which is more noxious in nonischemic dilated cardiomyopathy.

INTRODUCCIÓN

El envejecimiento influye en las propiedades estructurales y funcionales del sistema cardiovascular (CV): las arterias centrales se dilatan y sus paredes se vuelven más gruesas y rígidas, aumentando la rigidez arterial.

En la aorta el elemento predominante es la elastina y su función principal es la complianza y la conducción de la sangre desde el corazón a los tejidos. Los mecanismos de degeneración y rotura de fibras elásticas con su reemplazamiento por colágeno, la hipertrofia de la íntima, la necrosis del músculo liso medial y los fenómenos de fibrosis e inflamación, dan lugar a un proceso de adaptación mural a través del cual determinadas propiedades físicas como la distensibilidad, la complianza y la capacitancia sufren un proceso regresivo que genera una disminución de la elasticidad arterial y por lo tanto, un aumento de su rigidez, influenciando en el curso de la enfermedad CV.

En la actualidad existe un gran número de métodos no invasivos para el estudio del daño arterial, de entre los cuales el análisis de la rigidez arterial ha demostrado ser un buen marcador de enfermedad arterial precoz con un valor predictivo y pronóstico demostrado. El aumento de la rigidez aórtica afecta al volumen sistólico del VI, así como a la función diastólica, lo que lleva a la disfunción, remodelado y rigidez del VI y en último término a la insuficiencia cardiaca [118,119]. La razón principal que justifica la medida de la rigidez arterial en la práctica clínica es la demostración de su valor predictivo para el desarrollo de episodios CV fatales y no fatales y la aportación de una información pronóstica adicional a la de los factores de riesgo clásicos [120-122]. La evidencia sugiere que el aumento de la rigidez aórtica se relaciona con el remodelado del VI y la afectación de la matriz extracelular en las miocardiopatías dilatadas (MCD), y se asocia con un peor pronóstico CV [123,124].

Hoy en día existen diferentes métodos para la cuantificación de la rigidez arterial. Entre ellas se encuentra la velocidad de la onda de pulso (VOP) que es la velocidad o rapidez con la que la onda de presión generada por el VI se transmite desde la aorta a todo el eje aorto-ilíaco. Las arterias de conductibilidad reciben y conducen la onda de presión generada por el corazón, y esto forma una onda pulsátil que se transmite a través de la pared de las arterias. Dicha onda es la suma de una onda que viaja en forma anterógrada (desde el corazón) y una onda reflejada retrógrada (desde las divisiones de los vasos hacia el corazón). En sujetos jóvenes y sanos que tienen arterias elásticas, la velocidad de propagación del flujo sanguíneo es más lenta y la onda reflejada vuelve a la aorta en

diástole, tras el cierre de la válvula aórtica, lo que produce elevación de la presión en esta parte del ciclo cardíaco. Por el contrario, en ancianos o cuando las arterias son más rígidas y la velocidad de propagación es más rápida, la onda reflejada llegará más pronto dentro del ciclo cardíaco encontrándose todavía con la sístole cardíaca, generando aumento de la sobrecarga ventricular (poscarga) y de la presión arterial sistólica, mientras que disminuirá la diastólica, comprometiendo el flujo coronario que se da predominantemente en esta fase del ciclo cardíaco. Todo este proceso favorece el desarrollo de hipertrofia ventricular izquierda e isquemia subendocárdica.

La VOP se calcula mediante la determinación del tiempo requerido por la onda de presión para pasar entre 2 puntos situados a una distancia conocida, caracterizándose, pues, como una relación de distancia/tiempo (m/s).

Los registros de la onda del pulso pueden realizarse mediante tonometría, ecografía doppler o resonancia magnética. El cálculo de la VOP, por cualquiera de estas técnicas, es una medida fiable no invasiva y reproducible de la rigidez arterial que en estudios epidemiológicos ha demostrado su valor predictivo en relación a la aparición de episodios CV.

La relación entre VOP y la rigidez arterial viene definida por la ecuación de Moens-Kortenege de forma que:

$$VOP = \sqrt{(Eh/2pR)}$$

donde E es el módulo de Young de la pared arterial, h el grosor de la pared, R el radio arterial al final de la diástole y p la densidad de la sangre.

Por otro lado la disfunción miocárdica y el remodelado ventricular están directamente relacionadas con su sustrato fisiopatológico, que es la fibrosis miocárdica [125-127]. La fibrosis difusa intersticial o la fibrosis de reemplazo es una característica y vía final común de un amplio grupo de miocardiopatías que condicionan el remodelado y el desarrollo de MCD [11,128]

La RMC es capaz de caracterizar de manera no invasiva la extensión de la fibrosis de reemplazo a través del RTG y cuantificar la fibrosis difusa intersticial por las nuevas herramientas de mapeo de T1.

En este estudio se estudió si las medidas no invasivas de detección de fibrosis miocárdica por mapeo de T1 y RTG respectivamente se relacionan con el aumento de la

rigidez aórtica en la MCD y si esta relación es diferente en la cardiopatía isquémica de la no isquémica.

MÉTODOS:

Sujetos de estudio:

Pacientes consecutivos participantes del estudio internacional “*TI Multicentre CMR Study*” [15] con diagnóstico establecido de miocardiopatía dilatada (MCD) en los 6 meses previos y de acuerdo con los criterios de la Organización Mundial de la Salud y las Sociedades Internacionales de Cardiología (y por tanto con (1) VTD dilatado para la superficie corporal del paciente y (2) FEVI deprimida para la edad y el sexo) fueron incluidos en el estudio. Los pacientes fueron clasificados según la etiología de su cardiopatía:

- MCD isquémica si cumplían por lo menos 1 de los siguientes: (1) enfermedad coronaria significativa documentada, (2) revascularización coronaria previa, (3) historia previa de infarto de miocardio, (4) evidencia de RTG con patrón isquémico o isquemia inducible significativa en la RMC [129].

- MCD no isquémica se basó en la evidencia de (1) ausencia de los criterios previos y (2) ausencia de causa subyacente identificable (por ejemplo, enfermedad aórtica o valvular, miocarditis, amiloidosis, miocardiopatía hipertrófica) [130]

Sujetos normotensos, apareados por edad y sexo, sin medicación habitual y con resultados normales en el estudio de RMC incluyendo volúmenes ventriculares, masa y ausencia de realce tardío fueron incluidos como sujetos controles.

Los criterios de exclusión para todos los sujetos fueron las contraindicaciones clásicas para un estudio de RMC.

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular, la caracterización tisular (RTG y mapeo de T1) así como el cálculo de la VOP. Los estudios se realizaron en escáneres de 3 - Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos).

Los detalles de las secuencias específicas y post-procesado han sido ya descritas en el apartado de metodología general. De manera particular en esta parte del trabajo, se calculó la VOP (**figura 1**). La VOP aórtica central se empleó como medida de rigidez aórtica y se obtuvo con una adquisición oblicua sagital en plano de la aorta ascendente y

descendente y del arco aórtico, utilizando una secuencia de contraste de fase en respiración libre [131-133]. Parámetros de imagen : TR / TE / ángulo de giro: 3,7 ms / 2,2 ms / 15°; Resolución espacial adquirida 2,3 mm x 2,3 mm X 10 mm; Velocidad que codifica 200 cm / s con 120 fases adquiridas por ciclo cardiaco.

LA VOP se calculó dividiendo la longitud de la aorta (entre la ubicaciones establecidas para las mediciones de flujo aórtico) entre el tiempo que tarda la onda de pulso en recorrer dicha distancia.

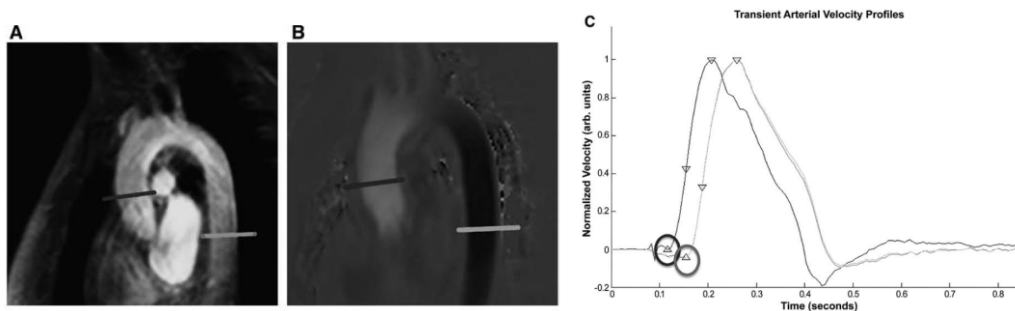


Figura 1: Medición de la VOP proximal usando una secuencia de eco de gradiente . A, imagen de secuencia de cine. B, imagen de secuencia de contraste de fase, C curvas resultantes para el cálculo de VOP. $VOP = \text{distancia entre 2 puntos previamente fijados (aorta ascendente y descendente proximal)} / \text{tiempo que tarda la onda de pulso en recorrer dicha distancia}$.

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

RESULTADOS

La **tabla 1** recoge las características generales y la **tabla 2** los resultados de los parámetros de imagen de los sujetos de estudio.

En comparación con los controles, los pacientes tenían mayores volúmenes ventriculares, y masa y peor FEVI. Los pacientes también presentaron una superior VOP (**figura 2-A**) y parámetros anormales de función diastólica por ecocardiografía ($p < 0,01$), sin diferencia significativa entre los grupos de pacientes.

El valor de T1 nativo estaba elevado en ambos grupos de pacientes en comparación con los sujetos control (**Figura 2B**); y significativamente más alto en los pacientes con MCD no isquémica ($p < 0,001$). Lambda (λ) también fue mayor en los pacientes en comparación con los controles ($p = 0,002$), pero no se encontraron diferencias entre los grupos de pacientes ($p = 0,51$).

Tabla 1. Características de los grupos de estudio. ASC: área superficie corporal. PA: presión arterial. * diferencias vs. controles; †- diferencias entre grupos de pacientes

	Controles (n=47)	MCD isquémica (n=91)	MCD no isquémica (n=82)	Valor de p
Edad, años	51±15	56±13	52±16	0.11
Sexo (varón, n/%)	24 (52)	51(56)	43 (53)	0.86
IMC (m ²)	25 ±5	27±5	27±5	0.36
Frecuencia cardíaca (lpm)	66±11	71±12	70±13	0.24
PA sistólica (mmHg)	120±10	139±21	128±19	0.24
PA diastólica (mmHg)	76±5	78±10	78±8	0.56
Clase NYHA				
NYHA ≥II (n,%)	0 (0)	77 (87)	55 (68)	<0.01
NYHA ≥III (n,%)	0 (0)	14(13)	26(32)	<0.01
HTA (n,%)	0 (0)	77 (87)	32(42)	<0.01
Tabaquismo (n,%)	7(15)	46 (50)	26 (32)	<0.01
Dislipemia (n,%)	0 (0)	66 (72)	23(27)	<0.01
Diabetes (n,%)	0 (0)	57 (63)	25(31)	<0.01

62 pacientes con MCD isquémica tenían RTG de tipo isquémico (68%), mientras que 27 (33%) pacientes con MCD no isquémica mostraron RTG no isquémico ($p < 0,01$), predominantemente con patrón de estria intramiocárdica ($n = 18$). La extensión media de RTG (%) no fue diferente entre grupos, independientemente del tipo RTG. En el grupo de MCD isquémica, los pacientes con RTG eran mayores y predominantemente varones (edad $p = 0,04$, sexo $p = 0,04$). En el grupo de MCD no isquémica los pacientes con RTG eran también mas mayores ($P = 0,01$) y tenían una mayor VOP ($P = 0,03$). Todos los demás parámetros no fueron significativamente distintos entre pacientes con y sin RTG.

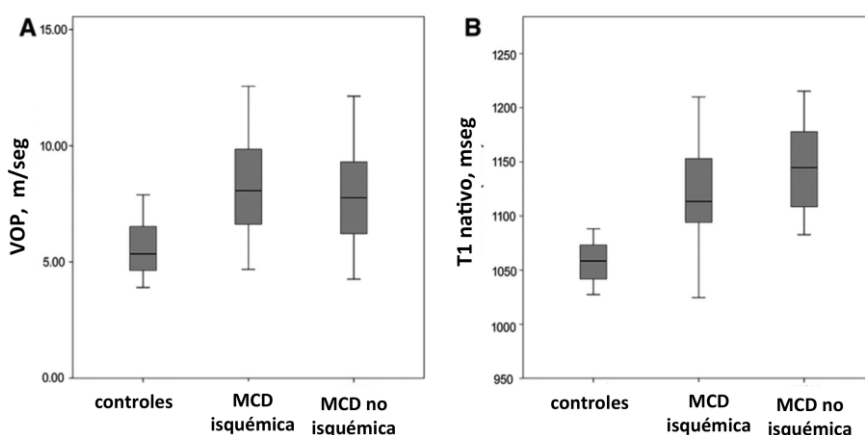


Figura 2: Gráficos de caja para la velocidad de onda de pulso (A) y valores nativos de T1 (B) en los subgrupos de estudio.

Tabla 2: Resultados de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular (incluido los valores de T1 y λ) por RMC en los diferentes grupos de estudio. *significativo pacientes vs. controles, † entre MCD isquémica y no isquémica

	Controles (n=47)	MCD isquémica (n=91)	MCD no isquémica (n=82)	Valor de p
iVTD, ml/m ²	76±13	125±35*	123±26*	<0.001
iVTS, ml/m ²	46±8	85±23*	92±30*	<0.001
iMasa VI, ml/m ²	56±10	89±28*	87±19*	<0.001
FEVI %	61±6	33±15*	39±18*	<0.001
FEVD %	57±9	56±11	56±26	0.83
La área, cm ²	19±3	28±4*	31±6*	<0.001
VOP aórtica	5.4±1.3	8.1±2.5*	7.9±2.3*	<0.001
RTG:				
Presente (n, %)	0	62 (68)*	27 (23)*,†	<0.0001
Extensión de RTG (% masa total)	/	6.1±1.9	5.6±2.1	NA
Índices de T1				
T1 nativo septal (mseg)	1055±22	1114±48*	1145±37*,†	<0.01
T1 nativo en eje corto (mseg)	1035±47	1091±84	1102±72	0.05
λ septal	0.42±0.06	0.49±0.10*	0.52±0.09*	0.002
λ eje corto	0.42±0.06	0.45±0.12*	0.48±0.11*	0.07
E/e'	6.9±1.4	9.2±1.6*	9.8±2.0*	<0.001
Tiempo de deceleración	222±19	192±29*	192±74*	0.025

Análisis de Relaciones

Hubo una asociación positiva entre la VOP y la edad en todos grupos ($r = 0,51$, $p < 0,001$, **Figura 3A**, **Tabla 3**). Esta asociación fue más relevante en presencia de enfermedad cardiovascular, como queda reflejado en la **figura 3** con pendientes más pronunciadas en los grupos de pacientes con MCD. Sin embargo el valor de T1 nativo fue independiente de la edad en los sujetos control ($r = 0,21$; $p = 0,17$), pero asociado con la edad en los grupos de pacientes (**Tabla 3**; **Figura 3B**). En los pacientes, el T1 nativo ($r = 0,53$, $P < 0,01$), λ ($r = 0,34$, $P < 0,01$), la extensión de RTG ($R = 0,36$; $P < 0,01$) y E/e' ($r = 0,67$; $P < 0,001$) mostraron una correlación positiva con la VOP. Por el contrario, los controles no mostraron ninguna relación entre el T1 nativo, parámetros de VI o con la VOP.

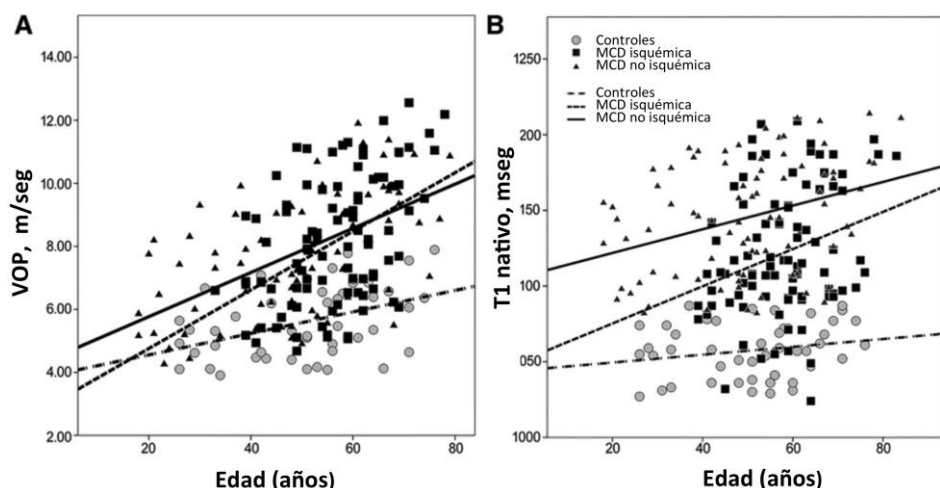


Figura 3: Asociación entre la VOP (A) y T1 (B) nativo con el envejecimiento.

El valor de T1 mostró una relación más fuerte con los marcadores de remodelado funcional del VI y la disfunción diastólica que la VOP, cuando se controló el efecto de la edad, el sexo, el área de la superficie corporal, las cifras de presión arterial así como por la historia de hipertensión y diabetes mellitus. Las diferentes correlaciones bivariadas específicas se muestran en la **tabla 3** y **figura 4**.

La asociación entre la VOP y el T1 nativo no fue significativamente diferente en presencia/ausencia de RTG (RTG- vs. RTG+: $r = 0,36$; $p < 0,01$ frente a $r = 0,57$; $p < 0,001$ para todos los sujetos; $Z = -1,33$; $P = 0,18$), así como en el grupo de MCD isquémica (MCD isquémica: $z = -0,24$; $P = 0,81$; MCD no isquémica: $z = -0,49$; $P = 0,62$). La VOP y el T1 nativo mostraron una tendencia a la asociación en presencia de hipertensión y diabetes mellitus en el grupo de MCD isquémica (hipertensión-MCD isquémica: $Z = 1,79$; $P = 0,08$; MCD no isquémica: $z = 0,20$; $P = 0,84$; diabetes mellitus- -MCD isquémica: $z = 0,93$; $P = 0,18$; -MCD no isquémica: $z = 0,81$; $P = 0,42$). En el análisis multivariante de regresión lineal por etapas, el T1 nativo mostró una asociación independiente con E/e (R^2 ajustado = 0,32, $F = 83,5$), con la VOP (R^2 ajustado = 0,42; $F = 61,6$), el VTD de VI (R^2 ajustado = 0,45, $F = 47,9$), y la extensión de RTG ($R^2 = 0,48$, $F = 32,8$, $P < 0,001$ para todos modelos). El análisis por subgrupos de la miocardiopatía subyacente, la presencia de hipertensión, o de diabetes mellitus no reveló ningún efecto en las asociaciones predictivas anteriores. La edad no fue un predictor de T1 nativo en ningún grupo de sujetos.

Tabla 3: Correlaciones bivariadas de la VOP y valor de T1 con las características basales de los sujetos de estudio, la geometría, función de VI así como variables de caracterización tisular. *P<0.01; †P<0.05

Coeficiente de correlación r/p	MCD isquémica		MCD no isquémica	
	VOP	T1 _{septal}	VOP	T1 _{septal}
VOP, m/seg	1	0.52*	1	0.59*
Edad, años	0.49*	0.29*	0.52*	0.33*
Sexo	-0.06		0.26†	0.29†
HTA (n,%)	0.37*	0.22†	0.11	0.12
PA sistólica (mmHg)	0.29*	0.26†	0.10	0.11
Dislipemia (n,%)	0.23†	0.12	0.18	0.20
Diabetes (n,%)	0.31†	0.21†	0.12	0.09
NYHA	0.29†	0.34*	0.36*	0.41*
E/é	0.41*	0.39*	0.39*	0.64*
Tiempo de deceleración	-0.29*	-0.42*	0.21†	0.42*
Frec. Cardíaca	0.11	0.18	0.11	0.12
VTD VI, ml/m ²	0.49*	0.56*	0.42*	0.39*
VTS VI, ml/m ²	0.39*	0.29†	0.34*	* 0.26*
iMasa VI, ml/m ²	0.36*	0.54*	0.40†	0.52*
FEV1 %	- 0.32*	-0.36*	-0.37*	-0.29†
T1 nativo eje corto (mseg)	0.29†	0.69*	0.21	0.65*
λ	0.22†	0.55†	0.29*	0.49*
RTG presente	0.14	0.19	0.19	0.29†
Extensión RTG	0.29†	0.49*	0.13	0.32†

Resultados de reproducibilidad:

El mapa de T1 mostró excelente reproducibilidad intra-observador ($r = 0,98$, $p < 0,01$) e inter-observador ($r = 0,96$, $p < 0,01$) para todos los grupos de sujetos. En comparación con los valores de T1, λ mostró consistentemente mayor coeficiente de variación (CoV) intra-observador (CoV, T1 nativo: 1,0%, λ : 6,6%) e interobservador (T1 nativo: 1,8%, λ : 7,7%) para todos los grupos de sujetos. T1 y λ mostraron valores más bajos de CoV en los pacientes con MCD no isquémica en comparación con los pacientes isquémicos (CoV intraobservador MCD no isquémica: T1 nativo: 0,6%, λ : 2,6%, MCD isquémica: T1 nativo: 1,0%; λ : 3,1%); así CoV interobservador (MCD no isquémica: T1 nativo: 1,4%, λ : 3,9%, MCD isquémica: T1 nativo 2,4%; λ : 24,1%).

La VOP mostró una alta reproducibilidad intra-observador ($r = 0,89$, $p < 0,01$) e inter-observador ($r = 0,78$, $p < 0,01$) para todos los grupos de sujetos con el nivel más bajo de CoV en el grupo de control, seguido de MCD no isquémica e isquémica (controles 3,1%, MCD no isquémica 4,8%, MCD isquémica 6,1%).

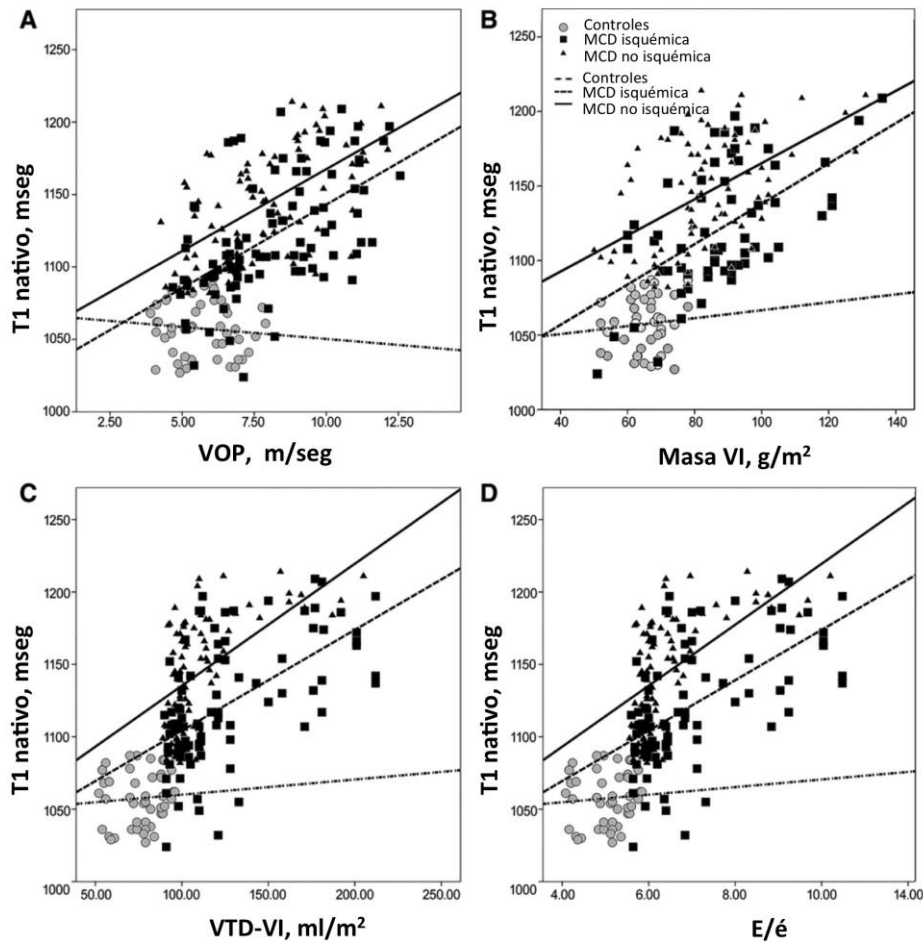


Figura 4: Asociación entre T1 nativo (A) y marcadores de remodelado del ventrículo izquierdo (LV): masa del VI (B) y VTD-VI (C) así como con parámetros ecocardiográfico de función diastólica (D).

DISCUSIÓN

Nuestros hallazgos sugieren que en ausencia de enfermedad cardiovascular (CV), la afectación tisular del VI (determinada por los valores nativos de T1) no está asociada con el envejecimiento y la poscarga, medida por la VOP. Por el contrario, en presencia de enfermedad CV, el aumento de T1 nativo se correlaciona con el aumento de la VOP y el envejecimiento. Además, el T1 nativo muestra una relación más fuerte con los marcadores de remodelado estructural y funcional del VI y de disfunción diastólica comparado con la VOP, lo que sugiere que el aumento en la fibrosis intersticial en el remodelado del VI es parcialmente independiente de la poscarga.

Estas observaciones son importantes porque aportan conceptos relevantes en la comprensión actual del concepto de interdependencia aorto-ventricular, que postula que el aumento de la poscarga causado por el aumento de la rigidez aórtica ocasiona dependencia y el daño ventricular. Nuestros hallazgos confirman este concepto en

presencia de enfermedad CV, como lo demuestra la relación entre parámetros de remodelado VI y la rigidez aórtica en pacientes con MCD isquémica y no isquémica; sin embargo, esto no ocurre en voluntarios sanos. Como tal, es mucho más probable que las anomalías observadas en la rigidez aórtica, en el miocardio y en la función ventricular son un el resultado de un proceso fisiopatológico común secundario a una enfermedad subyacente similar.

El deterioro acelerado del lecho vascular y de la función ventricular con la edad refleja el daño acumulado en ambos sistemas con el envejecimiento. Cabe destacar que en pacientes con MCD no isquémica, el daño miocárdico difuso es más pronunciado que en los pacientes con MCD isquémica, resultando en un T1 nativo más alto para un mismo valor de VOP . Sin embargo, la relación entre ambos parámetros sigue siendo similar; la misma variación en el valor de VOP está relacionado con la misma variación de T1 nativo en ambas entidades de MCD.

Curiosamente, la presencia de fibrosis de reemplazo (reflejada por la presencia de RTG) no muestra asociación con la rigidez arterial en ninguno de los grupos, mientras que la extensión de fibrosis de reemplazo se asocia a un aumento en la VOP. De forma similar, la extensión de la fibrosis de reemplazo se relaciona con la fibrosis difusa, mientras que la presencia de fibrosis per se, no.

Este hallazgo sugiere que la presencia de fibrosis de reemplazo puede ser un hallazgo más aleatorio y esporádico, mientras que la extensión de la misma está más directamente relacionado con la carga global de la enfermedad y daño miocárdico.

El aumento de la rigidez arterial central es el marcador del remodelado vascular secundario a la edad. Demostramos que este proceso se acelera en presencia de enfermedad cardiovascular, como es la MCD en comparación con los controles, como lo corrobora una pendiente de correlación más pronunciada entre rigidez aórtica y edad. Los resultados de nuestro estudio confirman publicaciones previas demostrando la asociación entre la VOP y la edad (estudio actual en la cohorte global; $r = 0,51$; $p < 0,001$ frente a Rogers et al. [133] $r = 0,57$, frente a Vaitkevicius et al. [134] $r = 0,55$). Un estudio previo concluyó que los mejores marcadores de rigidez subclínica era la distensibilidad de la aorta ascendente en jóvenes y la VOP proximal en sujeto más mayores [135], corroborando nuestra elección de la VOP central como la mejor medida del envejecimiento vascular en nuestra población de estudio.

Demostramos que el aumento en T1 nativo es independiente del envejecimiento: así los controles no muestran ninguna relación entre la edad y el T1 nativo. Este resultado

coincide con nuestros propios hallazgos en un estudio más amplio de sujetos sanos [15], así como con el subanálisis en sujetos con baja prevalencia de riesgo cardiovascular del estudio multiétnico de la aterosclerosis (MESA) (aunque sus resultados informan sobre la fracción de VEC) [136] Piechnik et al. [137] mostraron una leve relación entre T1 nativo y edad. A diferencia de lo que ocurre en los sujetos control, el T1 nativo aumenta con la edad en presencia de enfermedad, lo que sugiere un efecto acumulativo de la enfermedad a lo largo del tiempo. Nuevamente, este hallazgo es concordante con resultados previos de nuestro grupo en pacientes con MCD [18] y los de otros [138]. Este hecho puede ser explicado por la información que traduce el valor de T1 nativo, que refleja tanto el componente del espacio intra y extracelular así como su contenido de agua, además del contenido miocárdico de fibrosis. La caracterización en profundidad de la matriz extracelular tanto en ausencia como en presencia de enfermedad y su correlación cruzada con la imagen CV requeriría separar estas señales en función de la composición predominante del tejido miocárdico.

LIMITACIONES

La finalidad de esta parte del trabajo es generar una hipótesis de estudio y conlleva una serie de limitaciones. Como se describió en el apartado de limitaciones generales, el mapeo T1 en un solo eje mesoventricular se basa en la suposición de que es representativa de la afectación intersticial difusa de todo el miocardio. Debido a que ambos mecanismos potenciales de daño miocárdico (el efecto de la poscarga vascular secundario al aumento de rigidez aórtica o remodelación primaria del miocardio) probablemente afectan globalmente al miocardio, el efecto del muestreo en un solo corte mesoventricular en lugar de medir todo el miocardio es despreciable. Debido a que teníamos la intención de estudiar la fibrosis intersticial y de reemplazo, las áreas de RTG visualizadas dentro de la porción mesoventricular correspondiente fueron excluidos del ROI (o región de interés) para el cálculo de T1. Aunque los coeficientes de partición de gadolinio reflejan el espacio extracelular con mayor precisión en comparación con el T1 nativo, también están influenciados por la variabilidad de las mediciones de T1 de sangre nativa y postcontraste T1 [16] lo que puede explicar la menor capacidad de λ para detectar diferencias entre los grupos de cardiopatías, así como las asociaciones más débiles.

En conclusión, nuestros resultados demuestran que el aumento de VOP esta principalmente asociado con la edad, y este proceso se acelera en presencia de cardiopatía. Por el contrario, el aumento de los marcadores de fibrosis miocárdica intersticial por T1 nativo está asociado con la edad solo en presencia de cardiopatía y se correlaciona con los marcadores estructurales y funcionales de remodelado y de disfunción diastólica en los pacientes con MCD. La VOP se asocia con los marcadores de fibrosis miocárdica intersticial en presencia de cardiopatía, pero no en ausencia de ella. Esta asociación tiene un curso similar, pero es más fuerte en la MCD no isquémica que en la isquémica, lo que sugiere una vía fisiopatológica común, aunque más nociva en la MCD no isquémica

OBJETIVO 3 (marcador pronóstico):

Valor pronóstico del mapeo de T1 en la miocardiopatía dilatada no isquémica: Mortalidad por todas las causas e insuficiencia cardiaca.



T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy

All-Cause Mortality and Heart Failure

Valentina O. Puntmann, MD, PhD,*†‡§ Gerry Carr-White, MBBS, PhD,*† Andrew Jabbour, MBBS, PhD,|| Chung-Yao Yu, MBBS,|| Rolf Gebker, MD, PhD,¶ Sebastian Kelle, MD, PhD,¶ Rocio Hinojar, MD, MRES,*# Adelina Doltra, MD, PhD,¶ Niharika Varma, MD,*§ Nicholas Child, MBBS, PhD,*§ Toby Rogers, MD,†§ Gonca Suna, MD,†** Eduardo Arroyo Ucar, MD,* Ben Goodman, MSc,* Sitara Khan, MD, PhD,†** Darius Dabir, MD,†† Eva Herrmann, PhD,‡‡ Andreas M. Zeiher, MD, PhD,† Eike Nagel, MD, PhD,*†‡§§ on behalf of the International T1 Multicentre CMR Outcome Study

ABSTRACT

OBJECTIVES The study sought to examine prognostic relevance of T1 mapping parameters (based on a T1 mapping method) in nonischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) and compare them with conventional markers of adverse outcome.

BACKGROUND NIDCM is a recognized cause of poor clinical outcome. NIDCM is characterized by intrinsic myocardial remodeling due to complex pathophysiological processes affecting myocardium diffusely. Lack of accurate and noninvasive characterization of diffuse myocardial disease limits recognition of early cardiomyopathy and effective clinical management in NIDCM. Cardiac magnetic resonance (CMR) supports detection of diffuse myocardial disease by T1 mapping.

METHODS This is a prospective observational multicenter longitudinal study in 637 consecutive patients with dilated NIDCM (mean age 50 years [interquartile range: 37 to 76 years]; 395 males [62%]) undergoing CMR with T1 mapping and late gadolinium enhancement (LGE) at 1.5-T and 3.0-T. The primary endpoint was all-cause mortality. A composite of heart failure (HF) mortality and hospitalization was a secondary endpoint.

RESULTS During a median follow-up period of 22 months (interquartile range: 19 to 25 months), we observed a total of 28 deaths (22 cardiac) and 68 composite HF events. T1 mapping indices (native T1 and extracellular volume fraction), as well as the presence and extent of LGE, were predictive of all-cause mortality and HF endpoint ($p < 0.001$ for all). In multivariable analyses, native T1 was the sole independent predictor of all-cause and HF composite endpoints (hazard ratio: 1.1; 95% confidence interval: 1.06 to 1.15; hazard ratio: 1.1; 95% confidence interval: 1.05 to 1.1; $p < 0.001$ for both), followed by the models including the extent of LGE and right ventricular ejection fraction, respectively.

CONCLUSIONS Noninvasive measures of diffuse myocardial disease by T1 mapping are significantly predictive of all-cause mortality and HF events in NIDCM. We provide a basis for a novel algorithm of risk stratification in NIDCM using a complementary assessment of diffuse and regional disease by T1 mapping and LGE, respectively. (J Am Coll Cardiol Img 2016;9:40-50) © 2016 by the American College of Cardiology Foundation.

Nonischemic dilated cardiomyopathy (NIDCM) is an increasingly recognized cause of cardiovascular morbidity and mortality (1-3). In NIDCM, a number of diverse influences promote intrinsic myocardial impairment and remodeling via complex pathophysiological processes including extracellular matrix remodeling, myofibroblast transformation, and cardiomyocyte cell loss, affecting the myocardium diffusely (4,5). The lack of accurate and noninvasive characterization of diffuse myocardial disease limits its early recognition and effective clinical management. Endomyocardial biopsy is the suggested gold standard for detection and classification of myocardial tissue abnormalities, yet its invasiveness, low diagnostic yield, and paucity of proven consequential management pathways limit its widespread use in guiding clinical management (6). Cardiac magnetic resonance (CMR) is able to visualize regional myocardial disease by late gadolinium enhancement (LGE) and has gained relevance in clinical management of cardiomyopathies by informing on the underlying etiology and supporting risk stratification in NIDCM (7,8). Because LGE relies on regional differences in tissue composition, it is an imperfect measure of diffuse interstitial disease underlying myocardial impairment in NIDCMs (9,10). Myocardial T1 mapping is emerging as the noninvasive method of choice in assessment of diffuse myocardial disease allowing quantification of altered magnetization properties, which relate to the pathophysiological changes in the myocardium. Studies have shown that T1 mapping measurements correlate with extracellular collagen volume fraction (9,11-14), are raised in a number of NIDCMs and relate to the severity of left ventricular (LV) remodeling in NIDCM (9-11,15). The relationship with outcome of these novel parameters in NIDCM and their comparative value against conventional markers of adverse outcome remain unknown.

SEE PAGE 51

METHODS

STUDY DESIGN. This is a prospective longitudinal observational multicenter investigator-led study of

the prognostic value of noninvasive T1 mapping measures in a cohort of adult patients with NIDCM. The multicenter consortium has been described previously (16). Standardization of T1 mapping acquisition was performed at all participating centers prior to the onset of patient recruitment. Participating centers support large CMR clinical service (>1,000 patients a year) and provide clinical care compliant with international guidelines and recommendations on patient management. The study protocol was reviewed and approved by the respective institutional ethics committees and written informed consent was obtained from all participants. All procedures were carried out in accordance with the Declaration of Helsinki (2000).

Consecutive subjects (n = 713) fulfilling the accepted diagnostic criteria for NIDCM (1-3) were enrolled between January 2011 and July 2014. Prior to enrolment, the diagnosis was confirmed by CMR on the basis of increased LV end-diastolic volume indexed to body surface area and reduced LV ejection fraction (EF) compared with published reference ranges normalized for age and sex (7). Patients were excluded (based on previous medical history, other investigations or CMR findings) if they had evidence of: 1) ischemic heart disease, defined as significant documented coronary artery disease, previous coronary revascularization, previous history of myocardial infarction, or evidence of ischemic type LGE, or inducible ischemia on stress testing (17); 2) myocardial infiltration due to amyloidosis, iron accumulation, lipid-storage disease, hypertrophic or arrhythmogenic right ventricular (RV) cardiomyopathy (1-3), or myocardial inflammation (18); or 3) significant primary valvular heart disease (1-3).

Additional exclusion criteria were the generally accepted contraindications to CMR (implantable devices, cerebral aneurysm clips, cochlear implants, severe claustrophobia), history of renal disease with a current estimated glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73 m², unable to receive gadolinium contrast agent, and inability to provide informed consent. Clinical metadata were collected for all

ABBREVIATIONS AND ACRONYMS

CMR = cardiac magnetic resonance
ECV = extracellular volume fraction
EF = ejection fraction
HF = heart failure
IQR = interquartile range
LGE = late gadolinium enhancement
LV = left ventricular
NIDCM = nonischemic dilated cardiomyopathy
NYHA = New York Heart Association
RV = right ventricular
SAX = short axis
SD = standard deviation

TABLE 1 Patients' Baseline Characteristics: Demographic Data

	All Patients (N = 637)	Survived (n = 609)	Died (n = 28)	p Value
Age, yrs	50 (37-76)	49 (36-76)	50 (43-74)	0.60
Male	395 (62)	375 (61)	20 (71)	0.29
BMI, kg/m ²	27 (23-30)	27 (23-31)	26 (20-29)	0.34
Heart rate, beats/min	69 (60-79)	70 (60-77)	69 (57-75)	0.99
Systolic blood pressure, mm Hg	127 (113-139)	126 (113-138)	128 (106-141)	0.54
Diastolic blood pressure, mm Hg	79 (71-85)	79 (68-84)	80 (71-88)	0.26
eGFR, mL/min/1.73 m ²	79 (76-81)	78 (77-82)	76 (58-79)	0.11
Hematocrit, %	43 (39-46)	44 (39-46)	42 (36-45)	0.21
Hypertension	306 (48)	291 (48)	15 (54)	0.54
Diabetes	153 (24)	146 (24)	7 (24)	0.99
Atrial fibrillation	54 (8)	53 (9)	2 (7)	0.72
High cholesterol	191 (30)	183 (30)	8 (28)	0.82
Smoking, current or previous	178 (28)	169 (28)	9 (32)	0.65
Family history of cardiomyopathy or SCD	57 (9)	56 (9)	1 (0.4)	0.11
Alcohol excess	73 (13)	72 (13)	1 (0.4)	0.05
Chronic kidney impairment	102 (16)	96 (16)	6 (21)	0.48
NYHA functional class				
≤II	452 (71)	438 (72)	15 (53)	0.03
>III	185 (29)	171 (28)	13 (46)	0.04
MAGGIC score	13 (10-19)	13 (10-19)	14 (11-18)	0.12
Medication				
RAS inhibitors	370 (58)	359 (59)	11 (39)	0.04
Diuretics	242 (38)	233 (39)	9 (32)	0.45
Beta-blockers	178 (29)	170 (28)	8 (29)	0.91
Calcium-channel blockers	172 (27)	167 (27)	5 (19)	0.34

Values are median (interquartile range) or n (%). Comparison between groups was made between patients that survived and died. Significance relates to the comparisons between patients that survived and died (p < 0.05 is considered significant). Values in **bold** indicate significance. Hematocrit was obtained by means of routine blood tests.

BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NYHA = New York Heart Association; RAS = renin-angiotensin-aldosterone system; SCD = sudden cardiac death.

subjects, as summarized in **Tables 1 and 2**. MAGGIC integer score was used to approximate the pretest likelihood of mortality due to heart failure (HF) in the present cohort (19).

STUDY PROCEDURES. All subjects underwent a standardized CMR protocol for routine assessment of cardiac volumes, mass, and LGE, at 1.5-T or 3.0-T Philips scanners (details of acquisition and post-processing available in the **Online Appendix**) (20). Modified Look-Locker imaging ((3(3)3(3)5)) was employed for T1 mapping and performed in a single midventricular short-axis (SAX) slice at mid-diastole, prior to and ~15 min after administration of gadobutrol (Gadovist, Bayer, Leverkusen, Germany) (**Figure 1**) (10,13,15,16). The details of sequence parameters are provided in the **Online Appendix**. LV and RV volumes and function and the presence of LGE were interpreted locally, following standardized recommendations, to guide subsequent management decisions (17). Quantitative analysis of LGE extent and

T1 mapping was performed centrally and not used in clinical management. LGE was quantified by a semi-automatic detection method using a previously validated method of full-width at half maximum and reported as a percentage of total LV mass (7,8,20). The distribution of LGE was characterized as midwall, epicardial, focal/involving the RV insertion points, or diffuse, based on the predominant pattern (7,8,17). Recovery rate of T1 relaxation was measured in a midventricular SAX slice conservatively within the septal myocardium (septal) as well as in the whole SAX myocardium, as previously described and validated (10,13,15,16,21). Extracellular volume fraction (ECV), a marker of interstitial contrast agent accumulation was calculated using T1 measurements of septal myocardium and blood pool pre- and post-contrast, and hematocrit value (22). Hematocrit was derived from routine bloods nearest to the CMR examination.

Follow-up was performed by review of electronic databases and telephone interviews after a minimum of 6 months. Medical records were examined for details on clinical presentation, entries of outpatient visits, hospitalizations, and medical procedures. A total of 53 patients (8%), lost to follow-up due to relocation (n = 37) or loss of contact (n = 16), and a further 23 with nondiagnostic images (significant breathing motion, mistriggering due to arrhythmia) were not included in the final analysis.

The predefined primary endpoint was death from any cause (all-cause mortality). Secondary endpoint was a HF composite endpoint (HF death or unplanned HF hospitalization) whereby the first single event per patient was included in the analysis (23). Primary endpoint events were adjudicated by a committee of independent physicians, blinded to the imaging results. Cause of death was established from a combination of death certification, available postmortem data, patients' physicians, and review of medical records for patients who died while hospitalized. Mode of death was classified according to a modified Hinkle-Thaler system (7). Sudden cardiac death was defined as unexpected death either within 1 h of cardiac symptoms in the absence of progressive cardiac deterioration, during sleep, or within 24 h of last being seen alive. HF death was defined as death associated with unstable, progressive deterioration of pump function despite active therapy. Aborted sudden cardiac death was diagnosed in patients who received an appropriate implantable cardioverter-defibrillator shock for ventricular arrhythmia, or had a documented nonfatal episode of ventricular fibrillation or spontaneous sustained ventricular tachycardia (>30 s in duration) causing hemodynamic compromise and requiring cardioversion. HF

TABLE 1 Patients' Baseline Characteristics: Demographic Data

	All Patients (N = 637)	Survived (n = 609)	Died (n = 28)	p Value
Age, yrs	50 (37-76)	49 (36-76)	50 (43-74)	0.60
Male	395 (62)	375 (61)	20 (71)	0.29
BMI, kg/m ²	27 (23-30)	27 (23-31)	26 (20-29)	0.34
Heart rate, beats/min	69 (60-79)	70 (60-77)	69 (57-75)	0.99
Systolic blood pressure, mm Hg	127 (113-139)	126 (113-138)	128 (106-141)	0.54
Diastolic blood pressure, mm Hg	79 (71-85)	79 (68-84)	80 (71-88)	0.26
eGFR, mL/min/1.73 m ²	79 (76-81)	78 (77-82)	76 (58-79)	0.11
Hematocrit, %	43 (39-46)	44 (39-46)	42 (36-45)	0.21
Hypertension	306 (48)	291 (48)	15 (54)	0.54
Diabetes	153 (24)	146 (24)	7 (24)	0.99
Atrial fibrillation	54 (8)	53 (9)	2 (7)	0.72
High cholesterol	191 (30)	183 (30)	8 (28)	0.82
Smoking, current or previous	178 (28)	169 (28)	9 (32)	0.65
Family history of cardiomyopathy or SCD	57 (9)	56 (9)	1 (0.4)	0.11
Alcohol excess	73 (13)	72 (13)	1 (0.4)	0.05
Chronic kidney impairment	102 (16)	96 (16)	6 (21)	0.48
NYHA functional class				
≤II	452 (71)	438 (72)	15 (53)	0.03
>II	185 (29)	171 (28)	13 (46)	0.04
MAGGIC score	13 (10-19)	13 (10-19)	14 (11-18)	0.12
Medication				
RAS inhibitors	370 (58)	359 (59)	11 (39)	0.04
Diuretics	242 (38)	233 (39)	9 (32)	0.45
Beta-blockers	178 (29)	170 (28)	8 (29)	0.91
Calcium-channel blockers	172 (27)	167 (27)	5 (19)	0.34

Values are median (interquartile range) or n (%). Comparison between groups was made between patients that survived and died. Significance relates to the comparisons between patients that survived and died (p < 0.05 is considered significant). Values in bold indicate significance. Hematocrit was obtained by means of routine blood tests.
BMI = body mass index; eGFR = estimated glomerular filtration rate; NYHA = New York Heart Association; RAS = renin-angiotensin-aldosterone system; SCD = sudden cardiac death.

subjects, as summarized in **Tables 1 and 2**. MAGGIC integer score was used to approximate the pretest likelihood of mortality due to heart failure (HF) in the present cohort (19).

STUDY PROCEDURES. All subjects underwent a standardized CMR protocol for routine assessment of cardiac volumes, mass, and LGE, at 1.5-T or 3.0-T Philips scanners (details of acquisition and post-processing available in the **Online Appendix**) (20). Modified Look-Locker imaging ((3)3(3)5)) was employed for T1 mapping and performed in a single midventricular short-axis (SAX) slice at mid-diastole, prior to and ~15 min after administration of gadobutrol (Gadovist, Bayer, Leverkusen, Germany) (**Figure 1**) (10,13,15,16). The details of sequence parameters are provided in the **Online Appendix**. LV and RV volumes and function and the presence of LGE were interpreted locally, following standardized recommendations, to guide subsequent management decisions (17). Quantitative analysis of LGE extent and

T1 mapping was performed centrally and not used in clinical management. LGE was quantified by a semi-automatic detection method using a previously validated method of full-width at half maximum and reported as a percentage of total LV mass (7,8,20). The distribution of LGE was characterized as midwall, epicardial, focal/involving the RV insertion points, or diffuse, based on the predominant pattern (7,8,17). Recovery rate of T1 relaxation was measured in a midventricular SAX slice conservatively within the septal myocardium (septal) as well as in the whole SAX myocardium, as previously described and validated (10,13,15,16,21). Extracellular volume fraction (ECV), a marker of interstitial contrast agent accumulation was calculated using T1 measurements of septal myocardium and blood pool pre- and post-contrast, and hematocrit value (22). Hematocrit was derived from routine bloods nearest to the CMR examination.

Follow-up was performed by review of electronic databases and telephone interviews after a minimum of 6 months. Medical records were examined for details on clinical presentation, entries of outpatient visits, hospitalizations, and medical procedures. A total of 53 patients (8%), lost to follow-up due to relocation (n = 37) or loss of contact (n = 16), and a further 23 with nondiagnostic images (significant breathing motion, mistriggering due to arrhythmia) were not included in the final analysis.

The predefined primary endpoint was death from any cause (all-cause mortality). Secondary endpoint was a HF composite endpoint (HF death or unplanned HF hospitalization) whereby the first single event per patient was included in the analysis (23). Primary endpoint events were adjudicated by a committee of independent physicians, blinded to the imaging results. Cause of death was established from a combination of death certification, available postmortem data, patients' physicians, and review of medical records for patients who died while hospitalized. Mode of death was classified according to a modified Hinkle-Thaler system (7). Sudden cardiac death was defined as unexpected death either within 1 h of cardiac symptoms in the absence of progressive cardiac deterioration, during sleep, or within 24 h of last being seen alive. HF death was defined as death associated with unstable, progressive deterioration of pump function despite active therapy. Aborted sudden cardiac death was diagnosed in patients who received an appropriate implantable cardioverter-defibrillator shock for ventricular arrhythmia, or had a documented nonfatal episode of ventricular fibrillation or spontaneous sustained ventricular tachycardia (>30 s in duration) causing hemodynamic compromise and requiring cardioversion. HF

hospitalization was categorized in patients admitted to the hospital with signs and symptoms of decompensated HF requiring treatment with an intravenous HF medication (diuretics, vasodilators, or inotropic agents).

STATISTICAL ANALYSIS. Statistical analysis was performed using SPSS version 22 (IBM, Chicago, Illinois; details in the [Online Appendix](#)). All tests were 2-tailed and a p value of <0.05 was statistically significant. Baseline subject characteristics ([Tables 1 and 2](#)), grouped by the dichotomous primary endpoint, are presented as frequency (percentage) for categorical data and median (interquartile range [IQR]) for continuous data. Time to event was measured from the date of CMR study. Missing data for hematocrit were solved using recommended approaches (24). Univariate Cox proportional hazards models were used to test the association between the endpoints and baseline covariates (unadjusted hazard ratio and 95% confidence interval). Multivariable analysis was performed with a forward selection (likelihood ratio) modeling to determine independent associations with outcome (adjusted hazard ratio and 95% confidence interval), accounting for the rule of thumb for logistic and Cox models with a minimum of 10 outcome events per predictor variable (3 for all-cause mortality, 6 for HF endpoint), as well as inter-relatedness of variables, using the best-of-the-group approach (further details in the [Online Appendix](#)).

We transformed the T1 mapping variables into categorical variables using: 1) the cutoff values as 2 standard deviations (SD) above the mean of the reference range (identification of abnormal myocardium), as well as ranking by 2n-times SD of the normal range (see the [Online Appendix](#) for details) (16); and 2) the classification into lower-to-middle versus upper tertile (patients with high risk of events).

Comparative performance of clinical decision-making (classification of subjects and events) against clinical standards based on LVEF <35% and LGE (25,26) were assessed using multivariate Cox regression.

RESULTS

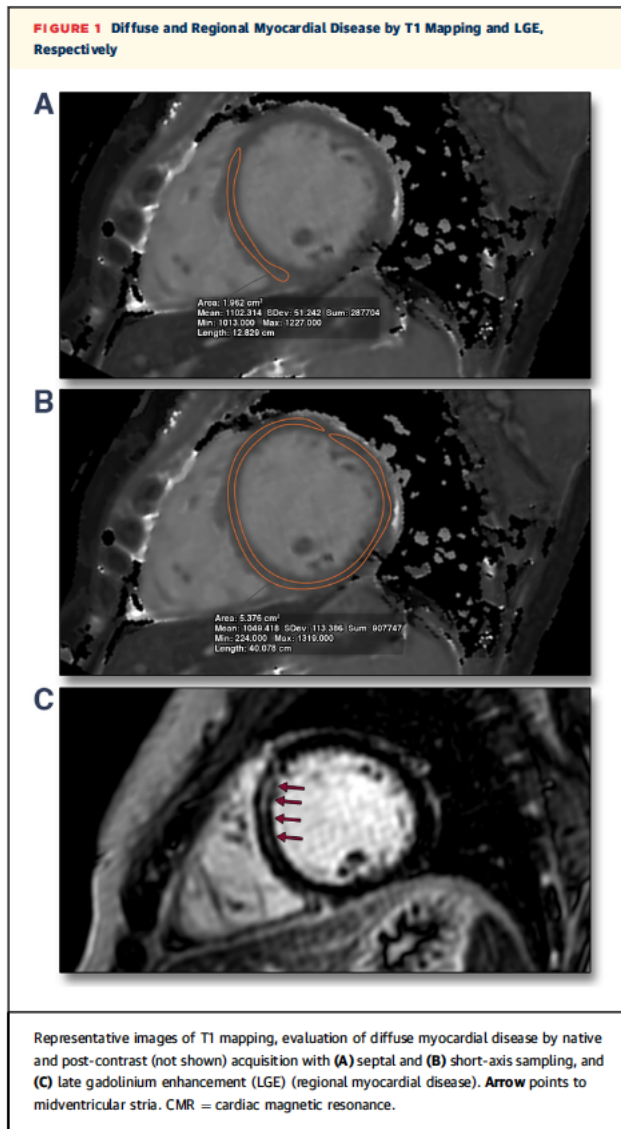
STUDY POPULATION. Patient characteristics are summarized in [Tables 1 and 2](#). A total of 637 subjects (mean age 50 years [IQR: 37 to 76 years]; 395 [62%] males) were included in the final analysis. The most common lead symptom included dyspnea (45%) and atypical chest discomfort (30%). Sixty-two patients (7%) presented with malignant ventricular arrhythmias. Seventy-four patients received an implantable

	All Patients (N = 637)	Survived (n = 609)	Died (n = 28)	p Value
CMR quantification of function and structure				
LVEDV index, mL/m ²	109 (89-132)	106 (91-123)	119 (89-129)	0.04
LVESV index, mL/m ²	48 (31-58)	48 (32-53)	59 (44-72)	0.07
LVEF, %	47 (29-50)	48 (45-51)	43 (35-49)	0.11
LV mass index, g/m ²	88 (62-98)	88 (62-97)	97 (64-114)	0.03
RVEF, %	53 (31-61)	54 (47-61)	42 (33-56)	<0.01
CMR tissue characterization				
LGE (present)	171 (27)	157 (26)	14 (50)	0.005
LGE type				
Midwall stria	70 (11)	60 (10)	10 (36)	0.004
Epicardial	26 (4)	23 (4)	3 (11)	0.08
Regional fibrosis (patchy)	32 (5)	30 (5)	2 (7)	0.64
Diffuse	43 (7)	41 (8)	3 (11)	0.57
LGE extent (% of LV volume)	6.2 (2.1-9.5)	4.1 (2.1-9.2)	9.9 (6.7-13.4)	<0.01
CMR T1 mapping				
1.5-T (n = 357)				
Native T1 (septal), ms	997 (958-1056)	994 (957-1020)	1069 (1036-1103)	<0.001
Native T1 (SAX), ms	962 (842-1031)	951 (842-1019)	999 (903-1036)	0.01
Post-contrast T1, ms	439 (397-483)	439 (396-489)	435 (401-498)	0.58
ECV, %	26 (21-32)	26 (21-31)	30 (24-36)	0.03
3.0-T (n = 280)				
Native T1, ms	1113 (1064-1157)	1110 (1059-1152)	1183 (1126-1211)	<0.001
Native T1 (SAX), ms	1058 (958-1128)	1056 (962-1121)	1094 (983-1172)	0.02
Post-contrast T1, ms	441 (401-489)	437 (401-489)	424 (403-489)	0.36
ECV, %	26 (21-32)	26 (21-30)	31 (26-35)	0.02

Values are median (interquartile range) or n (%). Values in **bold** indicate significance.
 CMR = cardiac magnetic resonance; ECV = extracellular volume fraction; EF = ejection fraction; LGE = late gadolinium enhancement; LV = left ventricular; LVEDV = left ventricular end-diastolic volume; LVESV = left ventricular end-systolic volume; RVEDV = right ventricular end-diastolic volume; SAX = short axis.

cardioverter-defibrillator during the time of the follow-up. At the time of the CMR study, 71% of patients were New York Heart Association (NYHA) functional class II or less, and a total of 408 (64%) of subjects were taking regular cardiac medications. Hematocrit was available in 84.1% of subject and obtained on the same day in 49% (n = 312; overall mean time interval 8 ± 21 days, maximum 41 days). Subjects previously diagnosed with chronic kidney disease (n = 102) received a reduced dose of gadobutrol (0.01 mmol).

ENDPOINTS. During a median follow-up of 22 months (IQR: 7 months) we observed a total of 28 deaths (cumulative event rate 4.4%). Cardiac mortality (n = 22, 3.5%) was the principal cause of the overall mortality. Patients who died were more likely to have evidence of adverse LV remodeling ([Table 2](#)), as well as raised T1 mapping indices, as well as presence and extent of LGE. HF endpoint consisted of 68 events (10.7%) due to HF death (n = 8), and



unanticipated HF hospitalizations (n = 60). Whereas no patient underwent cardiac transplantation, 2 subjects were referred for LV assist device, but not implanted within the follow-up period. The median MAGGIC integer score was similar between the patients who survived and died, however, the score was higher in subjects who sustained a composite HF endpoint (median no event vs. event: 13 [IQR: 10 to 18] vs. 15 [IQR: 11 to 22]; p = 0.003).

PREDICTIVE ASSOCIATIONS. In univariate Cox regression analyses, native T1 (septal and SAX), ECV, the presence and extent of LGE, and RVEF showed significant predictive associations with all-cause mortality and HF endpoint (p < 0.001) (Tables 3 and 4, Figures 2 and 3). LV end-diastolic volume, LVEF, and LV mass were less strongly associated with survival (p < 0.05). NYHA functional class >II and MAGGIC score were not associated with all-cause mortality; however, there was a relationship with the HF endpoint (p < 0.01). Other patient characteristics had no significant relationship with outcome. In multivariate stepwise analyses, native T1(septal) was the sole independent predictor of outcome, followed by the models with native T1(septal) and the extent of LGE for all-cause mortality, and native T1(septal) and RVEF for HF endpoint, respectively (Tables 3 and 4). Dichotomized variables, native T1_{2SD} (normal/abnormal) (16), and native T1_{4SD} and native T1_{tertiles} (high risk) compared favorably to conventional markers of clinical decision making, using the presence of LGE (LGE_{presence}) and LVEF <35% for classifying subjects as high risk of poor outcome and HF event (Tables 3 and 4, Figures 2 and 3). Combination of LVEF <35% or LGE with native T1 did not improve predictive value, indicating the independent pathophysiological role of diffuse myocardial disease (4).

DISCUSSION

We demonstrate that noninvasive measures of diffuse myocardial disease by T1 mapping measurements based on this specific T1 mapping sequence, are significantly predictive of all-cause mortality and a composite HF endpoint of HF death and HF hospitalization in NIDCM. The predictive associations are independent of conventional markers of function, structure, and regional myocardial disease by LGE, supporting the prominent and independent pathophysiological role of diffuse myocardial disease in NIDCM. In multivariate analyses, native T1 measurement was the sole independent predictor of all-cause mortality and the composite HF endpoint. Our findings using this specific T1 mapping sequence provide a basis for a novel algorithm of clinical assessment and risk stratification of patients with NIDCM with a central role for native T1.

To the best of our knowledge this is the first report on the outcome associations with T1 mapping parameters in NIDCM in a large and multicenter cohort study, providing insight into the predictive relationships of markers of diffuse myocardial disease by T1 mapping and comparisons with standards of clinical decision making (25,26). Our results corroborate the

predictive association of LGE with survival and HF, reported previously in NIDCM (7,8). The presence of any LGE was associated with all-cause mortality and HF endpoints; notably, midwall striae were the prevalent LGE pattern observed in our cohort. The stronger associations for the LGE extent compared to the presence alone reiterate the utility of this marker in improving risk stratification within the LGE group, as also shown previously (7,8).

Native T1 and ECV among T1 mapping indices were both strongly associated with the endpoints, substantiating their direct relationship to diffuse myocardial disease as the driver of poor outcome, independent of regional myocardial disease visualized by LGE. The differences in performance of T1 indices largely relate to the choice of sequence and the imaging parameters; the type of a modified Look-Locker imaging sequence used in this study is not optimized to accurately determine the true T1 signal. Because it is influenced by T2 decay, it is more sensitive to abnormalities in the water-rich myocardial milieu, explaining the greater effect detected by native T1 compared to post-contrast T1 (27,28). The difficulty in obtaining contemporaneous blood measurement for hematocrit, as well as different gadolinium doses to accommodate for patients with reduced estimated glomerular filtration rate, may be compromising the accuracy of our ECV results, however, the predictive associations for ECV are similar to those previously reported (on a basis of % of change) (29), supporting the viability of this complex marker in a real-life clinical scenario (further discussion in the [Online Appendix](#)). Results of ECV (based on this T1 mapping sequence) mainly rely on native T1 as the driver and to a lesser extent on the post-contrast T1 measurements resulting in a close interrelatedness of native T1 and ECV. Whereas the inclusion of larger volumes of myocardium into the T1 measurements seems more intuitive, septal measurements compared to full SAX sampling afford a higher precision as well as reduce the inclusion of degraded signal due to noise in the lateral segments diluting the relevant information (21,30).

Our findings may help to overcome an important gap in clinical management and discovery of therapies in NIDCM, and provide a basis for prospective studies of improved clinical pathways guided by T1 mapping. Native T1-based on this specific T1 sequence—provides a simple measurement in a single short and highly reproducible acquisition. Combined with rapid septal sampling this method offers a robust and simple standard for clinical routine, capturing the effects of conditions affecting myocardium diffusely, as providing a quantifiable marker whose magnitude

TABLE 3 Results of Univariable and Multivariable Analyses in Prediction of the Outcome Endpoints for All-Cause Mortality (n = 28, 4.4%)

	LR Chi Square (p Value)	Wald	Unadjusted HR (95% CI)	Significant (p Value)
Univariable analysis				
T1 mapping indices (diffuse disease)				
Native T1 (septal) (per 10ms change)	20.1 (<0.001)	21.3	1.1 (1.06-1.15)	<0.001
1.5 T (n = 357)	18.3 (<0.001)	16.8	1.1 (1.09-1.28)	<0.001
3.0 T (n = 280)	17.4 (<0.001)	15.8	1.1 (1.08-1.21)	<0.001
Native T1 (SAX) (per 10 ms change)	16.1 (<0.001)	16.0	1.1 (1.04-1.27)	<0.001
Post-contrast T1 (per 10 ms change)	5.2 (0.12)	3.2	0.98 (0.97-1.01)	0.53
ECV (per % change)	14.5 (<0.001)	13.4	1.1 (1.05-1.14)	<0.001
LGE (regional disease)				
LGE (absent/present)	9.2 (0.002)	8.3	2.9 (1.4-6.3)	0.004
LGE extent (per % change)	16.9 (<0.001)	15.7	1.1 (1.05-1.16)	<0.001
Myocardial function and structure				
EDV (index), ml/m ²	5.9 (0.02)	5.7	1.01 (1.0-1.02)	0.016
EF, %	5.7 (0.03)	3.4	0.97 (0.94-0.99)	0.022
LV mass (index), g/m ²	5.4 (0.02)	5.2	1.01 (1.0-1.01)	0.024
RVEF, %	8.1 (0.004)	8.1	0.96 (0.93-0.99)	0.005
NYHA functional class (I-II vs. III-IV)	4.0 (0.45)	3.9	2.1 (1.0-4.4)	0.05
MAGGIC score	3.5 (0.069)	3.1	1.04 (1.0-1.12)	0.12
Multivariable analysis				
Continuous variables				
Model 1*	26.7 (<0.001)			
Native T1 (septal) (per 10 ms change)		24.4	1.1 (1.07-1.17)	<0.001
Model 2†	38.1 (<0.001)			
Native T1 (septal) (per 10 ms change)		17.7	1.1 (1.05-1.13)	<0.001
LGE extent (per % change)		6.8	1.09 (1.02-1.16)	0.009
Categorical variables				
Native T1 (septal) _{2SD} ‡	23.5 (<0.001)	13.0	5.4 (2.5-15.2)	0.001
Native T1 (septal) _{tertiles} §	35.2 (<0.001)	22.6	10.5 (3.8-19.2)	<0.001

Univariable analyses results are presented with unadjusted hazard ratios (HR) with 95% confidence intervals (CI). Multivariable analyses were performed with a forward selection (likelihood ratio [LR]) of variables and the adjusted HR (95% CI) using the variables outlined in bold. We report up to 2 consecutive significant models, as well as the p values for the variables that eventually did not contribute to the model. Accounting for the interdependency of measures, we avoided multicollinearity by "the strongest of the group" approach. MAGGIC integer risk score of survival in heart failure is as previously described (19). *Variables not in the model: right ventricular ejection fraction (RVEF), p = 0.058; late gadolinium enhancement (LGE) extent, p = 0.009; New York Heart Association (NYHA) functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.34. †Variables not in the model: RVEF, p = 0.19. ‡Variables not in the model: LVEF <35%, p = 0.88; LGE, p = 0.12; NYHA functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.64. §Variables not in the model: LVEF <35%, p = 0.61; LGE, p = 0.22; NYHA functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.71. ECV = extracellular volume fraction; EDV = end-diastolic volume; EF = ejection fraction; HF = heart failure; LV = left ventricular; LV = left ventricular.

directly relates to prognosis (Figures 2 and 3B). In contrast, LGE reflects (extracellular) myocardial disease, which is visualized once it is sufficiently regionalized, to afford a contrast relative to the non-enhanced reference (5). By way of an immediate clinical utility, native T1 is able to inform on the presence of abnormal myocardium (native T1 >2 SD above the mean of the normal range), and to detect

TABLE 4 Results of Univariable and Multivariable Analyses in Prediction of the Outcome Endpoints for a Composite HF Endpoint (n = 68, 10.7%)

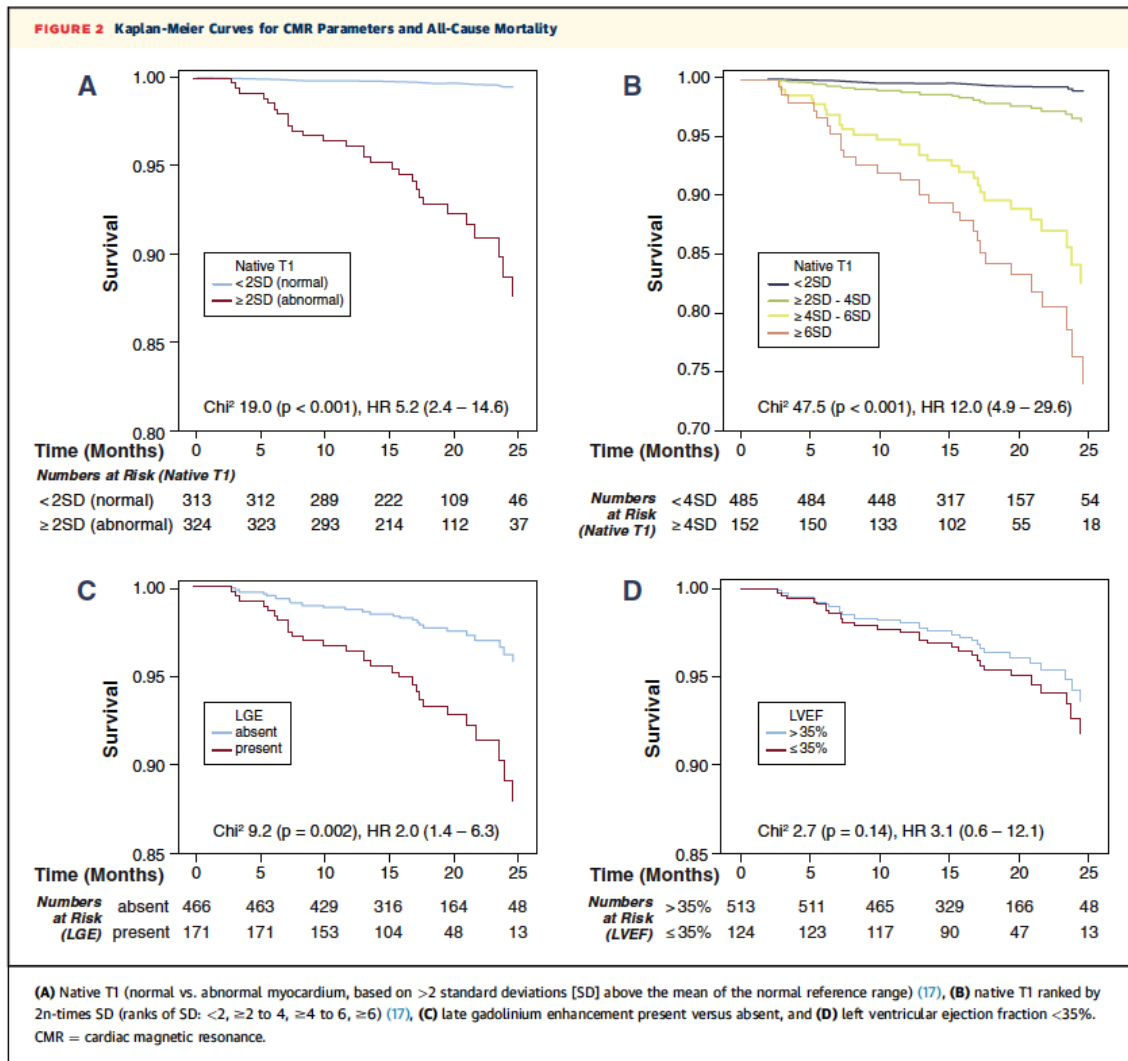
	LR Chi Square (p Value)	Wald	Unadjusted HR (95%CI)	Significant (p Value)
Univariable analysis				
T1 mapping indices (diffuse disease)				
Native T1 (septal) (per 10 ms change)	24.8 (<0.001)	23.3	1.1 (1.01-1.10)	<0.001
1.5-T (n = 357)	22.4 (<0.001)	22.6	1.1 (1.05-1.16)	<0.001
3.0-T (n = 280)	23.1 (<0.001)	23.0	1.1 (1.08-1.16)	<0.001
Native (SAX) (per 10 ms change)	18.2 (<0.001)	13.7	1.1 (1.0-1.18)	<0.001
Post-contrast T1 (per 10 ms change)	5.6 (0.02)	5.2	0.98 (0.96-0.99)	0.023
ECV (per % change)	16.5 (<0.001)	13.8	1.05 (1.02-1.08)	0.004
LGE (regional disease)				
LGE (absent/present)	18.5 (<0.001)	16.4	2.7 (1.7-4.3)	<0.001
LGE extent (per % change)	11.9 (0.001)	11.3	1.07 (1.03-1.11)	0.001
Myocardial function and structure				
EF, %	21.9 (<0.001)	21.2	0.96 (0.94-0.98)	<0.001
EDV (index), ml/m ²	18.9 (<0.001)	19.5	1.01 (1.007-1.016)	<0.001
LV mass (index), g/m ²	6.1 (0.014)	6.0	1.004 (1.001-1.01)	0.019
RVEF, %	22.3 (<0.001)	22.2	0.95 (0.94-0.98)	<0.001
NYHA functional class (I-II vs. III-IV)	15.4 (<0.01)	12.7	3.2 (2.0-5.2)	<0.001
MAGGIC score	14.6 (<0.01)	11.2	1.060 (1.0-1.12)	0.001
Multivariable analysis				
Continuous variables				
Model 1*	20.9 (<0.001)			
Native T1 (septal) (per 10 ms change)		19.7	1.07 (1.05-1.10)	<0.001
Model 2†	27.5 (<0.001)			
Native T1 (septal) (per 10 ms change)		17.2	1.07 (1.04-1.10)	<0.001
RVEF, %		11.6	0.94 (0.91-0.98)	<0.001
Categorical variables				
Native T1 (septal) ₂₅₀ ‡	30.1 (<0.001)	28.4	4.8 (2.6-9.1)	<0.001
Native T1 (septal) _{tertiles} §	43.9 (<0.001)	42.7	4.7 (2.8-8.0)	<0.001
<small>Univariable analyses results are presented with unadjusted HR with 95% CI. Multivariable analyses were performed with a forward selection (LR) of variables and the adjusted HR (95% CI) using the variables outlined in bold. We report up to 2 consecutive significant models, as well as the p values for the variables that eventually did not contribute to the model. Accounting for the interdependency of measures, we avoided multicollinearity by "the strongest of the group" approach. MAGGIC integer risk score of survival in heart failure is as previously described (19). *Variables not in the model: RVEF, p < 0.001; LGE (absent/present), p = 0.02; NYHA (I-II vs. III-IV), p = 0.001. †Variables not in the model: LGE, p = 0.013; NYHA functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.007. ‡Variables not in the model: LVEF < 35%, p = 0.004; LGE (absent/present), p = 0.02; NYHA functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.001 (16). §Variables not in the model: LVEF < 35%, p = 0.013; LGE, p = 0.06; NYHA functional class (I-II vs. III-IV), p = 0.002. Abbreviations as in Table 3.</small>				

those subjects where events are expected with a greater likelihood (native T1 in the upper tertile or >4 SD above the mean of the normal range), prior to significant functional impairment (EF <35%) and irrespective of the presence of LGE. Similarly, the low likelihood of events in those with normal test provides reassurance by exclusion of relevant myocardial disease. Native T1 (based on this T1 mapping method) may assume a central role in clinical management pathway of patients with suspected or known NIDCM.

The performance of T1 mapping indices relates to their ability to closely approximate the complex underlying pathophysiology in NIDCM. Due to the nonspecific drivers of a change in the T1 imaging signal, and the plethora of the pathophysiological mechanisms underlying the myocardial impairment in NIDCM, eventually culminating into diffuse interstitial fibrosis (1-5), the direct inference to the underlying histological substrate is not absolute. We and others have previously shown the relevance of T1 mapping in detection of subclinical disease (31-33) and sensitivity to myocardial inflammation (34). Thus, native T1 and LGE act as independent yet complementary imaging measures, informing on important distinction between diffuse and regional myocardial disease.

As for any diagnostic test, standardization of data acquisition and post-processing, as well as predefined reference ranges, are prerequisite for application of quantifiable imaging biomarkers in clinical routine (35). We achieved this by using a single-vendor platform, unifying the imaging parameters, using identical contrast type at all sites, performing quality control of the acquired data, and employing centralized post-processing. We benefited from the previously defined reference ranges (16), utilized the concept of SD for (field-strength independent) classification into normal/abnormal and ranking of disease expression, and defined a group at higher risk using the upper tertile. This allowed us to identify, firstly the presence of (prognostically) relevant disease, secondly, subjects at high risk of adverse outcome, and thirdly, to draw comparisons against standard means of disease detection and risk stratification (25,26). Baseline characteristics, including age, sex, NYHA functional class and EF, and consequently MAGGIC score, were less powerful in predicting survival; however, their relationship with the HF endpoint persisted in this study, providing an independent validation of the score in a NIDCM population. Yet, predictive associations of T1 mapping indices were notably stronger compared to LGE for the HF endpoint, lending support to the premise that unlike fixed, irreversible injury (seen by LGE), the activity of diffuse disease (detected by T1 mapping) portrays the compensatory capacity within the remaining viable myocardium.

STUDY LIMITATIONS. A few limitations apply (details in the Online Appendix). Loss to follow-up is a major limitation of prognostic studies, including the present study: upon review the subjects lost were similar to the overall cohort in terms of heart risk score (MAGGIC) and T1 mapping indices and, therefore, it is

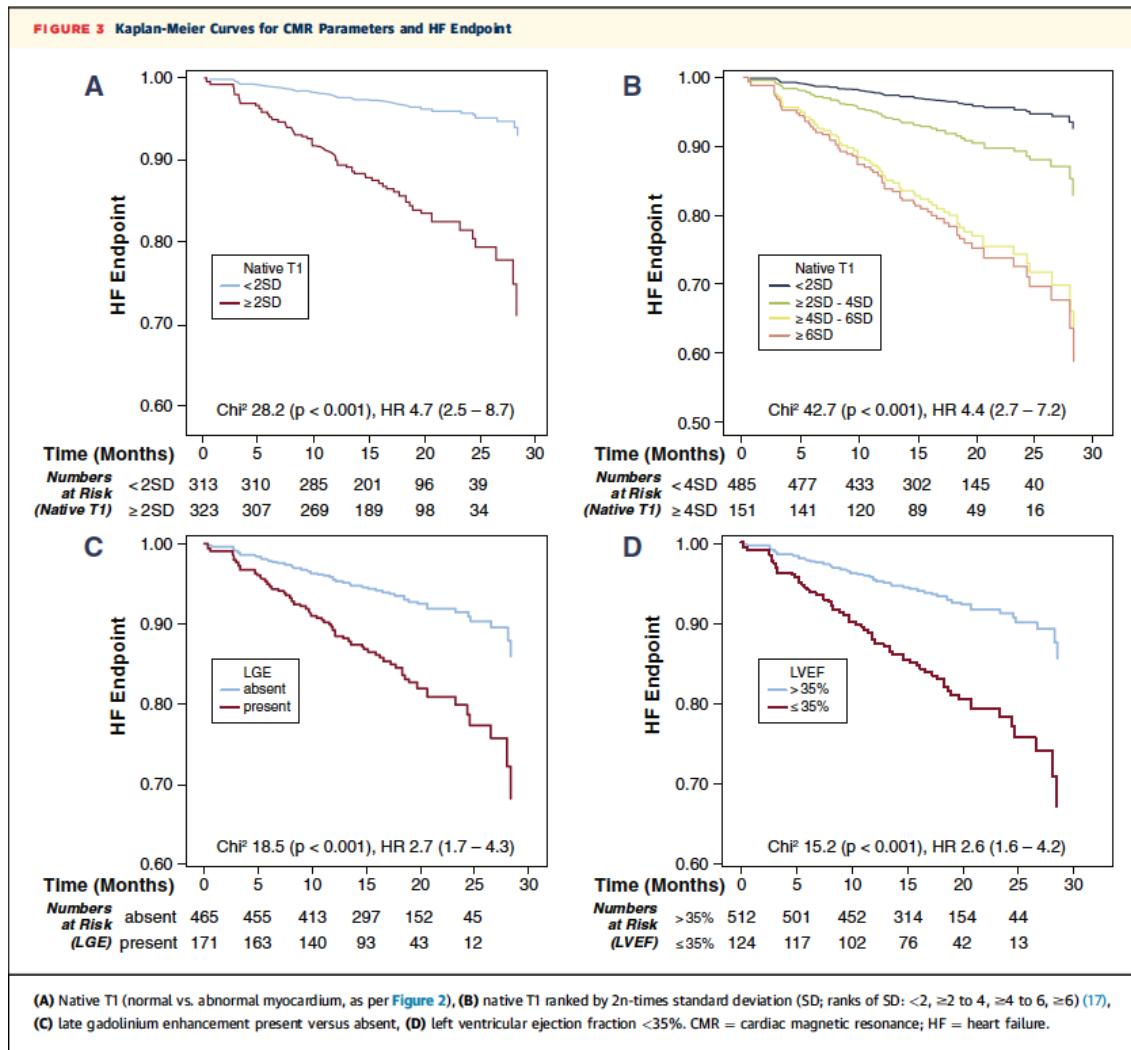


unlikely we missed a significant number of events. Imaging was conducted on clinical CMR scanners with limited research funding, thus contemporaneous blood measurement for hematocrit could not be performed. We took care to record the value of hematocrit as near to the CMR scan as possible, as well as to avoid any major change of overall health status or treatment in the interval between blood sampling to CMR. We believe that our results are a very close reflection of a clinical reality and suggest a pathway for clinical viability of ECV (further discussion in the [Online Appendix](#)). The low overall rate of events may be explained by the guideline-based

therapy, the lesser representation of advanced disease due to implantable devices, and the relatively short follow-up time. Post hoc power analyses of our results suggest that it was adequately powered ([Online Appendix](#)). For wider translation of our findings, an external cohort validation based using the same imaging method, as well as a multivendor cross-reference is required.

CONCLUSIONS

In summary, noninvasive measures of diffuse myocardial disease by T1 mapping are significantly



predictive of all-cause mortality and HF events in NIDCM. Our findings provide a basis for a novel algorithm of clinical assessment and risk stratification of patients with NIDCM—based on this sequence, with a central role for native T1.

ACKNOWLEDGMENTS The authors acknowledge the support of local Cardiology departments at Guy's and St Thomas' NHS Trust, King's College Hospital NHST Trust, the German Heart Institute Berlin, and St Vincent's University Hospital. Furthermore, cardiac radiographers at the respective sites in obtaining the high-quality imaging studies; Philips

Clinical Scientists for support with setting up the sites: David M. Higgins, PhD; Bernhard Schnackenburg, PhD; Christian Stehning, PhD; Eltjo Haselhoff, PhD; Ian Ball, PhD; Contribution to clinical data collection: Mr. Banher Sandhu; Miss Tootsie Buser; Mr. Julian Bostock.

REPRINT REQUESTS AND CORRESPONDENCE: Dr. Valentina O. Puntmann, Department of Cardiology, Guys and St Thomas' Hospital, Westminster Bridge Road, London, United Kingdom. E-mail: vppapers@icloud.com.

PERSPECTIVES

COMPETENCY IN MEDICAL KNOWLEDGE: In this observational longitudinal multicenter study in patients with NIDCM, noninvasive measures of diffuse myocardial disease by T1 mapping are able to identify patients at risk of all-cause mortality as well as heart failure. Using this particular T1 mapping methodology, native T1 is the strongest as well as independent predictor. Our findings provide a basis for a novel algorithm of clinical assessment and risk stratification of patients with NIDCM with a central role for native T1.

TRANSLATIONAL OUTLOOK: Successful clinical translation of T1 mapping by CMR may represent one of the most important advances in clinical management of NIDCM, allowing noninvasive detection of myocardial impairment and treatment discovery. For wider translation of our findings, an external cohort validation using the same imaging method, as well as a multivendor cross-reference is required.

REFERENCES

1. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en/>. Accessed August 3, 2015.
2. Elliott P, Anderson B, Arbustini E, et al. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2008;29:270-6.
3. Arbustini E, Narula N, Tavazzi L, et al. The MOGE(S) classification of cardiomyopathy for clinicians. *J Am Coll Cardiol* 2014;64:304-18.
4. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:15-26.
5. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:891-903.
6. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, et al. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiac disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1914-31.
7. Gulati A, Jabbar A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896-908.
8. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:944-54.
9. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, et al. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1-mapping. *J Am Coll Cardiol* 2008;52:1574-80.
10. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, et al. Native T1-mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:475-84.
11. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, et al. T1-mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology* 2012;265:724-32.
12. Bull S, White SK, Piechnik SK, et al. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart* 2013;99:932-7.
13. Child N, Yap ML, Dabir D, et al. T1 values by conservative septal postprocessing approach are superior in relating to the interstitial myocardial fibrosis: findings from patients with severe aortic stenosis. *J Cardiovasc Magn Reson* 2015;17:49 (abstract).
14. Lee SP, Lee W, Lee JM, et al. Assessment of diffuse myocardial fibrosis by using MR imaging in asymptomatic patients with aortic stenosis. *Radiology* 2015;274:359-69.
15. Puntmann VO, Arroyo Ucar E, Hinojar Baydes R, et al. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension* 2014;64:762-8.
16. Dabir D, Child N, Kalra A, et al. Reference values for healthy human myocardium using a T1-mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiac magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:69.
17. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiac magnetic resonance: Society for Cardiac Magnetic Resonance (SCMR) board of trustees task force on standardized post processing. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:35-49.
18. Caforio AL, Pankuwelt S, Arbustini E, et al. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J* 2013;34:2636-48, 2648a-d.
19. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al., Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J* 2013;34:1404-13.
20. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:91.
21. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, et al. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease—the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:78.
22. Jerosch-Herold M, Sheridan DC, Kushner JD, et al. Cardiac magnetic resonance imaging of myocardial contrast uptake and blood flow in patients affected with idiopathic or familial dilated cardiomyopathy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2008;295:H1234-42.
23. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiac Endpoint Events in Clinical Trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiac Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:403-69.
24. Steyerberg EW. Dealing with missing numbers. In: Steyerberg EW, editor. *Clinical Prediction Models*. New York, NY: Springer 2009:115-37.
25. National Institute for Health and Care Excellence. Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy for Arrhythmias and Heart Failure. NICE Technology Appraisal Guidelines. June 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta314>. Accessed August 3, 2015.
26. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al., ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European

Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 2012;33:1787-847.

27. Kellman P, Hansen MS. T1-mapping in the heart: accuracy and precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:2.

28. Robson MD, Piechnik SK, Tunnicliffe EM, Neubauer S. T1 measurements in the human myocardium: the effects of magnetization transfer on the SASHA and MOLLI sequences. *Magn Reson Med* 2013;70:664-70.

29. Wong TC, Piehler K, Meier CG, et al. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation* 2012;126:1206-16.

30. Kellman P, Arai AE, Xue H. T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:56.

31. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, et al. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:295-301.

32. Hinojar R, Varma N, Arroyo Ucar E, et al. T1 mapping in discrimination of hypertrophic phenotypes- hypertensive heart disease and hypertrophic cardiomyopathy: findings from the International T1 Multicenter CMR study. *Circ Cardiovasc Imaging* 2015 (in press).

33. Ntusi NA, Piechnik SK, Francis JM, et al. Diffuse Myocardial Fibrosis and Inflammation in Rheumatoid Arthritis: Insights From CMR T1 Mapping. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:526-36.

34. Hinojar R, Foote L, Arroyo Ucar E, et al. Native T1 in discrimination of acute and

convalescent stages in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed diagnostic algorithm using CMR. *J Am Coll Cardiol Img* 2015;8:37-46.

35. U.S. Food and Drug Administration. Biomarker Qualification Program. 2015. Available at: <http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/drugdevelopmenttoolsqualificationprogram/ucm284076.htm>. Accessed August 3, 2015.

KEY WORDS heart failure, late gadolinium enhancement, native T1, nonischemic cardiomyopathy, survival, T1 mapping

APPENDIX For supplemental materials, please see the online version of this article.

INTRODUCCIÓN

La miocardiopatía dilatada no isquémica (MCD-NI) es una entidad que conlleva una importante morbi-mortalidad [10,139,140]; constituye la primera indicación de trasplante cardíaco y la mortalidad por insuficiencia cardíaca congestiva severa puede alcanzar el 50% a los 2 años después de efectuado el diagnóstico. La MCD-NI se presenta con una tasa anual de 5 a 8 casos por 100.000 personas, y es menos frecuente que las MCD de origen específico [140].

Se han descrito múltiples factores predictores de mal pronóstico, entre ellos los más frecuentemente empleados en la práctica clínica se encuentran el grado de severidad de disfunción sistólica del VI, la disfunción del VD, la disfunción diastólica concomitante así como peor grado funcional de la NYHA y bajo consumo pico de oxígeno en el máximo ejercicio.

Entre los mecanismos que contribuyen a su desarrollo se incluyen anomalías genéticas, respuestas inmunológicas e incremento de apoptosis miocárdica. En su fisiopatología tienen lugar complejos procesos que incluyen el remodelado de la matriz extracelular, la transformación de los miofibroblastos y la pérdida celular de cardiomiocitos que provocan finalmente afectación difusa del miocardio [11,125]. Actualmente la falta de caracterización precisa y no invasiva de la enfermedad miocárdica difusa limita su reconocimiento precoz y su manejo adecuado. La biopsia endomiocárdica es el patrón de oro recomendado para la detección y clasificación de anomalías del tejido miocárdico; sin embargo su carácter invasivo, su bajo rendimiento diagnóstico y su pobre repercusión en el manejo clínico limitan su uso generalizado en la práctica clínica [13]. La RMC es capaz de visualizar la enfermedad regional del miocardio a través de la captación tardía de contraste de gadolinio en secuencias específicamente diseñadas para ese propósito, y ha demostrado ser de utilidad a la hora de orientar la etiología de las diferentes cardiopatías así como poseer valor pronóstico en la estratificación de riesgo de la MCD-NI [141,142]. Dado que el RTG se basa en las diferencias regionales en la composición de los tejidos, es una medida imperfecta de la enfermedad intersticial difusa y subyacente en el deterioro miocárdico que ocurre en las MCD-NI [18,22].

Como se ha profundizado a lo largo de este trabajo, las nuevas secuencias de mapeo de T1 comienzan a considerarse como el método de elección no invasivo en la evaluación

de la afectación miocárdica difusa y guardan relación con la severidad de la afectación miocárdica y remodelado ventricular en la MCD-NI (18,22,24) (**figura 1**).

El objetivo de esta parte del trabajo fue estudiar la potencial relación de los nuevos índices de T1 con eventos CV adversos así como su valor incremental en relación con los marcadores pronósticos convencionales en la MCD-NI.

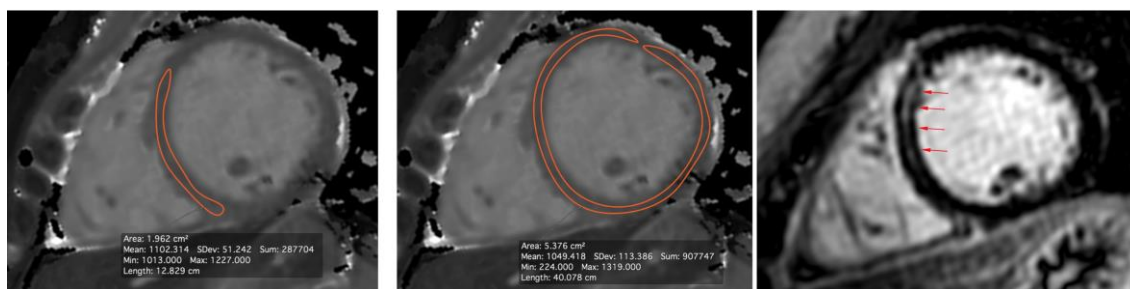


Figura 1: Imágenes representativas del mapeo de T1 en la evaluación de la afectación miocárdica difusa por T1 nativo medido a nivel septal (A) y de todo el eje corto mesoventricular (B) así como la afectación miocárdica regional por el RTG (C). La flecha apunta a la estria intramiocárdica

MÉTODOS:

Sujetos de estudio:

Se incluyeron pacientes consecutivos (n = 713) que cumplieran los criterios diagnósticos de MCD-NI [10,139] procedentes del estudio internacional “T1 Multicentre CMR Study [15]. Antes de la inclusión, el diagnóstico fue confirmado por los hallazgos en la RMC en base al aumento del VTD del VI indexado a la superficie corporal y la reducción de la FEVI en comparación con los rangos normalizados para la edad y el sexo de los sujetos [141]. Los criterios de exclusión incluían la evidencia de (en base a sus antecedentes médicos previos o los hallazgos en el estudio de RMC):

- 1) cardiopatía isquémica, definida como enfermedad arterial coronaria documentada, revascularización coronaria, antecedentes de infarto de miocardio o evidencia de RTG tipo isquémico, o isquemia inducible en la prueba de estrés [45];
- 2) infiltración miocárdica debida a amiloidosis, hierro, o lípidos, miocardiopatía hipertrófica o displasia arritmogénica del ventrículo derecho [10,139]; o evidencia de inflamación miocárdica [53];
- 3) valvulopatía significativa primaria [10,139].

Otros criterios adicionales de exclusión fueron las contraindicaciones clásicas para un estudio de RMC.

Se recogieron los datos clínicos de todos los pacientes (ver **tabla 1 y 2**). Se aplicó la puntuación de MAGGIC (accesible en <http://www.heartfailure.org>) para aproximar la probabilidad pret-test de mortalidad por insuficiencia cardiaca (IC) en la cohorte de estudio [143].

La resonancia magnética cardiovascular

Todos los sujetos fueron sometidos a un protocolo de exploración clínica de rutina que incluía el cálculo de los volúmenes y masa ventricular así como la caracterización tisular (imágenes potenciadas en T2-STIR, RTG y mapeo de T1). Los estudios se realizaron en escáneres de 1,5 o 3 - Tesla (Achieva , Philips Healthcare, Best , Países Bajos).

Los detalles de las secuencias específicas y post-procesado han sido ya descritas en el apartado de metodología general.

Seguimiento

El seguimiento de los pacientes se realizó mediante la revisión de las bases de datos y entrevistas telefónicas después de un mínimo de 6 meses tras el estudio de RMC. Se revisaron las historias clínicas para conocer los detalles sobre la presentación clínica, las visitas de pacientes ambulatorios, hospitalizaciones y procedimientos médicos.

Se excluyeron 53 pacientes por pérdida de seguimiento (8%), por cambio de centro (n =37) o pérdida de contacto (n = 16), además de otros 23 que no se incluyeron en el análisis final por imágenes de RMC no diagnósticas (por artefactos secundarios al movimiento de la respiración, o por falta de sentido a causa de una arritmia)

Objetivos

El objetivo primario predefinido fue la muerte por cualquier causa (mortalidad por todas las causas). El objetivo secundario de insuficiencia cardíaca (IC) estuvo compuesto por: muerte o hospitalización por IC. El primer evento del paciente fue el que se incluyó en el análisis [144]. Un comité de médicos, ciegos a los resultados del estudio de RMC , fueron los encargados de determinar el cumplimiento de los objetivos primario y secundarios. La causa de la muerte se estableció en base al certificado de defunción, los datos postmortem disponibles, y revisión de la historia clínica de los pacientes que fallecieron durante la hospitalización.

El modo de muerte se clasificó según el Sistema Hinkle-Thaler [141]. La muerte cardíaca súbita fue definida como el fallecimiento que se produce en la primera hora desde el inicio de los síntomas o el fallecimiento inesperado de una persona aparentemente sana que vive sola y se encontraba bien en plazo de las 24 horas previas. La muerte por IC se definió como muerte asociado al deterioro inestable y progresivo del corazón a pesar de la terapia activa. Muerte cardíaca recuperada fue diagnosticada en pacientes que habían recibieron una descarga apropiada del desfibrilador automático implantable por una arritmia ventricular (fibrilación ventricular o taquicardia ventricular sostenida con compromiso hemodinámico). La hospitalización por IC incluyó a los pacientes admitidos en el hospital con signos y síntomas de descompensación por IC que precisaran tratamiento por vía intravenosa (diuréticos, vasodilatadores o agentes inotrópicos).

Análisis estadístico (para datos sobre el análisis estadístico general, ver metodología general)

De manera particular en esta parte del trabajo el tiempo hasta el evento adverso fue medido a partir de la fecha del estudio de RMC. El modelo de riesgo proporcional (Cox) se utilizó para estudiar la asociación entre los endpoints finales y las variables basales (riesgo no ajustado e el intervalo de confianza del 95%). Para los análisis univariados los resultados se presentan con relaciones de riesgo no ajustadas (HR no ajustado) con intervalos de confianza del 95% (IC del 95%).

El análisis multivariable se realizó con una selección “hacia delante” (razón de verosimilitud) para determinar la independencia de las asociaciones con el endpoint final (coeficiente de riesgo ajustado e intervalo de confianza del 95%), teniendo en cuenta la regla de un mínimo de 10 eventos por variable predictora (3 por cada causa mortalidad, 6 para el endpoint final de IC), así como la interrelación de las variables, utilizando el mejor del grupo evitando la multicolinealidad por el enfoque más fuerte del grupo (por ejemplo para la caracterización tisular de afectación miocárdica difusa - índices de mapeo T1-> T1 nativo).

Las curvas de Kaplan-Meier se utilizaron para visualizar la supervivencia libre de eventos acumulados. Se realizó una prueba log-rank para comparar las curvas de supervivencia libre de eventos en sujetos para variables dicotómicas.

Transformamos las variables de mapeo T1 en variables categóricas utilizando: 1) los valores de corte como 2 desviaciones estándar (DE) por encima de la media del rango

de referencia (para identificar el miocardio “anormal”), así como la clasificación por 2n veces DE de la media; y 2) la clasificación del tercil “inferior y medio” vs. tercil superior (pacientes con alto riesgo de eventos).

El valor comparativo en relación a los estándares clínicos de toma de decisiones basadas en la FEVI <35% y RTG [1,145] se evaluaron utilizando el análisis de regresión multivariable de Cox.

RESULTADOS

Población de estudio.

Las características de los pacientes se resumen en la **tabla 1 y 2**. Un total de 637 sujetos (edad media de 50 años [rango: 37 a 76 años]; 395 [62%] varones) se incluyeron en el análisis final. El síntoma común de los pacientes fue disnea (45%) y dolor torácico atípico (30%). 62 pacientes (7%) presentaron arritmias ventriculares malignas. 74 pacientes recibieron un desfibrilador automático implantable durante el seguimiento. En el momento del estudio de RMC, el 71% de los pacientes se encontraba en clase funcional I o II de la NYHA, y un total de 408 (64%) de los sujetos estaban bajo tratamiento cardioactivo.

El hematocrito estuvo disponible en 84.1% de sujetos y se obtuvo el mismo día del estudio de RMC en el 49% (n = 312; intervalo de tiempo medio 8 ±21 días, máximo 41 días). Aquellos sujetos con insuficiencia renal crónica conocida (n= 102) recibieron una dosis reducida de gadobutrol (0,01 mmol/kg).

Endpoints.

Durante una mediana de seguimiento de 22 meses (rango: 7 meses) se observó un total de 28 muertes (tasa de incidencia acumulada del 4,4%). La muerte de causa cardíaca (n= 22, 3,5%) fue la causa principal de mortalidad. Los pacientes que fallecieron mostraban datos más severos de remodelado VI (**tabla 2**), índices de T1 más elevados, mayor porcentaje y mayor extensión de RTG. Por otro lado se observó un total de 68 eventos (10,7%) en el endpoint final de IC: mortalidad por IC (n = 8), y hospitalizaciones por IC (n = 60). Ningún paciente fue sometido a trasplante cardíaco, aunque 2 sujetos precisaron asistencia ventricular durante el período de seguimiento. La mediana de la puntuación MAGGIC fue similar entre los pacientes que sobrevivieron y los que no; sin embargo, la puntuación fue mayor en aquellos sujetos que sufrieron un

endpoint secundario de IC (mediana sin evento vs evento: 13 [rango: 10 a 18] vs. 15 [rango: 11 a 22]; p = 0,003).

Tabla 1: Características basales de los pacientes.

Los datos se presentan como mediana (rango intercuartil, IQR), comparaciones *p-valor de <0,05, **p<0,01. La comparación entre grupos se hizo entre los pacientes que sobrevivieron y murieron. TFG - tasa de filtración glomerular, TV - taquiarritmia ventricular, FV - fibrilación ventricular, MSC - muerte cardíaca súbita.

	Todos los pacientes, n=637	Pacientes que sobrevivieron, n=609	Pacientes que fallecieron, n=28
Edad (años)	50(37-76)	49(36-76)	50(43-74)
Género (varón n,%)	395(62%)	375 (61%)	20 (71%)
IMC (kg/m ²)	27(23-30)	27(23-31)	26(20-29)
Frecuencia cardíaca (lpm)	69(60-79)	70(60-77)	69(57-75)
Presión arterial sistólica (mmHg)	127(113-139)	126(113-138)	128(106-141)
Presión arterial diastólica (mmHg)	79(71-85)	79(68-84)	80(71-88)
TFG (mls/min/1.73m ²)	79(76-81)	78(77-82)	76(58-79)
Hematocrito (%)	43(39-46)	44(39-46)	42(36-45)
Hipertensión arterial (n,%)	306(48%)	291(48%)	15 (54%)
Diabetes mellitus (n, %)	153(24%)	146(24%)	7 (24%)
Fibrilación auricular (n,%)	54(8%)	53(9%)	2(7%)
Hipercolesterolemia (n,%)	191(30%)	183(30%)	8 (28%)
Tabaquismo (activo o pasado) (n,%)	178(28%)	169(28%)	9(32%)
Episodio previo de IC (>6 meses)	70(11%)	61(10%)	8 (28%)*
Historia familiar de cardiopatía o MSC	57(9%)	56(9%)	1(0.4%)
Consumo excesivo de alcohol (n,%)	73 (13%)	72 (13%)	1 (0.4%)
Insuficiencia renal crónica(n,%)	102 (16%)	96 (16%)	6 (21%)
Clase funcional de la NYHA (n,%)			
<II	453(71%)	438(72%)	15(53%)*
>III	184(29%)	171 (28%)	13(46%)*
Medicación			
IECAs	370(58%)	359(59%)	11(39%)
Diuréticos	242 (38%)	233(39%)	9(32%)
Beta-bloqueantes	178 (29%)	170(28%)	8(29%)
Calcio-antagonistas	172(27%)	167(27%)	5(19%)

Asociaciones predictivas.

En el análisis de regresión univariado de Cox, todos los índices de mapeo de T1 (salvo el T1 postcontraste para mortalidad total) mostraron asociaciones significativas con la mortalidad por todas las causas y con el endpoint compuesto de IC (p <0,001) (**Tablas 3 y 4, Figuras 2 y 3**).

Tabla 2: Resultados de volúmenes, función ventricular y caracterización tisular (incluido los valores de T1 y λ) por RMC en los diferentes grupos de estudio. Los datos se presentan como mediana (rango intercuartil, IQR) * p-valor de <0,05, ** p <0,01. La comparación entre los grupos se hizo entre los pacientes que sobrevivieron y murieron.

	Todos los Pacientes, n=637	Pacientes que sobrevivieron, n=609	Pacientes que fallecieron, n=28
I VTDVI (mL/m²)	109(89-132)	107(91-123)	119(89-129)**
I VTSVI (mL/m²)	48(31-58)	48(32-53)	58(44-72)**
FEVI (%)	47(29-50)	48(45-51)	43(35-49)
I Masa VI (g/m²)	88(62-98)	88(62-97)	97(64-114)*
FEVD (%)	53(31-61)	54(47-61)	42(33-56)**
Caracterización tisular			
RTG (presente, n,%)	171 (27%)	157 (26%)	14 (50%)**
Patrón RTG			
Estría intramiocárdica (n,%)	70 (11%)	60 (10%)	10 (36%)*
Epicárdico (n,%)	26 (4%)	23 (4%)	3 (11%)*
Regional, parchado, n%)	32 (5%)	30 (5%)	2(7%)
Difuso (n,%)	43 (7%)	41 (8%)	3(11%)
Extensión de RTG (% de volumen VI; media, DE)	6.2(2.1-9.5)	4.1(2.1-9.2)	9.9(6.7-13.4)**
Índices de mapeo de T1			
1.5 T (n=357)			
T1 nativo (septal) (mseg)	997(958-1056)	994(957-1020)	1069(1036-1103)**
T1 nativo (eje corto)(mseg)	962(842-1031)	961(842-1019)	989(903-1036)*
T1 postcontraste (mseg)	439(397-483)	439(396-489)	435(401-498)
VEC (%)	26(21-32)	26(21-31)	30(24-36)*
3.0 T (n=280)			
T1 nativo (septal) (mseg)	1113(1064-1157)	1110(1059-1152)	1183(1126-1211)**
T1 nativo (eje corto)(mseg)	1058(958-1128)	1056(962-1121)	1094(983-1172)*
T1 postcontraste (mseg)	441(401-489)	437(401-489)	424(403-489)
VEC (%)	26(21-32)	26(21-30)	31(26-35)*

Así mismo la presencia y la extensión de RTG, la FEVD, el VTD de VI, la FEVI, y la masa del VI estuvieron asociados con la supervivencia (p< 0,05). La clase funcional NYHA> II y la puntuación MAGGIC no se asociaron con la mortalidad por todas las causas; sin embargo, mostraron una relación significativa con el endpoint de IC (p

<0,01). Otras características clínicas de los pacientes no mostraron relación con el pronóstico.

En el análisis multivariado que incluyó características clínicas de los pacientes, la FEVI y FEVD, la masa y el VTD del VI y la presencia y extensión del RTG, el T1 nativo (septal) fue el único predictor independiente de ambos endpoints, seguido por modelos compuestos por T1 nativo (septal) y la extensión de RTG para la mortalidad por todas las causas, y T1 nativo (septal) y FEVD para el endpoint final de IC, respectivamente (tablas 3 y 4).

Las variables dicotómicas, T1 nativo_{2DE} (normal /anormales) (16), y T1 nativo_{4DE} y T1 nativo_{tercil superior} (alto riesgo) dieron buenos resultados en comparación con los marcadores convencionales en la toma de decisiones clínicas que incluyeron la presencia de RTG y FEVI <35% para la clasificación de sujetos con alto riesgo de mal pronóstico y de IC (tablas 3 y 4, figuras 2 y 3). La combinación de FEVI <35% o la presencia de RTG con el valor de T1 nativo no mejoró su valor predictivo, indicando el papel independiente que juega la enfermedad miocárdica difusa [125].

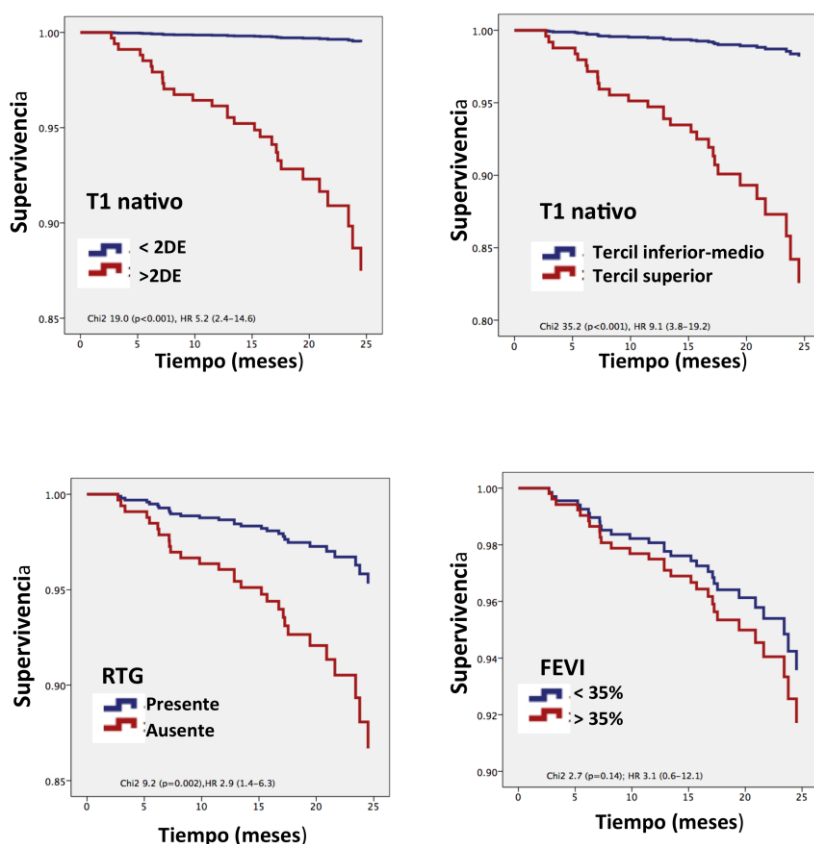


Figura2: Curvas de Kaplan Meier para los diferentes parámetros de RMC y la mortalidad por todas las causas

Tabla 3. Resultados de los análisis uni y multivariados en la predicción del endpoint final de muerte por todas las causas.

	LR Chi ² (p-value)	Wald	Unadj HR (95%CI)	Valor de p
ANALISIS UNIVARIADO				
<i>Índices de mapeo de T1 (afectación difusa)</i>				
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)	20.1(<0.001)	21.3	1.11(1.06-1.15)	<0.001
1.5 T (n=357)	18.3(<0.001)	16.8	1.16 (1.09-1.28)	<0.001
3.0 T (n=280)	17.4 (<0.001)	15.8	1.14 (1.08-1.21)	<0.001
T1 nativo (eje corto)(por cada 10 mseg)	16.1 (<0.001)	16.0	1.09(1.04-1.27)	<0.001
T1 postcontraste (septal)(por cada 10 mseg)	5.2(0.12)	3.2	0.98(0.97-1.01)	0.53
VEC (per % cambio)	14.5(<0.001)	13.4	1.09 (1.05-1.14)	<0.001
<i>RTG (afectación regional)</i>				
RTG (ausente/presente)	9.2 (0.002)	8.3	2.9 (1.4-6.3)	0.004
Extensión de RTG (per % cambio)	16.9 (<0.001)	15.7	1.1 (1.05-1.16)	<0.001
<i>Función miocárdica y estructura</i>				
VTD-VI (index, mL/m ²)	5.9 (0.02)	5.7	1.01 (1.0-1.02)	0.016
FEVI (%)	5.7 (0.03)	3.4	0.97 (0.94-0.99)	0.022
I masa VI (index, g/m ²)	5.4 (0.02)	5.2	1.01 (1.0-1.01)	0.024
FEVD (%)	8.1 (0.004)	8.1	0.96(0.93-0.99)	0.005
Clase funcional NYHA (I-II vs. III-IV)	4.0 (0.45)	3.9	2.1 (1.0-4.4)	0.05
Puntuación MAGGIC	3.5 (0.069)	3.1	1.04 (1.0-1.12)	0.12
ANALISIS MULTIVARIADO				
Variables continuas	LR Chi² (p-value)	Wald	Adj HR (95%CI)	Sig. (p-value)
<i>Modelo 1</i>				
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)	26.7 (<0.001)	24.4	1.11(1.06-1.15)	<0.001
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVD (0.058); extension de RTG (0.009); clase funcional NYHA (I-II vs. III-IV (0.34).				
<i>Modelo 2</i>				
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)	38.1(<0.001)	17.7	1.1(1.05-1.13)	<0.001
Extensión de RTG (per % cambio)		6.8	1.09(1.02-1.16)	0.009
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVD (0.19)				
Variables dicotómicas				
T1 nativo _{2DE}	23.5 (<0.001)	13.0	5.2 (2.5-15.2)	0.001
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)): FEVI<35% (0.88), RTG (0.12); clase funcional NYHA (I-II vs. III-IV (0.64).				
T1 nativo _{terciles}	35.2 (<0.001)	22.6	10.5 (3.8-19.2)	<0.001
Variables no incluidas (Sig. (valor de p)) FEVI<35% (0.61), RTG (0.22), clase funcional NYHA (I-II vs. III-IV (0.71).				

TABLA 4. Resultados de los análisis uni y multivariados en la predicción del endpoint secundario de IC.

	LR	Chi ²	(p-	Wald	Unadj HR (95%CI)	Sig. (p-
	value)		value)			value)
ANÁLISIS UNIVARIADO						
<i>Índices de mapeo de T1 (afectación difusa)</i>						
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)	24.8(<0.001			23.3	1.07(1.01-1.10)	<0.001
1.5 T (n=357)	22.4(<0.001)			22.6	1.1(1.05-1.16)	<0.001
3.0 T (n=280)	23.1(<0.001)			23.0	1.1(1.08-1.16)	<0.001
T1 nativo (eje corto)(por cada 10 mseg)	18.2(<0.001)			13.7	1.08(1.0-1.18)	<0.001
T1 postcontraste (septal)(por cada 10 mseg)	5.6(0.02)			5.2	0.98(0.96-0.99)	0.023
VEC (per % cambio)	16.5(<0.001)			13.8	1.05(1.02-1.08)	0.004
<i>RTG (afectación regional)</i>						
RTG (ausente/presente)	18.5(<0.001)			16.4		<0.001
Extensión de RTG (per % cambio)	11.9(0.001)			11.3	1.07(1.03-1.11)	0.001
<i>Función miocárdica y estructura</i>						
FEVI (%)	21.9(<0.001)			21.2	0.96(0.94-0.98)	<0.001
VTD-VI (index, mL/m²)	18.9(<0.001)			19.5	1.01(1.007-1.016)	<0.001
Masa VI (index, g/m²)	6.1(0.014)			6.0	1.004(1.001-1.01)	0.019
FEVD (%)	22.3(<0.001)			22.2	0.95(0.94-0.98)	<0.001
NYHA (I,II vs III, IV)	15.4 (<0.01)			12.7	3.2 (2-5.2)	<0.001
MAGGIC score	14.6			11.2	1.06 (1.0-1.12)	0.001
ANÁLISIS MULTIVARIADO						
Variables continuas	LR	Chi²	(p-	Wald	Adj HR (95%CI)	Sig. (p-
	value)		value)			value)
Modelo 1	20.9	(<0.001)				
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)				19.7	1.07 (1.05-1.1)	<0.001
Variables no incluidas en la ecuación (Sig. (valor de p)): FEVD (0.002), RTG (ausente/presente) (0.02), NYHA (0.001)						
Modelo 2	27.5	(<0.001)				
T1 nativo (septal)(por cada 10 mseg)				17.2	1.07(1.04-1.10)	<0.001
RVEF (%)				11.6	0.94(0.91-0.98)	<0.001

Variables no incluidas en la ecuación (Sig. (valor de p)): RTG (0.013), clase funcional NYHA (I–II vs. III–IV (0.007).				
Variables dicotómicas				
T1 nativo _{2DE}	30.1(<0.001)	28.4	4.8 (2.5-9.1)	<0.001
Variables no incluidas en la ecuación (Sig. (valor de p)): FEVI<35% (0.004), RTG (ausente/presente) (0.02), clase funcional NYHA (I–II vs. III–IV (0.001).				
T1 _{nativo terciles}	43.9(p<0.01)	42.7	4.7 (2.8-8)	<0.001
Variables no incluidas en la ecuación (Sig. (valor de p): FEVI<35% (0.013), RTG (0.06),clase funcional NYHA (I–II vs. III–IV (0.02).				

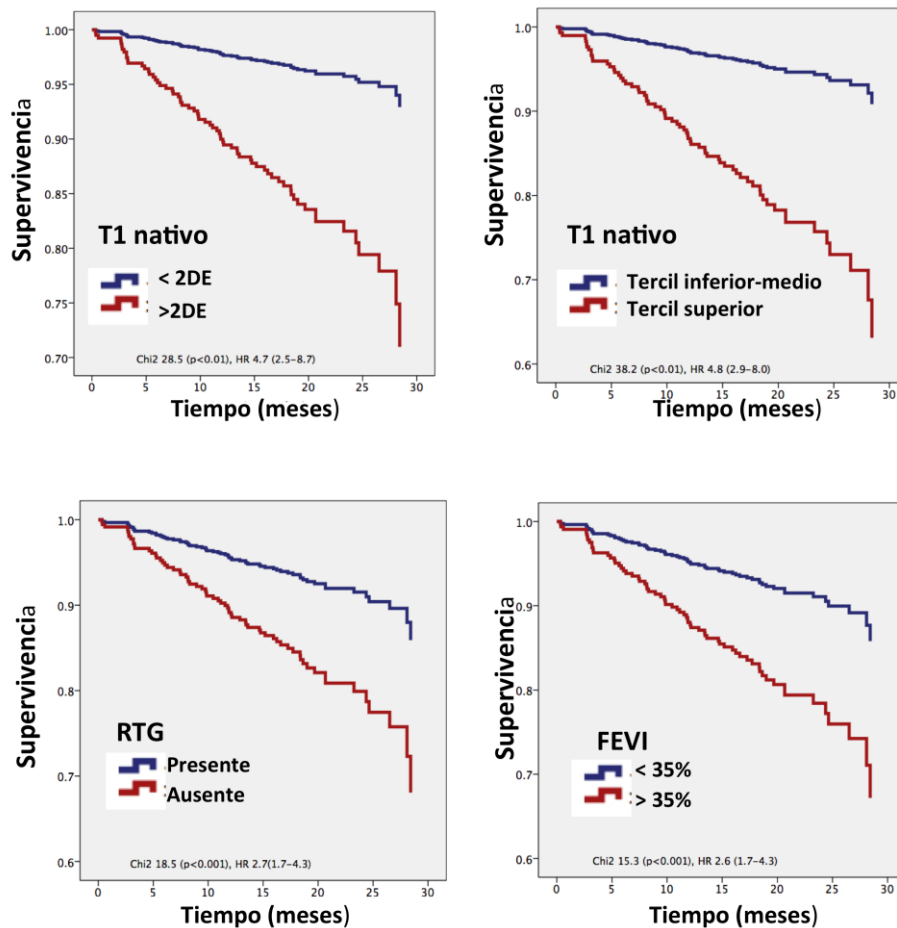


Figura 3: Curvas de Kaplan Meier para los diferentes parámetros de RMC el endpoint secundario de IC

DISCUSION:

En este estudio demostramos que las medidas no invasivas de afectación miocárdica difusa por mapeo de T1 son predictores de mortalidad por todas las causas y de IC en pacientes con MCD-NI, de manera independiente a otros marcadores de función, estructura y de afectación regional (por RTG). Estos hallazgos proporcionan un punto de partida para plantear una actualización en los algoritmos de evaluación clínica y estratificación de riesgo de pacientes con MCD-NI con un papel central para el valor del T1 nativo.

Este es el primer estudio realizado sobre las asociaciones pronósticas de los índices de T1 en una cohorte grande y multicéntrica de pacientes con MCD-NI, en comparación con los habituales marcadores (FEVI, RTG) que se utilizan en la toma de decisiones clínicas en esta población [1,145]. Nuestros resultados corroboran el valor pronóstico del RTG en cuanto a mortalidad e IC, ya descrito previamente [141,142]. La presencia de cualquier RTG se asoció con mortalidad por todas las causas y con el endpoint compuesto de IC; en particular, la estría intramiocárdica fue el patrón de RTG predominante observado en nuestra cohorte. La extensión de RTG mostró una asociación más fuerte que la sola presencia del mismo, reiterando la utilidad de este marcador (su cuantificación) en la estratificación de riesgo en aquellos pacientes con MCD y evidencia de RTG, como también se ha demostrado anteriormente [141,142]. Los índices de mapeo de T1 estuvieron fuertemente asociados con ambos endpoints, lo que demuestra su relación directa con la enfermedad miocárdica difusa, independiente de la afectación miocárdica regional visualizada por RTG. La ausencia de asociaciones significativas para el valor de T1 postcontraste puede explicarse por una serie de factores relacionados con la dificultad en la estandarización de la adquisición tras la administración del contraste, incluida la dosis de contraste, las tasas de aclaramiento renal de cada individuo, así como por la elección de la secuencia de adquisición de las imágenes (MOLLI). La dificultad en la obtención de mediciones de hematocrito, así como las diferentes dosis de gadolinio administradas en pacientes con insuficiencia renal ha podido afectar a la validez de nuestros resultados de la fracción de VEC, aunque nuestras asociaciones predictivas para estos valores fueron similares a las descritas previamente (en base al % de cambio) [37]. El superior rendimiento del T1 nativo medido a nivel del septo en relación con la medición a lo largo de todo el eje corto pone de relieve la mayor precisión de las mediciones realizados en el septo, al

evitar la inclusión de señal influida por ruido en los segmentos laterales y la dilución de la información pertinente [16,146] .

El T1 nativo como medida única basada en una sola adquisición breve y altamente reproducible y su cálculo rápido a nivel del septo surge como marcador robusto y sencillo, de fácil aplicación en la práctica clínica, detectando el efecto de las diferentes enfermedades que afectan al miocardio de forma difusa. Otras ventajas del T1 nativo incluyen que no requiere la colocación de una vía intravenosa ni para la extracción de una muestra de sangre (para el hematocrito), ni para la administración del agente de contraste de gadolinio, reduciendo así el riesgo, el coste y el tiempo del estudio.

El papel del RTG como marcador de daño miocárdico irreversible en la evaluación del riesgo continua siendo importante, sin embargo un estudio más corto y libre de contraste con mapeo de T1 nativo puede ser suficiente para la monitorización de la progresión de la enfermedad y la respuesta al tratamiento.

El valor añadido del T1 nativo se relaciona con su capacidad para aproximarse estrechamente a la compleja fisiopatología subyacente en la MCD-NI, contrastando la evaluación descriptiva de los cambios anatómicos y funcionales (predominantemente estudiados por ecocardiografía), que hasta ahora no había sido totalmente detectada por la visualización regional del miocardio a través del RTG. Es importante destacar que el T1 nativo es capaz de informar sobre la presencia de miocardio normal /anormal (T1 por encima de 2DE de la media) así como predecir la probabilidad de eventos CV adversos (T1 por encima de 4DE de la media o con T1 en el tercil superior) previo al deterioro significativo de la función ventricular (FEVI<35%) y de manera independiente de la presencia de RTG. Del mismo modo, la baja probabilidad de eventos en aquellos con prueba normal (alto valor predictivo negativo) proporciona tranquilidad al excluir la presencia de enfermedad miocárdica relevante. De esta manera, el tiempo de T1 nativo podría adoptar un papel relevante en el manejo de la MCD-NI.

LIMITACIONES

Nuestros hallazgos requieren validación en una cohorte externa. La baja tasa global de eventos puede ser explicada por la alta prevalencia de tratamiento (basado en las guías de práctica clínica), la menor representación de enfermedad avanzada por la exclusión de aquellos pacientes con dispositivos implantables, así como un tiempo de seguimiento

relativamente corto; sin embargo, teniendo en cuenta las fuertes asociaciones, similares a estudios anteriores [13, 141], creemos que los resultados cuentan con poder estadístico suficiente. Es importante resaltar que dado el hematocrito no fue medido simultáneamente antes del estudio de RMC, la fracción de VEC no se pudo medir en cada paciente y por tanto no se pueden sacar conclusiones comparativas entre el T1 nativo y la fracción de VEC.

En resumen, las medidas no invasivas de la afectación miocárdica difusa por T1 nativo son capaces de identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad por todas las causas, así como de insuficiencia cardíaca. En concreto el valor de T1 nativo es un predictor pronóstico independiente de los marcadores convencionales de función y estructura VI, proporcionando una base para un nuevo algoritmo de estratificación de riesgo en esta población.

CONCLUSIONES

Los resultados de esta línea de trabajo aportan conceptos relevantes y de gran utilidad clínica en el manejo de las cardiopatías estudiadas. Su aplicación complementa las estrategias convencionales de RMC que emplean el realce tardío para valorar la fibrosis regional y las secuencias de T2 para detectar el edema.

CONCLUSIONES AL OBJETIVO 1:

- El tiempo T1 nativo permite detectar la afectación miocárdica inflamatoria de origen viral y autoinmune de una manera más precisa que los criterios estándar (clínicos y de imagen por RMC) de diagnóstico.
- El T1 nativo refleja la evolución dinámica de la composición del tejido miocárdico en curso de la miocarditis viral y permite discriminar entre la fase aguda y de convalecencia.
- El valor de T1 y T2 proporciona una nueva herramienta de diagnóstico de afectación miocárdica, así como de monitorización de la actividad y de respuesta al tratamiento en pacientes con LES y sarcoidosis.
- La detección de la afectación miocárdica difusa por los índices de T1 son una herramienta útil en el diagnóstico diferencial entre pacientes con MCH y cardiopatía hipertensiva, incluso en pacientes sin RTG o con HVI muy severas.
- Los familiares de pacientes con MCH portadores de mutaciones sarcoméricas tienen valores de T1 más altos que los controles o que los pacientes con cardiopatías hipertensivas “ligeras”. Estos resultados confirman que la fibrosis miocárdica difusa ocurre de manera precoz en los portadores de mutaciones genéticas, incluso antes del desarrollo de HVI.

CONCLUSIÓN AL OBJETIVO 2:

- El valor de T1 nativo se asocia con los marcadores estructurales y funcionales de remodelado ventricular y de disfunción diastólica en los pacientes con MCD.
- La rigidez aórtica se asocia con los marcadores de fibrosis miocárdica difusa en presencia de cardiopatía.

CONCLUSIÓN AL OBJETIVO 3:

- La afectación miocárdica difusa detectada por mapeo de T1 en pacientes con MCD no isquémica es capaz de identificar a los pacientes con mayor riesgo de mortalidad

por todas las causas, así como de insuficiencia cardíaca. El valor de T1 nativo es un predictor pronóstico independiente de los marcadores convencionales de riesgo.

REFERENCIAS

1. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, Falk V, Filippatos G, Fonseca C, Gomez-Sanchez MA, Jaarsma T, Køber L, Lip GY, Maggioni AP, Parkhomenko A, Pieske BM, Popescu BA, Rønnevik PK, Rutten FH, Schwitter J, Seferovic P, Stepinska J, Trindade PT, Voors AA, Zannad F, Zeiher A; ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012 Jul;33(14):1787-847.
2. Kramer CM, Barkhausen J, Flamm SD, Kim RJ, Nagel E; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance Board of Trustees Task Force on Standardized Protocols. Standardized cardiovascular magnetic resonance (CMR) protocols 2013 update. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 Oct 8;15:91. doi: 10.1186/1532-429X-15-91.
3. Hinojar R¹, Botnar R, Kaski JC, Prasad S, Nagel E, Puntmann VO. Individualized cardiovascular risk assessment by cardiovascular magnetic resonance. *Future Cardiol*. 2014 Mar;10(2):273-89. doi: 10.2217/fca.13.102.
4. Ridgway JP. Cardiovascular magnetic resonance physics for clinicians: part I. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2010 Nov 30;12:71.
5. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000 Nov 16;343(20):1445-53.
6. Kim RJ, Wu E, Rafael A, Chen EL, Parker MA, Simonetti O, Klocke FJ, Bonow RO, Judd RM. The use of contrast-enhanced magnetic resonance imaging to identify reversible myocardial dysfunction. *N Engl J Med*. 2000;343(20):1445-53.
7. 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(2):224-9.
8. Puntmann V, Peker EI, Chandrashekar YI, Nagel E. *Circ Res*. 2016 Jul 8;119(2):277-99
9. Maron BJ, Towbin JA, Thiene G, Antzelevitch C, Corrado D, Arnett D, Moss AJ, Seidman CE, Young JB; American Heart Association; Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; Council on Epidemiology and Prevention. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies: an American Heart Association Scientific Statement from the Council on Clinical Cardiology, Heart Failure and Transplantation Committee; Quality of Care and Outcomes Research and Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Groups; and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation*. 2006;113(14):1807-16.
10. Elliott P, Andersson B, Arbustini E, Bilinska Z, Cecchi F, Charron P, Dubourg O, Kühl U, Maisch B, McKenna WJ, Monserrat L, Pankuweit S, Rapezzi C, Seferovic P, Tavazzi L, Keren A. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology
11. Mewton N, Liu CY, Croisille P, Bluemke D, Lima JA. Assessment of myocardial fibrosis with cardiovascular magnetic resonance. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:891-903.
12. van den Borne SW, Isobe S, Zandbergen HR, Li P, Petrov A, Wong ND, Fujimoto S, Fujimoto A, Lovhaug D, Smits JF, Daemen MJ, Blankesteyn WM, Reutelingsperger C, Zannad F, Narula N, Vannan MA, Pitt B, Hofstra L, Narula J. Molecular imaging for efficacy of pharmacologic intervention in myocardial remodeling. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2(2):187-98.

13. Cooper LT, Baughman KL, Feldman AM, Frustaci A, Jessup M, Kuhl U, Levine GN, Narula J, Starling RC, Towbin J, Virmani R; American Heart Association; American College of Cardiology; European Society of Cardiology; Heart Failure Society of America; Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. The role of endomyocardial biopsy in the management of cardiovascular disease: a scientific statement from the American Heart Association, the American College of Cardiology, and the European Society of Cardiology. Endorsed by the Heart Failure Society of America and the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50(19):1914-31.
14. Moon JC, Messroghli DR, Kellman P, Piechnik SK, Robson MD, Ugander M, Gatehouse PD, Arai AE, Friedrich MG, Neubauer S, Schulz-Menger J, Schelbert EB. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification: a Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) and CMR Working Group of the European Society of Cardiology consensus statement. *Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:92.
15. Dabir D, Child N, Kalra A, Rogers T, Gebker R, Jabbour A, Plein S, Yu CY, Otton J, Kidambi A, McDiarmid A, Broadbent D, Higgins DM, Schnackenburg B, Foote L, Cummins C, Nagel E, Puntmann VO. Reference values for healthy human myocardium using a T1 mapping methodology: results from the International T1 Multicenter cardiovascular magnetic resonance study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2014;16:69.
16. Rogers T, Dabir D, Mahmoud I, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann VO. Standardization of T1 measurements with MOLLI in differentiation between health and disease--the ConSept study. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2013;15:78
17. Puntmann VO, D'Cruz D, Smith Z, Pastor A, Choong P, Voigt T, Carr-White G, Sangle S, Schaeffter T, Nagel E. Native myocardial T1 mapping by cardiovascular magnetic resonance imaging in subclinical cardiomyopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2013;6(2):295-301.
18. Puntmann VO, Voigt T, Chen Z, Mayr M, Karim R, Rhode K, Pastor A, Carr-White G, Razavi R, Schaeffter T, Nagel E. Native T1 mapping in differentiation of normal myocardium from diffuse disease in hypertrophic and dilated cardiomyopathy. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2013;6(4):475-84
19. Bönner F, Janzarik N, Jacoby C, Spieker M, Schnackenburg B, Range F, Butzbach B, Haberkorn S, Westenfeld R, Neizel-Wittke M, Flögel U, Kelm M. Myocardial T2 mapping reveals age- and sex related differences in volunteers. *J Cardiovasc Magn Reson.* 2015 Feb 6;17(1):9. doi: 10.1186/s12968-015-0118-0.
20. Thavendiranathan P, Walls M, Giri S, Verhaert D, Rajagopalan S, Moore S, Simonetti OP, Raman SV. Improved detection of myocardial involvement in acute inflammatory cardiomyopathies using T2 mapping. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2012 Jan;5(1):102-10.
21. Ugander M, Bagi PS, Oki AJ, Chen B, Hsu LY, Aletras AH, Shah S, Greiser A, Kellman P, Arai AE. Myocardial edema as detected by pre-contrast T1 and T2 CMR delineates area at risk associated with acute myocardial infarction. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2012 Jun;5(6):596-603.
22. Iles L, Pfluger H, Phrommintikul A, Cherayath J, Aksit P, Gupta SN, Kaye DM, Taylor AJ. Evaluation of diffuse myocardial fibrosis in heart failure with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(19):1574-80.
23. Bull S, White SK, Piechnik SK, Flett AS, Ferreira VM, Loudon M, Francis JM, Karamitsos TD, Prendergast BD, Robson MD, Neubauer S, Moon JC, Myerson SG. Human non-contrast T1 values and correlation with histology in diffuse fibrosis. *Heart.* 2013;99(13):932-7.
24. Sibley CT, Noureldin RA, Gai N, Nacif MS, Liu S, Turkbey EB, Mudd JO, van der Geest RJ, Lima JA, Halushka MK, Bluemke DA. T1 Mapping in cardiomyopathy at cardiac MR: comparison with endomyocardial biopsy. *Radiology.* 2012;265(3):724-32.
25. Fontana M, White SK, Banypersad SM, et al. Comparison of T1 mapping techniques for ECV quantification: histological validation and reproducibility of ShMOLLI versus multibreath-hold T1 quantification equilibrium contrast CMR. *J Cardiovasc Magn Reson* 2012;14:88.

26. White SK, Sado DM, Fontana M, et al. T1 mapping for myocardial extracellular volume measurement by CMR: bolus only versus primed infusion technique. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:955–62.
27. Miller CA, Naish JH, Bishop P, et al. Comprehensive validation of cardiovascular magnetic resonance techniques for the assessment of myocardial extracellular volume. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013;6:373–83.
28. Iles LM, Ellims AH, Llewellyn H, et al. Histological validation of cardiac magnetic resonance analysis of regional and diffuse interstitial myocardial fibrosis. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2015;16:14–22.
29. Aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, et al. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;16:210–6.s.
30. Kammerlander AA, Marzluf BA1, Zotter-Tufaro C, Aschauer S, Duca F, Bachmann A, Knechtelsdorfer K, Wiesinger M, Pfaffenberger S, Greiser A, Lang IM, Bonderman D1, Mascherbauer J. T1 Mapping by CMR Imaging: From Histological Validation to Clinical Implication. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2016 Jan;9(1):14-23. doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.002. Epub 2015 Dec 9
31. Pica S, Sado DM, Maestrini V, et al. Reproducibility of native myocardial T1 mapping in the assessment of Fabry disease and its role in early detection of cardiac involvement by cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:99.
32. Karamitsos TD, Piechnik SK, Banypersad SM, et al. Noncontrast T1 mapping for the diagnosis of cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6: 488–97.
33. Flett AS, Hayward MP, Ashworth MT, Hansen MS, Taylor AM, Elliott PM, McGregor C, Moon JC. Equilibrium contrast cardiovascular magnetic resonance for the measurement of diffuse myocardial fibrosis: preliminary validation in humans. *Circulation*. 2010 Jul 13;122(2):138-44.
34. Schelbert EB, Testa SM, Meier CG, Ceyrolles WJ, Levenson JE, Blair AJ, Kellman P, Jones BL, Ludwig DR, Schwartzman D, Shroff SG, Wong TC: Myocardial extravascular extracellular volume fraction measurement by gadolinium cardiovascular magnetic resonance in humans: slow infusion versus bolus. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2011;13:16.
35. Aus dem Siepen F, Buss SJ, Messroghli D, Andre F, Lossnitzer D, Seitz S1, Keller M, Schnabel PA, Giannitsis E, Korosoglou G, Katus HA1, Steen H. T1 mapping in dilated cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance: quantification of diffuse myocardial fibrosis and comparison with endomyocardial biopsy. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015 Feb;16(2):210-6
36. Sado DM, Flett AS, Banypersad SM, et al. Cardiovascular magnetic resonance measurement of myocardial extracellular volume in health and disease. *Heart* 2012;98:1436–41.
37. Wong TC, Piehler K, Meier CG, Testa SM, Klock AM, Aneizi AA, Shakesprere J, Kellman P, Shroff SG, Schwartzman DS, Mulukutla SR, Simon MA, Schelbert EB. Association between extracellular matrix expansion quantified by cardiovascular magnetic resonance and short-term mortality. *Circulation*. 2012 Sep 4;126(10):1206-16.
38. Mascherbauer J, Marzluf BA, Tufaro C, Pfaffenberger S, Graf A, Wexberg P, Panzenböck A, Jakowitsch J, Bangert C, Laimer D, Schreiber C, Karakus G, Hülsmann M, Pacher R, Lang IM, Maurer G, Bonderman D. Cardiac magnetic resonance postcontrast T1 time is associated with outcome in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6(6):1056-65.
39. Giri S, Chung YC, Merchant A, Mihai G, Rajagopalan S, Raman SV, Simonetti OP. T2 quantification for improved detection of myocardial edema. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2009 Dec 30;11:56.
40. Messroghli DR, Walters K, Plein S, Sparrow P, Friedrich MG, Ridgway JP, Sivananthan MU. Myocardial T1 mapping: Application to patients with acute and chronic myocardial infarction. *Magn Reson Med*. 2007;58:34–40.
41. de Meester de Ravenstein C, Bouzin C, Lazam S, Boulif J, Amzulescu M, Melchior J, Pasquet A, Vancraeynest D, Pouleur A-C, Vanoverschelde J-LJ, Gerber BL. Histological Validation of measurement of diffuse interstitial myocardial fibrosis by myocardial extravascular volume

- fraction from Modified Look-Locker imaging (MOLLI) T1 mapping at 3 T. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2015;17:1268.
42. Lee S-P, Lee W, Lee JM, Park E-A, Kim H-K, Kim Y-J, Sohn D-W. Assessment of Diffuse Myocardial Fibrosis by Using MR Imaging in Asymptomatic Patients with Aortic Stenosis. *Radiology*. 2015;274:359–369
 43. Bohnen S, Radunski UK, Lund GK, Kandolf R, Stehning C, Schnackenburg B, Adam G, Blankenberg S, Muellerleile K. Performance of T1 and T2 mapping cardiovascular magnetic resonance to detect active myocarditis in patients with recent-onset heart failure. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Jun;8(6).
 44. Fernandez-Jimenez R, Sanchez-Gonzalez J, Aguero J, Del Trigo M, Galan-Arriola C, Fuster V, et al. Fast T2 gradient-spin-echo (T2-GraSE) mapping for myocardial edema quantification: first in vivo validation in a porcine model of ischemia/reperfusion. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2015;17:92.
 45. Schulz-Menger J, Bluemke DA, Bremerich J, et al. Standardized image interpretation and post processing in cardiovascular magnetic resonance: Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) Board of Trustees Task Force on Standardized Post Processing. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2013;15(1):35. Doi: 10.1186/1532-429X-15-35.
 46. Child N, Yap ML, Dabir D, et al. T1 values by conservative septal postprocessing approach are superior in relating to the interstitial myocardial fibrosis: findings from patients with severe aortic stenosis. *JCMR* 2015;1:1-2 (abstract).
 47. Hinojar R, Foote L, Cummins C, Higgins DM, Nagel E, Puntmann V Standardised postprocessing of native T2 in detection and discrimination of myocarditis - comparison with native T1 mapping. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance* 2016;18(1):1. Doi: 10.1186/1532-429X-18-S1-O14
 48. Hor KN, Gottliebson WM, Carson C, et al. Comparison of Magnetic Resonance Feature Tracking for Strain Calculation With Harmonic Phase Imaging Analysis. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2010;3(2):144–51. Doi: 10.1016/j.jcmg.2009.11.006
 49. Piechnik SK, Ferreira VM, Dall'Armellina E, Cochlin LE, Greiser A, Neubauer S, Robson MD. Shortened Modified Look-Locker Inversion recovery (ShMOLLI) for clinical myocardial T1-mapping at 1.5 and 3 T within a 9 heartbeat breathhold. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*. 2010;12:69.
 50. Messroghli DR, Plein S, Higgins DM, Walters K, Jones TR, Ridgway JP, Sivananthan MU. Human Myocardium: Single-Breath-hold MR T1 Mapping with High Spatial Resolution—Reproducibility Study 1. *Radiology*. 2006;238:1004–1012.
 51. Cooper LT. Myocarditis. *N Engl J Med* 2009; 360:1526-1538
 52. Grogan M, Redfield MM, Bailey KR et al. Long-term outcome of patients with biopsy-proved myocarditis: comparison with idiopathic dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26:80–84.
 53. Caforio AL, Pankuweit S, Arbustini E et al. European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J*. 2013;34:2636-48.
 54. Grün S, Schumm J, Greulich S et al. Long-term follow-up of biopsy-proven viral myocarditis: predictors of mortality and incomplete recovery. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59:1604-1615.
 55. Feldman AM. *N Engl J Med*. 2000;343: 1388 –1398. Copyright Massachusetts Medical Society.
 56. Friedrich MG, Sechtem U, Schulz-Menger J et al. Cardiovascular magnetic resonance in myocarditis: A JACC White Paper. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1475-1487.
 57. Abdel-Aty H, Boyé P, Zagrosek A et al. Diagnostic performance of cardiovascular magnetic resonance in patients with suspected acute myocarditis: comparison of different approaches. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:1815-1822.

58. Gutberlet M, Spors B, Thoma T et al. Suspected chronic myocarditis at cardiac MR: diagnostic accuracy and association with immunohistologically detected inflammation and viral persistence. *Radiology*. 2008;246:401-409.
59. Chu GW, Flewitt J, Mikami Y, Vermes E, Friedrich M. Assessment of acute myocarditis by cardiovascular MR: diagnostic performance of shortened protocols. *Int J Cardiovasc Imaging* 2013;29:1077-83.
60. Zagrosek A, Abdel-Aty H, Boyé P et al. Cardiac magnetic resonance monitors reversible and irreversible myocardial injury in myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2009;2:131-138.
61. Puntmann VO, Taylor PC, Barr A, Schnackenburg B, Jahnke C, Paetsch I. Towards understanding the phenotypes of myocardial involvement in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: a magnetic resonance imaging study. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49:528-535.
62. Lurz P, Eitel I, Adam J et al. Diagnostic performance of CMR imaging compared with EMB in patients with suspected myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2012;5:513-524.
63. Francone M, Chimenti C, Galea N et al. CMR Sensitivity Varies With Clinical Presentation and Extent of Cell Necrosis in Biopsy-Proven Acute Myocarditis. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2014;7:254-263.
64. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E et al. Non-contrast T1-mapping detects acute myocardial edema with high diagnostic accuracy: a comparison to T2-weighted cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:42.
65. Ferreira VM, Piechnik SK, Dall'Armellina E et al. T(1) mapping for the diagnosis of acute myocarditis using CMR: comparison to T2-weighted and late gadolinium enhanced imaging. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013;6:1048-1058.
66. Steg PG, James SK, Atar D et al. Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-2619.
67. Assomull RG, Lyne JC, Keenan N et al. The role of cardiovascular magnetic resonance in patients presenting with chest pain, raised troponin, and unobstructed coronary arteries. *Eur Heart J* 2007;28:1242-1249.
68. Baccouche H, Mahrholdt H, Meinhardt G et al. Diagnostic synergy of non-invasive cardiovascular magnetic resonance and invasive endomyocardial biopsy in troponin positive patients without coronary artery disease. *Eur Heart J* 2009;30:2869-2879.
69. Van Leuven SI, Franssen R, Kastelein JJ, Levi M, Stoes ES, TakPP. Systemic inflammation as a risk factor for atherothrombosis. *Rheumatology* 2008;47:3-7.
70. Puntmann VO, Taylor PC, Mayr M. Coupling vascular and myocardial inflammatory injury into a common phenotype of cardiovascular dysfunction: systemic inflammation and aging - a mini-review. *Gerontology*. 2011;57(4):295-303
71. Puntmann VO, Bigalke B, Nagel E. Characterization of the inflammatory phenotype in atherosclerosis may contribute to the development of new therapeutic and preventative interventions. *Trends Cardiovasc Med*. 2010 Jul;20(5):176-81.
72. Gonzalez A, Maradit Kremers H, Crowson CS, et al. Do cardiovascular risk factors confer the same risk for cardiovascular outcomes in rheumatoid arthritis patients as in non-rheumatoid arthritis patients? *Ann Rheum Dis*. 2008;67(1):64-69.
73. Doria A, Iaccarino L, Sarzi-Puttini P, Atzeni F, Turriel M, Petri M. Cardiac involvement in systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 2005;14:683-686.
74. Abdel-Aty H, Siegle N, Natusch A, Gromnica-Ihle E, Wassmuth R, Dietz R, Schulz-Menger J. Myocardial tissue characterization in systemic lupus erythematosus: value of a comprehensive cardiovascular magnetic resonance approach. *Lupus*. 2008;17:561-567.
75. Appenzeller S, Pineau C, Clarke A. Acute lupus myocarditis: Clinical features and outcome. *Lupus* 2011;20(9):981-8. Doi: 10.1177/0961203310395800.
76. Zawadowski G, Klarich K, Moder K, Edwards W, Cooper L. A contemporary case series of lupus myocarditis. *Lupus* 2012;21(13):1378-84. Doi: 10.1177/0961203312456752.

77. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, et al. Age-specific Incidence Rates of Myocardial Infarction and Angina in Women with Systemic Lupus Erythematosus: Comparison with the Framingham Study. *American Journal of Epidemiology* 1997;145(5):408–15. Doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009122.
78. Bengtsson C, Ohman ML, Nived O, Dahlqvist SR Cardiovascular event in systemic lupus erythematosus in northern Sweden: Incidence and predictors in a 7-year follow-up study. *Lupus* 2012;21(4):452–9. Doi: 10.1177/0961203311425524.
79. Mavrogeni S, Karabela G, Stavropoulos E, et al. Heart failure imaging patterns in systemic lupus erythematosus. Evaluation using cardiovascular magnetic resonance. *Int J Cardiol* 2014;176(2):559–61. Doi: 10.1016/j.ijcard.2014.07.016
80. Palmieri V, Migliaresi P, Orefice M, et al. High prevalence of subclinical cardiovascular abnormalities in patients with systemic lupus erythematosus in spite of a very low clinical damage index. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases* 2009;19(4):234–40. Doi: 10.1016/j.numecd.2008.09.009.
81. Knockaert DC Cardiac involvement in systemic inflammatory diseases. *European Heart Journal* 2007;28(15):1797–804. Doi: 10.1093/eurheartj/ehm193.
82. Varma N, Hinojar R, D'Cruz D, et al. Coronary Vessel Wall Contrast Enhancement Imaging as a Potential Direct Marker of Coronary Involvement. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2014;7(8):762–70. Doi: 10.1016/j.jcmg.2014.03.012
83. Hochberg MC Updating the American College of Rheumatology revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1997;40(9):1725. Doi: 10.1002/1529-0131(199709)40:9<1725::AID-ART29>3.0.CO;2-Y
84. Mavrogeni S, Bratis K, Markussis V, et al. The diagnostic role of cardiac magnetic resonance imaging in detecting myocardial inflammation in systemic lupus erythematosus. Differentiation from viral myocarditis. *Lupus* 2012;22(1):34–43. Doi: 10.1177/0961203312462265
85. O'Neill SG, Woldman S, Bailliard F, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in patients with systemic lupus erythematosus. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2009;68(9):1478–81. Doi: 10.1136/ard.2008.098053
86. Been M, Thomson BJ, Smith MA, et al. Myocardial involvement in systemic lupus erythematosus detected by magnetic resonance imaging. *European Heart Journal* 1988;9(11):1250–6
87. D'Cruz DP, Hughes GRV The treatment of lupus nephritis. *Bmj* 2005;330(7488):377–8. Doi: 10.1136/bmj.330.7488.377.
88. Authors/Task Force members, Perk J, De Backer G, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) * Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *European Heart Journal* 2012;33(13):1635–701. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
89. Claus P, Omar AMS, Pedrizzetti G, Sengupta PP, Nagel E Tissue Tracking Technology for Assessing Cardiac Mechanics. *JACC: Cardiovascular Imaging* 2015;8(12):1444–60. Doi: 10.1016/j.jcmg.2015.11.001
90. Iannuzzi MC, Rybicki BA, Teirstein AS. Sarcoidosis. *The New England journal of medicine* 2007;357:2153–65.
91. Roberts WC, McAllister HA, Jr., Ferrans VJ. Sarcoidosis of the heart. A clinicopathologic study of 35 necropsy patients (group 1) and review of 78 previously described necropsy patients (group 11). *The American journal of medicine* 1977;63:86–108
92. Yazaki Y, Isobe M, Hiroe M et al. Prognostic determinants of long-term survival in Japanese patients with cardiac sarcoidosis treated with prednisone. *The American journal of cardiology* 2001;88:1006–10.
93. Greulich S, Deluigi CC, Gloekler S et al. CMR imaging predicts death and other adverse events in suspected cardiac sarcoidosis. *JACC Cardiovascular imaging* 2013;6:501–11.
94. Schulz-Menger J, Wassmuth R, Abdel-Aty H et al. Patterns of myocardial inflammation and scarring in sarcoidosis as assessed by cardiovascular magnetic resonance. *Heart* 2006;92:399–400.
95. Perry A, Vuitch F. Causes of death in patients with sarcoidosis. A morphologic study of 38 autopsies with clinicopathologic correlations. *Archives of pathology & laboratory medicine* 1995;119:167–72
96. Sekhri V, Sanal S, Delorenzo LJ, Aronow WS, Maguire GP. Cardiac sarcoidosis: a

- comprehensive review. *Archives of medical science* : AMS 2011;7:546-54
97. Patel MR, Cawley PJ, Heitner JF, et al. Detection of Myocardial Damage in Patients With Sarcoidosis. *Circulation*. 2009;120:1969–1977.
 98. Birnie DH, Sauer WH, Bogun F et al. HRS expert consensus statement on the diagnosis and management of arrhythmias associated with cardiac sarcoidosis. *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society* 2014;11:1305-23
 99. Vignaux O. Cardiac sarcoidosis: spectrum of MRI features. *AJR American journal of roentgenology* 2005;184:249-54.
 100. Shafee MA, Fukuda K, Wakayama Y et al. Delayed enhancement on cardiac magnetic resonance imaging is a poor prognostic factor in patients with cardiac sarcoidosis. *Journal of cardiology* 2012;60:448-53.
 101. Puntmann VO, Nagel E. T1 and T2 Mapping in Nonischemic Cardiomyopathies and Agreement With Endomyocardial Biopsy. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:1923–1924.
 102. Birnie DH, Nery PB, Ha AC, Beanlands RSB. Cardiac Sarcoidosis. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016;68:411–421
 103. Authors/Task Force members. Elliott PM, Anastakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, Charron P, Hagege AA, Lafont A, Limongelli G, Mahrholdt H, McKenna WJ, Mogensen J, Nihoyannopoulos P, Nistri S, Pieper PG, Pieske B, Rapezzi C, Rutten FH, Tillmanns C, Watkins H; Authors/Task Force members. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: The Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2014; 35:2733-79.
 104. Moravsky G, Ofek E, Rakowski H, Butany J, Williams L, Ralph-Edwards A, Wintersperger BJ, Crean A. Myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy: accurate reflection of histopathological findings by CMR. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2013; 6:587-96.
 105. Wigle ED, Silver MD. Myocardial fiber disarray and ventricular septal hypertrophy in asymmetrical hypertrophy of the heart. *Circulation*. 1978; 58:398-402.
 106. Varnava AM1, Elliott PM, Sharma S, McKenna WJ, Davies MJ. Hypertrophic cardiomyopathy: the interrelation of disarray, fibrosis, and small vessel disease. *Heart*. 2000; 84:476-82/
 107. Ho CY, López B, Coelho-Filho OR, Lakdawala NK, Cirino AL, Jarolim P, Kwong R, González A, Colan SD, Seidman JG, Díez J, Seidman CE. Myocardial fibrosis as an early manifestation of hypertrophic cardiomyopathy. *N Engl J Med*. 2010;363:552-63.
 108. Ho CY, Abbasi SA, Neilan TG, Shah RV, Chen Y, Heydari B, Cirino AL, Lakdawala NK, Orav EJ, González A, López B, Díez J, Jerosch-Herold M, Kwong RY. T1 measurements identify extracellular volume expansion in hypertrophic cardiomyopathy sarcomere mutation carriers with and without left ventricular hypertrophy. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2013;6:415-22
 109. Hinojar R, Fernández-Golfín C, MD; Gonzalez Gómez A, Rincón, LM, Plaza Martin. M, Casas E, García, A, Fernandez-Mendez, MA, Esteban, A, Jimenez Nacher, JJ, Zamorano, JL. Prognostic implications of global myocardial mechanics in hypertrophic cardiomyopathy by Cardiovascular Magnetic Resonance feature tracking. Relations to left ventricular hypertrophy and fibrosis. *International Journal of Cardiology*. Accepted July 2017
 110. Puntmann VO, Jahnke C, Gebker R, Schnackenburg B, Fox KF, Fleck E, Paetsch I. Usefulness of magnetic resonance imaging to distinguish hypertensive and hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol*. 2010; 106:1016–22.
 111. Lorell BH, Carabello BA. Left Ventricular Hypertrophy Pathogenesis, Detection and Prognosis. *Circulation*. 2000;102:470-9
 112. Rossi MA, Carillo SV. Cardiac Hypertrophy due to pressure and volume overload; distinctly different biological phenomena? *Int J Cardiol*. 1991;31:133-41.
 113. Dorn GW. The fuzzy logic of physiological cardiac hypertrophy. *Hypertension*. 2007;49:962-70.
 114. Maceira AM, Mohiaddin RH. Cardiovascular magnetic resonance in systemic hypertension. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2012;14:28.
 115. Ellims AH, Iles LM, Ling LH, Chong B, Macciocca I, Slavin GS, Hare JL, Kaye DM, Marasco SF, McLean CA, James PA, du Sart D, Taylor AJ. A comprehensive evaluation of myocardial fibrosis in hypertrophic cardiomyopathy with cardiac magnetic resonance imaging: linking genotype with fibrotic phenotype. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15:1108-16.
 116. Mancica G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Böhm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobbee DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F, Redon J, Dominiczak A, Narkiewicz K, Nilsson PM, Burnier

- M, Viigimaa M, Ambrosioni E, Caulfield M, Coca A, Olsen MH, Schmieder RE, Tsioufis C, van de Borne P, Zamorano JL, Achenbach S, Baumgartner H, Bax JJ, Bueno H, Dean V, Deaton C, Erol C, Fagard R, Ferrari R, Hasdai D, Hoes AW, Kirchhof P, Knuuti J, Kolh P, Lancellotti P, Linhart A, Nihoyannopoulos P, Piepoli MF, Ponikowski P, Sirnes PA, Tamargo JL, Tendera M, Torbicki A, Wijns W, Windecker S, Clement DL, Coca A, Gillebert TC, Tendera M, Rosei EA, Ambrosioni E, Anker SD, Bauersachs J, Hitij JB, Caulfield M, De Buyzere M, De Geest S, Derumeaux GA, Erdine S, Farsang C, Funck-Brentano C, Gerc V, Germano G, Gielen S, Haller H, Hoes AW, Jordan J, Kahan T, Komajda M, Lovic D, Mahrholdt H, Olsen MH, Ostergren J, Parati G, Perk J, Polonia J, Popescu BA, Reiner Z, Rydén L, Sirenko Y, Stanton A, Struijker-Boudier H, Tsioufis C, van de Borne P, Vlachopoulos C, Volpe M, Wood DA. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2013;34:2159-219
117. Kuruvilla S, Janardhanan R, Antkowiak P, Keeley EC, Adenaw N, Brooks J, Epstein FH, Kramer CM, Salerno M. Increased Extracellular Volume and Altered Mechanics Are Associated With LVH in Hypertensive Heart Disease, Not Hypertension Alone. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015;8:172-80
 118. Mitchell GF, Parise H, Benjamin EJ, Larson MG, Keyes MJ, Vita JA, Vasan RS, Levy D. Changes in arterial stiffness and wave reflection with advancing age in healthy men and women: the Framingham Heart Study. *Hypertension*. 2004;43:1239-1245.
 119. Redheuil A, Yu WC, Mousseaux E, Harouni AA, Kachenoura N, Wu CO, Bluemke D, Lima JA. Age-related changes in aortic arch geometry: relationship with proximal aortic function and left ventricular mass and remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58:1262-1270
 120. Chirinos JA, Kips JG, Jacobs DR Jr, Brumback L, Duprez DA, Kronmal R, Bluemke DA, Townsend RR, Vermeersch S, Segers P. Arterial wave reflections and incident cardiovascular events and heart failure: MESA (Multiethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2012;60:2170-2177.
 121. Karras A, Haymann JP, Bozec E, Metzger M, Jacquot C, Maruani G, Houillier P, Froissart M, Stengel B, Guardiola P, Laurent S, Boutouyrie P, Briet M; Nephro Test Study Group. Large artery stiffening and remodeling are independently associated with all-cause mortality and cardiovascular events in chronic kidney disease. *Hypertension*. 2012;60:1451-1457.
 122. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1318-1327. *Am Heart J*. 2006;152:93.e1-93.e6
 123. Bonapace S, Rossi A, Ciccoira M, Golia G, Zanolla L, Franceschini L, Conte L, Marino P, Zardini P, Vassanelli C. Aortic stiffness correlates with an increased extracellular matrix turnover in patients with dilated cardiomyopathy. *Am Heart J*. 2006;152:93.e1-93.e6.
 124. Mohammed SF, Borlaug BA, Roger VL, Mirzoyev SA, Rodeheffer RJ, Chirinos JA, Redfield MM. Comorbidity and ventricular and vascular structure and function in heart failure with preserved ejection fraction: a community-based study. *Circ Heart Fail*. 2012;5:710-719.
 125. Weber KT, Sun Y, Bhattacharya SK, Ahokas RA, Gerling IC. Myofibroblast-mediated mechanisms of pathological remodeling of the heart. *Nat Rev Cardiol*. 2013;10:15-26.
 126. Abonnenc M, Nabeebaccus AA, Mayr U, et al. Extracellular matrix secretion by cardiac fibroblasts: role of microRNA-29b and microRNA-30c. *Circ Res*. 2013;113:1138-1147.
 127. Hutchinson KR, Lord CK, West TA, Stewart JA Jr. Cardiac fibroblast-dependent extracellular matrix accumulation is associated with diastolic stiffness in type 2 diabetes. *PLoS One*. 2013;8:e72080.
 128. Pastor A, Voigt T, Schaeffter T, Nagel E, Puntmann V. Usefulness of cardiac magnetic resonance in early assessment of cardiomyopathies: myocardial fibrosis is a common denominator. *Curr Cardiovasc Imaging Rep*. 2012;5:77-82.
 129. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, Bugiardini R, Crea F, Cuisset T, Di Mario C, Ferreira JR, Gersh BJ, Gitt AK, Hulot JS, Marx N, et al; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34:2949-3003.
 130. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:1810-1852.
 131. Grotenhuis HB, Westenbergh JJ, Steendijk P, van der Geest RJ, Ottenkamp J, Bax JJ, Jukema JW,

- de Roos A. Validation and reproducibility of aortic pulse wave velocity as assessed with velocity-encoded MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009;30:521–526
132. Westenberg JJ, de Roos A, Grotenhuis HB, Steendijk P, Hendriksen D, van den Boogaard PJ, van der Geest RJ, Bax JJ, Jukema JW, Reiber JH. Improved aortic pulse wave velocity assessment from multislice twodirectional in-plane velocity-encoded magnetic resonance imaging. *J Magn Reson Imaging*. 2010;32:1086–1094.
 133. Rogers WJ, Hu YL, Coast D, Vido DA, Kramer CM, Pyeritz RE, Reichek N. Age-associated changes in regional aortic pulse wave velocity. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:1123–1129.
 134. Vaitkevicius PV, Fleg JL, Engel JH, O'Connor FC, Wright JG, Lakatta LE, Yin FC, Lakatta EG. Effects of age and aerobic capacity on arterial stiffness in healthy adults. *Circulation*. 1993;88(4 Pt 1):1456–1462.
 135. Redheuil A, Yu WC, Wu CO, Mousseaux E, de Cesare A, Yan R, Kachenoura N, Bluemke D, Lima JA. Reduced ascending aortic strain and distensibility: earliest manifestations of vascular aging in humans. *Hypertension*. 2010;55:319–326
 136. Liu CY, Liu YC, Wu C, Armstrong A, Volpe GJ, van der Geest RJ, Liu Y, Hundley WG, Gomes AS, Liu S, Nacif M, Bluemke DA, Lima JA. Evaluation of age-related interstitial myocardial fibrosis with cardiac magnetic resonance contrast-enhanced T1 mapping: MESA (Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis). *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:1280–1287.
 137. Piechnik SK, Ferreira VM, Lewandowski AJ, et al. Normal variation of magnetic resonance T1 relaxation times in the human population at 1.5 T using ShMOLLI. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013;15:13.
 138. Ugander M, Oki AJ, Hsu LY, Kellman P, Greiser A, Aletras AH, Sibley CT, Chen MY, Bandettini WP, Arai AE. Extracellular volume imaging by magnetic resonance imaging provides insights into overt and sub-clinical myocardial pathology. *Eur Heart J*. 2012;33:1268–1278.
 139. World Health Organization. International Classification of Diseases (ICD). Available at: <http://www.who.int/classifications/icd/en>.
 140. Fuster V, Gersh BJ, Giuliani ER, Tajik AJ, Brandenburg RO, Frye RL. The natural history of idiopathic dilated cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 1981; 47: 525-531.
 141. Gulati A, Jabbour A, Ismail TF, et al. Association of fibrosis with mortality and sudden cardiac death in patients with nonischemic dilated cardiomyopathy. *JAMA* 2013;309:896–908.
 142. Neilan TG, Coelho-Filho OR, Danik SB, et al. CMR quantification of myocardial scar provides additive prognostic information in nonischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol Img* 2013;6:944–54.
 143. Pocock SJ, Ariti CA, McMurray JJ, et al., Meta-Analysis Global Group in Chronic Heart Failure. Predicting survival in heart failure: a risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *EurHeart J* 2013;34:1404–13.
 144. Hicks KA, Tchong JE, Bozkurt B, et al. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiac Endpoint Events in Clinical Trials: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards (Writing Committee to Develop Cardiac Endpoints Data Standards). *J Am Coll Cardiol* 2015;66:403–69.
 145. National Institute for Health and Care Excellence. Implantable Cardioverter Defibrillators and Cardiac Resynchronization Therapy for Arrhythmias and Heart Failure. NICE Technology Appraisal Guidelines. June 2014. Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta314>. Accessed August 3, 2015.
 146. Kellman P, Arai AE, Xue H. T1 and extracellular volume mapping in the heart: estimation of error maps and the influence of noise on precision. *J Cardiovasc Magn Reson* 2013;15:56.

COMPENDIO DE PUBLICACIONES

1. **Hinojar R**, Foote L, Arroyo Ucar E, Jackson T, Jabbour A, Yu CY, McCrohon J, Higgins DM, Carr-White G, Mayr M, Nagel E, Puntmann VO. Native T1 in discrimination of acute and convalescent stage of in patients with clinical diagnosis of myocarditis: a proposed new diagnostic algorithm using cardiovascular magnetic resonance. *JACC Cardiovasc Imaging*. 2015 Jan;8(1):37-46.
2. **Hinojar R**, Nagel E, Puntmann VO. T1 mapping in myocarditis - headway to a new era for cardiovascular magnetic resonance. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2015;13(8):871-4.
3. **Hinojar R**, Nagel E, Puntmann VO. Advances in Cardiovascular MRI using Quantitative Tissue Characterisation Techniques: Focus on Myocarditis. *European Cardiology review - Volume 11 Issue 1 Summer 2016*
4. **Hinojar R**, Foote L, Sangle S, Marber M, Mayr M, Carr-White G, D'Cruz D, Nagel E, Puntmann VO Native T1 and T2 mapping by CMR in lupus myocarditis: Disease recognition and response to treatment.. *Int J Cardiol*. 2016 Nov 1;222:717-26.
5. Puntmann VO, Isted A, **Hinojar R**, Foote L, Carr-White G, Nagel E. T1 and T2 mapping in recognition of early cardiac involvement in systemic sarcoidosis T1 and T2 Mapping in Recognition of Early Cardiac Involvement in Systemic Sarcoidosis. *Radiology*. 2017 Apr 27:162732
6. **Hinojar R**, Varma N, Child N, Goodman B, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Doltra A, Kelle S, Khan S, Rogers T, Arroyo Ucar E, Cummins C, Carr-White G, Nagel E, Puntmann VO. T1 Mapping in Discrimination of Hypertrophic Phenotypes: Hypertensive Heart Disease and Hypertrophic Cardiomyopathy: Findings From the International T1 Multicenter Cardiovascular Magnetic Resonance Study. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2015 Dec;8(12).
7. Puntmann VO, Arroyo Ucar E, **Hinojar Baydes R**, Ngah NB, Kuo YS, Dabir D, Macmillan A, Cummins C, Higgins DM, Gaddum N, Chowienczyk P, Plein S, Carr-White G, Nagel E. Aortic stiffness and interstitial myocardial fibrosis by

native T1 are independently associated with left ventricular remodeling in patients with dilated cardiomyopathy. *Hypertension*. 2014 Oct;64(4):762-8.

8. Puntmann VO, Carr-White G, Jabbour A, Yu CY, Gebker R, Kelle S, **Hinojar R**, Doltra A, Varma N, Child N, Rogers T, Suna G, Arroyo Ucar E, Goodman B, Khan S, Dabir D, Herrmann E, Zeiher AM, Nagel E; International T1 Multicentre CMR Outcome Study. T1-Mapping and Outcome in Nonischemic Cardiomyopathy: All-Cause Mortality and Heart Failure.. *JACC Cardiovasc Imaging*

APÉNDICES

A. COMUNICACIONES A CONGRESOS INTERNACIONALES RELACIONADOS CON ESTE TRABAJO

1. **Hinojar, Rocio** ; Foote, Lucy ; Cummins, Ciara ; Higgins, David M. ; Nagel, Eike ; Puntmann, Valentina. Standardised postprocessing of native T2 in detection and discrimination of myocarditis - comparison with native T1 mapping. Society for Cardiovascular Magnetic Resonance (SCMR) 2016, Los Angeles, EEUU.
2. **Rocio Hinojar Baydes MD**; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Lucy Foote, BSc; Darius Dabir, MD; Islam Mahmoud¹, MD; Thomas Jackson¹, MBBS, BSc; Tobias Schaeffter, PhD; David Higgins³, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Native T1 values in discrimination between acute and chronic myocarditis. European Society of Cardiology (ESC) 2014, Barcelona, España.
3. **Rocio Hinojar, MD**; Lucy Foote, BSc; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Bernhard Schnackenburg, PhD; David Higgins, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Myocardial T2 mapping for improved detection of inflammatory myocardial involvement in acute and chronic myocarditis. ESC 2014. Barcelona, España.
4. **Rocio Hinojar, MD**; Lucy Foote, BSc; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Ning Binti Ngah, MD, MRes; Nancy Kuo, MD, MRes; David D’Cruz, MD; Bernhard Schnackenburg, PhD; David Higgins, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Native T1 and T2 values by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in patients with systemic inflammatory conditions. ESC 2014. Barcelona, España.
5. **Rocio Hinojar, MD**; Ben Goodman, BSc; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. T1 mapping in discrimination between hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy. ESC 2014. Barcelona, España.
6. **Rocio Hinojar, MD**, Ben Goodman BSc , Darius Dabir, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Thomas Jackson, MD; Tobias Scaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann¹, MD, PhD. Native T1 values in discrimination of subclinical profibrotic phenotype in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy. ESC 2014. Barcelona, España.
7. **Rocio Hinojar, MD**; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Ning Binti Ngah, MD, MRes; Nancy Kuo, MD, MRes; David D’Cruz, MD; Nicholas Gaddum, PhD Tobias

- Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Aortic stiffness in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: comparison of acute myocarditis and chronic inflammatory diseases. ESC 2014. Barcelona, España.
8. **Rocio Hinojar Baydes MD, MRes**; Eduardo Arroyo Ucar¹, MD; Lucy Foote¹, BSc; Darius Dabir¹, MD; Islam Mahmoud¹, MD; Thomas Jackson¹, MBBS, BSc; Tobias Schaeffter², PhD; David Higgins³, PhD; Eike Nagel¹, MD, PhD; Valentina O. Puntmann^{1*}, MD, PhD. Native T1 values in discrimination between in acute and chronic myocarditis. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 9. **Rocio Hinojar, MD**; Lucy Foote, BSc; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Bernhard Schnackenburg, PhD; David Higgins, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Myocardial T2 mapping for improved detection of inflammatory myocardial involvement in acute and chronic myocarditis. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 10. **Rocio Hinojar, MD**; Lucy Foote, BSc; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Ning Binti Ngah, MD, Mrs, Nancy Kuo, MD, Mrs; David D’Cruz, MD; Bernhard Schnackenburg, PhD; David Higgins, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Native T1 and T2 values by Cardiovascular Magnetic Resonance Imaging in patients with systemic inflammatory conditions. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 11. **Rocio Hinojar, MD**; Ben Goodman, BSc; Adriana Villa, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. T1 mapping in discrimination between hypertrophic and hypertensive cardiomyopathy. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 12. **Rocio Hinojar, MD**, Ben Goodman BSc Adriana Villa, MD; Darius Dabir, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Thomas Jackson, MD; Tobias Scaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann¹, MD, PhD. Native T1 values in discrimination of subclinical profibrotic phenotype in relatives of patients with hypertrophic cardiomyopathy. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 13. **Rocio Hinojar, MD**; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Ning Binti Ngah, MD, Mrs, Nancy Kuo, MD, Mrs; David D’Cruz, MD; Nicholas Gaddum, PhD Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD, PhD. Aortic stiffness in the presence of self-limiting and sustained systemic inflammation: comparison of acute myocarditis and chronic inflammatory diseases. SCMR 2014, Nueva Orleans. EEUU.
 14. Darius Dabir; Toby Rogers, Eduardo Arroyo Ucar, **Rocio Hinojar**, Rolf Gebker, Benrhard Schnackenburg; Ananth Kidambi, Sven Plein, Andrew Jabbour, Tobias Voigt, Tobias Schaeffter; Eike Nagel; Valentina O. Puntmann. Age-gender normal values of native and post-contrast myocardial T1 relaxation times at 1.5T and 3T using MOLLI: International T1 multicenter prospective study.

(Radiological Society of North America) RSNA 2013, Chicago, EEUU.

15. **Rocio Hinojar**, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Tobias Voigt, PhD; Nicolas Gaddum, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD Comparison of native T1 values in acute and chronic viral myocarditis. Cardiovascular Magnetic Resonance (CMR) conference of the European Association of Cardiovascular Imaging (Euro-CMR) 2013. Florencia, Italia
16. **Rocio Hinojar**, MD; Eduardo Arroyo Ucar, MD; Darius Dabir, MD; Tobias Voigt, PhD; Nicolas Gaddum, PhD; Tobias Schaeffter, PhD; Eike Nagel, MD, PhD; Valentina O. Puntmann, MD. Comparison of native T1 values in systemic inflammatory diseases. Euro-CMR 2013. Florencia, Italia.
17. Darius Dabir; Toby Rogers, Eduardo Arroyo Ucar, **Rocio Hinojar**, Rolf Gebker, Benrhard Schnackenburg; Ananth Kidambi, Sven Plein, Andrew Jabbour, Tobias Voigt, Tobias Schaeffter; Eike Nagel; Valentina O. Puntmann. Age-gender normal values of native and post-contrast myocardial T1 relaxation times at 1.5T and 3T using MOLLI: International T1 multicenter prospective study. EuroCMR 2013. Florencia, Italia

B. COMUNICACIONES A CONGRESOS NACIONALES RELACIONADOS CON ESTE TRABAJO.

1. **Rocío Hinojar Baydes**, Eduardo Arroyo Úcar, Lucy Foote, Thomas Jackson, Eike Nagel y Valentina Puntman. T1 mapping en el diagnóstico de miocarditis aguda y crónica: Nuevo algoritmo diagnóstico basado en resonancia magnética cardiaca. Congreso de las Enfermedades cardiovasculares de la Sociedad Española de Cardiología (SEC 2014), Santiago de Compostela.
2. **Rocío Hinojar Baydes**, Eduardo Arroyo Úcar, Nicholas Gaddum, David D’Cruz, Eike Nagel y Valentina Puntman. Rigidez aórtica en presencia de inflamación aguda y sostenida: Comparación entre miocarditis aguda y enfermedades inflamatorias sistémicas. **SEC 2014**, Santiago de Compostela.
3. **Rocio Hinojar**; Eduardo Arroyo Ucar, Darius Dabir, Tobias Voigt; Nicholas Gaddum, Tobias Schaeffter, Eike Nagel, MD, Valentina O. Puntmann. Comparación de valores de T1 por T1 mapping en pacientes con miocarditis aguda y crónica. Congreso de las Enfermedades cardiovasculares **SEC 2013**. Valencia. Octubre 2013
4. **Rocio Hinojar**; Eduardo Arroyo Ucar, MD; David D’Cruz; Shirin Sangle, Darius Dabir, Tobias Voigt, Nicholas Gaddum, Tobias Schaeffter, Eike Nagel; Valentina O. Puntmann. Valores de T1 nativos a través de T1 mapping en enfermedades inflamatorias sistémicas. Congreso de las Enfermedades cardiovasculares SEC 2013. Valencia. Octubre 2013.
5. **Rocio Hinojar**; Eduardo Arroyo Ucar, Darius Dabir, Tobias Voigt; Nicholas Gaddum, Tobias Schaeffter, Eike Nagel, MD, Valentina O. Puntmann. T2 mapping en el diagnóstico de miocarditis Congreso de las Enfermedades cardiovasculares SEC 2013. Valencia. Octubre 2013.
6. Eduardo Arroyo Ucar, **Rocio Hinojar**, Darius Dabir, Alexandra MacMillan, Nicholas Gaddum, Tobias Schaeffter, Eike Nagel, MD, Valentina O. Puntmann. T1 nativo y rigidez aortica, nuevos marcadores de utilidad clinica en resonancia magnetica cardiaca. Congreso de las Enfermedades cardiovasculares SEC 2013. Valencia. Octubre 2013.

C. LOGROS Y RECONOCIMIENTOS DERIVADOS DE ESTE TRABAJO.

- 2014: beca concedida por la “Society for Cardiovascular Magnetic Resonance” (SCMR) por la contribución con un total de 6 abstracts aceptados sobre el mapeo de T1 y T2 en el congreso en 2014, Nueva Orleans, EEUU.
- 2014: Primer premio a la mejor comunicación del congreso de Enfermedades Cardiovasculares por el trabajo: *T1 mapping en el diagnóstico de miocarditis aguda y crónica: Nuevo algoritmo diagnóstico basado en resonancia magnética cardiaca*. SEC 2014.

